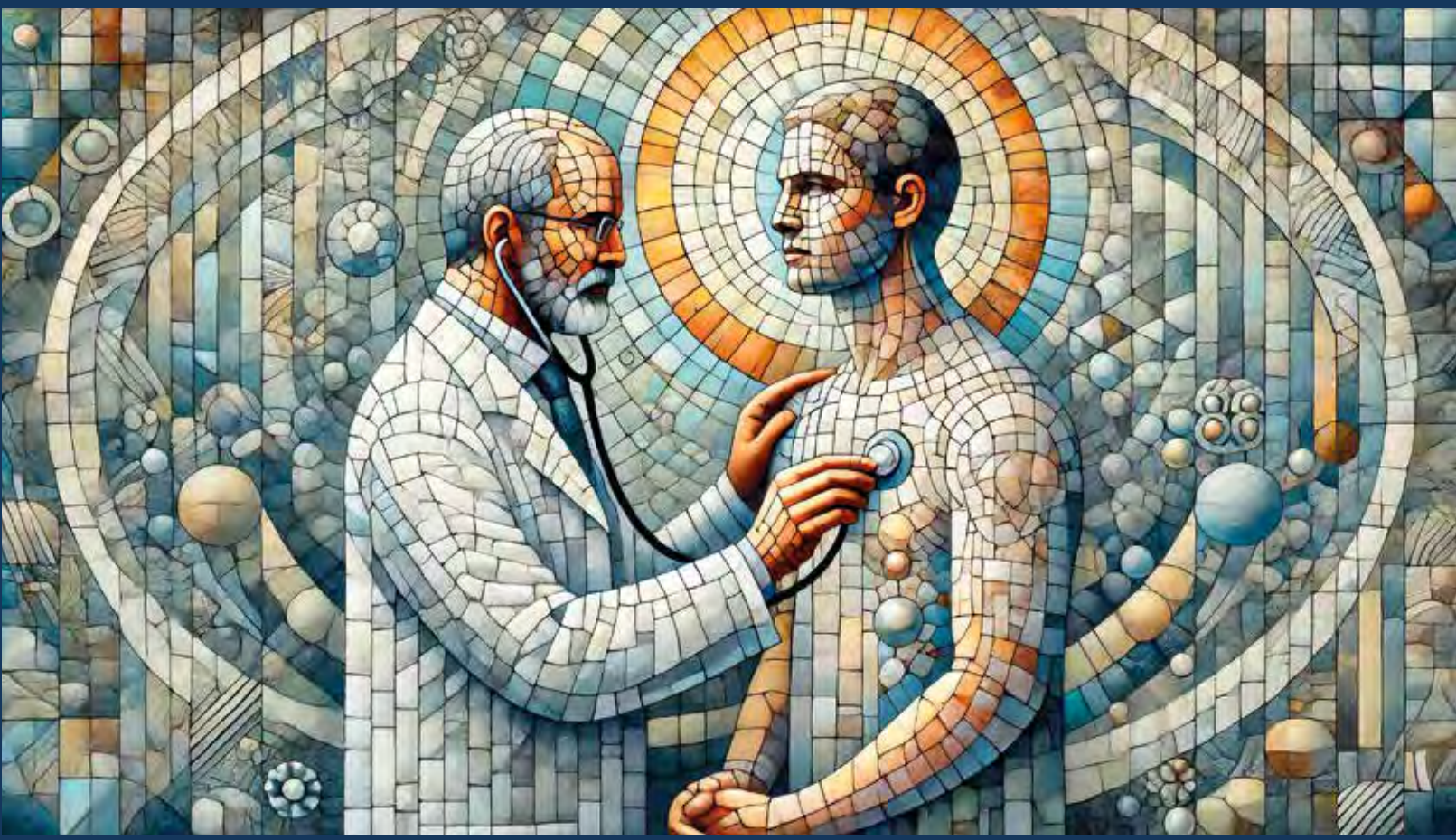
Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова



# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Санкт-Петербург
2025

Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

# ФОНД ЦЕЛЕВОГО КАПИТАЛА

## «Развитие Первого медицинского университета им. академика И. П. Павлова»



## Сделай вклад в будущее Университета!

**Доход от размещения средств расходуется:**

- на поддержку талантливых студентов
- оплату стажировок
- плату за публикации
- развитие кампуса
  и другие программы развития

**Чем больше фонд, тем больший доход он приносит**

**Оплата через систему быстрых платежей**

1. Откройте на смартфоне приложение вашего банка
2. Выберите «Оплата по QR-коду»
3. Отсканируйте QR-код и подтвердите оплату

QR для анонимного пожертвования

QR для неанонимного пожертвования

www.fund.1spbgmu.ru


Создавай будущее вместе с нами!

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И. П. Павлова»

Под редакцией
доктора медицинских наук, профессора Ю.Ш. Халимова,
доктора медицинских наук, профессора В.И. Трофимова

# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Учебник

Рекомендован Методическим советом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова
Минздрава России в качестве учебника для студентов старших курсов медицинских
вузов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия»,
«Медико-профилактическое дело», «Медицинская биофизика»,
«Медицинская биохимия», «Медицинская кибернетика»

**Санкт-Петербург**
**РИЦ ПСПбГМУ**
**2025**

УДК 615 : 371.671
ББК 53.5я7
В60

**Рецензенты:**

Арутюнов Григорий Павлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), заслуженный врач РФ.

Тыренко Вадим Витальевич, д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники факультетской терапии имени С.П. Боткина ВМедА им. С.М. Кирова, заслуженный врач РФ.

**Внутренние болезни**: учебник / под ред. Ю.Ш. Халимова, В.И. Трофимова. — СПб: РИЦ ПСПбГМУ, 2025.. — 896 с.: ил. 194.

**ISBN 978-5-00259-047-6**

Учебник, подготовленный авторским коллективом под руководством профессора Ю.Ш. Халимова и профессора В.И. Трофимова, содержит актуальную информацию об основных терапевтических заболеваниях. В книге представлены современные данные по этиологии, патогенезу, диагностике, клинической картине, лечению и профилактике заболеваний внутренних органов. Материал структурирован по основным разделам: заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, органов пищеварения, почек, крови, эндокринной системы, системные поражения соединительной ткани, болезни суставов и аллергические заболевания.

Учебник написан в соответствии с учебной программой дисциплин «Факультетская терапия, профессиональные болезни» и «Госпитальная терапия, эндокринология» и предназначен для студентов старших курсов медицинских вузов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Медицинская биофизика», «Медицинская биохимия», «Медицинская кибернетика».

---

Учебное издание

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Учебник

Под редакцией
доктора медицинских наук, профессора Ю.Ш. Халимова
доктора медицинских наук, профессора В.И. Трофимова

Подписано в печать 21.05.2025.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 112. Формат 215х297. Тираж 500 экз. Заказ 406

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
Редакционно-издательский центр ПСПбГМУ
при участии издательства ООО «РА «Русский ювелир»»
Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Премиум Пресс
197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д.4

**ISBN 978-5-00259-047-6**

© Коллектив авторов, 2025
© РИЦ ПСПбГМУ, 2025



## Дорогие друзья!

Мы живём в эпоху стремительных изменений и технологических прорывов. Однако, несмотря на все достижения науки, медицина остаётся глубоко гуманитарной профессией. Врач – это не просто специалист, а прежде всего защитник и хранитель человеческой жизни. Ваша будущая профессия требует постоянного саморазвития и совершенствования. Будьте готовы учиться на протяжении всей своей жизни.

Учебник по внутренним болезням, подготовленный ведущими специалистами Университета, содержит самые важные основополагающие сведения о наиболее значимых соматических заболеваниях человека с учётом современных условий. Уверен, что он станет для вас полезным спутником и надёжным проводником в сложном мире клинической медицины. Но не забывайте о том, что знания – это лишь инструмент, истинная ценность которого раскрывается в умении применять их на практике и в стремлении помочь пациентам восстановить свое здоровье.

Надеюсь, что этот учебник станет для вас не только источником информации, но и вдохновит на новые свершения и успехи, откроет перед вами новые горизонты и подчеркнёт важность вашей роли в жизни общества. Сохраняйте любознательность, целеустремлённость и уважение к своей профессии. Помните, что каждая изученная страница и каждое приложенное усилие приближают вас к осознанию того, что значит быть настоящим врачом.

Желаю вам успехов в учёбе, терпения в поисках истины и смелости перед вызовами, которые неизбежно будут возникать на вашем пути. Пусть знания, которые вы получите, станут прочной основой для вашей будущей практики, а опыт и мудрость, переданные вашими наставниками, – путеводной звездой в вашей профессиональной жизни.

С уважением и верой в ваш успех,

**Ректор, академик РАН**
**С.Ф. Багненко**


MEDICINA ARS NOBILISSIMA
1897

## Уважаемые коллеги!

Добро пожаловать в увлекательный и ответственный путь изучения одной из ключевых дисциплин медицины – науки о внутренних болезнях. Учебник, который вы держите в руках, станет вашим проводником в мир клинической медицины, объединяя теоретические знания и практику врача-интерниста. В каждой его главе собран многолетний опыт поколений врачей, по крупицам познававших диагностику и лечение заболеваний внутренних органов.

История медицины показывает, что изучение внутренних болезней стало одним из первых и важнейших направлений клинических исследований, поскольку понимание патологических процессов – это ключ к разгадке множества медицинских тайн. Освоение этой дисциплины требует не только обширных знаний, но и особых качеств: внимания к деталям, терпения, эмпатии и способности видеть целостную картину за отдельными симптомами.

Знания, которые вы приобретёте в рамках этой дисциплины, станут основой вашей клинической практики. Это целостная система, закладывающая профессиональные навыки и формирующая клиническое мышление. Вы научитесь видеть проявления болезней, разбираться в их взаимосвязях, распознавать отклонения от нормы, предвидеть последствия и разрабатывать индивидуальные стратегии лечения.

Современная терапия – это не просто алгоритмы, протоколы и стандарты. Каждый день врач сталкивается с вызовами, когда диагноз приходится устанавливать на основании едва заметных симптомов и неоднозначных признаков. Нередко нужно искать верное решение среди множества противоречивых данных. Такой путь требует не только научного подхода, но и особого склада ума, любви к делу и заботы о пациентах – без этого невозможно стать настоящим врачом.

Ваше обучение происходит на фоне стремительного прогресса, когда новые открытия в медицине и биологии совершаются ежедневно. Появляются принципиально новые методы диагностики, изучаются молекулярные механизмы болезней, разрабатываются эффективные препараты на основе сплава генетики, молекулярной биологии, клеточных технологий и искусственного интеллекта. Уже сейчас методы молекулярной диагностики позволяют с высокой точностью прогнозировать риски развития заболеваний, а врачи в обозримом будущем смогут разрабатывать персонализированные программы лечения, адаптированные к генетическим особенностям каждого пациента. В этой быстро меняющейся среде врачам необходимо постоянно учиться, совершенствовать знания и навыки. И перед вами стоит та же задача: не останавливаться, не бояться трудностей и всегда помнить о том, что мы лечим не болезнь, а прежде всего пациента.

Вы выбрали сложную, но великую профессию, и знания, которые вы приобретёте, позволят вам помогать другим. Внутренняя медицина – основа врачебного искусства, и каждый раз, встречая пациента, вы снова и снова будете убеждаться в её значении. Врачевание – это не только ответственная миссия, но и «симбиоз» искусства и науки. Наконец, это образ жизни, где каждое усилие, каждый день учёбы и практики – вклад в ваше будущее и будущее ваших пациентов. Вы стоите на пороге важного этапа, и, пройдя его, станете частью великой традиции, объединяющей поколения врачей, посвятивших себя служению науке и людям.

В добрый путь!

**профессор Ю. Ш. Халимов**

**профессор В. И. Трофимов**

# Авторский коллектив

**Александрин Виктор Альбертович** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Андреева Ольга Станиславовна** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Баженова Елена Анатольевна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Баранова Елена Ивановна** — директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Баранова Ольга Петровна** — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний лёгких, доцент кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Батагов Сергей Ярославович** — профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Беляева Ольга Дмитриевна** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., доцент.

**Беркович Ольга Александровна** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Бондаренко Сергей Николаевич** — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н.,

**Быстрова Анна Андреевна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Волкова Анна Ральфовна** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Волкова Елена Владимировна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Гембицкая Татьяна Евгеньевна** — руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Гудкова Александра Яковлевна** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., доцент.

**Давыдов Денис Андреевич** — врач-ревматолог кардиологического отделения № 2 клиники НИИРиА НКИЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

**Добронравов Владимир Александрович** — директор НИИ нефрологии, профессор кафедры нефрологии и диализа ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Долинина Любовь Юрьевна — доцент кафедры терапии** госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Дора Светлана Владимировна** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., доцент.

**Дыгун Ольга Дмитриевна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Елизарова Татьяна Евгеньевна** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Жданов Виталий Фёдорович** — профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Жданова Ольга Николаевна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Зинакова Мария Кирилловна** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Иванова Виктория Владимировна** — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н

**Иванова Мария Олеговна** — заведующая гематологическим отделением поликлиники с КДЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Иванова Ольга Анатольевна** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Илькович Михаил Михайлович** — директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний лёгких, заведующий кафедрой пульмонологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Ионин Валерий Александрович** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., доцент.

**Ионова Жанна Игоревна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Калашникова Ольга Борисовна** — врач-гематолог Многопрофильного медицинского центра восстановительного лечения «Здоровье», к.м.н.

**Каронова Татьяна Леонидовна** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., доцент.

**Кацап Анна Александровна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Колесник Ольга Степановна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Корельская Наталья Аркадьевна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Кулагин Александр Дмитриевич** — директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н.

**Кулагин Егор Александрович** — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Куликов Александр Николаевич** — директор НКИЦ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Лабковская Надежда Анатольевна** — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Лалаева Татьяна Михайловна** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., доцент.

**Лебедева Елена Владимировна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Лискер Анна Владимировна** — заведующая эндокринологическим отделением клиники НКЦ эндокринологии НКИЦ, научный сотрудник НКЦ эндокринологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Луговая Анна Владимировна** — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Максимов Максим Владимирович** — доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н.

**Маркова Инна Викторовна** — исполнительный директор НКО «Фонд развития ТКМ», к.м.н.

**Марченко Валерий Николаевич** — профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Мехтиев Сабир Насрединович** — профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Мехтиева Ольга Александровна** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Минеев Валерий Николаевич** — профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Миронова Жанна Александровна** — профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Михайлова Наталья Борисовна** — руководитель отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Мозгунова Валентина Сергеевна** — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

**Моисеев Иван Сергеевич** — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Моисеева Ольга Михайловна** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Монахов Константин Николаевич** — профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Морозова Елена Владиславовна** — руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н.

**Нестерович Ирина Ивановна** — профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., доцент.

**Нёма Михаил Александрович** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Немцов Виктор Игоревич** — профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Нифонтов Евгений Михайлович** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Новикова Любовь Николаевна** — доцент кафедры пульмонологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Орлова Галина Павловна** — ведущий научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний лёгких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н.

**Остроухова Елена Николаевна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Павлова Анастасия Сергеевна** — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Панов Алексей Владимирович** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Пирогова Ольга Владиславовна** — старший научный сотрудник лаборатории трансплантологии отдела биотехнологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Полуничева Екатерина Викторовна** — доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н.

**Полякова Анжелика Александровна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Полякова Екатерина Анатольевна** — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., доцент.

**Савицкая Жанна Сергеевна** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Сазонец Ольга Игоревна** — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Семикова Галина Владимировна** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Сесь Татьяна Павловна** — профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, д.б.н., профессор.

**Ситникова Мария Юрьевна** — главный научный сотрудник НИО СН, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Сорокина Лада Николаевна** — профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Трофимов Василий Иванович** — заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., з.д.н. России, профессор.

**Трусов Иван Сергеевич** — доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Трусова Ольга Валерьевна** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., доцент.

**Фролов Дмитрий Сергеевич** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Халимов Юрий Шавкатович** — заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Храброва Мария Сергеевна** — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Черменский Алексей Георгиевич** — старший научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии Науч-

но-исследовательского института пульмонологии научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Чёрная Мария Евгеньевна** — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Шайлиева Люаза Османовна** — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Шапорова Наталия Леонидовна** — заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор.

**Шевелев Сергей Эдуардович** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

**Шиманьски Даниэль Анджеевич** — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

**Яблонская Вера Николаевна** — доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н., доцент.

# Оглавление

**Предисловие к первому изданию** 3

**Участники издания (авторский коллектив)** 6

**Сокращения и условные обозначения** 16

**ГЛАВА I. ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ** 26

1.1. Гипертоническая болезнь *(Баранова Е.И.)* 26
1.2. Атеросклероз *(Лебедева Е.В., Ионова Ж.И.)* 47
1.3. Ишемическая болезнь сердца *(Беркович О.А., Панов А.В., Нифонтов Е.М.)* 53
1.3.1. Стенокардия *(Нифонтов Е.М.)* 53
1.3.2. Острый инфаркт миокарда *(Беркович О.А., Панов А.В.)* 60
1.4. Инфекционный эндокардит *(Беляева О.Д., Беркович О.А.)* 70
1.5. Острая ревматическая лихорадка *(Жданова О.Н., Марченко В.Н.)* 79
1.6. Миокардиты *(Баранова Е.И.)* 90
1.7. Перикардиты *(Баранова Е.И.)* 97
1.8. Клапанные пороки сердца *(Моисеева О.М.)* 104
1.8.1. Аортальный стеноз 104
1.8.2. Аортальная недостаточность 106
1.8.3. Митральная недостаточность 109
1.8.4. Митральный стеноз 111
1.9. Врождённые пороки сердца у взрослых *(Моисеева О.М.)* 114
1.9.1. Дефект межпредсердной перегородки 114
1.9.2. Дефект межжелудочковой перегородки 116
1.9.3. Открытый артериальный проток 118
1.9.4. Коарктация аорты 119
1.9.5. Стеноз лёгочной артерии 121
1.9.6. Тетрада Фалло 123
1.10. Кардиомиопатии *(Гудкова А.Я., Полякова А.А.)* 125
1.10.1. Дилатационная кардиомиопатия 125
1.10.2. Гипертрофическая кардиомиопатия 128
1.10.3. Рестриктивная кардиомиопатия 133
1.10.4. Аритмогенная кардиомиопатия 137
1.11. Сердечная недостаточность *(Баранова Е.И., Ситникова М.Ю.)* 139
1.11.1. Хроническая сердечная недостаточность 139
1.11.2. Острая сердечная недостаточность 155
1.12. Нарушения ритма и проводимости *(Жданова О.Н., Ионин В.А., Полуничева Е.В., Волкова Е.В., Трусов И.С.)* 158
1.12.1. Нарушения ритма 158
1.12.1.1. Экстрасистолия 160
1.12.1.2. Парасистолия 165
1.12.1.3. Наджелудочковые тахикардии 165
1.12.1.4. Атривентрикулярные реципрокные тахикардии (пароксизмальные тахикардии при синдромах преждевременного возбуждения желудочков) 171
1.12.1.5. Фибрилляция и трепетание предсердий 174

1.12.1.6. Желудочковые тахикардии, фибрилляция и трепетание желудочков 186
1.12.2. Нарушения проводимости 191
1.13. Тромбоэмболия лёгочных артерий *(Куликов А.Н.)* 201

**ГЛАВА II. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ** 214

2.1. Пороки развития лёгких *(Минеев В.Н.)* 214
2.2. Кистозная гипоплазия лёгкого (*Минеев В.Н.)* 215
2.3. Наследственно обусловленные заболевания лёгких *(Минеев В.Н.)* 217
2.3.1. Болезнь Рандю—Ослера—Вебера 220
2.4. Поражения лёгких при муковисцидозе *(Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г.)* 222
2.5. Острые респираторные заболевания *(Фролов Д.С.)* 226
2.6. Острый бронхит *(Нёма М.А.)* 231
2.7. Пневмония *(Трофимов В.И.)* 237
2.8. Хронический бронхит *(Шапорова Н.Л., Кулагин Е.А.)* 245
2.9. Эмфизема лёгких *(Жданов В.Ф., Шиманьски Д.А., Кулагин Е.А.)* 254
2.10. Бронхиальная астма *(Трофимов В.И., Миронова Ж.А.)* 259
2.11. Хроническая обструктивная болезнь лёгких *(Трофимов В.И., Сорокина Л.Н.)* 270
2.12. Дыхательная недостаточность *(Жданов В.Ф.)* 281
2.13. Хроническое лёгочное сердце *(Жданов В.Ф., Александрин В.А.)* 288
2.14. Бронхоэктазы *(Савицкая Ж.С., Иванова О.А.)* 295
2.15. Инфекционные деструкции лёгких *(Иванова О.А., Савицкая Ж.С.)* 302
2.16. Болезни плевры *(Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Павлова А.С.)* 309
2.17. Пневмоторакс *(Миронова Ж.А., Нестерович И.И.)* 311
2.18. Интерстициальные заболевания лёгких *(Илькович М.М., Новикова Л.Н., Орлова Г.П., Баранова О.П., Сесь Т.П.)* 315
2.18.1. Интерстициальные заболевания лёгких, классификация, принципы диагностики 315
2.18.2. Идиопатический лёгочный фиброз 318
2.18.3. Экзогенный аллергический альвеолит 323
2.18.4. Саркоидоз органов дыхания 329
2.18.5. Пневмокониозы 339
2.19. Рак лёгкого *(Минеев В.Н.)* 351

**ГЛАВА III. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ** 358

3.1. Заболевания пищевода *(Лалаева Т.М., Шайлиева Л.О.)* 358
3.1.1. Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь 358
3.1.2. Ахалазия кардии 364
3.1.3. Рак пищевода 370
3.2. Заболевания желудка *(Яблонская В.Н., Шайлиева Л.О.)* 375
3.2.1. Функциональная диспепсия 375
3.2.2. Хронический гастрит (дуоденит) 380
3.2.3. Язвенная болезнь *(Яблонская В.Н.)* 383
3.2.4. Рак желудка *(Шайлиева Л.О.)* 387
3.3. Заболевания тонкой кишки *(Мехтиева О.А., Немцов В.И.)* 392
3.3.1. Синдром мальабсорбции *(Мехтиева О.А.)* 392
3.3.2. Целиакия (глютеновая болезнь) *(Немцов В.И.)* 396
3.3.3. Болезнь Уиппла *(Немцов В. И.)* 400
3.4. Заболевания толстой кишки *(Немцов В.И., Андреева О.С.)* 402

3.4.1. Воспалительные заболевания кишечника – язвенный колит и болезнь Крона *(Немцов В.И.)* 402
3.4.1.1. Язвенный колит 403
3.4.1.2. Болезнь Крона 407
3.4.2. Микроскопический колит *(Немцов В.И.)* 411
3.4.3. Синдром раздражённого кишечника *(Немцов В.И.)* 413
3.4.4. Дивертикулярная болезнь кишечника *(Немцов В.И.)* 417
3.4.5. Колоректальный рак *(Андреева О.С.)* 420
3.5. Заболевания печени *(Лалаева Т.М, Мехтиева О.А., Мехтиев С.Н., Андреева О.С.)* 424
3.5.1. Функциональные гипербилирубинемии *(Лалаева Т.М.)* 424
3.5.2. Хронические гепатиты *(Мехтиева О.А.)* 429
3.5.3. Циррозы печени *(Мехтиева О.А.)* 434
3.5.4. Неалкогольная жировая болезнь печени *(Мехтиев С.Н.)* 439
3.5.5. Алкогольная болезнь печени *(Мехтиев С.Н.)* 442
3.5.6. Хронические вирусные гепатиты *(Мехтиев С.Н.)* 445
3.5.7. Лекарственные поражения печени *(Мехтиев С.Н.)* 451
3.5.8. Опухоли печени *(Андреева О.С.)* 455
3.6. Аутоиммунные заболевания печени *(Лалаева Т.М.)* 459
3.6.1. Аутоиммунный гепатит 459
3.6.2. Первичный билиарный холангит 465
3.6.3. Первичный склерозирующий холангит 471
3.7. Болезни накопления *(Мехтиева О.А., Немцов В.И.)* 476
3.7.1. Наследственный гемохроматоз *(Мехтиева О.А.)* 476
3.7.2. Болезнь Вильсона—Коновалова *(Немцов В.И.)* 479
3.7.3. Дефицит α1-антитрипсина *(Немцов В.И.)* 481
3.8. Заболевания жёлчевыводящих путей *(Мехтиева О.А.)* 484
3.8.1. Функциональные билиарные расстройства *(Мехтиева О.А., Андреева О.С.)* 484
3.8.2. Жёлчнокаменная болезнь *(Мехтиева О.А.)* 486
3.8.3. Опухоли билиарной системы *(Андреева О.С.)* 490
3.9. Заболевания поджелудочной железы *(Мехтиева О.А., Шайлиева Л.О.)* 493
3.9.1. Хронический панкреатит *(Мехтиева О.А.)* 493
3.9.2. Рак поджелудочной железы *(Шайлиева Л.О.)* 497

**ГЛАВА IV. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК** 503

4.1. Острая и хроническая дисфункции почек *(Добронравов В.А.)* 503
4.1.1. Острое повреждение почек 503
4.1.2. Хроническая болезнь почек 517
4.2. Гломерулярные болезни *(Добронравов В.А.)* 525
4.2.1. Введение. Основные синдромы и подходы к их диагностике 525
4.2.2. Болезнь минимальных изменений 529
4.2.3. Фокально-сегментарный гломерулосклероз 532
4.2.4. Мембранозная нефропатия 534
4.2.5. Острый пролиферативный гломерулонефрит 536
4.2.6. Иммуноглобулин А – нефропатия 538
4.2.7. Мембранопролиферативный гломерулонефрит 539
4.2.8. Гломерулонефрит с аутоантителами к гломерулярной базальной мембране 542
4.2.9. Гломерулонефрит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами 544

4.3. Тубулоинтерстициальные болезни почек *(Добронравов В.А.)* 546
4.3.1. Тубулоинтерстициальные нефриты 546
4.3.1.1. Острый тубулоинтерстициальный нефрит 546
4.3.1.2. Неинфекционный острый тубулоинтерстициальный нефрит 547
4.3.1.3. Инфекционный острый тубулоинтерстициальный нефрит 548
4.3.1.4. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит 549
4.4. Поликистозная болезнь почек *(Добронравов В.А.)* 550
4.5. Поражения почек при моноклональных гаммапатиях и системных амилоидозах *(Добронравов В.А., Храброва М.С.)* 553
4.6. Системные амилоидозы с поражением почек 555

**ГЛАВА V. ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ** 559

5.1. Анемии *(Иванова М.О.)* 559
5.1.1. Железодефицитные анемии 559
5.1.2. Мегалобластные анемии 564
5.1.3. $B_{12}$-дефицитная анемия 564
5.1.4. Фолиеводефицитная анемия 566
5.2. Гемолитические анемии *(Кулагин А.Д.)* 568
5.2.1. Наследственный микросфероцитоз 568
5.2.2. Гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 569
5.2.3. Приобрётенные гемолитические анемии 570
5.2.4. Иммунные гемолитические анемии 570
5.2.5. Аутоиммунная гемолитическая анемия 570
5.3. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия *(Кулагин А.Д.)* 572
5.4. Апластические анемии *(Кулагин А.Д.)* 575
5.5. Иммунная тромбоцитопения *(Кулагин А.Д.)* 579
5.6. Первичный иммунный агранулоцитоз *(Моисеев И.С.)* 582
5.7. Наследственные коагулопатии *(Маркова И.В., Моисеев И.С.)* 585
5.7.1. Гемофилии 585
5.7.2. Болезнь Виллебранда 588
5.7.3. Тромбофилия 589
5.7.4. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) 592
5.8. Острые лейкозы *(Бондаренко С.Н.)* 595
5.8.1. Острый миелоидный лейкоз 596
5.8.2 Острый лимфобластный лейкоз 598
5.9. Хронические миелопролиферативные заболевания *(Морозова Е.В.)* 601
5.9.1. Миелодиспластический синдром 601
5.9.2. Хронический миелоидный лейкоз 604
5.9.3. Ph-негативные хронические миелопролиферативные заболевания 607
5.10. Лимфопролиферативные заболевания *(Калашникова О.Б., Михайлова Н.Б.)* 612
5.10.1. Хронический лимфолейкоз 613
5.10.2. Неходжкинские лимфомы 618
5.10.3. Лимфома Ходжкина 625
5.11. Плазмоклеточные заболевания *(Пирогова О.В., Моисеев И.С.)* 627
5.11.1. Моноклональная гаммопатия неопределённого (неясного) значения 627
5.11.2. Множественная миелома 630

5.11.3. Амилоидоз лёгких цепей иммуноглобулинов 632
5.11.4. Криоглобулинемия 634

**ГЛАВА VI. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ** 637

6.1. Заболевания гипофиза *(Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Дора С.В., Остроухова Е.Н., Дыгун О.Д., Чёрная М.Е.)* 637
6.1.1. Аденомы гипофиза 637
6.1.2. Акромегалия и гигантизм 638
6.1.3. Гипофизарная карликовость 641
6.1.4. Пролактинома 643
6.1.5. Болезнь Иценко—Кушинга (АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза) 646
6.1.6. Синдром приобретённого гипопитуитаризма 646
6.1.7. Несахарный диабет 648
6.2. Заболевания щитовидной железы *(Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Дыгун О.Д.)* 651
6.2.1. Диффузный токсический зоб 651
6.2.2. Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы 658
6.2.2.1. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 658
6.2.2.2. Амиодарон-индуцированный гипотиреоз 660
6.2.3. Гипотиреоз 661
6.2.4. Тиреоидиты 663
6.2.4.2. Подострый тиреоидит 664
6.2.4.3. Острый тиреоидит 666
6.2.4.4. Послеродовой тиреоидит 667
6.2.5. Узловые образования щитовидной железы 668
6.3. Заболевания околощитовидных желез *(Халимов Ю.Ш., Каронова Т.Л., Быстрова А.А.)* 670
6.3.1. Гиперпаратиреоз 670
6.3.1.1 Первичный гиперпаратиреоз 670
6.3.2. Гипопаратиреоз 673
6.4. Болезни надпочечников *(Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Семикова Г.В., Мозгунова В.С.)* 676
6.4.1. Гиперкортицизм 676
6.4.2. Недостаточность коры надпочечников 680
6.4.2.1. Острая недостаточность коры надпочечников 683
6.4.3. Феохромоцитома 684
6.4.4. Первичный гиперальдостеронизм 687
6.5. Сахарный диабет *(Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Остроухова Е.Н., Лискер А.В., Чёрная М.Е.)* 690
6.5.1. Сахарный диабет 1-го типа 691
6.5.2. Сахарный диабет 2-го типа 698
6.5.3. Острые осложнения сахарного диабета 703
6.5.3.1. Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома 704
6.5.3.2. Гиперосмолярное гипергликемическое состояние и гиперосмолярная кома 708
6.5.3.3. Лактат-ацидоз и лактацидотическая кома 709
6.5.3.4. Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома 710
6.5.4. Хронические осложнения сахарного диабета 712
6.5.4.1. Диабетическая нефропатия 712
6.5.4.2. Диабетическая ретинопатия 713
6.5.4.3. Диабетическая нейропатия 714

6.5.4.4. Синдром диабетической стопы 716
6.6. Заболевания половых желёз *(Халимов Ю.Ш., Дора С.В., Лискер А.В.)* 717
6.6.1. Гипогонадизм 717
6.6.1.1. Женский гипогонадизм 717
6.6.1.2. Мужской гипогонадизм 720
6.6.2. Менопауза и климактерический синдром 722
6.7. Ожирение (*Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Дыгун О.Д.)* 726

**ГЛАВА VII. СИСТЕМНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ** 732

7.1. Системная красная волчанка *(Максимов М.В., Батагов С.Я.)* 732
7.2. Системная склеродермия *(Нестерович И.И.)* 747
7.3. Идиопатические воспалительные миопатии *(Зинакова М.К.)* 758
7.4. Ревматическая полимиалгия *(Зинакова М.К.)* 763
7.5. Болезнь и синдром Шёгрена *(Марченко В.Н., Нестерович И.И.)* 766
7.6. Смешанное заболевание соединительной ткани *(Синдром Шарпа) (Марченко В.Н., Давыдов Д.А.)* 776
7.7. Системные васкулиты *(Беляева О.Д., Баженова Е.А., Полякова Е.А. Корельская Н.А, Марченко В.Н., Давыдов Д.А.)* 783
7.7.1. Артериит Такаясу *(Беляева О.Д., Баженова Е.А.)* 786
7.7.2. Гигантоклеточный артериит *(Беляева О.Д., Баженова Е.А.)* 790
7.7.3. Узелковый полиартериит *(Полякова Е.А.)* 794
7.7.4. Болезнь Кавасаки *(Полякова Е.А.)* 800
7.7.5. IgA-васкулит (пурпура Шенляйн – Геноха, гемморагический васкулит) *(Беляева О.Д., Корельская Н.А, Баженова Е.А.)* 803
7.7.6. Болезнь Бехчета *(Полякова Е.А.)* 807
7.7.7. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты *(Марченко В.Н., Давыдов Д.А.)* 815

**ГЛАВА VIII. БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ** 822

8.1. Ревматоидный артрит *(Батагов С.Я., Максимов М.В., Иванова В.В.)* 822
8.2. Остеоартрит *(Батагов С.Я., Колесник О.С., Кацап А.А.)* 830
8.3. Анкилозирующий спондилит *(Максимов М.В.)* 837
8.4. Псориатический артрит *(Максимов М.В., Марченко В.Н.)* 844
8.5. Реактивный артрит *(Максимов М.В., Марченко В.Н., Давыдов Д.А.)* 849
8.6. Артриты при воспалительных заболеваниях кишечника *(Максимов М.В., Давыдов Д.А.)* 853
8.7. Подагра *(Нестерович И.И.)* 856

**ГЛАВА IX. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ** 865

9.1. Общая аллергология и иммунология *(Шевелев С.Э., Луговая А.В.)* 865
9.2. Аллергический ринит *(Долинина Л.Ю.)* 866
9.3. Атопический дерматит *(Монахов К.Н.)* 868
9.4. Пищевая аллергия *(Лабковская Н.А.)* 873
9.5. Лекарственная аллергия *(Лабковская Н.А.)* 875
9.6. Сывороточная болезнь *(Сазонец О.И.)* 877
9.7. Инсектная аллергия *(Елизарова Т.Е.)* 880
9.8. Крапивница. Отёк Квинке *(Трусова О.В.)* 882
9.9. Анафилактический шок *(Трусова О.В.)* 883

**Список QR-Codes** 886

**Справочные материалы** 888

# Список сокращений и условных обозначений

| | |
|---|---|
| 5-АСК | 5-аминосалициловая кислота |
| 6-ТГН | тиогуаниновый нуклеотид (активный метаболит азатиоприна) |
| 99Тс | технеций 99 |
| А1АТ | альфа-1-антитрипсин |
| АА | апластическая анемия |
| АБ и АСБ | атеросклеротическая бляшка |
| АБП | алкогольная болезнь печени |
| АБ-терапия | антибактериальная терапия |
| АВ | атриовентрикулярный |
| АВБ | атриовентрикулярная блокада |
| АВК | антагонисты витамина К |
| АВРТ | атриовентрикулярные реципрокные тахикардии |
| АВУРТ | атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия |
| АГ *(глава I)* | артериальная гипертензия |
| АГ *(глава II)* | антиген |
| АГА | антиглиадиновые антитела |
| АД | артериальное давление |
| АДГ *(глава III)* | алкогольдегидрогеназа |
| АДГ *(глава VI)* | антидиуретический гормон |
| АДПБП | аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек |
| АЕ | алкогольная единица |
| АЗА | азатиоприн |
| А-ИГ | амиодарон-индуцированный гипотиреоз |
| АИГ | аутоиммунный гепатит |
| АИГА | аутоиммунная гемолитическая анемия |
| АИЗП | аутоиммунные заболевания печени |
| А-ИТ | амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз |
| АИТ | аутоиммунный тиреоидит |
| АК | ахалазия кардии |
| АКЛ | антитела к кардиолипину |
| АКП | аденокарцинома денокарцинома пищевода |
| АКМП | аритмогенная кардиомиопатия |
| АКПЖ | аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка |
| АКТГ | адренокортикотропный гормон |
| АлАТ / АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АлДГ | альдегиддегидрогеназа |
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АМ | альвеолярные макрофаги |
| АМГ | анти-Мюллеров гормон |
| АМКР | антагонисты минералокортикоидных рецепторов |
| АН *(глава I)* | аортальная недостаточность |
| АН *(глава III)* | аналоги нуклеозидов |
| анти-LC-I | антитела к печёночно-цитозольному антигену |
| анти-LP | антитела к печёночно-панкреатическому антигену |
| анти-ГБМ ГН | гломерулонефрит с аутоантителами к гломерулярной базальной мембране |
| АНФ | антинуклеарный фактор |
| АНЦА | антинейтрофильные цитоплазматические антитела |
| АНЦА-ГН | АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит |
| АНЦА-СВ | системные васкулиты, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматических антителами |
| АП | амилоидоз почек |
| АПР | апремиласт |
| АПС | аутоиммунный полигландулярный синдром |
| АПУД | система нейроэндокринная система |
| АПФ | ангиотензин-превращающий фермент |
| АПФ2 | ангиотезинпревращающий фермент II типа |
| АРА *(глава I)* | антагонисты рецепторов ангиотензина |
| АРА *(глава III)* | антиретикулиновые антитела |
| АР | аллергический ринит |
| арГПП-1 | агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 |
| АРНИ | ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибитор |
| АРПБП | аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек |
| АРР | Ассоциация ревматологов России |
| АРС | альдостерон-рениновое соотношение |
| АС *(глава I)* | аортальный стеноз |
| АС *(глава VIII)* | анкилозирующий спондилит |
| АсАТ/АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| АСГ | антистрептогиалуронидаза |
| АСИТ | аллергенспецифическая иммунотерапия |
| АСК | ацетилсалициловая кислота |
| 5-АСК | 5-аминосалициловая кислота |
| АСЛ | антистрептолизин |
| АСЛ-О | антистрептолизин-О |
| АСС | антисинтетазный синдром |
| АССЗ | атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| АТ *(главы IV, V)* | антитела |
| АТ *(глава VII)* | артериит Такаясу |
| АТ к рТТГ | антитела к рецепторам тиреотропного гормона |
| АТГ | антитимоцитарный глобулин |
| АтД | атопический дерматит |
| АТ-ТПО | антитела к тиреопероксидазе |
| АТФ | аденозинтрифосфат |
| аутоАНА | аутоантинуклеарные антитела |
| АФК | активные формы кислорода |
| АФП | альфа-фетопротеин |
| АФС | антифосфолипидный синдром |
| АХЗ | анемия хронических заболеваний |
| АЦБ | антитела к цитруллинированным белкам |
| АЦЦП | антитела к цитруллин-содержащему пептиду |
| АЧТВ | активированное частичное тромбопластиновое время |
| АШ | анафилактический шок |
| АЭКА | антиэпителиальные клеточные антитела |
| АЭМА | антиэндомизийные антитела |
| БА | бронхиальная астма |
| БАД | биологическая активная добавка |
| БАЛ | бронхоальвеолярный лаваж |
| ББ *(глава I)* | бета-адреноблокаторы |
| ББ *(глава VII)* | болезнь Бехчета |
| БВ | болезнь Вильсона |

| | |
|---|---|
| БГР | бронхиальная гиперреактивность |
| БГСА | бета-гемолитический стрептококк группы А |
| БЖТ | белая жировая ткань |
| БК *(главы III, VIII)* | болезнь Крона |
| БК *(глава II)* | бацилла Коха |
| БКК | блокаторы кальциевых каналов |
| БЛНПГ | блокада левой ножки пучка Гиса |
| БМИ | болезнь минимальных изменений |
| БПВП | базисные противовоспалительные препараты |
| БПД | большая проба с дексаметазоном |
| БПНПГ | блокада правой ножки пучка Гиса |
| БПНС | быстропрогрессирующий (подострый) нефритический синдром |
| БРА | блокаторы рецепторов ангиотензина |
| БСК | болезни системы кровообращения |
| БУ | болезнь Уиппла |
| БЦЖ | бацилла Кальмета–Герена |
| БШ | болезнь Шёгрена |
| БЭ | бронхоэктазы |
| БЭН | белково-энергетическая недостаточность |
| $В_{12}$ДА | $В_{12}$-дефицитная анемия |
| ВАТ | виброакустическая терапия |
| ВАТО | видеоассистированная торакоскопическая операция |
| ВАШ | визуальная аналоговая шкала |
| ВБС | воспалительная боль в спине |
| ВВФСУ | время восстановления функции синусового узла |
| ВГС | вирус гепатита С |
| ВГВ | вирус гепатита В |
| ВГД | вирус гепатита D |
| ВГН | верхняя граница нормы |
| ВГПТ | вторичный гиперпаратиреоз |
| ВДН | вентиляционная дыхательная недостаточность |
| ВЗК | воспалительные заболевания кишечника |
| ВИЧ | вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВП | внебольничная пневмония |
| ВПГ | вирус простого герпеса |
| ВПГ-1 | вирус простого герпеса-1 |
| ВПН | верхний предел нормы |
| ВПС | врожденные пороки сердца |
| ВРВ | варикозное расширение вен |
| ВРКТ | компьютерная томография высокого разрешения |
| ВСН | внешнесекреторная недостаточность |
| ВСП | вторичный спонтанный пневмоторакс |
| ВСС | внезапная сердечная смерть |
| ВСХ | вторичный склерозирующий холангит |
| ВТЛЖ | выносящий тракт левого желудочка |
| ВТС | видеоторакоскопия |
| ВТПЖ | выносящий тракт правого желудочка |
| ВУО | время удвоения объёма |
| ВЭБ | вирус Эпштейна—Барр |
| Г-6-ФДГ | глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа |
| ГА | гемолитическая анемия |
| ГБ | гипертоническая болезнь |
| ГБМ | гломерулярная базальная мембрана |
| ГГС | гипергликемический гиперосмолярный синдром |
| ГГТП | гамма-глутамилтранспептидаза |
| ГДН | гипоксемическая дыхательная недостаточность |
| ГИБП | генно-инженерные биологические препараты |
| ГИБТ | генно-инженерная биологическая терапия |
| ГипоПТ | гипопаратиреоз |
| ГК *(глава I)* | гипертонический криз |
| ГК *(глава II)* | грудная клетка |
| ГК *(главы VII, VIII)* | глюкокортикоиды |
| ГКА | гигантоклеточный артериит |
| ГКГ *(MHC)* | главный комплекс гистосовместимости |
| ГКМП | гипертрофическая кардиомиопатия |
| ГКС | глюкокортикостероиды |
| ГМ-КСФ | гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор |
| ГЛП | гиперлипидемия |
| ГН | гломерулонефрит |
| ГнРГ | гонадотропин-рилизинг-гормон |
| ГП *(глава II)* | гиперчувствительный пневмонит |
| ГП *(глава III)* | гиперчувствительный пищевод |
| ГПА | гранулематоз с полиангиитом |
| ГПОД | грыжа пищеводного отверстия диафрагмы |
| ГПП-1 | глюкагоноподобный пептид-1 |
| ГРС | гепаторенальный синдром |
| ГС | гипогликемическое состояние |
| ГТГ | гипертриглицеридемия |
| ГУ | гиперурикемия |
| ГУМС | генитоуринарный менопаузальный синдром |
| ГУС *(HUS)* | гемолитико-уремический синдром |
| ГФА | гидрофторалкан пропеллент |
| ГХ | гидроксихлорохин |
| ГХС | гиперхолестеринемия |
| ГЦА | гепатоцеллюлярная аденома |
| ГЦК | гепатоцеллюлярная карцинома |
| ГЦР | гепатоцеллюлярный рак |
| ГЭР | гастро-эзофагеальный рефлюкс |
| ГЭРБ | гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь |
| ДАД | диастолическое артериальное давление |
| ДАИ | дозированный аэрозольный ингалятор |
| ДБСТ | диффузные болезни соединительной ткани |
| ДБТК | дивертикулярная болезнь толстой кишки |
| ДВС-синдром | синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания |
| ДГТ | дигидротестостерон |
| ДДАХ | длительнодействующие антихолинергические препараты |
| ДДБА | длительнодействующие бета-агонисты |
| ДДБД | длительнодействующие бронходилататоры |
| ДДВЛ | длительная домашняя вентиляция лёгких |
| ДЖ | дефицит железа |
| ДЗЛА | давление заклинивания в лёгочной артерии |
| ДК | дистальный каналец |
| ДКА | диабетический кетоацидоз |
| ДКМП | дилатационная кардиомиопатия |
| ДКТ | длительная кислородотерапия |
| ДЛП | дислипидемия |
| ДМ | дерматомиозит |
| ДМАД | домашнее мониторирование артериального давления |
| ДМЖП | дефект межжелудочковой перегородки |
| ДМПП | дефект межпредсердной перегородки |

| | |
|---|---|
| ДМТ1 | белок-транспортёр ионов двухвалентных металлов-1 |
| ДМФС | дистальные межфаланговые суставы |
| ДН *(глава II)* | дыхательная недостаточность |
| ДН *(глава VI)* | диабетическая нефропатия |
| ДНК | дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДНП | диабетическая нейропатия |
| ДП | дыхательные пути |
| ДПЗЛ | диффузные паренхиматозные заболевания лёгких |
| ДПИ | дозированный порошковый ингалятор |
| ДПК | двенадцатиперстная кишка |
| ДПЛ | диссеминированные процессы в лёгких |
| ДПП | дополнительные пути проведения |
| ДР | диабетическая ретинопатия |
| ДСЛ | диффузионная способность лёгких |
| ДСУ | дисфункция синусового узла |
| ДТЗ | диффузный токсический зоб |
| ДТЛ | диссеминированный туберкулёз лёгких |
| ЖБАЛ | жидкость бронхоальвеолярного лаважа |
| ЖДА | железодефицитная анемия |
| ЖЕЛ | жизненная ёмкость лёгких |
| ЖКБ | жёлчнокаменная болезнь |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| ЖНР | желудочковые нарушения ритма |
| ЖП | жёлчный пузырь |
| ЖТ | желудочковая тахикардия |
| ЖЭ | желудочковая экстрасистолия |
| ЗНО | злокачественное новообразование |
| ЗПТ | заместительная почечная терапия |
| ИА | инсектная аллергия |
| иАПФ | ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| ИВЛ | искусственная вентиляция лёгких |
| ИВМ | идиопатические воспалительные миопатии |
| ИГ | иммуноглобулины |
| ИГА | иммунные гемолитические анемии |
| ИГКС | ингаляционные глюкокортикостероиды |
| ИГХ *(глава II)* | иммуногистохимический анализ |
| ИГХ *(глава III)* | иммуногистохимия |
| ИДЛ | инфекционные деструкции лёгких |
| иДПП-4 | ингибитор дипептидилпептидазы-4 |
| ИЗЛ | интерстициальные заболевания лёгких |
| ИИП | идиопатические интерстициальные пневмонии |
| ИК *(глава IV)* | иммунные комплексы |
| ИК *(глава III)* | ишемический колит |
| ИКД *(глава I)* | имплантация кардиовертера-дефибриллятора |
| ИКД *(глава VI)* | инсулин короткого действия |
| ИЛ | интерлейкин |
| ИЛФ | идиопатический лёгочный фиброз |
| ИМ | инфаркт миокарда |
| ИМбпST | инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST |
| ИММ ЛЖ | индекс массы миокарда левого желудочка |
| ИМП | инфекции мочевыводящих путей |
| ИМпST | инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST |
| ИМС | изолированный мочевой синдром |
| ИМТ | индекс массы тела |
| иНГЛТ-2 | ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа |
| ИНФ | интерферон |
| ИП | индекс повреждений |
| ИПЛ | интерстициальное поражение лёгких |
| ИПН | ингибиторы протонного насоса |
| ИПП | ингибиторы протонной помпы |
| ИР | инсулинорезистентность |
| ИСБД | инсулин сверхбыстрого действия |
| ИСТ | иммуносупрессивная терапия |
| ИТН | ишемический тубулярный некроз |
| ИТШ | инфекционно-токсический шок |
| ИУКД | инсулин ультракороткого действия |
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| ИФБЛ | идиопатическая фиброзирующая болезнь лёгких |
| ИФН | интерферон |
| иФНОα | ингибиторы фактора некроза опухоли α |
| ИФР-1 | инсулиноподобный фактор роста-1 |
| ИЭ | инфекционный эндокардит |
| КА | коронарная артерия |
| КАГ | коронарная ангиография |
| КАР | круглогодичный аллергический ринит |
| КДБА | короткодействующие бета-агонисты |
| КДО | конечный диастолический объем |
| КДР ЛЖ | конечно-диастолический размер левого желудочка |
| КЖСЗ | качество жизни, связанное со здоровьем |
| КИ | индекс коронарного кальция |
| КИФВД | комплексное исследование функции внешнего дыхания |
| КК | коллагеновый колит |
| ККОС | клубочково-канальцевая обратная связь |
| КМ | костный мозг |
| КоА | коарктация аорты |
| КОК | комбинированные оральные контрацептивы |
| КОС | кислотно-основное состояние |
| кПа | килопаскаль |
| КПКС | катетеризация правых камер сердца |
| КПС | крестцово-подвздошные сочленения |
| КРР | колоректальный рак |
| КС *(глава II)* | кортикостероиды |
| КС *(глава VIII)* | краевые синдесмофиты |
| КСО | конечный систолический объем |
| КСР ЛЖ | конечно-систолический размер левого желудочка |
| КТ | компьютерная томография |
| КТВР | компьютерная томография высокого разрешения |
| КФ | клубочковая фильтрация |
| КФК | креатининфосфокиназа |
| КШ | коронарное шунтирование |
| ЛА *(глава II)* | лёгочная артерия |
| ЛА *(глава VI)* | лактат-ацидоз |
| ЛАГ | легочная артериальная гипертензия |
| ЛАМ | лимфангиолейомиоматоз лёгких |
| ЛАП | лёгочный альвеолярный протеиноз |
| ЛГ *(глава II)* | лёгочная гипертензия |
| ЛГ *(глава VI)* | лютеинизирующий гормон |
| ЛГАС | лёгочная гипертензия, ассоциированная с саркоидозом |
| ЛДГ | лактатдегидрогеназа |
| ЛЕФ | лефлуномид |

| | |
|---|---|
| ЛЖ | левый желудочек |
| ЛИП | лимфоцитарная интерстициальная пневмония |
| ЛК | лимфоцитарный колит |
| ЛОНП | липопротеин очень низкой плотности |
| ЛНПГ | левая ножка пучка Гиса |
| ЛПВП | липопротеин высокой плотности |
| ЛПНП | липопротеин низкой плотности |
| ЛПП *(глава I)* | липопротеин промежуточной плотности |
| ЛПП *(глава III)* | лекарственное поражение печени |
| ЛС *(глава I)* | стеноз лёгочной артерии |
| ЛС *(глава II)* | лёгочное сердце |
| ЛС *(главы III, IX)* | лекарственное средство |
| ЛТ | лейкотриены |
| ЛФК | лечебная физкультура |
| МАО | моноаминоксидаза |
| МАР | киназы – митоген-активируемые протеинкиназы |
| МВ | муковисцидоз |
| МВЛ | максимальная вентиляция лёгких |
| МВП | мочевыводящие пути |
| МВТР (CFTR) | муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости |
| МГ | моноклональные гаммапатии |
| МГТ | менопаузальная гормональная терапия |
| МД | Меккеля дивертикул |
| МДС | миелодиспластический синдром |
| МЕ | международные единицы |
| МЖП | межжелудочковая перегородка |
| МИГ | моноклональный иммуноглобулин |
| миРНК | малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота |
| МК *(глава I)* | митральный клапан |
| МК *(глава III)* | микроскопический колит |
| МК *(глава VIII)* | мочевая кислота |
| МКБ *(глава III)* | международная классификация болезней |
| МКБ-10 *(глава II)* | международная классификация болезней-10 |
| МКН-ХБП | минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек |
| ММФ | мофетила микофенолат |
| МН *(глава I)* | митральная недостаточность |
| МН *(глава IV)* | мембранозная нефропатия |
| МНО | международное нормализованное отношение |
| МОЖ | модификация образа жизни |
| МОТ | международная организация труда |
| МПА | микроскопический полиангиит |
| МПГН | мембранопролиферативный гломерулонефрит |
| МПК | минеральная плотность костной ткани |
| МПО | миелопероксидаза |
| МРВ | магнитно-резонансная венография |
| МРО | миелопероксидаза |
| МРТ | магнитно-резонансная томография |
| МРХПГ | магнитно-резонансная холангиопанкреатография |
| МС *(глава I)* | митральный стеноз |
| МС *(глава III)* | метаболический синдром |
| МСГ | меланоцитстимулирующий гормон |
| МСКТ | мультиспиральная компьютерная томография |
| МТ | метотрексат |
| МТГФР | метилентатрагидрофолатредуктаза |
| МТТ | метотрексат |
| МФС | межфаланговые суставы |
| МЦ | менструальный цикл |
| МЭЛ | межэпителиальные лимфоциты |
| МЭН | множественная эндокринная неоплазия |
| МЭС | синдром Морганьи—Эдемса—Стокса |
| НАДФ | никотинамиддинуклеотидфосфат |
| НАЖБП | неалкогольная жировая болезнь печени |
| НАНХ | неадренергическая нехолинергическая нервная система |
| НАО | наследственный ангиоотек |
| НАСГ | неалкогольный стеатогепатит |
| НГ | наследственный гемохроматоз |
| НД | несахарный диабет |
| НДКЛЖ | недилатационная кардиомиопатия левого желудочка |
| НДП | нижние дыхательные пути |
| НЖТ | наджелудочковая тахикардия |
| НЖЭ | наджелудочковая экстрасистолия |
| НИВЛ | неинвазивная вентиляция лёгких |
| НИФ | непрямая иммунофлуоресценция |
| НМ, НТМБ | нетуберкулёзные микобактерии |
| НМГ | нефропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями |
| НМС | наследственный микросфероцитоз |
| НОАК | новые оральные антикоагулянты |
| НПВП | нестероидные противовоспалительные препараты |
| НПВС | нестероидные противовоспалительные средства |
| НПС | нижний пищеводный сфинктер |
| НПХ | инсулин средней продолжительности действия |
| НР | неблагоприятные реакции |
| НС | нефротический синдром |
| НСИП | неспецифическая интерстициальная пневмония |
| НТАА | нетяжёлая апластическая анемия |
| НТЖ *(глава III)* | насыщение трансферрина железом |
| НТЖ *(глава V)* | коэффициент насыщения трансферрина железом |
| НТМЛ | нетуберкулёзный микобактериоз лёгких |
| НФГ | нефракционированный гепарин |
| нфЭАА | нефиброзирующий экзогенный аллергический альвеолит |
| НЭРБ | неэрозивная рефлюксная болезнь |
| ОА | остеоартрит |
| ОАП | открытое овальное окно |
| ОБ | окружность бёдер |
| ОБ | острый бронхит |
| ОБП *(глава IV)* | острая болезнь почек |
| ОБП *(глава VIII)* | оценка боли в суставах по мнению пациента |
| ОГК | органы грудной клетки |
| ОДН | острая дыхательная недостаточность |
| ОДСН | острая декомпенсация сердечной недостаточности |
| ОЁЛ | общая ёмкость лёгких |
| ОЖСС | общая железо-связывающая способность сыворотки |
| ОЗП | оценка активности заболевания по мнению пациента |
| ОИП | обычная интерстициальная пневмония |
| ОИТ | отделение интенсивной терапии |

| | |
|---|---|
| ОКМ | отёк костного мозга |
| ОКС | острый коронарный синдром |
| ОМЛ | острый миелоидный лейкоз |
| ОНМК | острое нарушение мозгового кровообращения |
| ОНН | острая надпочечниковая недостаточность |
| ОНС | острый нефритический синдром |
| ООЛ | остаточный объём лёгких |
| ОП | острый пиелонефрит |
| ОПГН | острый пролиферативный гломерулонефрит |
| ОПН (глава IV) | острая почечная недостаточность |
| ОПП (глава I) | острое повреждение почек |
| ОПП (глава IV) | острое почечное поражение |
| ОРВИ | острая респираторная вирусная инфекция |
| ОРДС | острый респираторный дистресс-синдром |
| ОРЗ | острые респираторные заболевания |
| ОРИТ | отделение реанимации и интенсивной терапии |
| ОРЛ | острая ревматическая лихорадка |
| ОСИП | острая интерстициальная пневмония |
| ОСН | острая сердечная недостаточность |
| ОТ | окружность талии |
| ОТИН | острый тубулоинтерстициальный нефрит |
| ОТН | острый тубулярный некроз |
| ОТС | относительная толщина стенок |
| ОФВ1 | объём форсированного выдоха за первую секунду |
| ОФЭКТ | однофотонная эмиссионная компьютерная томография |
| ОХС | общий холестерин |
| ОЦК | объём циркулирующей крови |
| ОЩЖ | объём щитовидной железы |
| П | пневмоторакс |
| ПБ | пищевод Барретта |
| ПБЛНПГ | полная блокада левой ножки пучка Гиса |
| ПБП | поликистозная болезнь почек |
| ПБХ | первичный билиарный холангит |
| ПВ | протромбиновое время |
| ПВС | паравертебральные синдесмофиты |
| ПВТ | противовирусная терапия |
| ПГ | портальная гипертензия |
| ПГА | первичный гиперальдостеронизм |
| ПГПТ | первичный гиперпаратиреоз |
| ПГТТ | пероральный глюкозотолерантный тест |
| ПД (глава I) | потенциал действия |
| ПД (глава III) | пневматическая дилятация |
| ПДК | предельно допустимые концентрации |
| ПЖ (главы I, II) | правый желудочек |
| ПЖ (главы III, VI) | поджелудочная железа |
| ПЖС | пищеводно-желудочное соединение |
| ПЖСН | правожелудочковая сердечная недостаточность |
| ПЗ | преднизолон |
| ПИТ | провокационный ингаляционный тест |
| ПК | пневмокониозы |
| ПКН | печёночно-клеточная недостаточность |
| ПЛГ | первичная лёгочная гипертензия |
| ПЛФ | прогрессирующий лёгочный фиброз |
| ПлФС | плюсне-фаланговые суставы |
| ПМ | полимиозит |
| ПМН | первичная мембранозная нефропатия |
| ПМФС | проксимальные межфаланговые суставы |
| ПМЯЛ | полиморфноядерные лейкоциты |
| ПНГ | пароксизмальная ночная гемоглобинурия |
| ПНЖК | полиненасыщенные жирные кислоты |
| ПОАК | прямые оральные антикоагулянты |
| ПОМ | поражение органов мишеней |
| ПП | правое предсердие |
| ППН | придаточные пазухи носа |
| ПППД | препараты прямого противовирусного действия |
| ПР-3 | протеиназа-3 |
| Пс | псориаз |
| ПсА | псориатический артрит |
| ПСВ | пиковая скорость выдоха |
| ПСГН | постстрептококковый гломерулонефрит |
| ПСД МК | передне-систолическое движение створок митрального клапана |
| ПСП | первичный спонтанный пневмоторакс |
| ПССП | пероральные сахароснижающие препараты |
| ПсСп | псориатический спондилит |
| ПСХ | первичный склерозирующий холангит |
| ПТ | предсердная тахикардия |
| ПТГ | паратиреоидный гормон |
| ПФК | пирофосфат кальция |
| ПФС | пястно-фаланговые суставы |
| ПЦД | первичная цилиарная дискинезия |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| ПЭ | печеночная энцефалопатия |
| ПЭТ | позитронно-эмиссионная томография |
| ПЭТ КТ-FDG | позитронно-эмиссионная томография и компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой |
| РА | ревматоидный артрит |
| РААС | ренин-ангиотензин-альдостероновая система |
| РБТ | рак билиарного тракта |
| РеА | реактивный артрит |
| РЖ | рак желудка |
| РЖП | рак жёлчного пузыря |
| РЙТ | радиойодтерапия |
| РКИ | рандомизированное клиническое исследование |
| РКМП | рестриктивная кардиомиопатия |
| РЛ | рак лёгкого |
| РМ | респираторное мониторирование |
| РНГА | реакция непрямой гемагглютинации |
| РНК | рибонуклеиновая кислота |
| РНП | рибонуклеопротеин |
| $PO_2$ | парциальное давление кислорода |
| РОД | разовая очаговая доза |
| Ронк | онкотическое давление |
| РПМ | ревматическая полимиалгия |
| РС-вирус | риносинцитиальный вирус |
| РПС | ревматический порок сердца |
| рСКФ | расчётная скорость клубочковой фильтрации |
| $PCO_2$ | парциальное давление углекислого газа |
| РТМ | ритуксимаб |
| РТПХ | реакция «трансплантат против хозяина» |
| рТТГ | рецептор тиреотропного гормона |
| РТХ3 | pentraxin-3 (пентраксин-3) |
| РФ *(глава I)* | Российская Федерация |

| | |
|---|---|
| РФ *(главы II, VII, VIII)* | ревматоидный фактор |
| РФП | радиофармацевтический препарат |
| РЧА | радиочастотная абляция |
| РЩЖ | рак щитовидной железы |
| РЭА | раковый эмбриональный антиген |
| СА | синоатриальный |
| САБ | синоатриальная блокада |
| САД | систолическое артериальное давление |
| САР | сезонный аллергический ринит |
| СБП | спонтанный бактериальный перитонит |
| СБ | сывороточная болезнь |
| СВ | системные васкулиты |
| свТ3 | свободный трийодтиронин |
| свТ4 | свободный тироксин |
| СГХС | семейная гиперхолестеринемия |
| СД | сахарный диабет |
| СДД | синдром Дабина—Джонсона |
| СДС | синдром диабетической стопы |
| СЖ *(глава III)* | синдром Жильбера |
| СЖ *(глава III, раздел 3.7.1)* | сывороточное железо |
| СЖК | свободные жирные кислоты |
| СЗСТ | системное заболевание соединительной ткани |
| СИ | сакроилиит |
| СИБР | синдром избыточного бактериального роста |
| синдром WPW | синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта |
| СИОЗС | селективные ингибиторы обратного захвата серотонина |
| СИРЗ | системные иммуновоспалительные ревматические заболевания |
| СКВ | системная красная волчанка |
| СКК | стволовая кроветворная клетка |
| СКМ *(глава III)* | синдром Казабаха—Меррита |
| СКМ *(глава VIII)* | секукинумаб |
| СКН | синдром Криглера—Найяра |
| СКС | системные кортикостероиды |
| СКТ | спиральная компьютерная томография |
| СКФ | скорость клубочковой фильтрации |
| СМ | синдром мальабсорбции |
| СМАД | суточное мониторирование артериального давления |
| СмЗСТ | смешанное заболевание соединительной ткани |
| СМЭКГ *(глава I)* | суточный монитор электрокардиограммы |
| СМ-ЭКГ*(глава VI)* | суточное мониторирование электрокардиограммы |
| СН | сердечная недостаточность |
| СО | сфинктер Одди |
| СОАС | синдром обструктивного апноэ сна |
| СОД *(глава II)* | саркоидоз органов дыхания |
| СОД *(глава III)* | суммарная очаговая доза |
| СОЭ | скорость оседания эритроцитов |
| СП | спонтанный пневмоторакс |
| СпА | спондилоартриты |
| СПЖ | синдром перегрузки железом |
| СПИД | синдром приобретённого иммунодефицита |
| СПКЯ | синдром поликистозных яичников |
| сПНГ | субклиническая пароксизмальная ночная гемоглобинурия |
| СПС | сывороточноподобный синдром |
| СР *(глава III)* | синдром Ротора |
| СР *(глава VII)* | синдром Рейно |
| CPAP-терапия | Continuous Positive Airway Pressure (терапия положительным давлением в дыхательных путях) |
| СРБ | С-реактивный белок |
| срДЛА | среднее давление в лёгочной артерии |
| СРК | синдром раздраженного кишечника |
| СРТ | сердечная ресинхронизирующая терапия |
| ССД | системная склеродермия |
| ССЗ | сердечно-сосудистые заболевания |
| ССО | сердечно-сосудистые осложнения |
| ССР | сердечно-сосудистый риск |
| СССУ | синдром слабости синусового узла |
| СТ | синусовая тахикардия |
| СТАА | сверхтяжёлая апластическая анемия |
| СТГ | соматотропный гормон |
| СТГ-РГ | соматотропин-рилизинг-гормон |
| СфС | сульфасалазин |
| СШ | синдром Шёгрена |
| ТАА | тяжёлая апластическая анемия |
| ТАХЭ | трансартериальная химиоэмболизация |
| ТГ | триглицериды |
| 6-ТГН | тиогуаниновый нуклеотид (активный метаболит азатиоприна) |
| ТЖ | трепетание желудочков |
| ТИА | транзиторная ишемическая атака |
| ТК | толстая кишка |
| ТКМ | трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| ТЛТ | тромболитическая терапия |
| ТМА | тромботическая микроангиопатия |
| ТОРС | тяжёлый острый респираторный синдром |
| ТП *(глава I)* | трепетание предсердий |
| ТП *(глава III)* | трансплантация печени |
| ТПН | терминальная почечная недостаточность |
| ТРГ | тиреотропин-рилизинг-гормон |
| тсБПВП | таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты |
| ТТ | таргетная терапия |
| ТТГ | тиреотропный гормон |
| ТТН | токсический тубулярный некроз |
| ТТП (ТТР) | тромботическая тромбоцитопеническая пурпура |
| ТЦЗ | тоцилизумаб |
| ТЭЛА | тромбоэмболия лёгочной артерии |
| ТЭО | тромбоэмболические осложнения |
| УДФ-ГТ | уридиндифосфат – глюкуронилтрансфераза |
| УДХК | урсодезоксихолевая кислота |
| УЗДС | ультразвуковая диагностика сосудов |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| УП | узелковый полиартериит |
| УРеА | урогенитальный реактивный артрит |
| УСТ | устекинумаб |
| УФВ | ультрафиолетовые волны |
| УФО | ультрафиолетовое облучение |
| ФА | физическая активность |
| ФББ | функциональная билиарная боль |
| ФБР | функциональные билиарные расстройства |
| ФБС | фибробронхоскопия |
| ФВ ЛЖ | фракция выброса левого желудочка |

| | |
|---|---|
| ФВД | функция внешнего дыхания |
| ФГБНУ | Федеральное государственное бюджетное научное учреждение |
| ФГДС | фиброгастродуоденоскопия |
| ФД | функциональная диспепсия |
| ФДА | фолиеводефицитная анемия |
| ФДТ | фотодинамическая терапия |
| ФДЭ | фосфодиэстераза |
| ФЖ | фибрилляция желудочков |
| ФЖЕЛ | форсированная жизненная емкость лёгких |
| ФИ | функциональная изжога |
| ФК | функциональный класс |
| ФКО | фиброзно-кистозный остеит |
| ФКС | фиброколоноскопия |
| ФН *(глава I)* | физическая нагрузка |
| ФН *(главы VII, VIII)* | функциональная недостаточность |
| ФНГ | фокальная нодулярная гиперплазия |
| ФНО | фактор некроза опухоли |
| ФНО-α | фактор некроза опухоли α |
| ФОЕ | функциональная остаточная ёмкость |
| ФОС | фосфорорганические соединения |
| ФП *(глава I)* | фибрилляция предсердий |
| ФП *(глава III)* | фиброз печени |
| ФР | факторы риска |
| ФРБСО | функциональное расстройство билиарного отдела сфинктера Одди |
| ФРЖП | функциональное расстройство жёлчного пузыря |
| ФРПСО | функциональное расстройство панкреатического отдела сфинктера Одди |
| ФСГ | фолликулостимулирующий гормон |
| ФСГС | фокально-сегментарный гломерулосклероз |
| ФТЛ | физиотерапевтическое лечение |
| ФХЦ | феохромоцитома |
| фЭАА | фиброзирующий экзогенный аллергический альвеолит |
| ФЭГ | фиброэластография |
| ФЭГДС | фиброэзофагогастродуоденоскопия |
| ХБ | хронический бронхит |
| ХБП | хроническая болезнь почек |
| ХВГ | хронический вирусный гепатит |
| ХГ | хронический гепатит |
| ХГЧ | хорионический гонадотропин человека |
| ХДН | хроническая дыхательная недостаточность |
| ХЕ | хлебная единица |
| ХЛС | хроническое лёгочное сердце |
| ХЛТ | химиолучевая терапия |
| ХМ | хиломикрон |
| ХМЭКГ | холтеровское мониторирование ЭКГ |
| ХНЗЛ | хронические неспецифические заболевания лёгких |
| ХНН | хроническая надпочечниковая недостаточность |
| ХНС | хронический нефритический синдром |
| ХОБЛ | хроническая обструктивная болезнь лёгких |
| ХП | хронический панкреатит |
| ХПГ | холангиопанкреатография |
| ХПН | хроническая почечная недостаточность |
| ХС ЛПВП | холестерин липопротеинов высокой плотности |
| ХС неЛВП | холестерин не-липопротеинов высокой плотности |
| ХС | холестерин |
| ХСН | хроническая сердечная недостаточность |
| ХСНнФВ | хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка |
| ХСНсФВ | хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка |
| ХСНунФВ | хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка |
| ХТ | химиотерапия |
| ХТИН | хронический тубулоинтерстициальный нефрит |
| ХТЛГ | хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия |
| ХЦК *(глава III)* | холангиоцеллюлярная карцинома |
| ХЦК *(глава III, раздел 3.8.1)* | холецистокинин |
| ХЦР | холангиоцеллюлярный рак |
| цГМФ | циклический гуанозинмонофосфат |
| ЦДК | цветовое допплеровское картирование |
| ЦИК | циркулирующие иммунные комплексы |
| ЦМВ | цитомегаловирус |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЦП | цирроз печени |
| ЦсА | циклоспорин А |
| ЦФ | циклофосфамид |
| ЧББ | чрезбронхиальная биопсия |
| ЧБС | число болезненных суставов |
| ЧДД | частота дыхательных движений |
| ЧКВ | чрескожное коронарное вмешательство |
| ЧПС | число припухших суставов |
| ЧРШ | числовая рейтинговая шкала |
| ЧСЖ | частота сокращения желудочков |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| ШИК | реакция окраски реактивом Шиффа и обработкой йодной кислотой для выявления полимеров |
| ЩЖ | щитовидная железа |
| ЩФ | щелочная фосфатаза |
| ЭАА | экзогенный аллергический альвеолит |
| ЭБУС-ТТАБ *(EBUS-TBNA)* | трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндобронхиальной сонографии |
| ЭГДС | эзофагогастродуоденоскопия |
| ЭГПА | эозинофильный гранулематоз с полиангиитом |
| ЭИТ | электроимпульсная терапия |
| ЭК | эпителиальные клетки канальцев |
| ЭКГ | электрокардиограмма, электрокардиография |
| ЭКМО | экстракорпоральная мембранная оксигенация |
| ЭКС | электрокардиостимулятор |
| ЭМБ | эндомиокардиальная биопсия |
| ЭМГ | электромиография |
| ЭНК | эндокардит нативного клапана |
| ЭОП | эндокринная офтальмопатия |
| ЭПК | эндокардит протезированного клапана |
| ЭРХПГ | эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография |
| ЭС | экстрасистолия |
| ЭТА | экзогенный токсический альвеолит |
| ЭУС-ТАБ *(EUS-FNA)* | ассистированная тонкоигольная аспирационная биопсия |

| | |
|---|---|
| ЭФГДС | эзофагогастродуоденофиброскопия |
| ЭФИ | электрофизиологическое исследование |
| ЭФЛ | эссенциальные фосфолипиды |
| ЭхоКГ | эхокардиография |
| ЭЭ | эрозивный эзофагит |
| ЮДМ | ювенильный дерматомиозит |
| ЯБ | язвенная болезнь |
| ЯК | язвеннный колит |

| | |
|---|---|
| ACTC1 | actin alpha cardiac muscle 1 (альфа-актин сердечной мышцы 1) |
| AECA | Antiendothelial Cell Autoantibodies (аутоантитела к эндотелиальным клеткам аорты) |
| ACG | American College of Gastroenterology (Американская коллегия гастроэнтерологов) |
| ACLF | Acute on Chronic Liver Failure (острое на фоне хронической печёночной недостаточности) |
| ACQ-5 | Asthma Control Questionnaire (опросник по контролю над симптомами бронхиальной астмы) |
| ACR | American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов) |
| ACT | Asthma Control Test (тест контроля астмы) |
| ALAT | Latin American Thoracic Association (Латиноамериканская торакальная ассоциация) |
| AMA | Antimitochondrial Antibodies (антимитохондриальные антитела) |
| ANA | Antinuclear Antibodies (антинуклеарные антитела) |
| ANCA | Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) |
| APRIL | A PRoliferation Inducing Ligand (индуцирующий пролиферацию лиганд) |
| ASAS | Assessment of SpondyloArthritis International Society (Международное общество оценки спондилоартритов) |
| ASDAS | Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (шкала активности болезни Бехтерева) |
| At | Antibodies (антитела) |
| ATS | American Thoracic Society (Американское торакальное общество) |
| AUDIT | Alcohol Use Disorders Identification Test (тест для выявления расстройств, связанных с употреблением алкоголя) |
| AVA | Aortic Valve Area (эффективная площадь аортального клапана) |
| BAFF | B-cell Activation Factor (фактор активации В-клеток) |
| BASDAI | Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Батская шкала оценки активности болезни Бехтерева) |
| BASFI | Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Батская функциональная шкала болезни Бехтерева) |
| BASMI | Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (Батская метрическая шкала болезни Бехтерева) |
| BILAG | British Isles Lupus Assessment Group Index (индекс активности волчанки группы оценки с Британских островов) |
| BIPAP | Biphasic Positive Airway Pressure (двухуровневое положительное давление в дыхательных путях) |
| BLyS | B-Lymphocyte Stimulator (В-лимфоцитарный стимулятор) |
| BNP | Brain Natriuretic Peptide (мозговой натрийуретический пептид) |
| BSA | Body Surface Area (площадь поверхности тела) |
| BTS | British Thoracic Society (Британское торакальное общество) |
| BVAS | Birmingham Vasculitis Activity Score (Бирмингемская шкала активности васкулитов) |
| CASPAR | Classification for Psoriatic Arthritis (классификация для псориатического артрита) |
| CAT | COPD Assessment Test (шкала оценки хронической обструктивной болезни лёгких) |
| CIOMS | The Council for International Organizations of Medical Sciences (Совет международных организаций медицинских наук) |
| COVID-19 | Coronavirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года) |
| CPAP | Continuous Positive Airway Pressure (неинвазивная вентиляция лёгких в режиме непрерывного положительного давления в дыхательных путях) |
| CREST | Calcinosis, Raynaud's Phenomenon, Esophageal Dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia (кальциноз, феномен Рейно, дистония пищевода, склеродактилия, телеангиэктазия) |
| CTGF | Connective Tissue Growth Factor (фактор роста соединительной ткани) |
| CRP (СРБ) | C-Reactive Protein (С-реактивный белок) |
| DAPSA | Disease Activity in Psoriatic Arthritis Score (шкала активности псориатического артрита) |
| DAS | Disease Activity Score (шкала активности заболевания) |
| DAS28 | Disease Activity Score 28 (шкала активности заболевания 28 суставов) |
| DES | Desmin (десмин) |
| DLCO | Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide (диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода) |
| DLQI | Dermatology Life Quality Index (индекс качества жизни при дерматологических заболеваниях) |
| DMT-1 | Divalent Metal Transporter 1 (белок-транспортер ионов двухвалентных металлов-1) |
| EASL | European Association for the Study of the Liver (Европейская ассоциация по изучению печени) |
| ECLAM | European Consensus Lupus Activity Measurement (Европейская шкала оценки активности волчанки) |
| ECM | Extracellular Matrix (внеклеточный матрикс) |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group (шкала общего состояния онкологических больных) |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor (рецептор эпидермального фактора роста) |
| ENA | Extractable Nuclear Antigens (экстрагируемые ядерные антигены) |
| ERO | Effective Regurgitant Orifice (эффективная площадь отверстия регургитации) |

| | |
|---|---|
| ERS | European Respiratory Society (Европейское респираторное общество) |
| EScSG | European Scleroderma Study Group (Европейская группа по изучению склеродермии) |
| EULAR | European Alliance of Associations for Rheumatology (Европейский альянс ревматологических ассоциаций) |
| EUS-b-FNA | Endoscopic Ultrasound-guided Fine-Needle Aspiration (чреспищеводная ассистированная тонкоигольная аспирационная биопсия) |
| FDA | Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) |
| FEV1 | Forced Expiratory Volume in 1 second (объём форсированного выдоха за 1 секунду) |
| FGF | Fibroblast Growth Factor (фактор роста фибробластов) |
| FLI | Fatty Liver Index (индекс жировой болезни печени) |
| FLNC | Filamin C (филамин С) |
| GINA | Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) |
| GOLD | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива по ХОБЛ) |
| GPI-якорь | Glycosylphosphatidylinositol Anchor (гликозилфосфатидилинозитоловый якорь) |
| HAQ | Health Assessment Questionnaire (опросник оценки здоровья) |
| Hb | Hemoglobin (гемоглобин) |
| HBsAg | Hepatitis B Surface Antigen (поверхностный антиген гепатита В) |
| HBV | Hepatitis B Virus (вирус гепатита В) |
| HCV | Hepatitis C Virus (вирус гепатита С) |
| HELLP-синдром | Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets (гемолиз, повышенные печёночные ферменты, низкий уровень тромбоцитов)-синдром |
| HGF | Hepatocyte Growth Factor (фактор роста гепатоцитов) |
| HLA | Human Leukocyte Antigens (человеческие лейкоцитарные антигены) |
| Hp / H. pylori | Helicobacter pylori (Хеликобактер пилори) |
| HIS | Hepatic Steatosis Index (Индекс жирового гепатоза) |
| HSP | Heat Shock Proteins (белки теплового шока) |
| HSVA, HSVMA, BCBM | High-Speed Video Microscopic Analysis (высокоскоростной видеомикроскопический анализ) |
| ICBD | International Criteria for Behçet's Disease (Международные критерии болезни Бехчета) |
| Ig | Immunoglobulin (иммуноглобулин) |
| IgA | Immunoglobulin A (иммуноглобулин А) |
| IgA-B | васкулит, ассоциированный с иммуноглобулином А |
| IgA-нефропатия | иммуноглобулин А-нефропатия |
| IgE | Immunoglobulin E (иммуноглобулин Е) |
| IGF-1 | Insulin-Like Growth Factor 1 (инсулиноподобный фактор роста 1) |
| IgG | Immunoglobulin G (иммуноглобулин G) |
| IgM | Immunoglobulin M (иммуноглобулин М) |
| IL | Interleukin (интерлейкин) |
| ILC | Innate Lymphoid Cells (клетки врождённого иммунитета) |
| INF | Interferon (интерферон) |
| ISGBD | International Study Group for Behçet's Disease (Международная исследовательская группа по болезни Бехчета) |
| JAK | Janus Kinase (янус-киназа) |
| LAI | Lupus Activity Index (индекс активности волчанки) |
| LDLr | Low-Density Lipoprotein Receptor (рецептор липопротеинов низкой плотности) |
| LEI | Leeds Enthesitis Index (Лидский индекс энтезита) |
| LKM-1 | Liver Kidney Microsomal Antibodies 1 (антитела к микросомам печени и почек) |
| LMNA | Lamin (ламин) |
| LupusQoL | Lupus Quality of Life (качество жизни при волчанке) |
| MALT | Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой) |
| MAPK | Mitogen-Activated Protein Kinase (митоген-активируемая протеинкиназа) |
| MASES | Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (Маастрихтская шкала энтезита при анкилозирующем спондилите) |
| MCH | Mean Corpuscular Hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците) |
| MCHC | Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) |
| MCV (см. СКО) | Mean Corpuscular Volume (средний корпускулярный объем эритроцита) |
| MDA | Minimal Disease Activity (минимальная активность заболевания) |
| MELD | Model for End-Stage Liver Disease (модель для определения стадии терминальной печёночной недостаточности) |
| MMP | Matrix Metalloproteinase (матриксные металлопротеиназы) |
| mMRC | Modified Medical Research Council (модицифицированный опросник Медицинского Исследовательского Совета) |
| mPEST | Modification of the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (модифицированный инструмент скрининга эпидемиологии псориаза) |
| MTR | Methionine Synthase (метионинсинтаза) |
| MTRR | Methionine Synthase Reductase (метионин-синтаза-редуктаза) |
| MYBPC3 | myosin-binding protein C (миозин-связывающий белок С) |
| MYH7 | Myosin heavy chain 7 (тяжелая цепь сердечного β-миозина 7) |
| MYL2 | Myosin regulatory light chain 2 (регуляторная легкая цепь миозина 2) |
| MYL3 | Myosin essential light chain 3 (обязательная легкая цепь миозина 3) |
| NAPSI | Nail Psoriasis Severity Index (индекс тяжести псориаза ногтей) |
| NETs | Neutrophil Extracellular Traps (нейтрофильные внеклеточные ловушки) |
| NK | Natural Killers (естественные клетки-киллеры) |
| nNO | Nasal Nitric Oxide (назальный оксид азота) |
| NO | Nitric Oxide (оксид азота, монооксид азота) |
| NT-proBNP | N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида) |

| | |
|---|---|
| OARSI | Osteoarthritis Research Society International (Международное общество по исследованию остеоартрита) |
| OLGA | Operative Link for Gastritis Assessment (оперативная система оценки гастрита) |
| OLGIM | Operative Link for Gastritis Intestinal Metaplasia (оперативная система оценки кишечной метаплазии при гастрите) |
| PAS | Periodic Acid-Schiff (окраска по Шиффу) |
| PASI | Psoriasis Area and Severity Index (индекс площади и тяжести псориаза) |
| PCSK9 | Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (протеиновая конвертаза субтилизин-кексина типа 9) |
| PDGF | Platelet-Derived Growth Factor (фактор роста тромбоцитов) |
| PEP | Positive Expiratory Pressure (положительное давление на выдохе) |
| PLN | Phospholamban (фосфоламбан) |
| PRES | Paediatric Rheumatology European Society (Европейское общество детской ревматологии) |
| PRINTO | Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (Международная организация детских ревматологических клинических исследований) |
| PsARC | Psoriatic Arthritis Response Criteria (критерии ответа при псориатическом артрите) |
| RANK | Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B (рецептор активатора ядерного фактора каппа-B) |
| RANKL | Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B) |
| RBM 20 | RNA-binding protein 20 (РНК-связывающий белок, транскрипционный фактор сплайсинга) |
| RNI | Reactive Nitrogen Intermediates (реактивные интермедиаты азота) |
| ROS | Reactive Oxygen Species (реактивные формы кислорода) |
| RUCAM | Roussel Uclaf Causality Assessment Method (метод оценки причинной связи по Roussel Uclaf) |
| SAA | Serum Amyloid A (сывороточный амилоид А) |
| SARS-CoV | Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (коронавирус, связанный с тяжёлым острым респираторным синдромом) |
| SDAI PMR | Simplified Disease Activity Index for Polymyalgia Rheumatica (упрощённый индекс активности ревматической полимиалгии) |
| SELENA | Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (Национальная оценка безопасности эстрогенов при системной красной волчанке) |
| SFTPB | Surfactant Protein B (лёгочный сурфактантный протеин B) |
| SHARE | Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe (Единый центр и точка доступа для детской ревматологии в Европе) |
| SHH | Sonic Hedgehog Signaling Molecules (сигнальные молекулы Sonic Hedgehog) |
| SICCA | Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance (Международный альянс по исследованию синдрома Шегрена) |
| SIRS | Systemic Inflammatory Response Syndrome (синдром системного воспалительного ответа) |
| SLA | Soluble Liver Antigen (антитела к растворимому печёночному антигену) |
| SLAM | Systemic Lupus Activity Measure (шкала активности системной красной волчанки) |
| SLEDAI | Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (индекс активности системной красной волчанки) |
| SLICC | Systemic Lupus International Collaborating Clinics (международная сеть клиник системной красной волчанки) |
| SMA | Smooth Muscle Antibodies (антигладкомышечные антитела) |
| SMOADs | Symptoms Modifying Osteoarthritis Drugs (препараты, модифицирующие симптомы остеоартрита) |
| SpO2 | Peripheral Oxygen Saturation (сатурация кислорода в крови) |
| STIR | Short Tau Inversion Recovery (короткая инверсия времени тау) |
| SYSADOA | Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis (симптоматические препараты медленного действия при остеоартрите) |
| T2T | Treat-to-Target (лечение до достижения цели) |
| TCRs | T-Cell Receptors (Т-клеточные рецепторы) |
| TGF-β | Transforming Growth Factor Beta (трансформирующий фактор роста бета) |
| Th | T-Helpers (Т-хелперы) |
| THP | Tamm–Horsfall Protein (белок Тамма–Хорсфалла) |
| TIPS | Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (трансюгулярное интрапечёночное портосистемное шунтирование) |
| TI-RADS | Thyroid Imaging Reporting and Data System (Система классификации ультразвуковых изображений щитовидной железы) |
| TLC (см. ОЁЛ) | Total Lung Capacity (общая ёмкость лёгких) |
| TLR | Toll-Like Receptor (Toll-подобный рецептор) |
| TNF-α | Tumor Necrosis Factor Alpha (фактор некроза опухоли альфа) |
| TNN I3 | Troponin I3 (тропонин I3) |
| TPM1 | Tropomyosin 1 (тропомиозин 1) |
| TSLP | Thymic Stromal Lymphopoietin (тимический стромальный лимфопоэтин) |
| TTN | Titin (тайтин) |
| TTN T2 | Troponin T2 (тропонин T2) |
| $TxA_2$ | Thromboxane $A_2$ (тромбоксан $A_2$) |
| Va/Q | Ventilation-Perfusion Ratio (вентиляционно-перфузионное отношение) |
| VC (см. ЖЕЛ) | Vital Capacity (жизненная ёмкость лёгких) |
| VCAM | Vascular Cell Adhesion Molecule (сосудистая молекула клеточной адгезии) |
| VDI | Vasculitis Damage Index (Индекс повреждений при васкулите) |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста) |
| WASOG | World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (Всемирная ассоциация саркоидоза и других гранулематозов) |
| β2ГПI | Beta-2 Glycoprotein I (бета-2-гликопротеин I) |

# Глава I.
# Заболевания сердечно-сосудистой системы

## 1.1. Гипертоническая болезнь

### Определение

***Гипертоническая болезнь (ГБ)* — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия (АГ), не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение артериального давления (АД) обусловлено известными, в современных условиях часто устраняемыми причинами (симптоматические, вторичные АГ).**

***Артериальная гипертензия* — состояние, при котором у лиц, которые в данный момент не получают антигипертензивную терапию, значение офисного (клинического) систолического АД — 140 мм рт. ст. или выше и (или) диастолического АД — 90 мм рт. ст. или выше.**

### Распространённость

Артериальная гипертензия — наиболее распространённое сердечно-сосудистое заболевание. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в мире 1,28 миллиардов взрослых в возрасте 30–79 лет имеют высокое артериальное давление. Распространённость артериальной гипертензии у взрослых составляет 30–45 %, достигая 60 % у людей старше 60 лет и прогрессивно увеличивается с возрастом. В молодом возрасте гипертония чаще встречается у мужчин, а после 30 лет в большей степени возрастает распространённость АГ у женщин. После наступления менопаузы и после 65 лет гипертоническая болезнь чаще встречается у женщин.

### Этиология

Артериальная гипертензия может быть первичной (гипертоническая болезнь) и вторичной. Вторичные гипертензии обусловлены определёнными причинами, которые могут быть установлены и нередко устранены. У большинства пациентов с артериальной гипертензией диагностируется гипертоническая болезнь. Этиология заболевания неизвестна. Формирование гипертонической болезни обусловлено взаимодействием неблагоприятных факторов (факторов риска), наиболее значимыми из которых являются: генетическая предрасположенность, пожилой возраст, образ жизни, факторы окружающей среды и дисбаланс механизмов, регулирующих артериальное давление.

В настоящее время выявлено более 1000 генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, баланса электролитов, реабсорбции натрия в почках, оперирующих в системе ренин-ангиотензин-альдостерон и, следовательно, влияющих на артериальное давление.

Образ жизни оказывает важнейшее влияние на формирование АГ, наибольшее значение принадлежит таким факторам риска, как: хронический стресс, избыточная масса тела, особенности характера питания (высокое содержание в пище поваренной соли, избыточная калорийность пищи, недостаточное содержание в пище калия, магния), злоупотребление алкоголем, курение, низкая физическая активность, нарушения сна, воздействие шума. Ранее отсутствовало единое мнение о роли эмоционального напряжения в происхождении гипертонической болезни. Отечественные учёные-кардиологи Г. Ф. Ланг и А. Л. Мясников в 40–50-х годах XX века на основании клинических наблюдений пришли к выводу о том, что психическое перенапряжение является важнейшим этиологическим фактором гипертонической болезни. В настоящее время влияние хронического стресса на развитие этого заболевания не вызывает сомнений. Воздействие шума, температуры окружающей среды, загрязненность атмосферы также могут влиять на формирование АГ.

Генетическая предрасположенность, образ жизни и факторы окружающей среды оказывают негативное воздействие на системы, регулирующие артериальное давление (АД), что приводит к повышению сосудистого сопротивления — ведущего гемодинамического параметра, ответственного за повышение АД у большинства пациентов. Чем больше факторов риска имеет человек, тем более вероятно развитие у него гипертонической болезни.

### Патогенез

Уровень артериального давления зависит от двух основных гемодинамических параметров — минутного объёма кровообращения и сопротивления, оказываемого кровотоку на уровне мельчайших артерий и артериол (периферического сосудистого сопротивления). Устойчивое повышение АД определяется либо повышением минутного объёма кровообращения при отсутствии адекватного снижения сосудистого сопротивления, либо повышением сосудистого сопротивления при отсутствии адекватного снижения минутного объёма кровообращения, либо одновременным увеличением обоих гемодинамических параметров. Сосудистая жесткость, увеличение сопротивления аорты и ее крупных ветвей также имеют значение в развитии гипертонической болезни. Объём циркулирующей крови и ее вязкость имеют меньшее значение в формировании синдрома артериальной гипертензии.

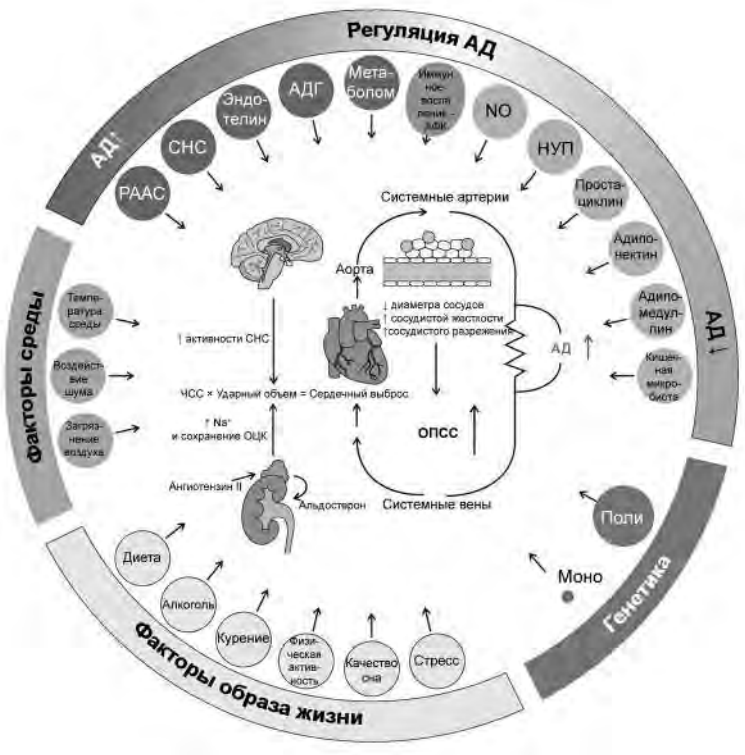



*Рисунок 1.1-1. Патогенез гипертонической болезни*

***Основные патогенетические механизмы гипертонической болезни:***

- активация симпатоадреналовой системы;
- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- дисфункция почек (увеличение реабсорбции натрия и др.);
- дисфункция барорецепторов;
- дисфункция эндотелия;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- увеличение жесткости аорты и крупных артерий;
- хроническое воспаление на фоне иммунных нарушений;
- изменение микробиоты кишечника.

К изменениям гемодинамики, лежащим в основе развития артериальной гипертензии, приводят нарушения механизмов регуляции кровообращения. Нервная система играет важнейшую роль в развитии гипертонической болезни (рис. 1.1–1). На этапе формирования заболевания, когда роль нейрогенных механизмов особенно велика, у пациентов наблюдаются признаки гиперсимпатикотонии (тахикардия, гиперкинетический тип гемодинамики). К повышению активности симпатической нервной системы приводят нарушения центральных механизмов регуляции кровообращения, снижение чувствительности барорецепторов, расположенных в области дуги аорты и синокаротидного синуса, нарушение обратного захвата норадреналина из синаптической щели, повышение чувствительности адренорецепторов и снижение влияний парасимпатических влияний на сердце и сосуды. Повышение активности симпатической нервной системы приводит к увеличению числа сердечных сокращений, усилению сократимости миокарда, повышению тонуса и гипертрофии артериол. Кроме того, при симпатикотонии снижается почечный кровоток, повышается синтез ренина, вазопрессина, увеличивается реабсорбция натрия и воды. В результате этих нарушений повышается артериальное давление.

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в регуляции артериального давления заключается в следующем: синтезируемый в почках ренин стимулирует трансформацию ангиотензиногена в ангиотензин I, а ангиотензинпревращающий фермент способствует синтезу ангиотензина II. Ангиотензин II — мощный вазопрессор, стимулирует секрецию альдостерона и антидиуретического гормона, задерживающих натрий и воду, стимулирует развитие фиброза сосудистой стенки и активность симпатической нервной системы. Следовательно, симпатическая и ренин-ангиотензин-альдостероновая система взаимодействуют таким образом, что оказывают взаимное стимулирующее действие.

Роль почек в регуляции АД не ограничивается синтезом ренина. В почке синтезируются также вещества, увеличивающие натрийурез и обладающие депрессорным действием (брадикинин, вазодилататорные простагландины). Почка также является органом, на деятельность которого влияют многие гормоны, регулирующие реабсорбцию натрия и воды (ангиотензин II, вазопрессин и натрийуретические пептиды). Способность почек экскретировать натрий при ГБ снижена, в том числе на ранних этапах заболевания.

Доказано, что в патогенезе гипертонической болезни большое значение имеют нарушения микроциркуляции, обусловленные дисфункцией эндотелия (увеличение синтеза ангиотензина II, эндотелина-1, вазопрессорных простагландинов и уменьшение выработки оксида азота, брадикинина) и повышением тонуса гладких мышц артериол (увеличение концентрации свободного кальция в цитоплазме).

Ожирение играет важнейшую роль в развитии и прогрессировании гипертонической болезни, так как висцеральная жировая ткань синтезирует множество прессорных агентов (эндотелин-1, ангиотензин II, инсулиноподобный фактор роста) и провоспалительных факторов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли). Гиперинсулинемия, свойственная абдоминальному ожирению, стимулирует активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также усиливает реабсорбцию натрия в почках. Увеличение жёсткости аорты и крупных артерий, формирующееся с возрастом, способствует повышению систолического и центрального давления, нередко вызывая изолированную систолическую артериальную гипертензию у пожилых. Предполагается, что дисбиоз микробиоты кишечника повышает солечувствительность и, вследствие этого, сосудистый тонус и артериальное давление. Вполне вероятно, что иммунные нарушения и хроническое субклиническое воспаление также относятся к механизмам патогенеза ГБ и поражения органов-мишеней при высоком АД. Активация иммунных клеток и хроническое воспаление — два процесса, которые в значительной степени обусловлены оксидативным стрессом. Очевидно, что формирование частиц реактивного кислорода находится под контролем факторов, регулирующих АД (ангиотензина II, эндотелина-1, альдостерона и натрия). Иммунное воспаление индуцируется наследственной предрасположенностью, нейрогуморальной активацией, нарушением состава микробиоты кишечника и гипернатриемией. Инфильтрация клетками иммунного воспаления различных органов стимулирует симпатическую активность (головной мозг), увеличение реабсорбции натрия и воды (почки), вазоконстрикцию, фиброз (сосуды), гипертрофию и фиброз (миокард). Очевидно, что между различными системами, регулирующими артериальное давление, существуют такие взаимоотношения, когда активация одной системы приводит к гиперфункции других. Учитывая патогенез ГБ, становится понятным, почему препараты различных механизмов действия способны оказывать гипотензивный эффект, а комбинированное антигипертензивное лечение более эффективно, чем монотерапия.

На начальных этапах заболевания решающее значение в развитии артериальной гипертензии принадлежит нарушениям циркуляции и дисбалансу между прессорными и депрессорными факторами, регулирующими артериальное давление. В процессе стабилизации артериального давления на высоких цифрах возникает ремоделирование мелких артерий (гипертрофия мышечного слоя, уменьшение внутреннего диаметра), аорты и крупных артерий (увеличение запасов коллагена, повышение жесткости), миокарда (гипертрофия левого желудочка). Изменения мелких артерий способствует дальнейшему увеличению сопротивления кровотоку, патология крупных артерий приводит к увеличению скорости распространения пульсовой волны и повышению центрального давления. Эти морфологические изменения способствуют прогрессированию артериальной гипертензии.

## Морфология

Типичные морфологические изменения при гипертонической болезни: гипертрофия миокарда и гладких мышц артерий, фиброз сердечной мышцы, крупных и мелких артерий, гиалиноз стенки мелких артерий и артериол. В почках изменения артериол приводят к развитию нефросклероза (первично сморщенная почка). При максимально выраженных морфологических изменениях на фоне резистентной артериальной гипертензии возникает фибриноидный некроз, микротромбозы, кровоизлияния.

## Классификация

Существует классификация, основанная на уровне артериального давления (табл. 1.1–1).Выделяют оптимальное, нормальное, высокое нормальное АД и артериальную гипертензию 1-й, 2-й и 3-й степени в зависимости от уровня АД, измеренного в медицинском учреждении. Кроме этого, существуют изолированная систолическая АГ и изолированная диастолическая АГ. Степень АГ оценивают в том случае, если больной не принимает антигипертензивную терапию.

Классификация гипертонической болезни подразумевает выделение трёх стадий заболевания в зависимости от наличия поражения органов-мишеней, заболеваний, ассоциированных с АГ, сахарного диабета и хронической болезни почек (табл. 1.1–2). Стадия не зависит от уровня артериального давления.

## Клиническая картина

Нередко пациенты с высоким артериальным давлением не имеют жалоб. Симптомы, возникающие при гипертонической болезни, неспецифичны и могут наблюдаться при других заболеваниях. Наиболее характерные жалобы: головные боли, чувство тяжести или боль в левой половине грудной клетки, чаще в области верхушки сердца. Эти ощущения возникают обычно в покое, не связаны с физической нагрузкой, не купируются нитратами, нередко хронологически совпадают с повышением артериального давления и исчезают после нормализации артериального давления. Часто у больных гипертонической болезнью отмечаются жалобы на нарушения зрения в виде мелькания «мушек», нечёткости видения, ощущения тумана перед глазами. При развитии тяжёлой гипертонической ретинопатии (кровоизлияния, дегенеративные изменения) возможны стойкие нарушения зрения вплоть до слепоты, обусловленной тромбозом центральной артерии сетчатки. Некоторые больные чувствуют слабость, снижение работоспособности. При высоких цифрах АД могут наблюдаться сердцебиение, экстрасистолия, носовые кровотечения. Примерно у половины больных, чаще у женщин, в дебюте заболевания возникают раздражительность, неустойчивость настроения, плохой сон, тревога. По мере прогрессирования болезни частота невротических нарушений у некоторых пациентов возрастает.

**Таблица 1.1-1**

**Классификация артериального давления**

| Категория | САД (мм рт. ст.) | | ДАД (мм рт. ст.) |
|---|---|---|---|
| Оптимальное | <120 | и | <80 |
| Нормальное | 120-129 | и/или | 80-84 |
| Высокое нормальное | 130-139 | и/или | 85-89 |
| АГ 1-й степени | 140-159 | и/или | 90-99 |
| АГ 2-й степени | 160-179 | и/или | 100-109 |
| АГ 3-й степени | ≥180 | и/или | ≥110 |
| Изолированная систолическая АГ | ≥140 | и | <90 |
| Изолированная диастолическая АГ | <140 | и | ≥90 |

*Примечание: АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.*

**Таблица 1.1-2**

**Классификация гипертонической болезни**

| Стадия | Критерии диагностики |
|---|---|
| I | Неосложнённая артериальная гипертензия, нет поражения органов-мишеней, нет установленных сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с АГ, нет хронической болезни почек (ХБП) С3 и более высокой стадии, нет сахарного диабета. Возможно наличие факторов риска. |
| II | Артериальная гипертензия, сочетающаяся с бессимптомным поражением органов-мишеней, связанным с АГ и (или) ХБП С3 (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м$^2$), и (или) сахарный диабет без поражения органов-мишеней. Предполагает отсутствие установленных сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с АГ. |
| III | Артериальная гипертензия, сочетающаяся с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с АГ, и (или) с ХБП С4-С5 (рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м$^2$) и (или) с сахарным диабетом с поражением органов-мишеней. |

При прогрессировании болезни на первый план выступают жалобы, характерные для заболеваний атеросклеротического генеза (ишемической болезни сердца, нарушения мозгового кровообращения, перемежающейся хромоты). При выраженной гипертрофии левого желудочка появляются симптомы хронической сердечной недостаточности, нередко с сохранённой фракцией выброса левого желудочка.

Сбор анамнеза включает получение сведений о семейной предрасположенности к АГ, наличии факторов риска, признаков поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронической болезни почек, возможных вторичных форм АГ, образе жизни, предшествующем опыте лечения гипертонической болезни и о приверженности этой терапии, а также о применении других лекарственных препаратов, которые могут снизить эффективность антигипертензивной терапии. У женщин следует выяснять течение ранее протекавших беременностей (гестационная АГ, преэклампсия), наличие менопаузы, ее течение, использование оральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии.

***При сборе анамнеза необходимо уточнить наличие признаков возможной вторичной артериальной гипертензии:***

- развитие АГ 2-й или 3-й степени в молодом возрасте (< 40 лет), или внезапное развитие АГ или быстрое ухудшение течения АГ у пожилых;
- указание в анамнезе на заболевание почек/мочевыводящих путей;
- употребление наркотических препаратов, сопутствующая терапия кортикостероидами и назальными вазоконстрикторами, химиотерапия;
- повторяющиеся эпизоды потливости, головных болей, сердцебиений, позволяющие заподозрить феохромоцитому;

- эпизоды спонтанной или индуцированной диуретиками гипокалиемии, приступы мышечной слабости или судорог, позволяющих заподозрить гиперальдостеронизм;
- признаки заболеваний щитовидной железы;
- беременность или применение оральных контрацептивов;
- указание на храп, дневную сонливость (синдром апноэ во время сна).

Изменения, выявляемые при объективном обследовании больных гипертонической болезнью, обусловлены артериальной гипертензией. Нередко отмечается твердый пульс, иногда — склонность к тахикардии. При выраженной гипертрофии левого желудочка наблюдается приподнимающий верхушечный толчок, при дилатации левого желудочка граница сердца смещена влево. При аускультации отмечается акцент II тона над аортой. При первом обращении пациента с АГ и при подозрении на вторичную АГ следует измерять АД на обеих руках и ногах.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторные и инструментальные исследования необходимы для исключения вторичных артериальных гипертензий, выявления поражения органов-мишеней и стратификации сердечно-сосудистого риска.

***Лабораторные исследования*** при гипертонической болезни включают: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение в крови уровня креатинина, глюкозы, калия, натрия, мочевой кислоты и липидов, выявление альбуминурии или определение соотношения альбумин/креатинин (оптимально). У пациентов с нефросклерозом может наблюдаться умеренная протеинурия с минимальными изменениями мочевого осадка (изменённые эритроциты, гиалиновые цилиндры), при ХБП выявляется повышение креатинина крови, может наблюдаться альбуминурия, повышение соотношения альбумин/креатинин, гиперкалиемия, нормохромная анемия. Липидограмма позволяет диагностировать дислипидемию, гипергликемия наблюдается при сахарном диабете. Гипокалиемия позволяет заподозрить альдостеронизм.

***Электрокардиография (ЭКГ)*** выявляет признаки гипертрофии левого желудочка, вероятность которой возрастает по мере увеличения степени гипертензии и длительности заболевания (рис. 1.1–2). ЭКГ позволяет диагностировать нарушения ритма, проводимости, рубцовые изменения миокарда, наблюдающиеся при ассоциированных с ГБ заболеваниях.

***Эхокардиография*** — более точный метод диагностики гипертрофии левого желудочка, который выявляет также диастолическую дисфункцию левого желудочка (замедление скорости расслабления в диастолу), дилатацию левого предсердия, а при ишемической болезни сердца может выявить зоны гипо-акинезии и снижение фракции выброса левого желудочка.

***Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий*** для выявления атеросклеротических бляшек / стенозов сонных артерий показано пациентам с АГ в сочетании с цереброваскулярной болезнью или признаками атеросклеротического поражения сосудов других локализаций, а также мужчинам старше 40 лет, женщинам старше 50 лет и пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском.

***Ультразвуковое исследование почек и дуплексное сканирование артерий почек*** с целью оценки размеров, структуры, а также выявления врождённых аномалий почек или стенозов почечных артерий, следует проводить пациентам с нарушением функции почек, альбуминурией и при подозрении на вторичную АГ.

***Офтальмоскопию*** следует проводить пациентам с АГ 2–3 степени, пациентам с АГ и сахарным диабетом для выявления признаков гипертонической ретинопатии (геморрагии, экссудаты, отёк соска зрительного нерва). Наиболее выраженные изменения глазного дна, коррелирующие с неблагоприятным прогнозом, выявляются у больных с резистентной, длительно существующей АГ.

***Рентгенологическое исследование*** органов грудной клетки при неосложненной гипертонической болезни малоинформативно. По мере развития хронической сердечной недостаточности формируется дилатация полости левого желудочка, что приводит к увеличению кардиоторакального индекса. При диастолической дисфункции левого желудочка расширяется левое предсердие. Могут выявляться признаки застоя в малом круге кровообращения.

***Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография*** выполняются по особым показаниям для исключения инфаркта мозга, микрокровоизлияний и повреждения белого вещества головного мозга. Гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга и бессимптомные инфаркты ассоциированы с когнитивной дисфункцией.

## Диагностика

Гипертоническую болезнь следует диагностировать при наличии синдрома артериальной гипертензии и исключении вторичных артериальных гипертензий.

***Задачи при диагностике гипертонической болезни:***

- определить наличие артериальной гипертензии, её стабильность и степень повышения АД;
- исключить симптоматическую АГ / уточнить её форму;
- оценить общий сердечно-сосудистый риск;
- выявить факторы сердечно-сосудистого риска;
- выявить патологию органов-мишеней;
- выявить заболевания сердца, сосудов и почек, ассоциированные с АГ.

Правила измерения артериального давления следует неукоснительно соблюдать, так как это позволяет не только диагностировать АГ, но и контролировать эффективность лечения.

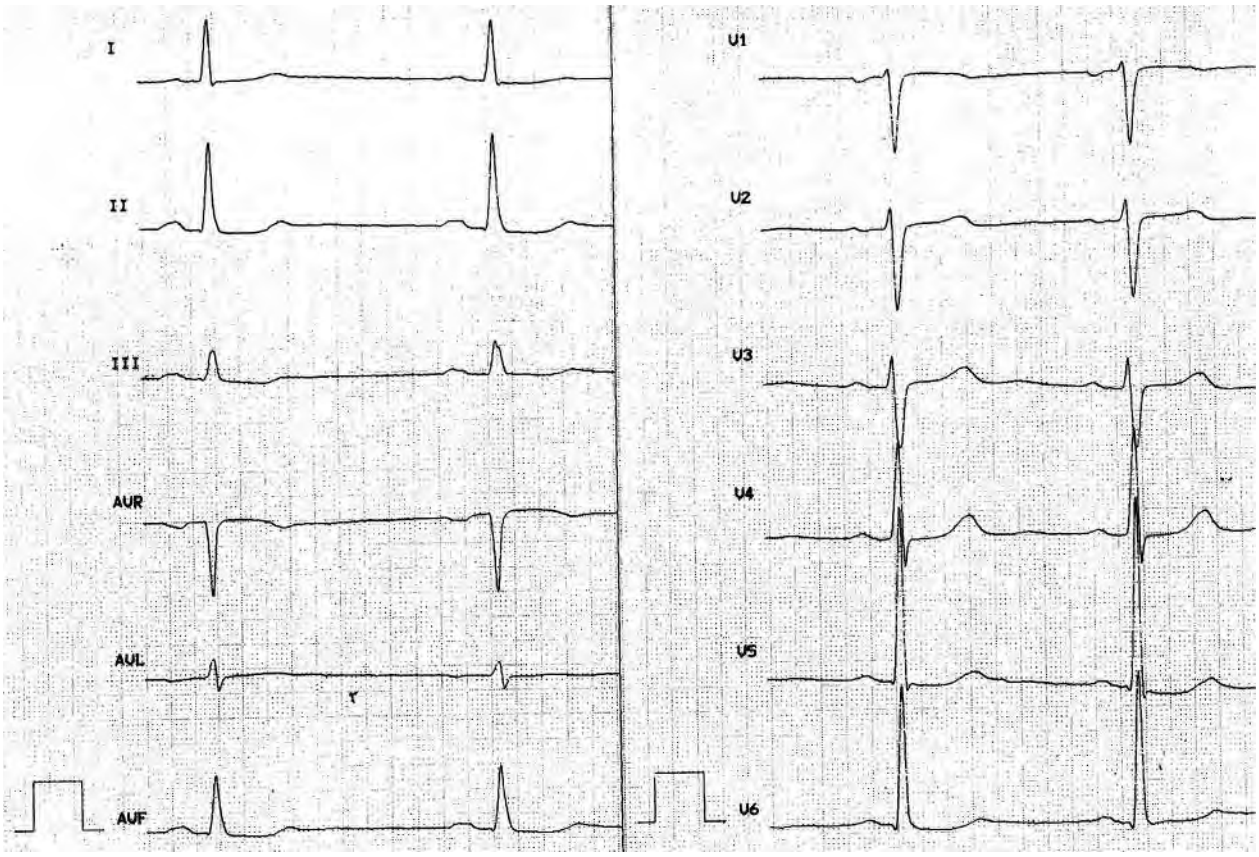



*Рисунок 1.1-2. Электрокардиограмма больного с признаками гипертрофии левого желудочка*

***Правила измерения артериального давления следующие:***

- пациент должен сидеть на стуле не менее 5 минут с опорой на спину, ноги на полу, не скрещены, рука, на которой измеряется АД, расположена на столе, середина плеча на уровне сердца;
- манжета должна быть соответствующего размера — малого при измерении АД у детей, среднего для взрослых (диаметр плеча 22–31 см) или большого (диаметр плеча 32–42 см), должна быть расположена на середине плеча;
- в течение 30 минут до измерения АД пациент должен избегать интенсивных физических нагрузок, не должен курить, принимать пищу, пить кофе и чай;
- в помещении для измерения АД должно быть тихо, температура должна быть комфортной;
- не следует разговаривать с пациентом при измерении АД;
- следует использовать валидированный тонометр;
- измерять АД следует три раза с интервалом в 1 минуту, а за истинное АД выбрать среднее из двух последних измерений.

Для диагностики артериальной гипертензии необходимо измерить АД дважды или три раза с интервалом в 1–4 недели. Диагноз АГ не должен устанавливаться на одном визите за исключением ситуации, когда АД 180/110 мм рт. ст. и выше. По возможности диагноз должен быть подтвержден измерением АД в домашних условиях (табл. 1.1–3).

Домашнее и суточное мониторирование АД позволяют диагностировать нередко встречающийся вариант АГ «белого халата». При этом виде АГ в медицинском учреждении АД высокое, но нет поражения органов-мишеней, а при измерениях АД дома оно стойко нормальное. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД), позволяющее измерять АД в течение суток, эффективно в диагностике маскированной АГ, нередко наблюдающейся у людей, работающих интенсивно в ночные часы (водители, медицинские работники). У таких пациентов в медицинском учреждении АД высоко нормальное или нормальное, но есть поражения органов-мишеней, а при измерении в амбулаторных условиях АД повышено. Кроме того, суточное мониторирование позволяет измерить АД в ночные часы, то есть выявить феномен «non dipper» или даже «night picker», что, в отличие от физиологического снижения АД во время сна «dipper», является предиктором ускоренного ремоделирования сердечно-сосудистой системы и неблагоприятного прогноза. СМАД также следует проводить пациентам с большой вариабельностью АД на визитах, для диагностики АГ у беременных, при резистентной АГ, для экспертизы трудоспособности или определения годности к военной службе, а также годности к определённым видам профессиональной деятельности. У больных пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом необходимо измерять АД не только в положении сидя, но и стоя на 3-й минуте, чтобы исключить ортостатическую гипотензию.

Величина артериального давления является важнейшим, но не единственным фактором, определяющим тяжесть заболевания и прогноз больного с артериальной гипертензией. Общий сердечно-сосудистый риск определяется совокупностью таких пара-

**Таблица 1.1-3**

**Диагностические критерии артериальной гипертензии в зависимости от метода определения артериального давления: измеренного в медицинском учреждении, суточного и домашнего мониторирования**

| Категория | САД (мм рт. ст.) | | ДАД (мм рт. ст.) |
|---|---|---|---|
| АД, измеренное в медицинском учреждении | ≥ 140 | и (или) | ≥ 90 |
| ***Амбулаторное АД*** | | | |
| Дневное (в период бодрствования), среднее | ≥ 135 | и (или) | ≥ 85 |
| Ночное (во время сна), среднее | ≥ 120 | и (или) | ≥ 70 |
| Среднее за 24 часа | ≥ 130 | и (или) | ≥ 80 |
| ***Среднее при домашних измерениях*** | ≥ 135 | и (или) | ≥ 85 |

*Примечание: АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.*

**Таблица 1.1-4**

**Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией**

| |
|---|
| Мужской пол |
| Возраст (мужчины ≥ 55 лет, женщины ≥ 65 лет) |
| Курение (в настоящее время или в прошлом) |
| Дислипидемия (общий холестерин > 4,9 ммоль/л и (или) ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л и (или) ХС ЛПВП у мужчин < 1,0 , у женщин < 1,2 ммоль/л и (или) ТГ > 1,7 ммоль/л) |
| Мочевая кислота (≥ 360 мкмоль/л) |
| Нарушение гликемии натощак (глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе) |
| Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м$^2$) |
| Семейный анамнез развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте (< 55 лет у мужчин и < 65 лет у женщин) |
| Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье |
| Ранняя менопауза |
| Малоподвижный образ жизни |
| Психологические и социально-экономические факторы |
| Частота сердечных сокращений в покое > 80 ударов в минуту |

метров как степень повышения артериального давления, факторы сердечно-сосудистого риска, поражение органов-мишеней, наличие установленных заболеваний, ассоциированных с АГ, сахарного диабета и хронической болезни почек.

Факторы сердечно-сосудистого риска представлены в табл. 1.1–4.

На сердечно-сосудистый риск влияет и наличие поражения органов-мишеней (ПОМ), связанного с АГ (табл. 1.1–5).

Сердечно-сосудистые заболевания и заболевания почек, ассоциированные с АГ, перечислены в табл. 1.1–6.

Всем пациентам с АГ рекомендована оценка общего сердечно-сосудистого риска (табл. 1.1–7).

При артериальной гипертензии 3-й степени сердечно-сосудистый риск высокий или очень высокий, при наличии поражения органов-мишеней или сахарного диабета без поражения органов риск, как правило, высокий, а при наличии установленных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП С4-С5 или сахарного диабета с поражением органов риск очень высокий независимо от степени повышения артериального давления. Низкий или умеренный сердечно-сосудистый риск наблюдается только у пациентов с АГ не выше 2-й степени без поражения органов-мишеней и установленных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и сахарного диабета.

## Таблица 1.1-5

**Бессимптомное поражение органов-мишеней, связанное с артериальной гипертензией**

| |
|---|
| Артериальная жесткость:<br>• пульсовое АД (у пожилых) ≥ 60 мм рт. ст.<br>• каротидно-феморальная скорость пульсовой волны >10 м/с |
| Электрокардиографические (ЭКГ) признаки гипертрофии левого желудочка:<br>• индекс Соколова – Лайона (SV1+RV5-6 > 35 мм) или<br>• амплитуда зубца R в отведении AVL ≥ 11 мм или<br>• Корнельское произведение (RAVL+SV5) мм x QRS мс > 2440 мм × мс<br>• или Корнельский вольтажный индекс (RAVL+SV3) > 28 мм для мужчин<br>• или (RAVL+SV3) > 20 мм для женщин |
| Эхокардиографические признаки ГЛЖ:<br>• индекс массы миокарда левого желудочка (масса миокарда ЛЖ, г/рост, м).<br>Формула ASE для пациентов с избыточной массой тела и ожирением:<br>• у мужчин > 50 г/м$^{2,7}$, у женщин > 47 г /м$^{2,7}$; индексация на площадь поверхности тела (масса ЛЖ/рост, м$^2$).<br>Для пациентов с нормальной массой тела: > 115 г/м$^2$ (у мужчин) и > 95 г /м$^2$ (у женщин) |
| Альбуминурия ≥ 30-300 мг/24 часа или отношение альбумин/креатинин 30–300 мг/г;<br>или 3,4–34 мг/ммоль (предпочтительно в утренней порции мочи) |
| Хроническая болезнь почек С3 (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м$^2$) |
| Лодыжечно-плечевой индекс < 0,9 |
| Выраженная ретинопатия: наличие кровоизлияний, экссудатов или отёка соска зрительного нерва |

## Таблица 1.1-6

**Установленные сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек, ассоциированные с артериальной гипертензией**

| |
|---|
| Цереброваскулярные заболевания:<br>• ишемический инсульт;<br>• геморрагический инсульт;<br>• транзиторная ишемическая атака |
| Ишемическая болезнь сердца:<br>• инфаркт миокарда;<br>• стенокардия;<br>• реваскуляризация миокарда |
| Наличие атеросклеротической бляшки со стенозом ≥ 50 %, подтверждённым визуализирующими методами |
| Сердечная недостаточность, в том числе сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка |
| Заболевания периферических артерий (нижних конечностей и др.) |
| Фибрилляция предсердий |
| Выраженная альбуминурия (> 300 мг/24 часа) или коэффициент альбумин/креатинин (> 300 мг/г), желательно в утренней моче |
| Хроническая болезнь почек С4-С5 (рСКФ < 30 мл/мин/1,73м$^2$) |

При формулировке диагноза следует указать стадию гипертонической болезни, степень повышения АД (если пациент не получает антигипертензивную терапию), факторы риска, поражение органов-мишеней, сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с гипертонией, и наличие хронической болезни почек, категорию сердечно-сосудистого риска. Если больной получает антигипертензивную терапию, то необходимо указать, является ли АГ контролируемой или неконтролируемой, и целевые значения АД для данного пациента.

**Таблица 1.1-6**

**Стратификация сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии**

| Стадия ГБ | Другие факторы риска, ПОМ или заболевания | АД, мм рт. ст. | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Высокое нормальное САД 130–139 ДАД 85–89 | Степень 1 САД 140–159 ДАД 90–99 | Степень 2 САД 160–179 ДАД 100–109 | Степень 3 САД ≥180 ДАД ≥110 |
| Стадия I | Нет других ФР | Низкий риск (риск 1) | Низкий риск (риск 1) | Умеренный риск (риск 2) | Высокий риск (риск 3) |
| | 1–2 ФР | Низкий риск (риск 1) | Умеренный риск (риск 2) | Умеренный/ высокий риск | Высокий риск (риск 3) |
| | ≥3 ФР | Низкий/умеренный риск | Умеренный/ высокий риск | Высокий риск (риск 3) | Высокий риск (риск 3) |
| Стадия II | ПОМ, ХБП стадия 3 или СД без поражения органов | Умеренный / высокий риск | Высокий риск (риск 3) | Высокий риск (риск 3) | Высокий / очень высокий риск |
| Стадия III | Установленное ССЗ, ХБП стадия ≥4 или СД с поражением органов | Очень высокий риск (риск 4) | Очень высокий риск (риск 4) | Очень высокий риск (риск 4) | Очень высокий риск (риск 4) |

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Гипертоническая болезнь I стадии. Степень АГ 1. Риск 2 (умеренный). Дислипидемия.*
2. *Гипертоническая болезнь II стадии. Целевой уровень АД не достигнут. Риск 3 (высокий). Нарушенная гликемия натощак. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Предстадия СН.*
3. *ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Перенесенный инфаркт миокарда (2010 г.) Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД не достигнут. Риск 4 (очень высокий). ХСНунФВ 1 стадия II ФК.*
4. *Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 4 (очень высокий). ГЛЖ. Ожирение I степени. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина ≤ 7.5 %. ХБП С4 А2.*
5. *Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД не достигнут. Риск 4 (очень высокий). Ожирение 3 степени. ГЛЖ. Фибрилляция предсердий (пароксизмальная форма). РЧА 2018 г. CHA2DS2-VASc — 3 балла. HAS-BLED — 2 балла. EHRA-1.*

## Дифференциальный диагноз

Диагноз гипертонической болезни ставится методом исключения вторичных артериальных гипертензий, которые выявляются у 5–10 % пациентов с АГ. Известно более 50 заболеваний, при которых регистрируется высокое артериальное давление.

Выделяют семь основных групп вторичных артериальных гипертензий: почечные, эндокринные, гемодинамические, обусловленные органическим поражением нервной системы, ятрогенные, обусловленные беременностью, и синдром обструктивного апноэ во время сна. Наиболее частыми причинами вторичных артериальных гипертензий являются синдром обструктивного апноэ сна, ренопаренхиматозные и реноваскулярные заболевания.

***Основные причины вторичных артериальных гипертензий***

- Почечные АГ:
  - ренопаренхиматозные (гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз почек);
  - реноваскулярные (атеросклероз почечных артерий, фибромускулярная дисплазия, тромбоэмболия, гипоплазия, аневризма почечной артерии);
  - ренин-продуцирующие опухоли.
- Эндокринные АГ:
  - первичный альдостеронизм (синдром Конна);
  - синдром Иценко — Кушинга;
  - феохромоцитома;
  - акромегалия;
  - тиреотоксикоз;
  - гипотиреоз.

- Гемодинамические АГ:
  - васкулиты (аортоартериит Такаясу);
  - коарктация аорты;
  - атриовентрикулярная блокада 3-й степени;
  - тяжёлая аортальная недостаточность.
- Артериальные гипертензии, обусловленные органическими поражениями нервной системы:
  - черепно-мозговая травма;
  - острое нарушение мозгового кровообращения;
  - субарахноидальное кровоизлияние;
  - опухоль мозга;
  - энцефалит.
- Синдром обструктивного апноэ во время сна.
- Ятрогенные гипертензии, индуцированные приемом лекарств.
- Артериальная гипертензия, обусловленная беременностью (гестационная АГ).

Диагностика вторичных АГ включает несколько этапов. На первом этапе необходимо выполнить исследования, обязательные для каждого пациента с высоким артериальным давлением: тщательный опрос, объективное исследование, включающее измерение АД на обеих руках и на ногах, аускультацию живота в области расположения почечных артерий, аускультацию сонных и подключичных артерий, лабораторную диагностику (общий анализ мочи, определение уровня калия, глюкозы, креатинина в крови), ультразвуковое исследование почек и надпочечников.

***Клинические ситуации, при которых вторичные гипертензии наиболее вероятны***

- молодые пациенты (< 40 лет) с АГ 2-й или 3-й степени, дети с АГ любой степени;
- быстрое ухудшение течения АГ у пациентов, у которых ранее была хорошо контролируемая АГ;
- резистентная АГ (нет эффекта от применения трёх антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик);
- наличие выраженного поражения органов-мишеней;
- указание в анамнезе на заболевание почек/мочевыводящих путей, клинические или лабораторные признаки патологии почек;
- симптомы, характерные для обструктивного апноэ во время сна;
- повторяющиеся эпизоды гипертензии, потливости, головных болей, тревоги, сердцебиений, позволяющие заподозрить феохромоцитому;
- указание в анамнезе на эпизоды спонтанной или спровоцированной диуретиками гипокалиемии, приступы мышечной слабости или судорог (первичный альдостеронизм);
- признаки заболеваний щитовидной или паращитовидных желез;
- беременность или употребление оральных контрацептивов в настоящее время;
- применение лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, противоопухолевые препараты, назальные вазоконстрикторы) и употребление наркотических препаратов.

При выявлении подозрений на конкретную форму вторичной АГ следует выполнить лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие поставить окончательный диагноз (табл. 1.1–8).

Особое значение имеет исключение приема препаратов или применения субстанций, которые могут повышать артериальное давление.

***Препараты и субстанции, повышающие артериальное давление:***

- иммуносупрессивные препараты (глюкокортикостероиды, гидрокортизон, циклоспорин А);
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- анаболические стероиды;
- эритропоэтин стимулирующие субстанции;
- противоопухолевые препараты (подавляющие неоангиогенез — ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторы тирозинкиназы, препараты платины и др.);
- оральные контрацептивы;
- препараты, способствующие снижению веса (сибутрамин);
- наркотические препараты (амфетамин, кокаин);
- алкоголь;
- назальные вазоконстрикторы;
- растительные препараты (солодка, эфедра, Ма Хуанг, женьшень).

Диагностика вторичных артериальных гипертензий крайне важна, так как радикально меняет тактику лечения больного, что нередко позволяет вылечить пациента, избавив его от артериальной гипертензии. В частности, отмена лекарственных препаратов, провоцирующих гипертонию (оральных контрацептивов, ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов, нестероидных противовоспалительных препаратов и др.) может привести к нормализации АД. Хирургическое лечение (стентирование или шунтирование) может нормализовать кровоток по почечной артерии при реноваскулярной АГ и также привести к лучшему контролю АД или даже к нормализации его уровня. Хирургическое лечение (удаление

**Таблица 1.1-8**

**Частые причины вторичных артериальных гипертензий (распространённость, клинические проявления и диагностические тесты)**

| Причина | Распространённость среди пациентов с АГ | Симптомы и признаки | Обследование для подтверждения диагноза |
|---|---|---|---|
| Синдром обструктивного апноэ во время сна | 5–10 % | Храп, остановки дыхания во время сна, часто – ожирение, сонливость днём | Шкала сонливости Эпворта, кардиореспираторное мониторирование, полисомнография |
| Ренопаренхиматозные заболевания | 2–10 % | Бессимптомное течение. Протеинурия, гематурия, никтурия, анемия, сахарный диабет, большие пальпируемые почки (поликистоз взрослых) | Анализ мочи (протеинурия, соотношение альбумин/креатинин, креатитин, снижение РСКФ, ультразвуковое исследование почек |
| **Реноваскулярные заболевания** | | | |
| Атеросклероз почечных артерий | 1–10 % | Пожилой возраст, сахарный диабет, курение, атеросклероз различных локализаций (ИБС, перемежающаяся хромота, церебральная недостаточность), рецидивирующий отёк лёгких, быстрое снижение функции почек, ОПП на фоне ИАПФ/АРА, шум в проекции почечных артерий | Дуплексное сканирование почечных артерий, КТ-ангиография, МР-ангиография |
| Фибромускулярная дисплазия почечных артерий | | Молодые, чаще женщины, тяжёлая АГ, шум в проекции почечных артерий | |
| **Эндокринные заболевания** | | | |
| Первичный альдостеронизм | 5–15 % | Спонтанная или индуцированная диуретиками гипокалиемия, образование надпочечника, семейный анамнез первичного альдостеронизма или АГ в раннем возрасте (до 40 лет), фибрилляция предсердий | Ренин, альдостерон плазмы, соотношение альдостерон/ренин (исследование проводят на фоне нормокалиемии и через 6 недель после отмены верошпирона), катетеризация вен надпочечников с определением альдостерона |
| Синдром Иценко – Кушинга | < 1 % | Лунообразное лицо, плетора, абдоминальное ожирение, атрофия кожи, багровые стрии, атрофия мышц, сахарный диабет | Проба с 1 мг дексаметазона, кортизол в крови и (или) кортизол слюны утром, и (или) суточная экскреция свободного кортизола с мочой. Исключить прием глюкокортикоидов! АКТГ в крови |
| Феохромоцитома | < 1% | Эпизоды высокого АД, головная боль, потливость, сердцебиение, бледность, нейрофиброматоз. Подъёмы АД могут быть спровоцированы приёмом препаратов (ББ, метоклопрамид, симпатомиметики, опиоиды, трициклические антидепрессанты). Сердечно-сосудистые осложнения (ИМ, аритмии, кардиомиопатия такоцубо) | Метанефрины в суточной моче или в плазме, КТ или МРТ брюшной полости и таза, сканирование с меченым I123 метайодбензилгуанидином |
| Заболевания щитовидной железы (гипер- или гипотиреоз) | 1–2 % | Признаки и симптомы гипер- или гипотиреоза | Оценка функции щитовидной железы (ТТГ, $T_3$, $T_4$) |
| Гиперпаратиреоз | < 1 % | Гиперкальциемия, гипофосфатемия | Паратгормон, уровень кальция |
| Акромегалия | < 1 % | Увеличение акральных частей тела, укрупнение и огрубление черт лица, потливость | Инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) сыворотки крови |

| Причина | Распространённость среди пациентов с АГ | Симптомы и признаки | Обследование для подтверждения диагноза |
|---|---|---|---|
| **Другие причины** | | | |
| Коарктация аорты | < 1 % | Обычно выявляется у детей и подростков. Разница АД (≥ 20/10 мм рт. ст.) между верхними и нижними конечностями или между правой и левой рукой, систолический шум в межлопаточной области, задержка радиально-феморальной пульсации, узурация рёбер при рентгенографии | Эхокардиография |
| Гестационная АГ беременных, преэклампсия | 1–5 % | АГ возникает после 20-й недели беременности, преэклампсия | СМАД, при преэклампсии соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г или ≥ 300 мг / 24 час; дисфункция внутренних органов (почек, печени, неврологические, гематологические нарушения, ДВС-синдром, утероплацентарная дисфункция) |

*Примечание: ББ – бета-адреноблокаторы; ДВС – диссеминированного внутрисосудистого свертывания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОПП – острое повреждение почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СМАД – суточное мониторирование АД; ТТГ – тиреотропный гормон; Т3 – трийодтиронин; Т4 – тетрайодтиронин.*

опухоли) при феохромоцитоме, синдроме Иценко — Кушинга, первичном альдостеронизме зачастую приводит к нормализации высокого АД. Вместе с тем необходимо помнить, что чем дольше существует артериальная гипертензия, тем более выражено ремоделирование сосудов, миокарда и почек, а вероятность нормализации АД уменьшается. Следовательно, чем раньше установлен диагноз вторичной артериальной гипертензии, тем лучше будет прогноз больного.

## Течение

Гипертоническая болезнь относится к хронически протекающим прогрессирующим заболеваниям с поражением органов-мишеней и развитием ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек, если не проводится адекватная терапия и не поддерживается целевое артериальное давление.

У детей, подростков и молодых людей без ожирения нередко отмечается выраженная симпатикотония, наклонность к тахикардии, большая лабильность цифр АД и повышение минутного объёма кровообращения.

Артериальная гипертензия имеет гендерные особенности — до 60 лет АГ чаще встречается у мужчин, но после менопаузы уровень АД и распространённость ГБ у женщин быстро увеличивается, что связано с утратой вазодилатирующего эффекта женских половых гормонов. После 65 лет АГ чаще наблюдается у женщин. У женщин в постменопаузе, наряду с симпатикотонией, наблюдается абдоминальное ожирение, метаболический синдром, задержка натрия и повышение АД при употреблении в пищу избыточного количества поваренной соли — «солечувствительность». Если на фоне беременности возникает гестационная АГ или преэклампсия, то риск развития гипертонической болезни и инсульта у таких женщин в будущем значительно выше, чем у нормотензивных во время беременности. И напротив, если у женщины с АГ развивается беременность, то риск преэклампсии высокий.

В пожилом возрасте у больных ГБ нередко имеются проявления, обусловленные атеросклерозом коронарных, церебральных, бедренных, почечных артерий, что значительно меняет клиническую картину заболевания. У людей пожилого возраста вследствие уменьшения эластичности аорты часто отмечается изолированная систолическая артериальная гипертензия, резко увеличивающая риск инсульта и инфаркта миокарда.

У пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа нередко развивается стабильная гипертензия, характеризующаяся повышением общего периферического сопротивления, часто резистентная к фармакотерапии.

Особенность течения гипертонической болезни — частое развитие осложнений. Среди них наиболее характерны гипертонические кризы, инсульт, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек.

***Гипертонический криз*** — состояние, при котором значительное повышение артериального давления (до 3-й степени) ассоциируется с острым поражением органов-мишеней, нередко угрожающим жизни, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение артериального давления, обычно с помощью внутривенной терапии.

Варианты гипертонических кризов:

- злокачественная АГ (чаще 3-й степени), ассоциирующаяся с выраженными изменениями на глазном дне (кровоизлияния и (или) отёк соска зрительного нерва), микроангиопатией и диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием, может сопровождаться энцефалопатией;
- артериальная гипертензия, осложнённая инсультом;
- артериальная гипертензия, осложнённая острой сердечной недостаточностью;
- артериальная гипертензия, осложнённая острым ухудшением функции почек;
- тяжёлая артериальная гипертензия, ассоциированная с расслоением аорты;
- тяжёлая артериальная гипертензия, осложнённая острой ишемией миокарда;
- внезапное повышение артериального давления, ассоциированное с поражением органов-мишеней на фоне феохромоцитомы;
- преэклампсия или тяжёлая артериальная гипертензия у беременных.

Нередко между тяжестью клинических проявлений гипертонического криза и уровнем артериального давления отсутствует чёткая зависимость. У некоторых пациентов симптомы гипертонического криза возникают при умеренном повышении артериального давления, а у других больных клинические проявления отсутствуют при значительно более высоких цифрах артериального давления.

Клиническая картина гипертонического криза характеризуется симптомами, обусловленными значительным повышением артериального давления (головные боли, мелькание «мушек» перед глазами, ноющие или давящие боли в левой половине грудной клетки, сердцебиение, гиперемия лица) и симптомами, обусловленными осложнением (одышка при отёке лёгких, загрудинные давящие боли при остром инфаркте миокарда, очаговая неврологическая симптоматика при инсульте, судороги, заторможенность, дезориентация во времени при энцефалопатии и т.д.). В настоящее время термин «неосложнённый гипертонический криз», характеризующий пациентов со значительным повышением АД, но без признаков острых изменений в органах-мишенях, не используется. Такое состояние следует трактовать как неконтролируемую гипертензию, а лечение больных проводить в амбулаторных условиях с применением пероральной терапии.

Обследование пациентов с гипертоническими кризами включает осмотр глазного дна, ЭКГ, общий анализ крови, определение креатинина, электролитов, лактатдегидрогеназы, фибриногена, скорости клубочковой фильтрации, альбуминурии, микроскопию осадка мочи, тест на беременность у женщин детородного возраста. По показаниям может быть выполнено исследование тропонина, натрийуретического пептида, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография, КТ или МРТ головного мозга, исследование на метамфетамины, кокаин.

## Прогноз. Исходы

Прогноз при ранней постановке диагноза гипертонической болезни и приверженности пациентов к адекватной антигипертензивной терапии благоприятный. Вместе с тем отсутствие эффективной терапии нередко приводит к серьёзным осложнениям (инсульт, гипертоническая ретинопатия, ишемическая болезнь сердца и другие проявления атеросклероза, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек), что существенно ухудшает прогноз пациентов с ГБ. Терминальная почечная недостаточность при ГБ встречается редко, как правило, при резистентной, длительно существующей АГ, так как больные чаще умирают от других осложнений.

Резистентная артериальная гипертензия диагностируется, если пациент получает три антигипертензивных препарата (включая диуретик) в оптимальных или максимально переносимых дозах и это не приводит к снижению АД ниже 140/90 мм рт. ст. у приверженных к лечению пациентов. При этом отсутствие контроля АД подтверждено измерением АД вне медицинского учреждения (СМАД и ДМАД), а вторичные причины АГ исключены. Истинная резистентная АГ встречается не более, чем у 10 % пациентов с АГ. Факторы риска развития резистентной АГ: ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, пожилой возраст, большая длительность заболевания, поражение органов-мишеней, употребление больших доз алкоголя, злоупотребление поваренной солью, вторичные артериальные гипертензии (особенно часто СОАС, ренопаренхиматозные и реноваскулярные гипертензии, первичный альдостеронизм), применение препаратов, снижающих эффективность антигипертензивной терапии. Резистентная артериальная гипертензия — один из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности.

## Лечение

Цель лечения пациентов с гипертонической болезнью состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Для достижения этой цели необходимо:

- снижение артериального давления до нормального (целевого) уровня и поддержание этого уровня АД;
- коррекция всех модифицируемых факторов риска: курения табака, употребления больших количеств поваренной соли, дислипидемии, гипергликемии, ожирения и др.;
- предупреждение развития и прогрессирования поражения органов-мишеней;
- лечение сопутствующей патологии (сахарного диабета, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий и т.д.).

Целевой уровень у большинства больных ГБ < 140/90 мм рт. ст. и, если терапия хорошо переносится, целевой уровень < 130/80 мм рт. ст. у больных до 65 лет, но не ниже 120/70 мм рт. ст. У пациентов 65 лет и старше целевой уровень 130–139 мм рт. ст., а при хорошей переносимости — менее 130/80 мм рт. ст. У пациентов 80 лет и старше или с признаками старческой астении, с изолированной систолической АГ целевой уровень систолического АД может быть в диапазоне 140–150 мм рт. ст.

Терапия больных ГБ включает немедикаментозное лечение, применение антигипертензивных препаратов, а в некоторых случаях — специальных методов для снижения высокого артериального давления.

***Немедикаментозное лечение***

У людей, ведущих здоровый образ жизни, артериальное давление на 4–5 мм рт. ст. ниже, чем у лиц, не придерживающихся этой стратегии, при аналогичных генетических факторах риска. Немедикаментозная терапия рекомендована на всех этапах гипертонической болезни, так как в дебюте заболевания (при АГ 1-й степени, низком или умеренном сердечно-сосудистом риске) нередко позволяет не применять фармакотерапию или отсрочить её использование, а в других клинических ситуациях позволяет уменьшить число антигипертензивных препаратов и повысить эффективность лечения. Изменение образа жизни позволяет также предупредить развитие заболеваний, ассоциированных с артериальной гипертензией. Характер рекомендаций по немедикаментозным воздействиям у разных пациентов может отличаться, так как определяется образом жизни больного.

Пациентам следует рекомендовать снижение избыточного веса, диету с ограничением поваренной соли до 5 г в сутки и увеличением потребления продуктов, богатых калием, овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов и ограничением потребления красного мяса и животных жиров. Существует прямая зависимость между количеством потребляемого алкоголя и уровнем артериального давления. Алкоголь оказывает негативное влияние на артериальное давление, повышая активность симпатической нервной системы, вызывая тахикардию, увеличение сердечного индекса и уровня кортизола. Следует рекомендовать пациентам с ГБ отказ от алкоголя или резкое ограничение потребления спиртных напитков (менее 8 доз в неделю для женщин и менее 14 доз для мужчин), прекращение курения. Регулярные динамические физические нагрузки (ходьба, скандинавская ходьба, ходьба на лыжах, плавание, езда на велосипеде как минимум 30 минут 5–7 дней в неделю) снижают симпатическую активность, позволяют контролировать нормальный вес и способствуют снижению высокого артериального давления. Пациенту с гипертонической болезнью необходимо избегать стрессовых ситуаций, корригировать хронический стресс с помощью аутогенных тренировок, расслабляющих упражнений, йоги и т.д. Следует ограничить воздействие шума, особенно промышленного, прекратить работу в условиях загрязненного воздуха и по ночам.

***Медикаментозная терапия***

Эффективная терапия уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в частности снижение артериального давления на 7 мм рт. ст. у больных гипертонической болезнью, уменьшает риск инсульта, ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистую и общую смертность. Контроль артериального давления также делает менее вероятным развитие хронической болезни почек, когнитивных нарушений, деменции, и улучшает качество жизни пациентов.

Фармакотерапию, наряду с коррекцией образа жизни, следует начать немедленно у больных с уровнем АД 160/100 мм рт. ст. и выше, у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (особенно при ишемической болезни сердца) даже при артериальной гипертензии 1-й степени и у больных с высоким нормальным давлением. Пациентам с артериальной гипертензией 1-й степени с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском следует рекомендовать фармакотерапию, если через 3 месяца коррекции образа жизни артериальное давление не нормализовалось. На фоне фармакотерапии следует достичь целевого уровня артериального давления в течение трёх месяцев.

В настоящее время в клинической практике применяется большое число антигипертензивных препаратов, однако следует отдавать предпочтение лекарственным средствам из пяти основных классов.

***Основные классы антигипертензивных препаратов:***

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа (АРА);
- блокаторы медленных кальциевых каналов;
- диуретики;
- бета-адреноблокаторы.

***Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ)***

Среди антигипертензивных препаратов наиболее широко используются средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Ингибиторы АПФ, блокируя ангиотензинпревращающий фермент, подавляют активность РААС на уровне циркулирующих компонентов системы и на уровне тканей, что приводит к торможению трансформации ангиотензина I в ангиотензин II. Кроме этого, блокада данного фермента нарушает инактивацию вазодилататора брадикина. Результатом действия ингибиторов АПФ является уменьшение образования ангиотензина II и альдостерона и повышение брадикинина в крови и тканях. Блокада конечных компонентов РААС приводит к снижению сосудистого тонуса, симпатической активности, реабсорбции натрия и воды, а также предупреждает формирование фиброза в сосудах, миокарде и почках. Это определяет кардиопротективное, васкулопротективное и нефропротективное действие ингибиторов ангиотензинпревращаюшего фермента, что приводит к уменьшению выраженности ремодели-

**Таблица 1.1-9**

**Наиболее широко используемые при лечении гипертонической болезни ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента**

| Препарат | Доза в мг (суточная) | | |
|---|---|---|---|
| | Начальная | Средняя | Частота приёма в сутки |
| Каптоприл | 12,5–25 | 75 | 2–3 |
| Эналаприл | 5–10 | 10–20 | 1–2 |
| Лизиноприл | 2,5–5 | 20–40 | 1 |
| Периндоприл | 2,5–5 | 5–10 | 1 |
| Рамиприл | 2,5–5 | 5–10 | 1 |
| Трандолаприл | 1–2 | 2–4 | 1 |
| Фозиноприл | 10 | 10–40 | 1 |
| Хинаприл | 10 | 10–40 | 1 |

рования сосудов, гипертрофии левого желудочка, снижает риск развития дилатации левого предсердия, фибрилляции предсердий, частоты приступов этой аритмии и сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка. Кроме этого, ингибиторы АПФ предупреждают развитие и прогрессирование хронической болезни почек, снижают альбуминурию у больных с диабетической и недиабетической нефропатией. Блокаторы РААС — единственные антигипертензивные препараты, снижающие риск развития терминальной хронической болезни почек. Ингибиторы АПФ не только уменьшают число сердечно-сосудистых осложнений, но и снижают смертность у пациентов с гипертонической болезнью. Для постоянной терапии предпочтительно использовать препараты длительного действия, которые следует принимать один раз в день (табл. 1.1–9). Ингибиторы АПФ короткого действия (капроприл) используют при гипертонических кризах.

К наиболее частым побочным эффектам применения ингибиторов АПФ относятся кожный зуд и сухой кашель, что связано с накоплением брадикинина, реже отмечаются изменения вкуса и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Редкие, но наиболее серьёзные нежелательные эффекты применения препаратов этой группы — ангионевротический отёк, острое нарушение функции почек (у больных с двусторонним гемодинамически значимым стенозом почечных артерий), гипоплазия кроветворения, тератогенное влияние на плод. Противопоказания для применения ингибиторов АПФ: беременность, планирование беременности и кормление грудью (препараты вызывают острое повреждение почек, респираторный дистресс-синдром плода, могут быть тератогенны), ангионевротический отёк в анамнезе, тяжёлая гиперкалиемия (≥ 5,5 ммоль/л), двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки.

***Антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа***

Механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (АРА) обусловлен блокадой рецепторов 1-го типа ангиотензина II, что ведёт к наиболее полной блокаде на уровне тканей, так как трансформация ангиотензина I в ангиотензин II осуществляется не только посредством АПФ, но и с помощью иных ферментов (химаз). Вместе с тем, АРА не влияют на деградацию вазодилататора брадикинина. Органопротективное действие АРА сопоставимо с эффектами ИАПФ. АРА, наряду со снижением артериального давления, оказывают благоприятное влияние на органы-мишени, предупреждая ремоделирование артерий, нефросклероз, гипертрофию левого желудочка и развитие фиброза, снижают альбуминурию. АРА по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов характеризуются более низкой частотой отмены из-за побочных эффектов. Наиболее широко используемые антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа представлены в табл. 1.1–10.

Побочные эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го типа аналогичны нежелательным явлениям, возникающим на фоне применения ингибиторов АПФ, за исключением меньшей частоты ангионевротического отёка и значительно реже встречающегося сухого кашля, так как АРА не влияют на активность калликреин-кининовой системы и деградацию брадикинина, вызывающего кашель. Противопоказания для применения антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го типа аналогичны противопоказаниям к использованию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

***Блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция)***

Механизм действия блокаторов медленных кальциевых каналов заключается в снижении поступления кальция в гладкомышечные клетки артерий и кардиомиоциты через потенциалзависимые L-кальциевые каналы. В результате уменьшается тонус гладких мышц артерий, увеличивается просвет артериол, снижается сосудистое сопротивление и артериальное давление.

## Таблица 1.1-10

**Наиболее широко используемые при лечении гипертонической болезни антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа**

| Препарат | Доза в мг (суточная) | | |
|---|---|---|---|
| | Начальная | Средняя | Частота приёма в сутки |
| Валсартан | 20–160 | 80–320 | 1-2 |
| Лозартан | 12,5–25 | 50–100 | 1 |
| Азилсартан | 20 | 20–80 | 1 |
| Кандесартан | 8 | 8–32 | 1 |
| Телмисартан | 20–40 | 40–80 | 1 |

## Таблица 1.1-11

**Наиболее широко используемые при лечении гипертонической болезни**

**блокаторы медленных кальциевых каналов**

| Препарат | Суточная доза, мг | Кратность приёма в сутки |
|---|---|---|
| ***Дигидропиридины*** | | |
| Амлодипин | 5–10 | 1 |
| Лерканидипин | 10–20 | 1 |
| Нифедипин | 10 | 3-4 |
| Нифедипин ретард | 20 | 1-2 |
| ***Фенилалкиламины*** | | |
| Верапамил | 80–240 | 2 |
| Верапамил ретард | 240 | 1 |
| ***Бензотиазепины*** | | |
| Дилтиазем | 60–240 | 2-3 |
| Дилтиазем ретард | 180–240 | 2 |

Антагонисты кальция оказывают мощное антигипертензивное действие, оказывают органопротективный эффект и обладают большим эффектом в отношении профилактики инсульта, но менее эффективны, чем другие гипотензивные препараты, в отношении профилактики сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Наряду с антигипертензивным эффектом, блокаторы медленных кальциевых каналов оказывают антиангинальное действие, снижая тонус коронарных артерий и агрегацию тромбоцитов, а также уменьшая частоту сердечных сокращений (верапамил, диатиазем). Антагонисты кальция метаболически нейтральны, не оказывают негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Класс блокаторов медленных кальциевых каналов состоит из дигидропиридинов, фенилалкиламинов и бензотиазепинов (табл. 1.1–11).

Дигидропиридины оказывают мощное антигипертензивное действие за счёт выраженного вазодилатирующего эффекта, не уменьшают частоту сердечных сокращение и применяются у пациентов с ГБ при исходно нормальном числе сокращений сердца или брадикардии. Амлодипин значимо улучшает коронарный кровоток, несколько замедляет прогрессирование атеросклероза, поэтому часто применяется у больных с гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца. Верапамил и дилтиазем обладают меньшей вазодилатирующей активностью по сравнению с дигидропиридинами, подавляют функцию синусового узла, ухудшают атриовентрикулярную проводимость и наиболее показаны пациентам с исходной тахикардией. Верапамил и дилтиазем обладают антиаритмическим действием (IV класс антиаритмических препаратов). Блокаторы медленных кальциевых каналов оказывают нефропротективное действие, увеличивая диаметр приводящих артериол и снижая давление внутри почечных клубочков.

Абсолютные противопоказания к назначению недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов: атриовентрикулярная блокада II–III степени, синоатриальная блокада, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (обладают выраженным отрицательным инотропным эффектом), брадикардия. Недигидропиридины могут провоцировать запоры.

Для дигидропиридиновых антагонистов кальция абсолютных противопоказаний нет, но их не следует применять при тяжёлом аортальном стенозе, тахиаритмиях. Побочные явления на фоне применения дигидропиридинов обусловлены вазодилатацией и активацией симпатической нервной системы. Нередко возникают отёки стоп и голеней, сердцебиение, чувство жара, головная боль.

***Диуретики***

Антигипертензивное действие диуретиков связано с их способностью тормозить реабсорбцию натрия в почечных канальцах, что увеличивает диурез и снижает объём циркулирующей плазмы и сердечный выброс. Кроме этого, диуретики уменьшают содержание натрия в цитоплазме гладкомышечных клеток артериол, увеличивают просвет сосудов, что ведет к снижению их тонуса и общего периферического сосудистого сопротивления. Петлевые диуретики и индапамид обладают прямым вазодилататорным действием. Диуретики более эффективно предупреждают сердечную недостаточность, чем другие антигипертензивные препараты.

При гипертонической болезни в большинстве случаев используют ***тиазидные*** и ***тиазидоподобные*** диуретики, доказавшие свою эффективность в снижении сердечно-сосудистых осложнений и смертности аналогично другим основным классам антигипертензивных препаратов. При этом развитие сердечной недостаточности диуретики предупреждают в большей степени, чем другие классы антигипертензивных препаратов. Гидрохлоротиазид, индапамид и хлорталидон предупреждают сердечно-сосудистые исходы в равной степени. Тиазидоподобные диуретики индапамид и хлорталидон оказывают более мощное и продолжительное действие по сравнению с гидрохлоротиазидом, но применение хлорталидона ассоциировано с большей частотой нежелательных эффектов. В клинической практике чаще используют гипотиазид (12,5–25 мг) и индапамид (1,5–2,5 мг) однократно в сутки (табл. 1.1–12). Хлорталидон чаще применяется при резистентной гипертензии. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики характеризуются снижением антигипертензивной эффективности при скорости клубочковой фильтрации от 30 до 45 мл/мин/1,73м², а при СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² они неэффективны. В этом случае следует использовать петлевые диуретики.

Осложнения, зависящие от используемой дозы диуретиков, связаны с уменьшением объёма внеклеточной жидкости (слабость, гипотензия), гипокалиемией (слабость, судороги, нарушения ритма), гиперурикемией (приступ подагры). Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при использовании в больших дозах увеличивают инсулинорезистентность и при длительном применении, особенно в сочетании с бета-адреноблокаторами, повышают риск развития сахарного диабета 2-го типа.

**Таблица 1.1-12**

**Наиболее широко используемые при лечении гипертонической болезни диуретики**

| Препарат | Суточная доза, мг | Кратность приёма в сутки |
|---|---|---|
| ***Тиазидные диуретики*** | | |
| Гидрохлоротиазид | 12,5–25 | 1 |
| ***Тиазидоподобные диуретики*** | | |
| Индапамид | 1,5–2,5 | 1 |
| Хлорталидон | 25-50 | 1 |
| ***Петлевые диуретики*** | | |
| Торасемид | 2,5–10 | 1 |
| Фуросемид | 20–60 | 2-3 |
| ***Калийсберегающие диуретики*** | | |
| Амилорид | 5–10 | 1 |
| ***Антагонисты минералокортикоидных рецепторов*** | | |
| Спиронолактон | 25–50 | 1 |
| Эплеренон | 25–50 | 1 |

Абсолютные противопоказания для применения тиазидовых и тиазидоподобных диуретиков: гипонатриемия, хроническая болезнь почек вследствие обструктивной уропатии, аллергия на сульфаниламиды. К относительным противопоказаниям относятся: подагра, нарушение толерантности к глюкозе, беременность, гипокалиемия, гиперкальциемия, рак с метастазами в кости.

***Петлевые диуретики*** применяют у пациентов с осложнённой артериальной гипертензией: при хронической болезни почек 4 и 5 стадий со значительно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (менее 30 мл/мин/1,73м²), застойной сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, гипертонических кризах, осложненных острой сердечной недостаточностью. Петлевые диуретики можно сочетать с хлорталидоном для контроля артериального давления у пациентов с 4-й стадией хронической болезни почек и с неконтролируемой резистентной гипертензией.

***Калийсберегающие диуретики***, в частности амилорид, блокируют эпителиальные натриевые каналы на стороне просвета дистальных канальцев и собирательных трубочек. Амилорид повышает выведение натрия и хлора и уменьшает выведение калия. Вызывает менее выраженный диуретический эффект, чем тиазидные диуретики. Используется как калийсберегающий диуретик, обычно в сочетании с тиазидным или петлевым диуретиком при резистентной гипертензии в дозе 5–20 мг в сутки. Амилорид не влияет на толерантность к глюкозе, и его добавление в небольшой дозе к тиазидному диуретику может снизить риск развития сахарного диабета.

Антигипертензивное действие ***антагонистов минералокортикоидных рецепторов*** (спиронолактона, эплеренона) обусловлено тем, что эти препараты связываются с рецепторами альдостерона, блокируя его эффекты. Эти препараты обычно применяют при резистентной артериальной гипертензии, в том числе в связи с тем, что многие случаи первичного альдостеронизма остаются не диагностированы, а при резистентной гипертонии часто наблюдается вторичный альдостеронизм. Препараты этого класса абсолютно противопоказаны при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73м² из-за высокого риска гиперкалиемии и ухудшения функции почек.

***Бета-адреноблокаторы***

Антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов обусловлен их способностью блокировать β1 и β2-адренорецепторы и снижать симпатическое влияние на сердце (снижение частоты и силы сердечных сокращений), а также снижать секрецию ренина (блокада β1-рецепторов юкстагломерулярного аппарата почек). Бета-адреноблокаторы рекомендованы в качестве антигипертензивных препаратов при наличии особых клинических ситуаций: хронической сердечной недостаточности, стенокардии, перенесённого инфаркта миокарда, при фибрилляции предсердий для контроля синусового ритма и частоты сердечных сокращений, а также у женщин детородного возраста, планирующих беременность, и у пациентов с частотой сердечных сокращений более 80 в минуту. Бета-адреноблокаторы снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений практически в той же степени, что и другие антигипертензивные препараты, но инсульты предупреждают хуже.

Бета-адреноблокаторам свойственны следующие побочные эффекты: брадикардия, замедление синоатриальной или атриовентрикулярной проводимости, мышечная слабость, усиление бронхоспазма, эректильная дисфункция. Очень редкое, но опасное осложнение — депрессия. Бета-адреноблокаторы повышают риск развития сахарного диабета 2-го типа, особенно у пациентов с метаболическим синдромом. Частота нежелательных эффектов на фоне применения этих препаратов выше, чем при лечении блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов: брадикардия (частота сердечных сокращений менее 60 в минуту), синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II–III степени, тяжёлое течение бронхиальной астмы. Относительные противопоказания к этим препаратам — бронхиальная астма, нарушение толерантности к глюкозе. Также бета-адреноблокаторы не следует рекомендовать для лечения гипертонической болезни спортсменам и людям тяжёлого физического труда, так как за счёт повышения тонуса артериол они ухудшают кровообращение в мышцах.

## Таблица 1.1-13

**Наиболее широко используемые при лечении гипертонической болезни бета-адреноблокаторы**

| Препарат | Суточная доза, мг | Кратность приёма в сутки |
|---|---|---|
| ***Селективные (блокируют β1-рецепторы)*** | | |
| Бисопролол | 5–10 | 1 |
| Метопролол сукцинат | 50–200 | 1 |
| Небиволол | 5–10 | 1 |
| ***Неселективные (блокируют β1, β2-рецепторы)*** | | |
| Пропранолол | 60–160 | 2-3 |
| ***Неселективные (блокируют β1, β2, α2-рецепторы)*** | | |
| Карведилол | 12,5–75 | 2 |

Класс бета-адреноблокаторов неоднороден. Выделяют селективные бета-блокаторы (бисопролол) и бета-блокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами (небиволол и карведилол), которым свойственно меньшее число побочных эффектов (табл. 1.1–13).

При хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, в том числе с артериальной гипертензией, доказан положительный эффект четырех бета-адреноблокаторов — бисопролола, метопролола сукцината, карведилола и небиволола.

***Другие (дополнительные) классы*** антигипертензивных препаратов используются в клинической практике реже, что связано либо с недостаточной доказательной базой по влиянию на сердечно-сосудистые осложнения и смертность, либо с большим числом побочных эффектов. Эти препараты используют по особым показаниям или при резистентной артериальной гипертензии.

***Агонисты имидазолиновых рецепторов*** (моксонидин 0,2–0,6 мг в сутки) стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга. В исследовании ALMAZ было показано, что моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину у больных с избыточной массой тела, инсулинорезистентностью, мягкой артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена. Лечение моксонидином может быть рекомендовано пациентам с ожирением и метаболическим синдромом в составе комбинированной антигипертензивной терапии. Нежелательные эффекты — сонливость, сухость во рту. Моксонидин абсолютно противопоказан при синдроме слабости синусового узла, синоатриальной, атриовентрикулярной блокаде II–III степени, выраженной брадикардии (ЧСС менее 50 в минуту), хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса.

***Альфа-адреноблокаторы*** (празозин, доксазозин) оказывают вазодилатирующий эффект и чаще применяются у мужчин с артериальной гипертензией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а также при резистентной гипертензии и непереносимости спиронолактона. Препараты улучшают углеводный и липидный обмен, но нередко вызывают постуральную гипотензию и отёки, что ограничивает их применение.

***Препараты центрального действия***

Метилдопа снижает симпатический тонус путем стимуляции центральных тормозных пресинаптических альфа-2-рецепторов и снижения ренина плазмы. Этот препарат относится к антигиперзивным средствам первого выбора у беременных, так как наиболее безопасен для плода, но лечение часто сопровождается нежелательными явлениями: головной болью, седативным эффектом, слабостью, тошнотой. Суточная доза препарата — 750–3000 мг.

Клонидин стимулирует α2-адренорецепторы сосудодвигательного центра продолговатого мозга и снижает симпатическое влияние на сосуды и сердце на пресинаптическом уровне, снижает периферическое сосудистое сопротивление, частоту сердечных сокращений и минутный объём кровообращения. Побочные эффекты клонидина — сонливость, чувство усталости, брадикардия. В настоящее время препарат применяется крайне редко, при резистентной гипертензии, при отсутствии эффекта от 4–5 препаратов, так как его внезапная отмена вызывает резкое повышение артериального давления (синдром отмены). Противопоказания: брадикардия, атриовентрикулярная блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, беременность. Препарат применяется 2–3 раза в сутки, однократная доза — 0,075 мг.

***Ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ)***

АРНИ — сакубитрила и валсартана гидратный комплекс натриевых солей, в котором валсартан блокирует рецепторы ангиотензина II, а сакубитрил тормозит активность неприлизина (нейтральной эндопептидазы) замедляет разрушение натрийуретических пептидов. АРНИ увеличивает натрийурез, вызывает вазодилатацию, снижает периферическое сосудистое сопротивление. Препарат относится к средствам выбора при лечении гипертонической болезни в сочетании с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Возможно его применение при резистентной артериальной гипертензии.

***Стратегия назначения фармакотерапии при гипертонической болезни:***

- комбинированная терапия назначается большинству пациентов;
- предпочтительны фиксированные комбинации;
- в начале лечения следует выбрать комбинацию из 2 препаратов;
- при отсутствии эффекта от двойной терапии — использовать 3 препарата;
- при отсутствии эффекта от тройной терапии — добавить спиронолактон, α- или β-блокатор;
- следует достичь целевого артериального давления в течение 3 месяцев.

Большинству пациентов с гипертонической болезнью следует рекомендовать комбинированную терапию на старте лечения, предпочтительны фиксированные комбинации препаратов для улучшения приверженности к лечению. Комбинированная терапия позволяет воздействовать на различные механизмы патогенеза гипертензии и подавлять контррегуляторные механизмы повышения артериального давления. Это ведёт к более значимому снижению артериального давления и лучшей переносимости лечения. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор АПФ или антагонист рецепторов ангиотензина II 1-го типа) и дигидропиридиновый антагонист кальция или диуретик. Комбинация двух блокаторов РААС запрещена. При отсутствии эффекта от двойной терапии следует добавить третий препарат, в большинстве случаев больному назначается сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы, кальциевого блокатора и диуретика (рис. 1.1–3).

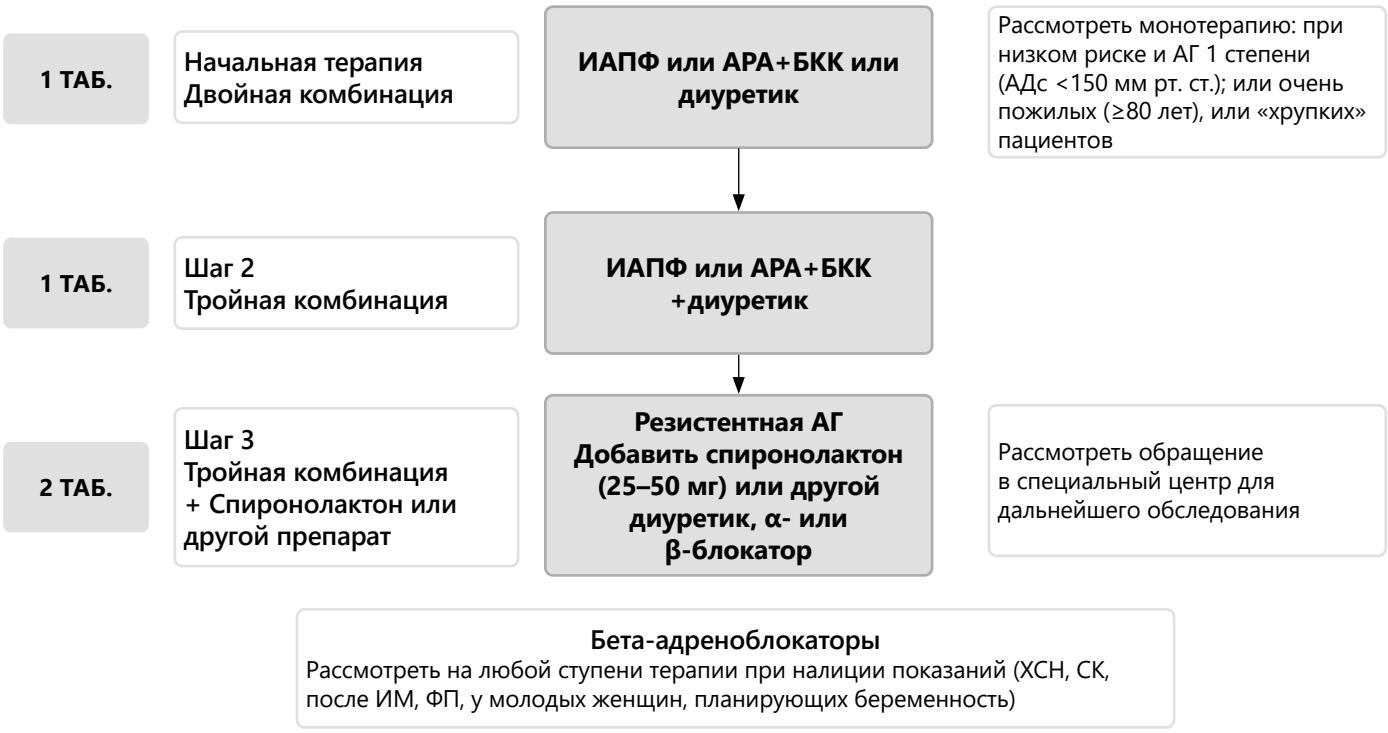



*Рисунок 1.1-3. Стратегия лекарственной терапии при неосложнённой артериальной гипертензии.*

Монотерапия, как правило, недостаточно эффективна при ГБ. На старте лечения монотерапию можно назначить пациентам низкого риска с уровнем АД менее 150/95 мм рт. ст., больным 80 лет и старше, а также «хрупким» пациентам с высокой вероятностью падений и риском ортостатической гипотензии.

На каждом этапе лечения следует оценить эффективность терапии с помощью измерения артериального давления в медицинском учреждении и домашнего мониторирования артериального давления. При достижении целевого АД и хорошей переносимости терапии следует объяснить пациенту необходимость постоянного приема препаратов несмотря на нормальное артериальное давление. При сохранении высокого артериального давления необходимо уточнить приверженность пациента антигипертензивной и немедикаментозной терапии, переносимость лекарств и наличие побочных эффектов. Длительность шагов титрации не должна быть более 4 недель. При развитии нежелательных эффектов препарат следует заменить, а при низкой приверженности терапии убедить больного в необходимости лечения. До перехода на 4-х компонентную терапию необходимо использовать препараты в составе тройной комбинации в максимально переносимых дозах, желательно в виде фиксированной комбинации. Четвертым препаратом, как правило, назначают спиронолактон, так как нередко при резистентной артериальной гипертензии возникает вторичный альдостеронизм (высокая активность ренин-ангиотензиновой системы приводит к увеличению уровня альдостерона), а также нередко не диагностируется первичный альдостеронизм — один из частых вариантов вторичной гипертензии. При отсутствии эффекта от четырёхкомпонентной терапии к лечению можно добавить препараты, не относящиеся к основным пяти классам (средства центрального действия, α-адреноблокаторы, калийсберегающие диуретики, АРНИ). У больных ГБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа дополнительный гипотензивный эффект оказывают ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2-го типа. Бета-адреноблокаторы можно применять на любом этапе лечения при наличии показаний (ИБС, хроническая сердечная недостаточность, беременность, планирование беременности, тахиаритмии).

***Другие методы лечения гипертонической болезни***

***Ренальная денервация*** — радиочастотная аблация или криодеструкция симпатических сплетений обеих почечных артерий снижает симпатическую иннервацию почек, синтез ренина и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, реабсорбцию натрия. Подавление активности РААС уменьшает центральную симпатическую активность, как правило, повышенную при гипертонической болезни, особенно на фоне ожирения, хронической болезни почек и обструктивного апноэ сна. Это инвазивное воздействие на почечные артерии снижает высокое артериальное давление и используется при резистентной гипертонии у пациентов, приверженных к фармакотерапии. Следует выполнять ренальную денервацию в центрах, имеющих опыт выполнения таких процедур.

Противопоказания для ренальной денервации: наличие атеросклеротических бляшек в почечных артериях, скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин/1,73 м$^2$. Возможные осложнения процедуры: диссекция, тромбоз почечной артерии, формирование стеноза почечной артерии после процедуры, контраст-индуцированное повреждение почек, гематома, фистула, кровотечение в месте пункции бедренной артерии.

**Таблица 1.1-14**

**Темпы снижения и целевое артериальное давление при гипертонических кризах**

| Вид гипертонического криза | Темпы снижения АД | Целевой уровень АД при кризе (мм рт. ст.) |
|---|---|---|
| ГК, осложнённый острым коронарным синдромом | Немедленно | САД < 140 |
| ГК, осложнённый острой левожелудочковой недостаточностью | Немедленно | САД < 140 |
| ГК, осложнённый расслоением аорты | Немедленно | САД < 120, ЧСС < 60 |
| ГК, осложнённый гипертонической энцефалопатией | Немедленно | на 20–25 % от исходного |
| ГК при злокачественной АГ с или без почечной недостаточности | За несколько часов | на 20-25 % от исходного |
| Эклампсия, тяжёлая преэклампсия, HELLP-синдром у беременных | Немедленно | САД < 160 / ДАД < 105 |

*Примечание: АД – артериальное давление; ГК – гипертонический криз; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; HELLP: H-hemolysis (гемолиз); EL-elevated liver enzymes (повышение ферментов печени); LP-low platelet count (низкий уровень тромбоцитов).*

***CPAP-терапия (Continuous Positive Airway Pressure)*** — неинвазивная вспомогательная вентиляция лёгких постоянным положительным давлением — снижает высокое артериальное давление при тяжёлом синдроме обструктивного апноэ сна. Восстановление дыхания во сне часто позволяет контролировать резистентную гипертензию.

***Бариатрическая хирургия*** у пациентов с ожирением приводит к значительному снижению веса, сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе высокого артериального давления. Это лечение позволяет снизить число антигипертензивных препаратов, но не может быть единственным методом лечения АГ у больных ожирением.

***Лечение гипертонических кризов***

Лечение пациентов с гипертоническими кризами целесообразно проводить в отделении неотложной кардиологии, в сосудистом центре (инсульт, острый коронарный синдром) или в палате интенсивной терапии. Больной с гипертоническим кризом должен быть осмотрен врачом в течение 10 минут, а регистрацию ЭКГ и начать антигипертензивную терапию следует не позднее 15 минут от времени поступления в стационар.

У пациентов с инсультом темпы снижения артериального давления зависят от вида инсульта и тактики планируемого лечения, поэтому терапию, скорость снижения АД и его целевой уровень следует обсудить с неврологом. Темпы снижения АД при кризах представлены в табл. 1.1–14. В большинстве других случаев рекомендовано снижение АД не более, чем на 25 % от исходного уровня за первые 2 часа от времени поступления в стационар. Быстрое неконтролируемое снижение артериального давления может вызвать серьёзные осложнения (ишемический инсульт, острое повреждение почек).

При лечении гипертонических кризов следует применять препараты для внутривенного введения или пероральные средства с быстрым началом действия и коротким периодом полувыведения. У пациентов со злокачественной АГ можно начать лечение с пероральных препаратов — ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или бета-блокатора, так как ишемия почек приводит к активации системы ренин-ангиотензин. Терапию необходимо начать с очень низких доз в стационаре.

***Препараты, вводимые внутривенно, при лечении гипертонических кризов:***

- вазодилататор — нитроглицерин (предпочтителен при остром коронарном синдроме и острой левожелудочковой недостаточности);
- ингибитор АПФ — эналаприлат (предпочтителен при острой левожелудочковой недостаточности);
- бета-адреноблокатор — метопролол (предпочтителен при расслаивающей аневризме аорты и остром коронарном синдроме);
- диуретик — фуросемид (предпочтителен при острой левожелудочковой недостаточности);
- альфа-адреноблокатор — урапидил;
- нейролептики — дроперидол.

## Профилактика

Профилактика гипертонической болезни заключается в воздействии на факторы риска заболевания: малоподвижный образ жизни, избыточный вес, стрессовые ситуации, воздействие шума, злоупотребление поваренной солью, употребление больших доз алкоголя.

# 1.2. Атеросклероз

## Определение

**Атеросклероз — хроническое системное заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, которое характеризуется уплотнением сосудистой стенки и образованием в ней атеросклеротических бляшек. Согласно определению ВОЗ, атеросклероз — это вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии).**

## Распространённость

Точная распространённость атеросклероза неизвестна, поскольку для ее выявления требуются крупные исследования доклинических проявлений заболевания. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ у представителей российской популяции в возрасте 40–67 лет распространённость атеросклероза сонных артерий составляет 76,4 % у мужчин и 59,1 % у женщин, атеросклероза бедренных артерий — 54,9 % и 28,3 % соответственно, причем атеросклеротические бляшки (АСБ) выявляются уже в 40-летнем возрасте, а их количество увеличивается с возрастом. Исследование ЭССЕ-РФ показало, что гиперхолестеринемия (ГХС), являющаяся основным фактором риска атеросклероза, встречается у 58,4 % обследованных, значительно увеличиваясь с возрастом и достигая 74,5 % среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет.

## Этиология

Развитие атеросклероза обусловлено, в первую очередь, наличием дислипидемии (ДЛП). Начало изучению роли ДЛП в развитии атеросклероза положили экспериментальные исследования Н. Е. Аничкова и С. С. Халатова (1912) по моделированию атеросклероза у кроликов.

Человек в сутки получает с пищей около 300–400 мг холестерина и около 700 мг холестерина синтезируется в печени. Минимальное количество холестерина синтезируется в кишечнике и почках. Триглицериды синтезируются в печени и в кишечной стенке. В крови холестерин (ХС) и триглицериды (ТГ) циркулируют в виде сферических макромолекулярных частиц, содержащих также фосфолипиды, белки и эфиры холестерина (липопротеины). Эти частицы в соответствии с их размерами и плотностью подразделяются на 5 основных классов. Самые крупные из них, ***хиломикроны (ХМ)***, образуются в энтероцитах и переносят ТГ и небольшое количество ХС из стенки кишечника в кровь. Синтезированный в печени ХС поступает в кровь в составе ***липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП)***. В крови под влиянием липопротеинлипазы, локализованной преимущественно на эндотелии, ЛОНП расщепляются до ***липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП)***, которые под влиянием печёночной липопроинлипазы превращаются в ***липопротеины низкой плотности (ЛНП)***. В печени из ЛНП образуются ***липопротеины высокой плотности (ЛВП)***. Кроме того, значительная часть ХС ЛПП и ХС ЛНП в печёночной клетке метаболизируется до желчных кислот и поступает в кишечник. ЛНП содержат максимальное количество холестерина и являются наиболее атерогенными, в то время как ЛВП обладают антиатерогенным действием, захватывая ХС в периферических тканях и удаляя его (обратный транспорт холестерина). Соотношением ЛВП с другими классами липопротеинов определяется атерогенный потенциал крови.

В настоящее время ВОЗ принята классификация ДЛП по Фредриксону (1976), согласно которой выделяют несколько фенотипов ДЛП (табл. 1.2–1, см QR-Code). Наиболее атерогенными ДЛП являются изолированная ГХС (фенотип IIa), представленная семейной и полигенной наследственной ГХС, комбинированная гиперлипидемия (фенотип IIb). Менее атерогенны наследственная ГТГ (фенотип IV) и смешанная ГЛП (фенотип V).

Необходимо дифференцировать ***первичные (моногенные и полигенные)*** и ***вторичные ДЛП***, так как тактика их лечения различается. ***Первичные моногенные ДЛП*** имеют генетическую природу, развиваются в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене, и проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма. ***Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)*** — это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями генов, кодирующих структуру рецептора к ЛНП, аполипопротеина B100 (апоB) и профермента пропротеин-конвертазы субтилин/кексин типа 9 (PCSK9), сопровождающееся стойким и ранним (часто уже в детском возрасте) повышением уровня ХС ЛНП. СГХС проявляется в виде двух форм: менее тяжёлой гетерозиготной и более тяжёлой гомозиготной. ***Гетерозиготная форма СГХС*** (встречается с частотой один случай на 500 человек) характеризуется атерогенной ГЛП IIa или IIб типа и такими клиническими проявлениями как ксантоматоз кожи, сухожилий, липоидная дуга роговицы, раннее развитие ИБС. ***Гомозиготная форма СГХС*** встречается крайне редко (один случай на миллион человек), характеризуется полным отсутствием рецепторов к ЛНП. У таких пациентов с детства уровень ХС достигает 20–30 ммоль/л, а ИБС проявляется в возрасте до 20 лет. В подавляющем большинстве случаев первичные ДЛП развиваются как ***полигенные ДЛП***, т.е. являются следствием сочетания слабых генетических влияний с факторами внешней среды: курением, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни. Основными причинами ***вторичных ДЛП*** являются сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая болезнь почек (ХБП).

***Гипертриглицеридемии (ГТГ)*** могут быть как генетически обусловленными, так и вторичными, а также могут носить смешанный характер. Вторичные ГТГ встречаются значительно чаще первичных и могут быть обусловлены, в первую очередь, инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями: СД 2-го типа, метаболическим синдромом и ожирением. К внешним факторам, способствующим развитию ГТГ и, соответственно, высокой её распространенности в популяции, относятся избыточное питание с преобладанием жирной пищи, простых углеводов с высоким гликемическим индексом (сахар, глюкоза), а также избыточное потребление алкоголя, длительный прием ряда лекарств (в первую очередь глюкокортикоидов, неселективных бета-адреноблокаторов). Способствуют формированию ГТГ низкая активность липолитических ферментов, в частности, периферической липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая обусловлена или генетическими особенностями фермента, или повышением содержания в липопротеинах ингибиторов ЛПЛ, в первую очередь апоСIII. Причинами первичных ГТГ являются такие наследственные механизмы, как гиперпродукция ЛОНП, дефект гидролиза ТГ, дефект клиренса ремнантов ТГ в печени.

## Патогенез

Атеросклероз — это мультифакториальное заболевание, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. Доминируют две гипотезы развития атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и липидно-инфильтрационная гипотеза.

В рамках ***гипотезы «ответ на повреждение»*** нарушение целостности эндотелия рассматривается в качестве инициирующего фактора атерогенеза. Факторы, вызывающие повреждение эндотелия, включают окись углерода, поступающую в кровь при курении, повышение артериального давления и модифицированные (окисленные) липопротеиды. На месте повреждения эндотелия происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму. Прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и в близлежащих участках сосуда. Гипоксия является возможной причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной васкуляризации бляшки из системы vasa vasorum адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются источником микрогеморрагий в ней, что в свою очередь ведет к усилению ее тромбогенной активности. В результате ослабления мышечно-эластического слоя сосуда в артериях происходит их ремоделирование с дилатацией, причём внутренний диаметр просвета сосуда какое-то время поддерживается «нормальным» до тех пор, пока прогрессирующий рост бляшки не превысит компенсаторные возможности медиального слоя артерии и не приведёт к прогрессирующему сужению её просвета. Именно на этом этапе бляшки приобретают характер нестабильных и играют основную роль в развитии осложнений атеросклероза.

В соответствии с ***липидно-инфильтрационной теорией*** пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки происходит увеличение её размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определённых условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, сужающего просвет сосуда, что клинически проявляется нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или другими проявлениями нарушения артериального кровотока.

## Морфология

Атеросклероз развивается в артериях крупного и среднего калибра. Основным элементом атеросклеротического поражения является АСБ, которая имеет покрышку, состоящую из элементов соединительной ткани и гладкомышечных клеток, покрытых эндотелием. Холестерин и его эфиры, а также пенистые клетки (макрофаги) содержатся в центре бляшки (рис. 1.2–1). Постепенно в бляшке откладывается кальций.

АСБ могут быть стабильными и нестабильными. Стабильные бляшки характеризуются толстой, плотной фиброзной покрышкой, богатой коллагеном. Такие АСБ характеризуются медленным ростом в течение многих лет, они долго могут не оказывать значимого влияния на кровоснабжение органов. Нестабильные бляшки имеют тонкую фиброзную капсулу, признаки активного воспаления (инфильтрация фиброзной покрышки клетками воспаления, в основном макрофагами, активированными Т-клетками и тучными клетками), крупное липидное ядро (> 40 % от объёма АСБ), участки микрокальциноза и кровоизлияний в ядро (рис. 1.2–2).

## Клиническая картина

В зависимости от преимущественно поражённого сосудистого бассейна клинические проявления варьируют. Наиболее часто изменения развиваются в коронарных, мозговых, почечных артериях, артериях нижних конечностей и в аорте. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ИБС, которая клинически проявляется стенокардией, инфарктом миокарда, с частым исходом в хроническую сердечную недостаточность. Поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами его хронической ишемии с жалобами на головную боль, чувство головокружения, снижение памяти, внимания, работоспособности, появлением «шума в голове»; возможно развитие мозгового инсульта. Развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей приводит к перемежающейся хромоте, в тяжёлых случаях — к появлению интенсивных болей в нижних конечностях в покое, больше в ночное время, в горизонтальном




*Рисунок 1.2-1. Схема строения атеросклеротической бляшки (по G. R. Thompson).*




*Рисунок 1.2-2. Атеросклеротическая бляшка с тонкой покрышкой (по E. Falk).*

положении (интенсивность болевого синдрома может снижаться после перехода пациента в положение сидя/стоя), при этом часто выявляется исчезновение пульса на артериях нижних конечностей (на бедре, в подколенной ямке, позади внутренней лодыжки). При отсутствии лечения заболевание прогрессирует и может закончиться развитием гангрены нижних конечностей. Атеросклероз почечных артерий приводит к развитию нефросклероза, вазоренальной артериальной гипертензии, тромбоза почечной артерии; для двусторонней локализации атеросклероза характерны проявления прогрессирующей почечной недостаточности. При распространённых атеросклеротических изменениях аорты и крупных артерий возможно образование аневризм. Резкое расширение восходящего отдела аорты обычно сочетается с расширением кольца аортального клапана и формированием его недостаточности. Более редким проявлением системного атеросклероза является поражение брюшной аорты и мезентериальных артерий, приводящее к развитию абдоминальной ишемической болезни с нарушением кровоснабжения органов брюшной полости, с возможным осложнением в виде тромбоза артерий кишечника с последующим некрозом петель кишечника, развитием острой кишечной непроходимости и перитонита.

## Диагностика

Современный алгоритм обследования состоит из следующих основных этапов:

- выявление ***основных факторов риска (ФР) атеросклероза***, которыми являются: курение (вне зависимости от количества); возраст (мужчины — старше 45 лет, женщины — старше 55 лет или с ранней менопаузой); артериальная гипертензия (АГ); сахарный диабет 2-го типа; раннее начало ИБС у ближайших родственников (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет); семейная гиперлипидемия по данным анамнеза (IIa, IIb и III тип); ожирение (повышение ИМТ > 25 кг/м$^2$); абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см); хроническая болезнь почек (снижение СКФ < 60 мл/мин);
- выявление ***клинических симптомов атеросклероза*** (жалобы, физикальное обследование), опрос о наличии ранее диагностированных атеросклеротических заболеваний;
- определение ***липидного профиля*** с расчетом ХС ЛНП, ХС неЛВП;
- оценка ***сердечно-сосудистого риска (ССР)*** с использованием шкал SCORE2 и SCORE2-OP (Приложение, табл. 1.2-I, см QR-Code);
- верификация атеросклероза с помощью ***инструментальных методов обследования.***

### *Физикальное обследование*

При осмотре иногда, в основном при семейных (наследственных) дислипидемиях, можно обнаружить отложения липидов в области ахиллова и других сухожилий (ксантомы), вокруг глаз (ксантелазмы), в роговице (сенильное кольцо, липоидная дуга роговицы). При пальпации определяют ослабление пульсации магистральных артерий верхних и нижних конечностей, сонных артерий, исследуют характеристики сосудистой стенки лучевой артерии. Проводят аускультацию сердца, а также сонных, почечных артерий, брюшной аорты с целью обнаружения сосудистых шумов, свидетельствующих о наличии стенозов. Определяют индекс массы тела и измеряют окружность талии.

### *Лабораторные диагностические исследования*

При подозрении на возможную ДЛП, а также всем лицам старше 40 лет рекомендуется исследование липидного профиля с обязательным определением в крови ХС ЛНП, ХС ЛВП и ХС неЛВП (расчётного показателя, определяемого по формуле ОХС–ХС ЛВП). Кровь сдаётся натощак, после 12-часового голода. В случаях, когда трактовка ССР вызывает сомнения (в особенности у пациентов с ГТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом), рекомендовано лабораторное исследование уровня атерогенного аполипопротеина B100, который более точно, чем уровень ХС ЛНП, отражает содержание атерогенных частиц в плазме крови и, следовательно, может быть более достоверным показателем ДЛП при оценке

ССР. Хотя бы раз в жизни у любого взрослого рекомендовано измерить уровень Лп(а) в крови. Уровень Лп(а) > 50 мг/дл ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска и требует более интенсивной липидснижающей терапии даже при нормальных значениях ХС ЛНП или ХС неЛВП. При значении Лп(а) ≥ 180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной семейной ГХС. Заподозрить семейную ГХС необходимо при наличии раннего дебюта ССЗ атеросклеротического генеза (у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет), ксантоматоза, высокой гиперхолестеринемии (ХС ЛНП ≥ 5 ммоль/л у взрослых, ≥ 3,5 ммоль/л у детей).

***Оценка сердечно-сосудистого риска***

У всех взрослых старше 40 лет, не имеющих клинических проявлений ССЗ атеросклеротического генеза, сахарного диабета, ХБП, СГХС, при уровне ХС ЛНП < 4,9 ммоль/л следует провести оценку сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE2 для стран с высоким ССР, к которым относится и Россия. В случае наличия какого-либо из перечисленных состояний шкала SCORE2 для оценки ССР не используется. В отличие от шкалы SCORE, использовавшейся ранее и определявшей вероятность риска только сердечно-сосудистой смерти, расчетные показатели SCORE2 отражают обобщенный риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение ближайших 10 лет. Шкала SCORE2 предусматривает использование уровня ХС неЛВП, который является более надежным параметром в отношении прогнозирования основных ССО по сравнению с ранее использовавшимся уровнем ОХС.

***Инструментальные методы обследования***

Всем пациентам с дислипидемией рекомендовано дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с целью выявления их атеросклеротического поражения. При наличии клинических показаний проводится ультразвуковое исследование для выявления атеросклеротических бляшек в бедренной артерии. С целью скрининга атеросклероза коронарных артерий возможно проведение неинвазивного исследования – неконтрастной КТ с количественной оценкой индекса коронарного кальция (КИ). В зависимости от результатов данного исследования для уточнения степени стенозирования артерий далее может быть проведена КТ-ангиография. При наличии клинических показаний для подтверждения наличия атеросклеротических изменений и уточнения степени выраженности атеросклероза проводятся ангиография аорты, коронарных, почечных, бедренных артерий. Рентгенологическое обследование позволяет выявить аневризму грудного отдела аорты, развивающуюся при её атеросклеротическом поражении. Для оценки размеров аневризмы и определения показаний к оперативному лечению возможно использование магнитно-резонансной ангиографии (разновидность МРТ, при которой в просвет сосуда вводится контрастный препарат, что усиливает изображение артерий).

## Диагноз

Как правило, формулировка диагноза не содержит термина «атеросклероз», в диагнозе обычно указывается основное клиническое проявление атеросклероза. Исключением является атеросклероз аорты и крупных артерий при наличии серьёзных осложнений.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функционального класса. Гиперлипидемия IIa типа (по Фредриксону). Гиперлипопротеинемия (а).*
2. *Атеросклероз аорты. Расслаивающая аневризма восходящего отдела аорты. Острая аортальная недостаточность тяжёлой степени.*

## Течение

Атеросклероз — это динамический процесс, для которого возможно как прогрессирование, так и обратное развитие изменений в стенке артерии. Однако со временем атеросклероз неуклонно прогрессирует, приводя в итоге к развитию клинических проявлений заболевания.

**Прогноз и исходы** определяются особенностями течения основного заболевания, морфологическим субстратом которого является атеросклероз, а также своевременностью и правильностью оказания медицинской помощи.

## Лечение

Целью при лечении атеросклероза является максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов путём коррекции всех модифицируемых ФР (дислипидемия, курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ) с разработкой индивидуального плана мероприятий, включающего в себя рекомендации по питанию, физической активности, контролю веса, повышению приверженности к лечению.

***С целью выбора тактики лечения рекомендуется:***

- определить категорию ССР с использованием «Шкалы глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска» (табл. 1.2–2);
- определить целевой уровень ХС ЛНП в соответствии с категорией ССР (табл. 1.2–3);
- подсчитать в процентах степень снижения уровня ХС ЛНП, необходимую для достижения целевого значения;
- обсудить с пациентом индивидуальные особенности первичной и вторичной профилактики атеросклероза;

## Таблица 1.2-2

**Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска**

| | |
|---|---|
| Очень высокий | • Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая ОКС, ИБС, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий<br>• Атеросклеротическое ССЗ по данным обследований – значимая АСБ (стеноз > 50 %) в магистральных артериях любого сосудистого бассейна<br>• СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД с длительностью > 20 лет<br>• ХБП с СКФ < 35 мл/мин/1,73 м$^2$<br>• СГХС в сочетании с ФР<br>• SCORE2 ≥ 7,5 % (< 50 лет), ≥ 10 % (50-69 лет), ≥ 15 % (≥ 70 лет) |
| Высокий | • Значимо выраженный ФР: ОХС > 8 ммоль/л и (или) ХС ЛНП ≥ 4,9 ммоль/л и (или) АД ≥ 180/110 мм рт. ст.<br>• СГХС без ФР<br>• СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР<br>• ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м$^2$<br>• Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стенозы ≥ 25–49 %)<br>• SCORE2 2,5–7,5 % (< 50 лет), 5–10 % (50–69 лет), 7,5–15 % (≥ 70 лет) |
| Умеренный | • Молодые пациенты (СД 1-го типа моложе 35 лет, СД 2-го типа моложе 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без поражения органов-мишений и ФР<br>• SCORE2 < 2,5 % (< 50 лет), < 5 % (50–69 лет), < 7,5 % (≥ 70 лет) |
| Низкий | • SCORE2 < 2,5 % (< 50 лет), < 5 % (50–69 лет), < 7,5 % (≥ 70 лет) |

*Внутри категории очень высокого риска выделяют категорию экстремального риска: наличие двух и более ССО в течение двух лет несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и (или) достигнутый уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л.*

## Таблица 1.2-3

**Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска**

| Параметр | Низкий риск | Умеренный риск | Высокий риск | Очень высокий риск |
|---|---|---|---|---|
| ХС ЛНП, ммоль/л | < 3,0 | < 2,6 | < 1,8* | < 1,4* |
| ХС ЛВП, ммоль/л | мужчины > 1,0; женщины > 1,2 | | | |
| ХС неЛВП, ммоль/л | | | < 2,6 | < 2,2 |
| ТГ, ммоль/л | < 1,7 | | | |
| Лп(а), мг/дл | < 50 | | < 30 | |

** – и снижение ХС ЛНП по меньшей мере на 50 % от исходного уровня.*
*Пациентам категории экстремального сердечно-сосудистого риска рекомендуется целевой уровень ХС ЛНП < 1 ммоль/л.*

- в случае необходимости лекарственной терапии выбрать препарат, который может обеспечить целевой уровень снижения ХС ЛНП (препаратами выбора является группа статинов). У больных с атеросклеротическим ССЗ терапия статинами назначается вне зависимости от уровня ХС;
- убедить пациента в необходимости непрерывной (пожизненной) гиполипидемической терапии.

***Немедикаментозные средства первичной и вторичной профилактики атеросклероза***

Рекомендуется диета с высоким уровнем употребления фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира, использование жиров растительного происхождения. Необходимо ограничение потребления легко всасываемых углеводов, сладостей, сладких напитков и красного мяса, уменьшение потребления алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приёма алкоголя) и прекращение курения в любой форме, снижение избыточной массы тела (целевые значения: ИМТ 20–25 кг/м$^2$, окружность талии < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 минут каждый день).

***Основные классы лекарственных препаратов для лечения ДЛП:*** статины, эзетимиб, фибраты, омега-3 ПНЖК, ингибиторы PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб), инклисиран.

***Статины*** являются ингибиторами фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы, который играет ключевую роль на начальных этапах синтеза эндогенного холестерина. Статины замедляют прогрессирование и даже вызывают регрессию атеросклеротической бляшки, значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике. Помимо гиполипидемического действия, статины улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного протеина — маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В настоящее время рекомендовано использование трёх статинов (перечислены в порядке убывания гиполипидемического эффекта): розувастатина (5–40 мг в сутки), аторвастатина (10–80 мг в сутки), питавастатина (1–4 мг в сутки). Статины, как правило, хорошо переносятся больными. Основные побочные эффекты: гепатотоксичность (повышение уровней АСТ и АЛТ); миопатия, обычно сопровождающаяся повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК); очень редко возможен рабдомиолиз с развитием почечной недостаточности. Статины нельзя назначать беременным. Исследование липидограммы, АЛТ, АСТ проводится до начала терапии и спустя 4–12 недель после начала приема статинов или увеличения их дозы, затем — ежегодно. Исследование КФК проводится по показаниям. Приём статинов следует прекратить при повышении уровня трансаминаз выше трёх верхних границ нормы или КФК выше пяти верхних пределов лабораторной нормы. Если монотерапия статином не позволяет достичь цели, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии.

***Эзетимиб*** — ингибитор абсорбции холестерина, ингибирует всасывание в тонкой кишке холестерина, поступающего с пищей и из желчи, снижая количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления ХС печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что ведет к увеличению клиренса ХС ЛНП из крови. Эзетимиб применяется в дозе 10 мг в сутки и может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимальных дозах, а также он назначается при непереносимости статинов. У лиц очень высокого риска в случае значительного повышения уровня ХС ЛНП (> 4,0 ммоль/л) возможно начать гиполипидемическую терапию сразу с комбинации статина с эзетимибом.

***Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (ингибиторы PCSK9) алирокумаб и эволокумаб*** являются моноклональными антителами к PCSK9-белку, контролирующему экспрессию рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов. Снижение уровня PCSK9 вызывает снижение ХС ЛНП в плазме крови. Ингибиторы PCSK9 рекомендованы при лечении пациентов с очень высоким риском и недостижением целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина в комбинации с эзетимибом, что позволяет значимо снизить уровень ХС ЛНП и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с атеросклеротическим ССЗ. Ингибиторы PCSK9 применяются подкожно с частотой введения один раз в 2 недели.

***Инклисиран*** — это химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая РНК, таргетно снижающая уровень PCSK9 (запускает процесс деградации матричной РНК PCSK9) с последующим уменьшением уровня ХС ЛНП в крови. Показания те же, что при назначении ингибиторов PCSK9. Инклисиран вводится подкожно 3 раза в первый год, а затем два раза в год. Профиль безопасности препарата сопоставим с плацебо.

***Фибраты*** обладают сложным механизмом действия. Они стимулируют липопротеинлипазу, уменьшают синтез триглицеридов и увеличивают синтез антиатерогенных липопротеинов. Для использования в комбинации со статинами разрешён только один представитель группы фибратов — ***фенофибрат***. При его применении преимущественно уменьшается уровень ТГ, в то время как увеличение уровня ХС ЛВП и снижение уровня ХС ЛНП отмечаются в меньшей степени. Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты, фибриногена и СРБ. Наиболее частыми побочными эффектами фибратов являются диспепсические явления, головная боль, бессонница, миалгии и аллергические реакции.

***Омега-3 ПНЖК*** в соответствии с современными воззрениями являются основными препаратами для снижения уровня ТГ (приём в дозе 2–4 г/сут). Выявлено значимое снижение относительного риска развития серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ССЗ с гипертриглицеридемией, принимавших омега-3 ПНЖК (форма эйкозопентаеновой кислоты 4 г/сут).

### *Аппаратное лечение ДЛП*

Экстракорпоральные способы удаления атерогенных липопротеинов (плазмаферез и плазмосорбция) включают методы каскадной плазмофильтрации, гепарин-преципитации ЛНП (HELLP), аффинной плазмо- и гемосорбции липопротеинов, иммуносорбции ЛНП. Они назначаются пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, а также эти методы применяются по ряду особых показаний при семейной ГХС. Плазмаферез и плазмосорбция проводятся только в специализированных отделениях стационаров, еженедельно или один раз в 2 недели.

# 1.3. Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — заболевание, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям в результате их органических или функциональных изменений. Главная причина органического поражения коронарных артерий — атеросклероз, функциональных — спазм или внутрисосудистый тромбоз. Заболевание может быть представлено стабильной ИБС в виде стенокардии или безболевой ИБС либо острым коронарным синдромом (ОКС) в виде нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда. ИБС может дебютировать или осложняться развитием внезапной смерти. Нарушения ритма и проводимости, а также сердечная недостаточность обычно являются осложнением других форм ИБС и редко бывают единственным проявлением заболевания.

### Классификация ИБС

1. внезапная смерть;
2. стенокардия;
3. инфаркт миокарда;
4. постинфарктный кардиосклероз;
5. нарушение сердечного ритма и проводимости;
6. сердечная недостаточность;
7. немая («безболевая») форма ИБС («silent ischemia»).

## 1.3.1. Стенокардия

### Определение

**Стенокардия — клинический синдром, проявляющийся чувством дискомфорта или болью в грудной клетке, вызванный транзиторной ишемией миокарда, связанной с морфологическим или функциональным поражением коронарного русла. В подавляющем большинстве случаев стенокардия развивается в результате атеросклероза коронарных артерий и при стабильном течении является формой хронической ишемической болезни сердца (ИБС), а при нестабильном течении относится к острому коронарному синдрому (ОКС). Стенокардия без атеросклеротического поражения коронарных артерий, развивающаяся у пациентов с органическими заболеваниями миокарда (гипертрофическая кардиомиопатия) или клапанного аппарата (тяжёлый аортальный стеноз) является симптоматической и не рассматривается как проявление ИБС.**

### Распространённость

Распространённость ИБС и стенокардии зависит от возраста и пола. В возрасте до 55 лет стенокардия диагностируется у 0,1–1 % женщин и у 2–5 % мужчин, в возрасте 65–74 лет — у 10–15 % женщин и у 10–20 % мужчин. Среди лиц старше 60 лет ИБС выявляется примерно у каждого четвёртого мужчины и у 15 % женщин. В европейских странах распространённость стенокардии составляет 20–40 тысяч на 1 млн. населения.

### Этиология и патогенез

Стабильная стенокардия обычно обусловлена атеросклеротическим поражением эпикардиальных коронарных артерий и значительно реже микрососудистой дисфункцией. Среди факторов риска ИБС выделяют немодифицируемые — пожилой возраст, мужской пол, неблагоприятная наследственность (инфаркт миокарда или ишемический инсульт у родственников первой линии в возрасте до 65 лет у женщин и до 55 лет у мужчин). Основными модифицируемыми факторами риска заболевания являются нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, низкая физическая активность, ожирение, психо-социальный стресс, тревожно-депрессивные расстройства.

Ишемия миокарда при стенокардии развивается в результате несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Стенокардия напряжения возникает, когда повышение метаболической активности сердца не обеспечивается соответствующим увеличением доставки кислорода из-за снижения коронарного резерва. Коронарный резерв — способность коронарных артерий увеличивать приток крови к сердцу за счёт их расширения — при ИБС снижен из-за их анатомического сужения, а также нарушения вазодилататорной функции. Как правило, стенокардия развивается при наличии фиксированной обструкции с сужением просвета коронарной артерии более 50–70 %, но может быть связана и с динамической обструкцией, например, локальным или диффузным спазмом коронарных артерий, а также с микрососудистой дисфункцией. Различные механизмы патогенеза ишемии могут сочетаться. Классическая стенокардия напряжения индуцируется физическими нагрузками или стрессовыми ситуациями, повышающими потребность миокарда в кислороде. Основными факторами, определяющими потребность миокарда в кислороде, являются систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, сократимость миокарда, конечное диастолическое давление и объём левого желудочка. Снижение перфузионного давления в поражённых коронарных артериях дистальнее

атеросклеротической бляшки уменьшает «напряжение сдвига» с нарушением локальной выработки вазодилатирующих веществ, прежде всего — оксида азота, что ограничивает увеличение коронарного кровотока в ответ на физиологические стимулы. Динамическая коронарная обструкция обусловлена усилением вазоконстрикторных механизмов, связанных с локальной или диффузной дисфункцией эндотелия и активацией тромбоцитов и лейкоцитов, вырабатывающих вазоконстрикторные вещества (серотонин, тромбоксан А2, эндотелин и др.), что в сочетании с нейрогенными механизмами повышает тонус коронарных артерий либо индуцирует их спазм, который может развиваться как в морфологически неизменённых, так и атеросклеротически поражённых артериях. Динамическая коронарная обструкция, сочетающаяся с фиксированной, усиливает степень ограничения коронарного кровотока, формируя динамический стеноз.

## Морфология

Морфологическим субстратом стенокардии чаще всего является анатомически стабильное атеросклеротическое поражение эпикардиальных коронарных сосудов. Значительно реже в основе ишемии лежат изменения на уровне микроциркуляции или функциональные нарушения в малоизменённых или практически неизменённых артериях.

У большинства пациентов со стабильной ИБС гистологическая картина характеризуется наличием атеросклеротических бляшек с небольшим некротическим липидным ядром и толстой фиброзной покрышкой. Такие «стабильные бляшки» не склонны к разрыву в отличие от «нестабильных», отличающихся большим липидным ядром и тонкой покрышкой с высоким риском разрыва и тромботических осложнений, что характерно для острого коронарного синдрома (ОКС).

## Классификация

Выделяют следующие формы стабильной ИБС:

1. Стенокардия
   1.1. Стенокардия напряжения стабильная (с указанием функционального класса по Канадской классификации –табл. 1.3.1–1
   1.2. Стенокардия вазоспастическая
   1.3. Стенокардия микрососудистая
2. Кардиосклероз постинфарктный очаговый (с указанием даты перенесённого инфаркта, локализации, типа инфаркта миокарда)
3. Безболевая ишемия миокарда
4. Ишемическая кардиомиопатия

Впервые возникшую в течение ближайшего месяца стенокардию на уровне II функционального класса (ФК) и выше, прогрессирующую стенокардию напряжения с нарастанием тяжести либо появлением спонтанных приступов, рассматривают как нестабильную и относят к ОКС.

После уточнения механизмов ишемии миокарда выделяют следующие клинико-патогенетические варианты заболевания:

- стенокардия напряжения, вызванная эпикардиальным стенозом, микроциркуляторной дисфункцией, вазоконстрикцией в области динамического стеноза или сочетанием вышеперечисленных причин;
- стенокардия покоя, вызванная вазоспазмом (эпикардиальным фокальным или диффузным, микрососудистым, либо сочетанием вышеперечисленного);
- асимтомная ишемия миокарда I типа — «чистая» безболевая, II типа — безболевая в сочетании со стенокардией.

Безболевой характер ишемии связывают с меньшей степенью и объёмом ишемии, наличием хронических изменений миокарда (кардиосклероза, гибернации), повышением болевого порога, нейропатией и др. Не следует использовать термин «безболевая стенокардия», так как стенокардия предполагает наличие характерного дискомфорта в грудной клетке.

**Таблица 1.3.1-1**

**Функциональные классы стенокардии напряжения (Канадская классификация)**

| Функциональный класс | Степень ограничения физической активности |
|---|---|
| I ФК | Привычная физическая активность не вызывает стенокардии, приступы возникают при интенсивной/быстрой/длительной нагрузке. |
| II ФК | Небольшое ограничение активности, приступы возникают при ходьбе ускоренным шагом, подъёме по лестнице более чем на один этаж, после приема пищи, или в холодную, ветреную погоду, либо в течение нескольких часов после пробуждения |
| III ФК | Выраженное ограничение активности, приступы возникают при обычной ходьбе по ровному месту на расстояние в 100–200 м, подъёме на один этаж. |
| IV ФК | Невозможность любой физической активности без дискомфорта, стенокардия в покое |

*Примечание: ФК – функциональный класс*

**Таблица 1.3.1-2**

**Клиническая классификация болей в грудной клетке:**

| Типичность стенокардии | Характеристики болевого синдрома |
|---|---|
| Типичная стенокардия (определённая) | Соответствует всем трём следующим характеристикам:<br>1. дискомфорт за грудиной или в шее, челюсти, плече или руке;<br>2. провоцируется физической нагрузкой или эмоциональным стрессом;<br>3. проходит либо заметно ослабляется в покое или после приема нитроглицерина |
| Атипичная стенокардия (вероятная) | Соответствует двум из этих характеристик |
| Неангинозная боль | Соответствует только одной из этих характеристик или не соответствует им вообще |

## Клиническая картина

Классическая стенокардия напряжения проявляется кратковременным дискомфортом или болью за грудиной сжимающего, давящего или жгучего характера с возможной иррадиацией в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область. Приступы индуцируются состояниями, повышающими потребность миокарда в кислороде или уменьшающими его доступность: физической или эмоциональной нагрузкой, тахикардией или выраженной брадикардией, лихорадкой, гипоксией, гипогликемией, тяжёлой анемией и другими факторами. Длительность и интенсивность болей может быть различной в зависимости от выраженности и продолжительности провоцирующего фактора — физической нагрузки или эмоционального напряжения, но, как правило, ограничивается интервалом от 1 до 10 минут. Дискомфорт быстро проходит в покое или в течение 5 минут после приема нитроглицерина. Стенокардия может проявляться атипичным болевым синдромом, например, когда нет чёткой связи с физической нагрузкой, либо когда нетипична локализация или продолжительность дискомфорта, что чаще отмечается у женщин или у больных сахарным диабетом. Если ни одна из характеристик болевого синдрома не соответствует критериям стенокардии, он расценивается как некардиальная боль (кардиалгия) (табл. 1.3.1–2).

У многих пациентов с подозрением на наличие ИБС имеется атипичная или неангинальная боль в грудной клетке. У лиц с высокой вероятностью заболевания, имеющих множественные или выраженные факторы риска ИБС, при обследовании может выявляться безболевая ишемия миокарда, которая иногда сопровождается эквивалентами стенокардии — одышкой, утомляемостью, чувством дурноты, головокружением и др. Учитывая возможное сочетание ИБС и сопутствующей патологии, прежде чем трактовать атипичные проявления как эквиваленты стенокардии, необходимо доказать наличие объективных признаков ишемии миокарда при возникновении подобных ощущений. У лиц с низкой вероятностью заболевания отсутствие типичных или атипичных субъективных ощущений позволяет исключить диагноз стенокардии без проведения углубленного обследования.

Динамический компонент обструкции может проявляться вариабельностью переносимости физических нагрузок и появлением приступов в покое, что характерно для спонтанной (вариантной) стенокардии Принцметала, обусловленной спазмом одной или нескольких крупных эпикардиальных коронарных артерий. У некоторых пациентов вазоспастическая стенокардия может иметь стабильное течение, однако в большинстве случаев она связана с повреждением атеросклеротической бляшки и должна рассматриваться как проявление острого коронарного синдрома.

***Физикальное обследование***

У многих пациентов со стабильной ИБС при осмотре патология не обнаруживается. Физикальное обследование может выявить факторы риска развития ИБС, такие как признаки нарушения липидного обмена, например, липоидная дуга роговицы, ксантомы, ксантелазмы, проявления экстракоронарного атеросклеротического поражения сосудов (ослабление пульсации, шум на периферических артериях) и т.д. Пациенты с перенесённым инфарктом миокарда могут иметь проявления сердечной недостаточности, нарушения сердечного ритма. Указанные признаки повышают вероятность ИБС, но для диагностики стенокардии имеют ограниченное значение. Во время приступа стенокардии могут отмечаться транзиторная тахикардия, одышка, повышение артериального давления. Интенсивный или затяжной ишемический эпизод, вызванный пролонгированным или выраженным провоцирующим фактором, может сопровождаться усилением потоотделения, возбуждением, чувством страха, нарушениями ритма, проявлениями левожелудочковой недостаточности, что требует исключения миокардиального повреждения, характерного для острого коронарного синдрома.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Лабораторное исследование крови.*** Клинический анализ крови необходим для исключения анемии, которая может влиять на клинические проявления и должна учитываться в процессе лечения. Для оценки гликемического статуса следует определить уровень глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина либо провести пероральный глюкозо-толерантный тест. Всем больным необходимо определить уровень креатинина с расчётом скорости клубочковой

фильтрации. К обязательным исследованиям также относится изучение липидного спектра. Исходно, через 8 (±4) недель после назначения гиполипидемической терапии или изменения дозировок гиполипидемических препаратов необходим контроль липидов сыворотки. Следует определять активность АЛТ, АСТ, билирубина, креатинфосфокиназы (КФК) в крови через 4–6 недель после начала или изменения гиполипидемической терапии. Оценка функции щитовидной железы — определение тиреотропного гормона (ТТГ) — выполняется при наличии клинических проявлений тиреотоксикоза. При подозрении на ХСН необходимо определить уровень BNP или NT-proBNP. В том случае, если в течении заболевания появляются признаки дестабилизации состояния, необходима динамическая оценка кардиоспецифичного тропонина.

***Электрокардиограмма (ЭКГ) в покое*** в 12 отведениях должна быть зарегистрирована всем пациентам при первом обращении. Более чем у 50 % больных со стенокардией вне ишемического эпизода ЭКГ нормальная. Важнейшая информация может быть получена при регистрации ЭКГ во время эпизода стенокардии или сразу после него. На ЭКГ могут выявляться аритмии, изменения, обусловленные перенесённым инфарктом миокарда (патологический зубец Q, полная блокада левой ножки пучка Гиса), а также связанные с сопутствующей патологией, например, признаки гипертрофии левого желудочка. Изменения процессов реполяризации, определяемые в состоянии покоя в виде депрессии сегмента ST и отрицательных зубцов T, связанные с выраженной гипертрофией левого желудочка, следует дифференцировать с изменениями ишемического генеза, которые обычно указывают на наличие тяжёлого обструктивного поражения коронарного русла и в ряде случаев требуют исключения текущего инфаркта миокарда. Следует немедленно зарегистрировать ЭКГ и при подозрении на нестабильность ИБС.

***Амбулаторное мониторирование ЭКГ*** выполняется для выявления эпизодов ишемии миокарда, в том числе безболевой, нарушений ритма, а также при подозрении на вазоспастическую стенокардию. Следует подчеркнуть, что мониторирование не заменяет проведения нагрузочных проб.

***Эхокардиография (ЭхоКГ).*** Трансторакальная ЭхоКГ рекомендована всем пациентам для исключения альтернативных причин стенокардии (например, аортального стеноза, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), для выявления нарушений локальной сократимости сердца, связанных с ИБС, измерения фракции выброса и оценки диастолической функции левого желудочка.

***Ультразвуковая допплерография сонных артерий*** выполняется для выявления атеросклеротических бляшек, что важно при наличии клинических проявлений, а при подозрении на ИБС в отсутствие известного атеросклеротического заболевания может стать основанием для углубленного обследования.

***Рентгенография органов грудной клетки*** выполняется у пациентов с атипичными проявлениями заболевания, при подозрении на наличие лёгочной патологии или сердечной недостаточности.

***Стресс-тесты.*** Неинвазивное тестирование позволяет выявить объективные признаки ишемии миокарда и получить информацию о прогнозе, а также уточнить показания к реваскуляризации миокарда. Перед выполнением диагностических тестов, направленных на выявление ишемии миокарда, следует определить предтестовую вероятность ИБС (табл. 1.3.1–3).

Вероятность заболевания оценивается в зависимости от наличия типичных клинических проявлений, пола и возраста. Предтестовая вероятность ИБС считается очень низкой при значении < 5 % (ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти или острого инфаркта миокарда < 1 % в год). В этом случае диагноз ИБС не устанавливается и тестирование не проводится за исключением случаев, когда имеются дополнительные факторы риска, повышающие вероятность заболевания. Увеличивают вероятность ИБС: факторы риска ССЗ (дислипидемия, сахарный диабет, АГ, курение, отягощённый семейный анамнез по ССЗ); изменённая ЭКГ (наличие патологического зубца Q или изменения реполяризации ишемического типа в покое либо при нагрузке); дисфункция левого желудочка; выявленный кальциноз коронарных артерий. Если

**Таблица 1.3.1-3**

**Предтестовая вероятность ишемической болезни сердца**

| | Типичная стенокардия | | Атипичная стенокардия | | Неангинозная боль | | Одышка | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Возраст, лет | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж |
| 30–39 | 3 % | 5 % | 4 % | 3 % | 3 % | 1 % | 0 % | 3 % |
| 40–49 | 22 % | 10 % | 10 % | 6 % | 9 % | 2 % | 12 % | 3 % |
| 50–59 | 32 % | 13 % | 17 % | 6 % | 14 % | 3 % | 20 % | 9 % |
| 60–69 | 44 % | 16 % | 26 % | 11 % | 12 % | 6 % | 27 % | 14 % |
| 70+ | 52 % | 27 % | 34 % | 19 % | 24 % | 10 % | 32 % | 12 % |

предтестовая вероятность ИБС находится в пределах 5–15 %, исследования для подтверждения диагноза выполняются при наличии вышеуказанных факторов, повышающих вероятность ИБС, и не проводятся, если имеется информация о наличии факторов, которые уменьшают вероятность: отрицательный результат нагрузочной ЭКГ, отсутствие коронарного кальция на КТ (индекс Агатстона = 0). Стресс-тесты наиболее эффективны при предтестовой вероятности > 15 %.

В качестве неинвазивных диагностических тестов для подтверждения или исключения ИБС, а также для получения информации о прогнозе могут быть использованы следующие методы исследования: нагрузочные ЭКГ-тесты (тредмил, велоэргометрия); стресс-эхокардиография (нагрузочная или фармакологическая, иногда с учащающей электрокардиостимуляцией); стресс-ОФЭКГ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография); стресс-ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография); стресс-МРТ (магнитно-резонансная томография); МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография).

Наиболее доступным стресс-тестом является ЭКГ с нагрузкой, поэволяющая выявить смещение сегмента ST, отражающее ишемию миокарда (рис. 1.3.1–1).

ЭКГ с нагрузкой как метод диагностики ИБС в настоящее время уступает методам с визуализацией (стресс-эхокардиографии, нагрузочной сцинтиграфии миокарда), так как имеет более низкую чувствительность и не позволяет надёжно определить локализацию ишемии, что имеет значение при решении вопроса о реваскуляризации миокарда. ЭКГ с нагрузкой может быть рассмотрена как альтернативный тест для подтверждения или исключения ИБС, когда неинвазивная визуализация недоступна, а также для оценки эффективности терапии. Нагрузочная ЭКГ как метод диагностики не рекомендована пациентам с исходной депрессией сегмента ST ≥ 0,1 mV любого генеза, а также принимающим сердечные гликозиды. Предпочтение следует отдавать стресс-тестам с визуализацией, чаще всего стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой или добутамином, позволяющей выявить не только ЭКГ-признаки ишемии, но и индуцированные ишемией нарушения локальной сократимости миокарда в виде гипокинезии, акинезии или дискинезии, что повышает надёжность диагностики.

***Мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией коронарных артерий (МСКТ-коронарография)*** — исследование артерий сердца с внутривенным введением рентгеноконтрастного вещества, может применяться у пациентов с низкой клинической вероятностью ИБС, когда необходимо подтвердить отсутствие значимого атеросклероза коронарных артерий, при этом конституциональные особенности пациента позволят получить изображение высокого качества. МСКТ-ангиографию следует выполнять в квалифицированном центре.

***Коронарная ангиография (коронарография)*** в основном выполняется, если предполагается реваскуляризация миокарда, в частности, у пациентов со стенокардией высокого функционального класса, рефрактерной к фармакотерапии, когда типичная стенокардия индуцируется минимальными нагрузками и высок риск сердечно-сосудистых осложнений, а также при наличии дисфункции ЛЖ, связанной с ИБС. Обычно коронарография при стабильной стенокардии выполняется по результатам неинвазивного тестирования, выявляющего признаки неблагоприятного прогноза, что требует реваскуляризации миокарда.

## Диагностические критерии

Стенокардия — одно из немногих заболеваний, при которых диагноз может быть поставлен исключительно на основании жалоб пациента. Если больной с высокой вероятностью заболевания описывает признаки типичной стенокардии, диагноз устанавливается без проведения дополнительных исследований. В других случаях следует выявить объективные признаки ишемии миокарда во время спонтанного или индуцированного ишемического эпизода.

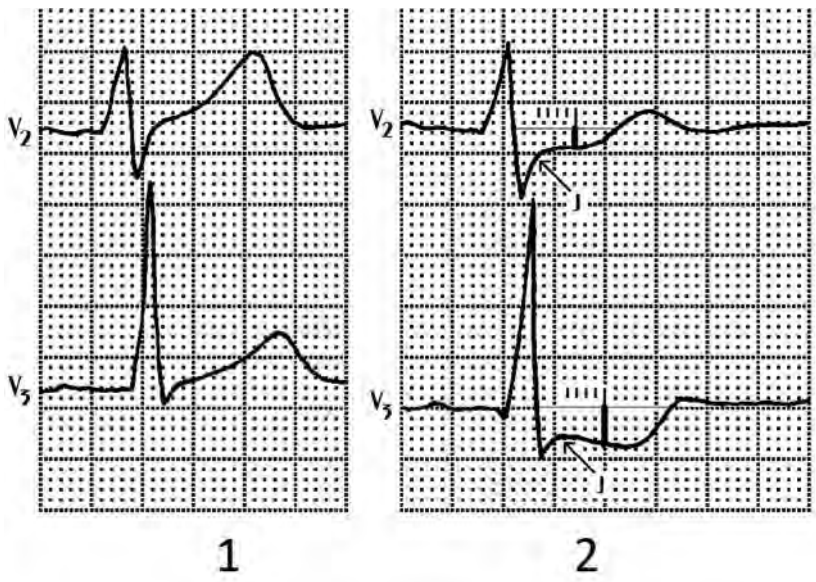



*Рисунок 1.3.1-1. Субэндокардиальная ишемия, индуцированная нагрузочным стресс-тестом (1 – исходная ЭКГ, 2 – на высоте физической нагрузки).*

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II функционального класса. Сахарный диабет 2-го типа. Целевой HbA1c. Дислипидемия.*
2. *Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения I функционального класса. Безболевая ишемия миокарда.*
3. *Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II функционального класса. Чрескожное коронарное вмешательство (стентирование огибающей и правой коронарной артерий в 2020 г.), реваскуляризация неполная, стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии 45 %).*

В диагноз включается также сопутствующая патология в соответствии с правилами формулирования диагноза.

## Дифференциальный диагноз

Стенокардическая боль может быть связана с неатеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА): врождёнными аномалиями КА, расслоением КА, миокардиальными мышечными мостиками, коронарным артериитом при системных васкулитах и лучевых поражениях и др. Ишемия миокарда и стенокардия могут возникать и при отсутствии значимого сужения коронарных артерий, например, при аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Для исключения сопутствующей ИБС при этих заболеваниях может потребоваться коронароангиография. Напоминать стенокардию могут боли неишемического генеза, например, при расслаивающей аневризме аорты, тромбоэмболии легочной артерии, спонтанном пневмотораксе, опоясывающем лишае, но они более интенсивные и продолжительные и требуют исключения инфаркта миокарда. Длительные или острые кратковременные, разнообразные по характеристикам боли могут встречаться при вертеброгенной торакалгии, язвенной болезни желудка, эзофагите, спазме пищевода, ипохондрическом синдроме и других заболеваниях. В диагностике учитывают особенности болевого синдрома и клинические признаки, характерные для каждого из этих заболеваний.

## Прогноз

Для хронической ИБС характерно симптомное либо асимптомное стабильное течение, однако оно может быть прервано острым коронарным синдромом. У 2–3 % больных в течение года развивается нефатальный инфаркт миокарда. Больные со стабильной стенокардией умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания. Летальность больных стабильной стенокардией составляет примерно 2 % в год, существенно различаясь в зависимости от выраженности факторов, определяющих неблагоприятный прогноз, варьируя от 0,25 % до более чем 5 %.

## Лечение

Основные цели лечения больных со стабильной стенокардией — устранение симптомов заболевания и стресс-индуцированной ишемии, а также предупреждение сердечно-сосудистых осложнений.

Предупреждение сердечно-сосудистых событий достигается с помощью модификации образа жизни и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Большое значение в лечении больных ИБС имеет просвещение пациентов, объяснение им сути болезни и необходимости лечения.

***Модификация образа жизни и контроль факторов риска*** снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Всем больным рекомендуется комплексное изменение характера питания (соблюдение здоровой диеты с ограничением калорийности пищи, с высоким содержанием овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов и с ограничением потребления насыщенных жиров и алкоголя), двигательная активность на уровне, не допускающем развития ишемии и появления стенокардии (30–60 минут умеренных физических нагрузок в большинство дней), отказ от курения, контроль артериального давления, поддержание нормальной массы тела (оптимально ИМТ 20–25 кг/м$^2$), снижение уровня липидов, коррекция нарушений углеводного обмена, лечение сопутствующей патологии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

На прогноз пациентов с ИБС и стабильной стенокардией оказывает влияние антитромботическая терапия, лечение гиполипидемическими препаратами и применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов в особых группах пациентов (с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и хронической болезнью почек).

***Антитромботическая терапия*** назначается при ИБС с целью предупреждения развития тромботических событий. Механизм действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) — необратимое ингибирование циклооксигеназы-1 тромбоцитов и, следовательно, снижение продукции тромбоксана. АСК применяется в дозе 75–100 мг 1 раз в сутки у пациентов со стабильной ИБС и синусовым ритмом. Клопидогрел — пероральный ингибитор $P2Y_{12}$ — применяется в качестве альтернативы АСК при его непереносимости, в дозе 75 мг 1 раз в сутки. После выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) назначается двойная антиагрегантная терапия (АСК и клопидогрел) на 6–12 месяцев, но эта терапия может быть сокращена до 3 месяцев или продлена более года в зависимости от соотношения рисков ишемических и геморрагических осложнений. После завершения двойной антиагрегантной терапии назначается постоянная монотерапия АСК либо клопидогрелом при непереносимости АСК. Независимо от реваскуляризации у пациентов с высоким риском ишемических событий, не имеющих высокого риска геморрагических осложнений, может применяться двойная антитромботическая терапия — АСК в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. У больных со стабильной ИБС в сочетании

с фибрилляцией предсердий следует применять монотерапию антикоагулянтом (прямым оральным антикоагулянтом или варфарином).

***Гиполипидемическая терапия.*** Статины рекомендованы всем пациентам со стенокардией и другими формами ИБС. Если целевые значения ХС ЛНП ниже 1,4 ммоль/л при приёме максимально переносимых доз статинов не достигаются, рекомендуется комбинация с эзетимибом 10 мг/сут, ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, эвалокумаб) либо малой интерферирующей РНК (инклисиран).

***Антиишемическая терапия***

Критерием эффективности лечения стенокардии является исчезновение приступов или достижение I функционального класса.

***Короткодействующие нитраты*** (нитроглицерин, изосорбида динитрат) применяются для купирования приступа стенокардии: нитроглицерин в дозе 0,3–0,6 мг в таблетках сублингвально или 0,4 мг в виде спрея под язык. Если боль не купирована после первого приема, следует повторить применение через 5 минут, но не более 3 доз препарата в течение 15 минут. Изосорбида динитрат 5 мг применяют сублингвально однократно. При сохранении приступа стенокардии следует обратиться за оказанием скорой медицинской помощи.

***Бета-адреноблокаторы*** — препараты первой линии при стенокардии при отсутствии противопоказаний. Больным ИБС показано применение средств, урежающих ритм, позволяющих обеспечить ЧСС в покое в пределах 55–60 ударов в минуту, а при нагрузках — не более 75 % от пороговой ЧСС (при которой индуцируется ишемия миокарда). С этой целью назначаются бета-блокаторы (метопролол 25–150 мг в сутки, бисопролол 2,5–10 мг в сутки или небиволол 5–10 мг в сутки). Противопоказания для применения бета-блокаторов: бронхиальная астма, острая сердечная недостаточность, гипотензия, брадикардия, атриовентрикулярная или синоатриальная блокада II–III степени.

***Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов*** (верапамил или дилтиазем) назначаются при наличии противопоказаний к бета-блокаторам, например, при бронхиальной астме, перемежающейся хромоте. Дополнительными показаниями к их назначению являются вазоспастическая стенокардия, артериальная гипертензия и суправентрикулярная тахикардия. Верапамил применяется в дозе 80–240 мг в сутки, дилтиазем — 60 мг 3 раза или 90 мг 2 раза в сутки.

***Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов*** (амлодипин, нифедипин) используются как препараты первой линии при наличии брадикардии с ЧСС менее 50 ударов в 1 мин. В отсутствие брадикардии совместное применение амлодипина и бета-блокатора является оптимальной комбинацией для лечения стабильной стенокардии напряжения, особенно в сочетании с артериальной гипертензией. Амлодипин назначается один раз в сутки в дозе 5–10 мг. Нифедипин пролонгированного действия оказывает мощное вазодилатирующее действие и применяется при стенокардии также в сочетании с бета-адреноблокатором в дозе 30–60 мг 1 раз в сутки. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов противопоказаны при тяжёлом аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии.

При недостаточной эффективности препаратов 1-й линии к лечению следует добавить один из препаратов 2-й линии. Если назначение бета-блокаторов не позволяет достичь целевого значения ЧСС из-за плохой переносимости, то возможно применение ивабрадина в дозе 5–7,5 мг 2 раза в сутки при синусовом ритме. Ивабрадин можно сочетать с бета-блокаторами. Использовать ивабрадин совместно с верапамилом или дилтиаземом нельзя.

Из числа препаратов второй линии применяются также нитраты пролонгированного действия, никорандил, ранолазин либо триметазидин. Выбор препаратов зависит от наличия противопоказаний и от особенностей гемодинамических показателей, прежде всего, от исходной ЧСС и АД. В качестве антиангинальных препаратов могут применяться ингибитор позднего натриевого тока ранолазин и метаболический препарат триметазидин, которые могут сочетаться с другими препаратами. Механизмы антиишемического эффекта основных антиангинальных препаратов представлены на рис. 1.3.1–2.

У больных с ***микроваскулярной стенокардией*** наряду с модификацией образа жизни рекомендуется терапия аспирином, статинами, бета-блокаторами, при их непереносимости или неэффективности — антагонистами кальция. Имеются сведения о положительном эффекте производных ксантинов (аминофиллина) и ингибиторов АПФ. При ***вазоспастической*** стенокардии проводят лечение с применением нитратов и антагонистов кальция либо никорандила. Бета-блокаторов следует избегать, так как они способны индуцировать вазоспазм.

***Реваскуляризация миокарда.*** У больных с невысокой прогнозируемой сердечно-сосудистой смертностью выполнение реваскуляризации миокарда в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии не улучшает прогноза. Больных можно эффективно лечить с помощью адекватной медикаментозной терапии, однако выбор в пользу инвазивного лечения может быть сделан с целью улучшения качества жизни и с учетом предпочтений пациента. Реваскуляризация миокарда может улучшать прогноз, а не только уменьшать симптомы у пациентов со стабильной стенокардией при наличии следующих состояний: стеноз главного ствола левой коронарной артерии более 50 %; значимый проксимальный стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА); 2–3-х сосудистое поражение с дисфункцией ЛЖ/ХСН; стеноз более 50 % единственной проходимой коронарной артерии; доказанная распространённая ишемия (более 10 % ЛЖ). Реваскуляризация с целью влияния на симптомы может быть выполнена при наличии любых значимых стенозов с выраженными симптомами, если они сохраняются на оптимальной медикаментозной терапии. Реваскуляризация не показана, если на фоне медикаметозной терапии нет лимитирующих симптомов при наличии стеноза одной коронарной артерии, за исключением значимого стеноза главного ствола или проксимальной части передней межжелудочковой артерии, либо единственной функционирующей артерии. Нет доказательств эффективности реваскуляризации сосуда, ответственного за ишемию < 10 % миокарда или если измеренный фракционный резерв кровотока




*Рисунок 1.3.1-2. Механизмы действия основных групп антиангинальных препаратов.*
*По Knuuti J et al. Eur Heart J 2019;00:1-71 doi:10.1093/eurheartj/ehz425 с изменениями*

(***FFR***) ≥ 0,80. Сравнение результатов чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования у пациентов с трёхсосудистым коронарным поражением демонстрирует преимущество шунтирования в отношении прогноза, однако при высоком риске коронарного шунтирования, по решению «кардиологической команды», включающей кардиолога, инвазивного кардиолога и кардиохирурга, может быть сделан выбор в пользу чрескожного коронарного вмешательства с применением современных стентов, демонстрирующих лучшие исходы по сравнению со стентами первых поколений.

### Профилактика

Предупреждение развития стенокардии заключается в воздействии на факторы риска ишемической болезни сердца и в приверженности здоровому образу жизни: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, повышение физической активности, снижение избыточной массы тела, изменение характера питания, контроль артериального давления, снижение уровня атерогенных липидов, коррекция нарушений углеводного обмена.

## 1.3.2. Острый инфаркт миокарда

### Определение

**Инфаркт миокарда (ИМ) — острое повреждение (некроз) миокарда вследствие ишемии, подтверждённое характерной динамикой уровня биомаркеров в крови.**

### Распространённость

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной смертей у взрослого населения в РФ. В структуре смертности от БСК в 2018 году на долю ИМ пришлось 6,5 %. В этом же году ИМ как причина смерти зафиксирован у 54 427 человек. Ежегодно в РФ регистрируется около 180 000 случаев ИМ. Большая часть смертельных исходов в период госпитализации происходит у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). В последние годы меняется соотношение между ИМпST и инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST (ИМбпST) в сторону ИМбпST, в основном за счет лабораторного выявления случаев ИМбпST среди больных с нестабильной стенокардией.

Несмотря на то, что ИБС развивается в среднем на 7–10 лет позже у женщин, чем у мужчин, ИМ остаётся ведущей причиной смертности у женщин. ИМ в 3–4 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин в возрасте до 60 лет, но в возрастной группе старше 75 лет — чаще встречается у женщин.

## Этиология

Поскольку развитие ИМ, чаще всего связано с дестабилизацией атеросклеротической бляшки, то все факторы риска атеросклероза могут рассматриваться и как факторы риска развития инфаркта миокарда.

## Патогенез

ИМ, как правило, является следствием тромбоза одной из ветвей коронарной артерии (КА). Тромб возникает чаще всего на месте разрыва так называемой уязвимой (нестабильной) атеросклеротической бляшки (АБ) с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истончённой покрышкой, однако возможно образование окклюзирующего тромба и на дефекте эндотелия (эрозии) КА, не обязательно локализованном на поверхности АБ. Нередко окклюзия развивается в месте гемодинамически незначимого стеноза КА. Тотальный тромбоз КА обычно приводит к развитию инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST). Частичная окклюзия или окклюзия при наличии коллатералей приводит к развитию инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), часто с депрессией сегмента ST или инверсией зубца Т. Тромб, расположенный на поверхности и даже в структурах АБ, может быть источником эмболий в дистальное сосудистое русло сердца. Эмболизация микрососудов миокарда сама по себе может приводить к образованию мелких очагов некроза и (или) способствовать расширению основного участка некроза. Кроме того, в случае устранения окклюзии крупной ветви КА, мелкие тромбоэмболы могут нарушать движение крови на уровне микроциркуляции, препятствуя полноценному восстановлению кровоснабжения миокарда (реперфузии). ИМ в отсутствие стенозирования эпикардиальных КА составляет около 10% всех случаев ИМ. В этом случае механизмы повреждения миокарда включают: микрососудистое поражение, дисфункцию эндотелия, диссекцию КА, эмболию в КА, тромбоз ***in situ***, васкулит, первичный вазоспазм, инфильтративное или дегенеративное заболевание, заболевания аорты, врожденные аномалии КА. Ишемию миокарда могут спровоцировать или утяжелить анемия, гипоксемия, воспаление, инфекция, лихорадка, а также метаболические или эндокринные расстройства (в частности, гипертиреоз).

Следствием потери существенной части активного миокарда является процесс ремоделирования сердца. Образование очагов некроза в миокарде сопровождается изменением размера, формы и толщины стенки левого желудочка (ЛЖ), а сохранившийся миокард испытывает повышенную нагрузку и подвергается гипертрофии. Насосная функция, изменившего форму ЛЖ, ухудшается, что ведет к появлению сердечной недостаточности (СН). Наихудшим проявлением ремоделирования ЛЖ при ИМ считается формирование аневризмы ЛЖ, почти всегда с явной СН, иногда — с образованием тромба в полости аневризмы с серьёзной угрозой эмболий в сосуды большого круга кровообращения.

## Морфология

Выделяют три стадии ИМ: ишемическая (донекротическая), некротическая и стадия организации. Макроскопические изменения в ишемической стадии (первые 18–24 часа): дряблость, бледность, иногда пестрота и отечность миокарда в области ишемии. Микроскопические изменения возникают в зоне ишемии через 6–8 часов, представлены паретическим расширением капилляров, стазом эритроцитов, отёком интерстициальной ткани. Мышечные волокна набухшие, сохраняют поперечную исчерченность. Через 10–18 часов к этим изменениям присоединяются кровоизлияния, лейкостазы, лейкодиапедез, мышечные волокна теряют исчерченность и интенсивно окрашиваются эозином.

Некротическая стадия характеризуется формированием хорошо видимых фокусов некроза, как правило, это белый инфаркт с геморрагическим венчиком. К исходу суток (24 часа) развивается характерная картина некроза мышечных волокон: они теряют ядра и поперечную исчерченность, становятся гомогенными, подвергаются фрагментации, участок некроза отграничивается скоплением лейкоцитов. К концу вторых суток (48 часов) формируется выраженный лейкоцитарный вал вокруг зоны некроза. На третьи сутки лейкоциты начинают распадаться с выделением протеолитических ферментов. Начиная с четвёртых суток некротизированная ткань подвергается фагоцитозу макрофагами.

Стадия организации ИМ характеризуется формированием фиброзного рубца. Процесс организации инфаркта начинается с третьих суток с появления фибробластов по краям зоны некроза. Затем формируется грануляционная ткань и к десятым суткам вся зона некроза замещается грануляционной тканью, начинается процесс фиброза. Формирование фиброзного рубца заканчивается к седьмой неделе.

## Классификация ИМ

На основании исходных изменений на ЭКГ: ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) (к этой группе относят также остро возникшую блокаду ЛНПГ) и ИМ без подъема сегмента ST(ИМбпST). На основании последующих изменений на ЭКГ: ИМ с формированием патологических зубцов Q и ИМ без формирования патологических зубцов Q. Через 28 и более суток после начала симптомов инфаркта диагноз ИМ не применяется. В таком случае принято указывать на перенесённый ранее ИМ, обозначая его как постинфарктный кардиосклероз. На основании наличия ИМ в анамнезе выделяют повторный ИМ — ИМ, развившийся через 28 суток и позднее (после предшествующего ИМ), и рецидив ИМ — ИМ, развившийся в течение 28 суток после предшествующего ИМ.

Патогенетически выделяют 5 типов ИМ:

- Тип 1. ИМ вследствие острого атеротромбоза (эрозия, надрыв, разрыв или диссекция бляшки).
- Тип 2. ИМ вследствие несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой без атеротромбоза (коронарный спазм, коронарная эмболия, анемия, аритмия, гипертензия или гипотензия).
- Тип 3. Сердечная смерть, когда прижизненно успели зарегистрировать ЭКГ с ишемическими изменениями, а выполнение теста определения тропонина было не доступно или уровень тропонина не успел измениться.

- Тип 4a. ИМ, ассоциированный с ЧКВ, при этом тромб не связан со стентом. Имеются признаки острого повреждения миокарда: при исходно нормальном уровне тропонина — повышение Tn более, чем в 5 раз выше ВГН, повышение тропонинов более, чем на 20 % при его исходно повышенном уровне, и признаки ишемии (> 20 мин): болевой синдром за грудиной, ишемические изменения сегмента ST на ЭКГ, сформировавшийся зубец Q, ангиографическое доказательство компрометации коронарного кровотока, новая зона гипо-/акинезии).
- Тип 4b ИМ, связанный с верифицированным тромбозом стента (верифицированный ангиографически или обнаруженный при аутопсии).
- Тип 4c ИМ, связанный с ЧКВ, рестеноз стента или рестеноз после балонной ангиопластики.
- Тип 5. ИМ, ассоциированный с КШ (тропонин в 10 раз выше ВГН в течение первых 48 часов после КШ, имеется вновь сформировавшийся патологический зубец Q, или ПБЛНПГ, или ангиографически доказанная новая окклюзия шунта или нативной артерии, новая зона гипо-/акинезии).

## Клиническая картина

В отечественной литературе традиционно выделяют три периода в течении ИМ: острейший (до 3–6 часов), острый (до 10 дней) и подострый (до 4–8 недель). По международным рекомендациям выделяют следующие периоды ИМ: развивающийся (< 6 часов), острый (от 6 часов до 7 дней), заживающий (7–28 дней) и зажывший (29 дней и более).

В острейший период симптомы инфаркта миокарда проявляются по-разному в зависимости от формы заболевания. Типичной формой ИМ является ангинозная форма (70–80 % случаев). Проявляется нестерпимой болью в грудной клетке, чаще за грудиной, иногда отдающей в левое или правое плечо и руку, под лопатку, в левую половину грудной клетки, нижнюю челюсть. Характерно нарастающее чувство беспокойства, страха смерти, повышенная потливость. Боль может носить волнообразный характер и продолжаться от 20 минут до нескольких часов, не купируется нитроглицерином. У большинства больных наблюдаются разнообразные нарушения ритма, вплоть до фибрилляции желудочков, реже нарушения проводимости (чаще при заднем ИМ).

***Астматический вариант*** чаще развивается при повторном ИМ у больных пожилого и старческого возраста, особенно на фоне предшествующей ХСН. При этом ангинозные боли могут быть не очень интенсивными или вовсе отсутствовать, и приступ сердечной астмы или отёк лёгких являются первым и единственным клиническим симптомом ИМ. Этот вариант характеризуется быстрым развитием клиники острой левожелудочковой сердечной недостаточности.

***Абдоминальный вариант*** чаще наблюдается при нижнем ИМ. Для него характерны боль в верхней части живота, диспепсические явления — тошнота, рвота, метеоризм, а в ряде случаев парез желудочно-кишечного тракта.

***Аритмический вариант.*** В клинической картине аритмического варианта преобладают нарушения ритма и проводимости — пароксизмы суправентрикулярной или желудочковой тахикардии, полная атрио-вентрикулярная блокада, болевой синдром может отсутствовать.

***Цереброваскулярный вариант*** чаще встречается у пациентов пожилого возраста с исходно стенозированными экстракраниальными и внутричерепными артериями, нередко с инсультом в анамнезе. Может проявляться обмороком, головокружением, тошнотой, рвотой, иногда признаками преходящего нарушения мозгового кровообращения, а порой носить характер тяжёлого инсульта.

Установлено, что, по крайней мере, 20 % ИМ являются безболевыми («немыми») или атипичными (нераспознанными). Вероятность безболевого или атипичного ИМ высока у пожилых людей, особенно у женщин и пациентов с СД — такие варианты наблюдаются в 1/3–1/2 случаев. Поскольку прогноз у пожилых пациентов и лиц с СД хуже, в этих случаях необходима особая диагностическая настороженность.

Физикальное обследование при ИМ специфической информации для постановки диагноза не несёт. Часто обнаруживается ритм галопа. АД нередко первоначально повышено, но также может быть нормальным или пониженным.

Признаки симпатической гиперактивности (тахикардия, артериальная гипертензия, повышенное потоотделение или любая их комбинация) часто наблюдаются при ИМ передней стенки, тогда как парасимпатическая гиперактивность (брадикардия, артериальная гипотензия или оба состояния) чаще наблюдаются при ИМ нижней стенки ЛЖ.

Можно выявить глухость тонов, появление патологических тонов, проявления застоя в малом круге кровообращения, изменение АД (чаще гипотония). При обширном ИМ может развиться острая левожелудочковая сердечная недостаточность вплоть до отёка лёгких и кардиогенного шока. При физикальном обследовании можно выявить признаки, позволяющие оценить наличие и тяжесть других заболеваний, провоцирующих или осложняющих течение ИМ и способных повлиять на выбор подходов к лечению, оценить наличие осложнений ИМ и помочь в дифференциальной диагностике.

В острый период ИМ болевой синдром обычно отсутствует. После развития ИМ продукты распада миокарда попадают в кровоток, вызывая системный воспалительный ответ, который принято называть ***резорбтивно-некротическим синдромом***. Для этого синдрома характерно повышение температуры тела, обычно до 38 °С на протяжении не более недели. Если лихорадка превышает 38 °С или сохраняется более продолжительный срок, следует искать другие ее причины. Лейкоцитоз обычно не превышает $15\times10^9$/л, и к концу первой недели заболевания количество лейкоцитов становится нормальным. Повышение СОЭ отмечают в конце первой недели болезни, нормализация происходит в течение нескольких недель. Анэозинофилию обнаруживают в течение нескольких недель.

В подостром периоде самочувствие больных удовлетворительное. Значительно снижается риск развития осложнений.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Основное патогенетическое звено ИМ — некроз кардиомиоцитов, вследствие которого в периферический кровоток выходят внутриклеточные молекулы, которые в нормальных условиях не определяются или содержатся в низкой концентрации. Эти молекулы называют маркерами повреждения миокарда. Повышение уровня маркеров повреждения миокарда — основной необходимый критерий постановки диагноза ИМ (табл. 1.3.2–1).

Среди маркеров некроза миокарда максимальной чувствительностью и специфичностью обладает тропонин.

При поступлении в стационар целесообразно выполнить рутинные методы исследования: клинический анализ крови и стандартные биохимические исследования крови. Результаты этих исследований помогают в оценке сопутствующих состояний, прогноза и используются для выбора терапии.

Повреждение миокарда вызывает полиморфно-ядерный лейкоцитоз, что обычно приводит к увеличению количества лейкоцитов до 12 000–15 000 мкл в течение нескольких часов, которое достигает пика через 2–4 дня. Метаболическая панель обеспечивает полезную информацию об уровне электролитов, глюкозы и почечной функции. Уровни ЛДГ и АСТ также могут повышаться, особенно при обширных ИМ, но их не следует определять в диагностических целях. Уровень СРБ увеличивается при ИМ, но его прогностическая ценность в остром периоде не установлена. Определение уровня BNP, который возрастает при стрессе стенки ЛЖ и относительной объёмной перегрузке, может предоставить полезную дополнительную прогностическую информацию при ИМ.

***Электрокардиография*** является важнейшим методом диагностики инфаркта миокарда. ЭКГ как минимум в 12 отведениях в покое — обязательный компонент диагностики ИМ. ЭКГ должна быть зарегистрирована в течение 10 минут после первого контакта больного с медицинским работником и безотлагательно интерпретирована квалифицированным врачом. ЭКГ при ИМпST не является «застывшей», для каждого периода ИМпST характерны определенные изменения ЭКГ (рис. 1.3.2–1). В большинстве случаев ИМпST сопровождается формированием на ЭКГ зубца Q (инфаркт миокарда с зубцом Q). Для ИМбпST характерны динамические изменения сегмента ST и зубца T (в конечном итоге формирование инфаркта миокарда без зубца Q).

**Таблица 1.3.2-1**

**Характеристики основных маркеров повреждения миокарда**

| Маркер | Время появления показателя в крови, ч | Время максимального значения показателя в крови, ч | Длительность присутствия показателя в крови | Чувствительность | Специфичность |
|---|---|---|---|---|---|
| Тропонин T | 4–6 | 50 | До 14 сут | 100 | 95 |
| Тропонин I | 3–6 | 50 | До 10 сут | 100 | 65 |
| Тропонин (высокочувствительный тест) | 1–3 | 50 | До 10 сут | 100 | 95 |
| КФК-МВ | 4–6 | 12 | 24–36 ч | 88 | 90 |
| Миоглобин | 1,5–3 | 6–7 | До 1 сут | | |

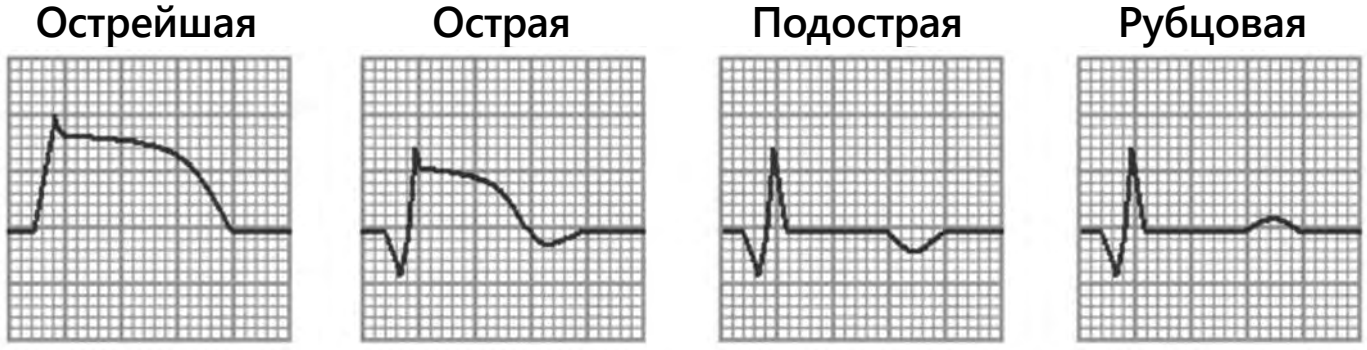



*Рисунок 1.3.2-1. Динамика изменений ЭКГ при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST*

**Таблица 1.3.2-2**

**Топическая диагностика инфаркта миокарда по данным ЭКГ**

| Локализация инфаркта | Признаки | |
|---|---|---|
| | Прямые | Реципрокные |
| Переднеперегородочный | $V_1$-$V_3$ | III, aVF |
| Передневерхушечный | $V_3$-$V_4$ | III, aVF |
| Переднебоковой | I, aVL, $V_3$-$V_6$ | III, aVF |
| Передний распространённый | I, aVL, $V_1$-$V_6$ | III, aVF |
| Боковой | I, aVL, $V_5$-$V_6$ | III, aVF |
| Высокий боковой | I, aVL, $V^2_5$ -$V^2_6$ | III, aVF, ($V_1$-$V_2$) |
| Нижний (задне-диафрагмальный) | II, III, aVF | I, aVL, $V_2$-$V_5$ |
| Задне-базальный | $V_7$-$V_9$ | I, $V_1$-$V_3$, $V_{3R}$ |
| Правого желудочка | $V_1$, $V_{3R}$-$V_{4R}$ | $V_7$-$V_9$ |

Для ***острейшего периода ИМ*** характерно: формирование высокого остроконечного зубца Т (ишемия) и подъём сегмента ST (повреждение). Сегмент ST имеет горизонтальную, вогнутую, выпуклую или косовосходящую форму, может сливаться с зубцом Т, образуя монофазную кривую. В отведениях, характеризующих противоположные инфаркту зоны миокарда, может регистрироваться реципрокная депрессия сегмента ST.

В ***остром периоде ИМ*** появляется патологический зубец Q или комплекс QS. Патологическим считается зубец Q продолжительностью более 0,03 с и амплитудой более 1/4 амплитуды зубца R в отведениях I, aVL, $V_1$-$V_6$ или более 1/2 амплитуды зубца R в отведениях II, III и aVF. Зубец R может уменьшиться или исчезнуть, а в противоположных отведениях — увеличиться.

В ***подостром периоде ИМ*** сегмент ST возвращается к изолинии, формируется отрицательный равнобедренный зубец Т.

В ***период рубцевания*** (постинфарктный кардиосклероз) амплитуда отрицательного зубца Т уменьшается, со временем он становится изоэлектричным и положительным. Сегмент ST на изолинии. Зубец Q обычно сохраняется, однако в ряде случаев он может уменьшиться или исчезнуть за счет компенсаторной гипертрофии здорового миокарда.

Данные изменения ЭКГ характерны для инфаркта миокарда с зубцом Q (крупноочагового, трансмурального).

ЭКГ позволяет определить локализацию и распространённость ИМ (табл. 1.3.2–2).

***Эхокардиография***. Двухмерная трансторакальная ЭхоКГ с УЗДС является самым распространённым неинвазивным исследованием, которое выполняется во время госпитализации. Она позволяет эффективно оценивать глобальную и регионарную сократительную функцию сердца, а также диагностировать предполагаемые осложнения ИМ. ЭхоКГ полезна при идентификации причины СН в случае артериальной гипотензии (относительная гиповолемия, недостаточность сократительной функции ЛЖ или ПЖ, или механическое осложнение ИМ). Она также может помочь провести дифференциальный диагноз перикардита и перимиокардита от ИМ. ЭхоКГ с УЗДС показана для оценки впервые возникшего шума и других предполагаемых механических осложнений ИМ (например, дисфункция или разрыв папиллярных мышц, острый ДМЖП и разрыв свободной стенки ЛЖ с тампонадой или псевдоаневризмой). Позднее в ходе ИМ ЭхоКГ может использоваться для оценки степени восстановления «оглушённого миокарда» после реперфузионной терапии, степени остаточной кардиальной дисфункции и показаний к назначению иАПФ и других методов лечения СН, а также для диагностики аневризмы ЛЖ и пристеночного тромба.

***Радионуклидные исследования, магнитно-резонансная томография и другие методы лучевой диагностики***

Радионуклидные методы, как правило, трудоемки и для их выполнения требуется слишком много времени, чтобы использовать в качестве рутинной диагностики в случае предполагаемого или подтверждённого ИМ. Чаще всего они применяются при стратификации риска до или после выписки из стационара, в качестве дополнения к пробе с ФН или фармакологическому стресс-тесту. Сцинтиграфия с таллием (Tl201) или технецием (Tc99m) сестамиби, или ПЭТ с рубидием (Rb82) позволяют оценить перфузию и жизнеспособность миокарда, а также размеры ИМ. МРТ сердца с поздним усилением гадолинием также позволяет оценить размеры ИМ и функцию миокарда во время фазы разрешения. КТ и МРТ также полезны при обследовании пациентов с подозрением на диссекцию аорты. При подозрении на некроз миокарда без атеросклеротической обструкции (например, перимиокардит, имитирующий ИМ) современная мультиспиральная КТ КА позволяет качественно и полуколичественно оценить ИБС, а также идентифицировать другие причины болей в грудной клетке.

## Осложнения острого инфаркта миокарда

Осложнения ИМ могут возникнуть в любом периоде развития болезни и делятся на ранние и поздние. Ранние осложнения инфаркта миокарда являются наиболее опасными. Ранние осложнения развиваются в первые минуты, часы или сутки

от начала заболевания. К ним относятся: кардиогенный шок, отёк лёгких, нарушения ритма и проводимости, образование тромбов, разрыв стенки сердечной мышцы с развитием тампонады сердца, перикардит, острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта, ранняя постинфарктная стенокардия (в первые 2 недели).

Поздние осложнения развиваются в подостром периоде и на стадии рубцевания. Чаще они возникают спустя 2–3 недели. К ним относятся: синдром Дресслера, тромбоэмболические осложнения, аневризма сердца, хроническая сердечная недостаточность.

**Диагноз** ИМ основывается на комбинации следующих критериев: обнаружение увеличения и (или) уменьшения сердечного биомаркера, предпочтительно высокочувствительного сердечного тропонина (hs-cTn) T или I, с хотя бы одним значением выше 99-го процентиля верхней границы нормы (острое повреждение миокарда) и наличие хотя бы одного из следующего:

1. симптомы ишемии миокарда,
2. новые ишемические изменения ЭКГ,
3. развитие патологических Q-зубцов на ЭКГ,
4. визуальные доказательства потери жизнеспособного миокарда или появление новых зон нежизнеспособного миокарда или нарушенной локальной сократимости миокарда ишемического генеза,
5. внутрикоронарный тромб, обнаруженный при ангиографии или аутопсии.

В диагнозе отражается ЭКГ-форма ИМ (с зубцом Q, без зубца Q), локализация ИМ, дата заболевания, тип ИМ, метод реперфузии (если таковая проводилась), осложнения.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда нижней стенки, с формированием патологического зубца Q, 1-го типа (дата). Острая СН (Killip II).*
2. *Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда передней стенки, без формирования патологического зубца Q, 2-го типа (дата). Острая СН (Killip I).*

## Дифференциальный диагноз

Хотя ИМ часто легко диагностировать на основании клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований, другие возможные состояния могут его имитировать — это острый перикардит, острый миокардит, стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром такоцубо), гиперкалиемия и ранняя реполяризация. Все эти состояния, кроме ранней реполяризации, могут сопровождаться патологическим повышением биомаркеров, но ни одно из них не связано с окклюзией КА. Если причина подъема сегмента ST остается неясной, рекомендуется ранняя коронарография.

Также необходимо исключать:

1. Болезни сосудов:
   - расслаивающую аневризму аорты (загрудинная боль с распространением в спину, шею, голову, живот и ноги, по интенсивности превосходит боль при инфаркте миокарда; боль при расслоении аорты не сопровождается сердечной или дыхательной недостаточностью);
   - тромбоэмболию лёгочной артерии (боли разнообразного характера и интенсивности, в том числе боль может быть кинжальной и псевдокоронарной, а ее отсутствие еще не свидетельствует об отсутствии тромбоэмболии легочной артерии).
2. Болезни органов дыхания:
   - пневмоторакс (тупая, постоянная боль в области грудины и шеи, имеется связь боли с дыханием и кашлем; болевой синдром сопровождается одышкой, которая обычно беспокоит больше, чем боль);
   - плеврит, плевропневмония (острая, колющая боль, связанная с дыханием, движением и кашлем, сопровождается одышкой, повышением температуры тела).
3. Болезни органов средостения:
   - медиастинит (стеснение, сдавление в груди, подобны болям при инфаркте миокарда);
   - повреждение пищевода (боль по ходу пищевода, дискомфорт при акте глотания, осиплость голоса).
4. Заболевания шейного и грудного отделов позвоночника (острая колющая, ноющая боль, которая длится несколько часов и даже дней, для нее характерна связь с движениями и изменением положения тела, боль усиливается при надавливании на отдельные точки грудной клетки и чаще всего локализуется в местах сочленения хрящей рёбер с грудиной и костными ребрами).
5. Повреждения грудной клетки (ушибы, переломы рёбер; как правило, имеет место травма).
6. Инфекции (опоясывающий лишай — резко выраженные жгучие боли в месте будущих высыпаний — пузырьков, которые трансформируются в корочки и оставляют после себя малозаметную пигментацию; боль может за несколько дней предшествовать появлению сыпи, что затрудняет раннее установление её причины, она часто односторонняя и располагается в зоне иннервации межрёберных нервов).

7. Болезни желудочно-кишечного тракта:
   - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (боль появляется примерно через 1 час после приема пищи, купируется приемом молока или антисекреторных препаратов);
   - эзофагит (болевой синдром подобен боли при инфаркте миокарда, располагается за грудиной и в верхних отделах живота, распространяется в нижнюю челюсть; имеется связь боли с приемом пищи и её уменьшение после приема жидкости и антисекреторных препаратов).

## Прогноз

Благодаря широкому применению современных методов лечения 30-дневная смертность, например, после ИМпST в настоящее время составляет < 6 %, а смертность в течение 1 года — 7–8 %. Поскольку снижение смертности может быть напрямую связано с количеством научно обоснованных методов лечения, пациенты, получающие лечение в медицинских учреждениях с высокими показателями, живут примерно на 1 год дольше, чем пациенты, получающие лечение в медицинских учреждениях с низкими показателями. Следует отметить, что долгосрочная выживаемость у пациентов с признаками обструктивного поражения КА при неотложной КАГ такая же, как у пациентов без них, и сопоставима у пациентов с диагностированным ИМ по сравнению с теми, у кого ИМ был первоначально не распознан.

## Лечение

Так как вопрос о применении некоторых активных методов лечения, в частности тромболитической терапии, должен решаться быстро, нередко до окончательного диагноза ИМ на основании биомаркеров повреждения, в клиническую практику введён термин острого коронарного синдрома (ОКС). ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков, позволяющий подозревать ИМ или нестабильную стенокардию. Врачебная тактика при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента едина и поэтому эти две формы ОКС нередко обьединяют в одну — ОКС без подьема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST). ОКС с подьемом сегмента ST на ЭКГ, как правило, ассоциируется с ИМ и нередко с формированием зубца Q (ИМпST).

### *Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST*

ИМпST в большинстве случаев обусловлен тромботической окклюзией крупной коронарной артерии (ИМ 1-го типа). Незамедлительное восстановление коронарного кровотока — основной метод лечения ИМ, который позволяет уменьшить

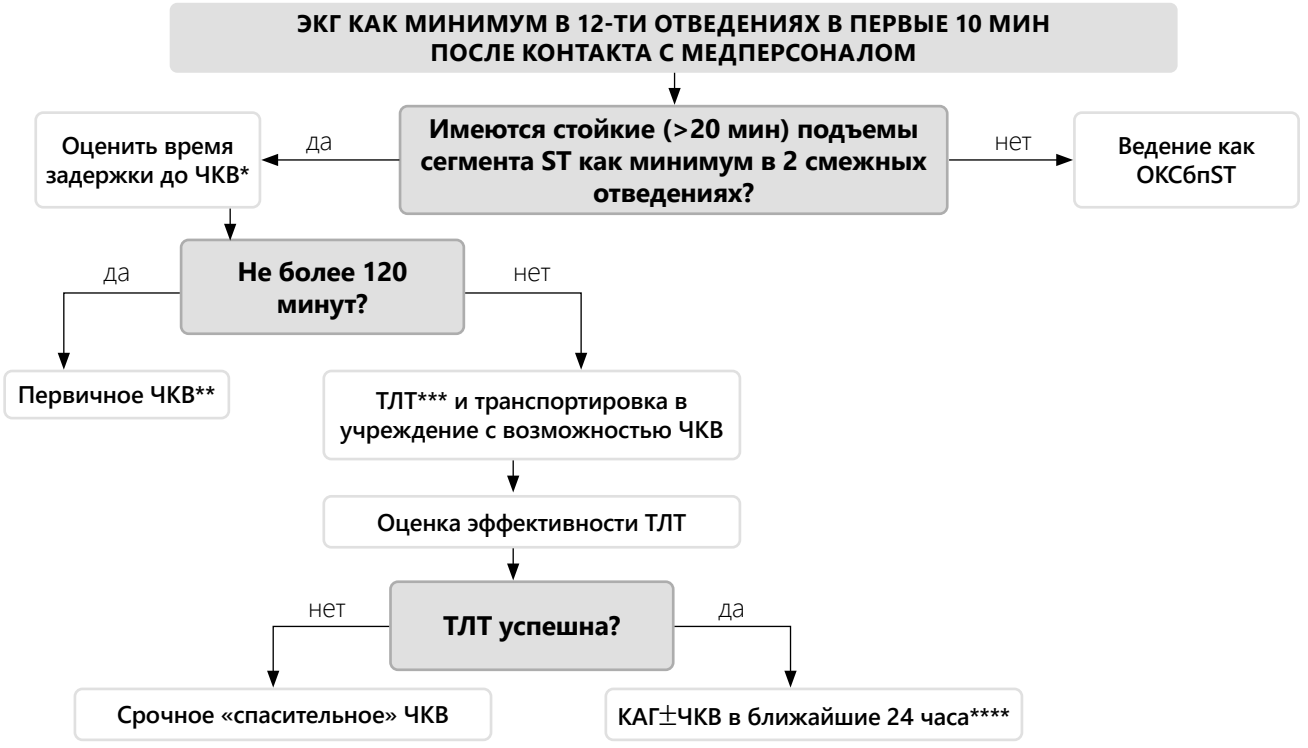



*Рисунок 1.3.2-2. Выбор реперфузионной терапии для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.*
*Примечания: КАГ – коронарная ангиография; ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (как правило со стентированием). * от первого контакта с медицинским работником; ** предпочтительно в первые 60 минут и максимум в первые 90 минут от первого контакта с медицинским работником, предпочтительно в учреждениях с программой выполнения первичного ЧКВ 24 часа 7 дней в неделю; *** предпочтительно на догоспитальном этапе, в течение 30 минут от первого контакта с медицинским работником; **** у стабильных больных предпочтительно через 3–24 часа после успешной ТЛТ.*

## Таблица 1.3.2-3

**Показания и противопоказания к тромболитической терапии**

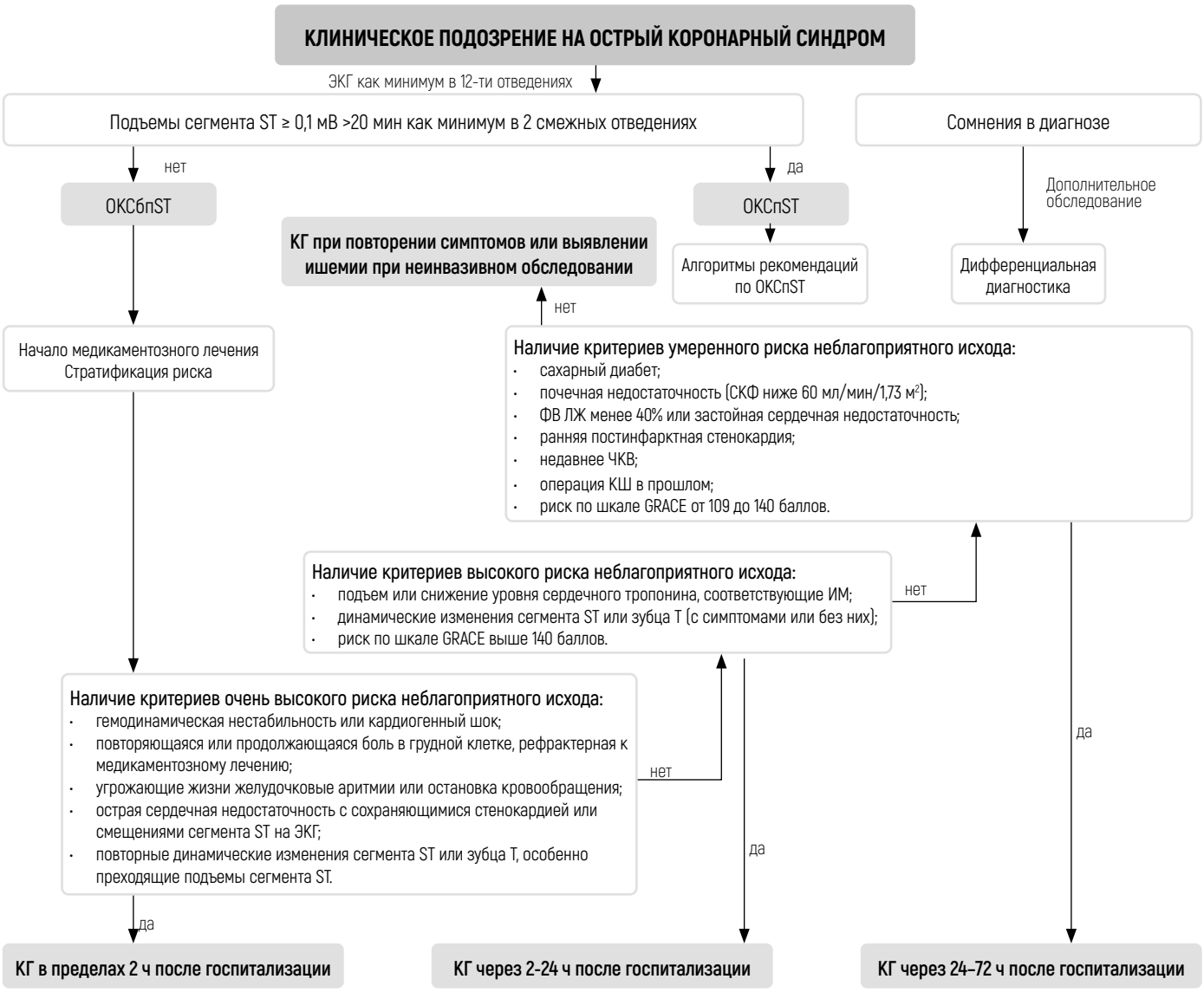
| **Показания** |
|---|
| Дискомфорт в грудной клетке ишемического типа или его эквивалент в течение 30 мин – 12 часов с новым или предположительно новым подъёмом сегмента ST ≥ 2 мм в 2 смежных отведениях $V_1$, $V_2$ или $V_3$ или ≥ 1 мм в других отведениях.<br>Впервые возникшая БЛНПГ с симптомами, соответствующими ИМ.<br>Отсутствие противопоказаний. |
| **Противопоказания, абсолютные** |
| Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности.<br>Ишемический инсульт в предыдущие 6 месяцев.<br>Травма или опухоли головного мозга, артериовенозная мальфармация.<br>Большая травма / операция / травма головы в течение предыдущего месяца.<br>Желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущего месяца.<br>Периодические кровотечения (исключая месячные).<br>Диссекция аорты.<br>Пункции в течении суток (биопсия печени, люмбальная пункция). |
| **Противопоказания, относительные** |
| Транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 месяцев.<br>Оральная антикоагулянтная терапия.<br>Беременность или 1-я неделя после родов.<br>Резистентная гипертония (САД > 180 мм рт.ст. и (или) диастолическое АД > 110 мм рт. ст.).<br>Тяжёлое заболевание печени.<br>Инфекционный эндокардит.<br>Обострение язвенной болезни.<br>Продолжительная или травматичная реанимация.<br>Для стрептокиназы: предшествующее использование (особенно если > 5 дней назад) или аллергическая реакция. |

## Таблица 1.3.2-4

**Характеристики внутривенных тромболитических лекарственных препаратов**

| **Характеристики** | **Препарат** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Стрептокиназа (СК)** | **Алтеплаза (t-PA)** | **Ретеплаза[1] (r-PA)** | **Тенектеплаза (TNK–t-PA)** |
| Доза | 1,5 МЕ в течение 30–60 мин | 100 мг в течение 90 мин1 | 10 МЕ + 10 МЕ, с интервалом 30 мин | 30–50 мг в течение 5 с |
| Период полувыведения циркулирующего вещества (минуты) | ~20 | ~4 | ~18 | ~20 |
| Антигенные/аллергические реакции | Да | Нет | Нет | Нет |
| Системное истощение фибриногена | Тяжёлое | Лёгкое или умеренное | Умеренное | Минимальное |
| Внутримозговое кровоизлияние | ~0,4 % | ~0,7 % | ~0,8 % | ~0,7 % |
| Проходимость сосуда (по шкале TIMI 2/3), 90 мин | ~51 % | ~73–84 % | ~83 % | ~77–88 % |

*Примечание: 1 – в РФ не зарегистрирован.*




*Примечание: КГ - коронарная ангиография с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда.*

*Рисунок 1.3.2-3. Стратегия лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST*

размер поражённого миокарда и таким образом улучшить прогноз и качество жизни. Проведение эффективной и своевременной реперфузионной терапии — главная лечебно-организационная задача у этой категории больных.

К основным стратегиям восстановления коронарного кровообращения относятся:

1. механическая реперфузия — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ);
2. фармакологическая реперфузия — догоспитальный и госпитальный тромболизис;
3. фармако-инвазивное лечение — тромболизис с последующей ранней ангиографией и механическим вмешательством, если оно показано.

В зависимости от времени проведения вмешательства, лекарственного сопровождения и других обстоятельств выделяют следующие варианты ЧКВ при ИМпST:

1. Первичное ЧКВ — способ реперфузионного лечения ИМпST, когда первым мероприятием по восстановлению проходимости коронарной артерии является ЧКВ.
2. «Спасительное» («спасающее») ЧКВ — срочное ЧКВ после неуспешной тромболитической терапии.
3. Фармако-инвазивный подход — способ реперфузии ИМпST, когда в первые сутки после тромболитической терапии (ТЛТ) выполняется коронарная ангиография и при необходимости ЧКВ (через 2–24 часа от начала тромболизиса при неинвазивных признаках реперфузии миокарда).

Алгоритм реперфузионной терапии в зависимости от типа медицинского отделения, где произошёл первый контакт с пациентом и рекомендуемые временные параметры маршрутизации пациента с ИМ представлены на рис. 1.3.2–2. Показания, противопоказания и препараты для ТЛТ представлены в табл. 1.3.2–3 и 1.3.2–4.

***Лечение инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST***

ИМбпST патогенетически, как правило, ассоциируется с выраженным сужением коронарной артерии без её полной окклюзии. Целью лечения в данном случае является устранение ишемии миокарда без применения тромболитических препаратов, стратификация риска и определение сроков проведения коронарографии. Поскольку диагностика ИМ основана на динамике биомаркеров повреждения миокарда, маршрутизация пациентов до подтверждения диагноза ИМ проводится на основании алгоритма лечения больных с ОКСбпST, представленного на рис. 1.3.2–3.

Согласно представленному алгоритму, подтверждение диагноза ИМ по динамике биомаркеров повреждения миокарда автоматически относит пациента с ОКСбпST в категорию больных высокого риска неблагоприятных исходов и необходимостью проведения коронарографии с намерением выполнить реваскуляризацию через 2–24 часа после госпитализации. При наличии критериев очень высокого риска коронарографию рекомендуется выполнить в пределах 2 часов после госпитализации.

*Общее медикаментозное лечение*

Независимо от типа ИМ, начальное лечение включает постельный режим (в течение 12 часов или до тех пор, пока не будет купирована ишемия и параметры гемодинамики не стабилизируются) с мониторингом ЭКГ. Рутинная оксигенотерапия не приносит пользы пациентам с нормоксемией. Её следует назначать в дозах, достаточных только для того, чтобы избежать гипоксемии (например, первоначально со скоростью 2–4 л/мин через назальные канюли; для контроля эффекта может использоваться пульсоксиметрия), у пациентов с уже имеющейся гипоксемией ($SpO_2$ < 90 %), дыхательной недостаточностью или другими признаками высокого риска развития гипоксемии. Больным показана терапия высокими дозами статинов (например, аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 20–40 мг/сут), начиная с момента госпитализации (целевой уровень ЛПНП < 1,4 ммоль/л).

Пациентам с дискомфортом в грудной клетке или болью ишемического генеза следует назначать сублингвальный нитроглицерин (0,4 мг каждые 5 минут до 3 доз). Впоследствии назначают нитроглицерин внутривенно с подбором дозы в зависимости от симптомов и АД для лечения сохраняющегося дискомфорта, неконтролируемой АГ или СН. Персистирующие ангинозные боли могут быть купированы назначением морфина внутривенно (1–4 мг болюсно, повтор через 5–30 мин).

При отсутствии противопоказаний больным с антиангинальной целью назначаются β-адреноблокаторы (например, метопролола тартрат 12,5 мг внутрь каждые 6 часов, с увеличением дозы до 25–50 мг в зависимости от переносимости).

При отсутствии противопоказаний (например, артериальной гипотензии) следует назначать иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина в течение 24 часов у пациентов с ИМ передней стенки, дисфункцией ЛЖ или СН. Впоследствии (например, через 3–14 дней) пациенты с ФВ ≤ 40 % и симптомной СН или СД становятся кандидатами для дополнительного приема антагонистов альдостерона (эплеренона с 25 мг 1 р/сут) или спиронолактона (12,5–25 мг 2 р/сут). Оптимальный диапазон систолического АД при ИМ обычно составляет 100–140 мм рт. ст.

***Антиагрегантная терапия***

Учитывая критически важную роль тромбоза КА в патогенезе ИМ, антиагрегантная терапия имеет важнейшее значение при лечении ИМ.

Нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты (аспирина) 150–325 мг назначается всем пациентам перед ТЛТ или ЧКВ, если нет противопоказаний. Затем назначается ежедневная поддерживающая доза аспирина 75–100 мг/сут, которую следует принимать неопределённо долго.

В дополнение к аспирину перед ТЛТ или ЧКВ назначают нагрузочную дозу ингибитора АДФ-рецептора (P2Y12) (тикагрелор 180 мг, прасугрел 60 мг, клопидогрел 600 мг), затем принимается поддерживающая доза. Оптимальный срок двойной антиагрегантной терапии — 12 месяцев.

Ингибиторы гликопротеина (GP) IIb/IIIa могут обеспечивать быстрое начало антиагрегантного действия перед поступлением пациента в рентгеноперационную или для профилактики и лечения тромботических осложнений в перипроцедурном периоде. В иных случаях их применение ограничено.

***Антикоагулянтная терапия***

Ингибирование образования тромбина имеет решающее значение для лечения окклюзирующего тромбоза КА при ИМ. Всем пациентам с ИМ рекомендуется начинать терапию нефракционированным гепарином, или ингибитором Xa фактора (фондапаринукс) в случае терапевтического лечения, возможно использовать низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) или ингибитор тромбина (бивалирудин) парентерально. После неосложнённого ЧКВ антикоагулянты обычно отменяют.

***Лечение после выписки (вторичная профилактика)***

После выписки из стационара необходимо диспансерное наблюдение за всеми пациентами, перенёсшими ИМ. Меры вторичной профилактики включают прежде всего модификацию образа жизни: прекращение курения, диета, достижение идеального веса, физические тренировки, лечение депрессии.

Гиполипидемическая терапия высокими дозами статинов продолжается амбулаторно всем пациентам с ИМ при отсутствии противопоказаний. Эзетимиб (10 мг/сут) или ингибитор PCSK9 показаны при отсутствии достижения целевого значения ХС ЛПНП.

Двойная антитромбоцитарная терапия должна включать ацетилсалициловую кислоту (аспирин), назначаемую на длительный срок всем пациентам без противопоказаний, и ингибитор P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Терапия должна продолжаться в течение 12 месяцев. Далее продолжается терапия одним антиагрегантом.

Терапия иАПФ может предотвратить неблагоприятное ремоделирование миокарда после ИМ и снизить риск СН и смерти. Настоятельно рекомендуется длительное применение иАПФ у пациентов с ИМ передней стенки или ФВ ЛЖ < 40 %. ИАПФ также снижают вероятность рецидива ИМ у пациентов с высоким риском и ФВ ЛЖ > 40 %. У пациентов с ФВ ЛЖ < 40 % в настоящее время активно применяются сакубитрил/валсартан (вместо иАПФ), ингибиторы альдостерона (спиронолактон, эплеренон) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин). Долгосрочная терапия β-адреноблокаторами рекомендуется всем пациентам, перенёсшим ИМ, при отсутствии противопоказаний.

## 1.4. Инфекционный эндокардит

### Определение

**Инфекционный эндокардит (ИЭ) — инфекционно-воспалительное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), обусловленное прямой инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами) эндокарда клапанных структур, поверхностей искусственных материалов, располагающихся на пути тока крови (протеза клапанов, внутрисердечных устройств) или, реже, пристеночного эндокарда с развитием полипозно-язвенных изменений поражённых структур сердца с их функциональной недостаточностью; протекающее с системным воспалением, бактериемией, прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН), кардиогенными эмболиями и иммунокомплексными внесердечными поражениями.**

### Распространённость

В последнее время наблюдается рост заболеваемости ИЭ. Заболеваемость составляет от 3 до 10 случаев на 100 тыс. населения в год. Мужчины болеют ИЭ в 2 раза чаще, чем женщины, а в возрастной группе старше 60 лет — в 8 раз чаще. Средний возраст пациентов — 47–69 лет.

Рост заболеваемости ИЭ связан с увеличением числа диагностических и лечебных процедур с применением сосудистых катетеров, эндоскопических инструментов, учащением оперативных вмешательств на сердце, прежде всего у людей старше 60 лет. Другими причинами увеличения числа больных ИЭ является наркомания (особенно актуально для людей молодого возраста), увеличение продолжительности жизни больных с тяжёлой соматической патологией.

### Этиология

Типичными возбудителями ИЭ являются ***Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Streptococcus bovis, Enterococci*** и бактерии из группы HACEK (***Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella*** и ***Kingella***). Инфицирование нативных клапанов эпидермальным стафилококком, кишечными палочками и грибами встречается крайне редко. Среди редко встречающихся возбудителей ИЭ описаны сальмонеллы, дифтероиды, гемофилюс, листерия. Стрептококки и энтерококки встречаются значительно реже — примерно в 20 % случаев, грамотрицательные палочки, особенно ***Pseudomonas*** и ***Serratiaspp***. — в 10–15 % случаев, но вместе с тем ***Pseudomonas aeruginosa*** вызывает тяжёлую деструкцию клапана и весьма устойчива к антибиотикотерапии. Примерно в 5 % случаев причиной ИЭ становятся грибы. У лиц, употребляющих внутривенно наркотики, причиной ИЭ чаще всего становятся микроорганизмы, населяющие кожу, — ***S. aureus*** (50–60 %). Наиболее часто эндокардит вызывают грибы рода ***Candida, Aspergillusu Histoplasma***, реже — ***Blastomyces, Coccidioides, Cryptococcus, Mucor, Phodotorula*** и др. Нередко у этой категории пациентов одновременно на клапане встречается рост и грибов, и бактерий.

Причиной раннего эндокардита протезированного клапана (ЭПК) наиболее часто являются ***S. epidermidis*** (25–30 %), ***S. aureus*** (20–25 %). При позднем ЭПК выявляется патогенная флора, обычно характерная для ИЭ нативных клапанов, а в 10–15 % случаев грибы (***Candida u Aspergillus***). В отдельных случаях в качестве причинных агентов могут выступать ***Coxiella burnetii*** (возбудитель Q-лихорадки), бруцеллы, легионеллы и хламидии.

### Патогенез

Для развития ИЭ необходимо соблюдение трёх основных условий: повреждение эндокарда, бактериемия и ослабление иммунной резистентности организма. Схему патогенеза ИЭ можно представить следующим образом (рис. 1.4–1). Чаще всего повреждается уже скомпрометированный эндокард при врождённых и приобретённых пороках сердца, при этом увеличение клапанного градиента давления и турбулентность потока крови приводят к повреждению эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда. Любое нарушение целостности эндотелия эндокарда и обнажение его базальной мембраны ведет к активации тромбоцитов, выработке фибронектина, который связывает фибрин, тромбоциты и коллаген и, в свою очередь, приводит к формированию асептических вегетаций, состоящих из тромбоцитов и фибрина.

Источниками бактериемии могут быть очаги хронической инфекции (хронический тонзиллит, хронический холецистит и т.д.), инвазивные исследования (ФГДС с биопсией и др.), хирургические вмешательства (тонзилэктомии, аденоидэктомия и др.), дренирование и вскрытие инфицированных тканей, различные стоматологические процедуры. Во время




*Рисунок 1.4-1. Схема патогенеза инфекционного эндокардита*

транзиторной бактериемии происходит инфицирование тромбвегетаций с последующей колонизацией микроорганизмов, формированием бородавчатых разрастаний, разрушением клапанов и развитием эмболий.

В настоящее время доказано, что некоторые микроорганизмы имеют определённые приспособления, облегчающие их фиксацию на изменённом эндотелии. Посредниками прилипания бактерий к внеклеточному матриксу организма-хозяина или эндотелию клапана выступают молекулы бактериальной поверхности — адгезины. В вегетациях микроорганизмы быстро покрываются агрегатами из тромбоцитов и фибрином, что создаёт условия для их дальнейшего роста и размножения.

В случаях исходно интактных клапанов, эндотелий может быть повреждён циркулирующими иммунными комплексами, липопротеинами низкой плотности, повреждение эндотелия может происходить при использовании наркотических веществ, содержащих достаточно крупные частицы и грязь, которые как бы «бомбардируют» трёхстворчатый клапан с последующей его травматизацией. В настоящее время доказано, что золотистый стафилококк тоже может повреждать эндотелий клапанов.

Следующим условием, необходимым для развития ИЭ, является выраженное изменение системы естественной резистентности, т.е. снижение клеточного и гуморального иммунитета, наблюдающееся у больных хроническим алкоголизмом, наркоманов, у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, почечную заместительную терапию, у больных сахарным диабетом и у людей пожилого возраста.

При наличии всех трёх условий, необходимых для развития ИЭ, образуется инфицированная вегетация, представляющая собой постоянный очаг внутрисосудистой инфекции и бактериемии. В дальнейшем происходит развитие вторичных иммунологических нарушений, проявляющихся выработкой антител на антигены бактериального и тканевого происхождения. Это приводит к появлению циркулирующих иммунных комплексов. Последние откладываются под эндотелием и вызывают иммунное воспаление, которое, в свою очередь, проявляется развитием васкулитов, нефритов, артритов.

## Морфология

При ИЭ выявляются типичные морфологические изменения: наличие полипозных инфицированных образований (вегетаций) с некрозами прилежащих тканей, формированием изъязвлений, перфорацией и надрывами клапанов. Нередко

выявляются абсцессы в области клапанных полей, реже — в миокарде. При присоединении иммунных нарушений наблюдаются типичные для васкулита и нефрита морфологические изменения.

## Классификация инфекционного эндокардита

Различают первичный и вторичный ИЭ. Первичный — эндокардит, развившийся на интактном клапанном аппарате; вторичный — возникает на фоне повреждённого клапанного аппарата (при врождённых и приобретённых пороках сердца). В соответствии с локализацией процесса и поражением естественного или протезированного клапана выделяют: левосторонний ИЭ естественного клапана; левосторонний ИЭ протезированного клапана (ЭПК) (ранний ИЭ — до 12 мес после операции и поздний ИЭ — более чем через 12 мес после операции, проявляется дисфункцией протеза); правосторонний ИЭ; ИЭ, связанный с имплантированными устройствами (кардиовертер-дефибриллятор, постоянный электрокардиостимулятор).

В зависимости от времени и механизма развития выделяют инфекционный эндокардит

- ***связанный с медицинскими процедурами:***
  - нозокомиальный, развившийся у больных более чем через 48 часов с момента госпитализации;
  - ненозокомиальный, развившийся менее чем через 48 часов после госпитализации, но связанный с медицинскими процедурами (например, больной дома получал в/в препараты, гемодиализ, химиотерапию в течение 30 и менее дней до появления признаков ИЭ; больной находился в отделении интенсивной терапии в течение 90 дней и менее до появления признаков ИЭ; пациент находится в хосписе или отделении сестринского ухода);
- ***внебольничный*** ИЭ, симптомы которого развились менее чем через 48 часов после поступления больного в стационар (при отсутствии связи с медицинскими процедурами);
- ИЭ ***внутривенных наркоманов***.

Кроме того, ИЭ подразделяют на:

- ***активный*** (лихорадка, положительная гемокультура, положительный высев с клапана, характерная морфология клапана, пациент продолжает получать АБ-терапию);
- ***излеченный***;
- ***рецидив*** ИЭ (развивается менее чем через 6 месяцев после первого эпизода ИЭ и вызван тем же микроорганизмом);
- ***повторный*** ИЭ (ИЭ вызван другим возбудителем или ИЭ развивается более чем через 6 месяцев после его первого эпизода).

## Клиническая картина

Клинические проявления ИЭ варьируют в широких пределах в зависимости от вызвавшего его микроорганизма, наличия или отсутствия предшествующего заболевания сердца, наличия или отсутствия протезов клапанов или имплантированных устройств, а также формы клинической манифестации. Интервал между предполагаемой бактериемией и началом симптомов ИЭ обычно составляет менее 2 недель. Выделяют следующие симптомы и синдромы, характерные для ИЭ.

Прежде всего, это признаки инфекции и тяжёлой интоксикации, как правило, лихорадка гектического типа с потрясающими ознобами и обильным потоотделением, а также нарастающая слабость, потеря трудоспособности, отсутствие аппетита, значительное снижение массы тела.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы обычно проявляются тахикардией и гипотонией. В зависимости от того, какой клапан поражён и от того, как быстро происходит разрушение створки клапана, при аускультации выслушиваются шумы митральной, аортальной или трикуспидальной недостаточности (у 85 %). Одной из особенностей ИЭ является изменчивость аускультативных данных. Как правило, появление шумов предшествует развитию сердечной недостаточности (СН). СН развивается главным образом вследствие разрушения либо деформации клапана или разрыва сухожильных хорд. Темпы развития и прогрессирования СН зависят как от возбудителя ИЭ (сердечная недостаточность развивается быстрее при ИЭ, вызванном ***S. aureus***), так и от наличия или отсутствия преморбидного поражения сердца.

В клинической картине заболевания описывают периферические признаки ИЭ, считающиеся классическими. Однако в настоящее время они встречаются крайне редко. К ним относят: узелки Ослера (маленькие плотные образования, расположенные подкожно в области подушечек пальцев), проявления геморрагического диатеза (петехии на конъюнктиве век, слизистой щек и нёба, и на конечностях, пятна Рота — овальные геморрагии с бледным центром на сетчатке глаза, пятна Джейнуэя, подногтевые кровоизлияния), спленомегалию, изменения пальцев в виде барабанных палочек (рис. 1.4–2, см. QR-Code).

Клинически проявляющиеся системные эмболии, в том числе и септические, — относительно частые и типичные симптомы ИЭ. Риск эмболий обычно возрастает при больших вегетациях (более 10 мм), при локализации их на митральном клапане (если ИЭ вызван ***S. aureus***) и увеличении размеров вегетаций в период лечения. Эмболии в головной мозг, лёгкие или селезёнку обнаруживаются у 30 % пациентов, и зачастую эмболические осложнения являются дебютными событиями ИЭ. У 15–20 % пациентов с ИЭ диагностируются эмболические инсульты с вовлечением преимущественно бассейна средней мозговой артерии и чаще ассоциируются с инфекцией, вызванной ***S. aureus***. В результате разрывов микотических аневризм, разрывов артерий, обусловленных септическим артериитом в месте эмболической окклюзии, и (или) кровоизлияний, у 5 % пациентов формируются внутричерепные кровоизлияния.

Эмболия коронарных артерий — достаточно типичная находка при аутопсии, но эмболические трансмуральные инфаркты встречаются редко. Эмболии в сосуды конечностей, как правило, проявляются различной степенью выраженно-

сти болевым синдромом и явными признаками ишемии, а эмболии в мезентериальные артерии сопровождаются болью в животе с возможным развитием кишечной непроходимости и некрозом кишечной стенки. Почечная недостаточность как результат иммунокомплексного гломерулонефрита отмечается менее чем у 15 % пациентов с ИЭ.

## Лабораторная и инструментальная диагностика инфекционного эндокардита

При исследовании крови отмечается нормохромная анемия, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, тромбоцитопения, увеличение СОЭ. Биохимические данные характеризуются воспалительными изменениями (повышение С-реактивного белка, фибриногена, α2 и γ глобулинов). У ряда больных может определяться ревматоидный фактор, увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов, ложноположительная реакция Вассермана. Микробиологические исследования остаются краеугольным камнем диагностики ИЭ. Как минимум трижды с интервалом в 30 минут следует взять образцы по 10 мл крови, желательно до назначения антибиотиков. Результаты посева считаются положительными, если как минимум в двух из трёх образцов крови выделен один и тот же возбудитель. В любом случае после идентификации микроорганизма обязателен повторный посев крови через 48–72 часа для контроля эффективности лечения. Отрицательные результаты посевов обычно наблюдаются у больных, получавших длительную антибактериальную терапию. В анализах мочи, может быть, протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия.

Результаты ***рентгенологического*** и ***ЭКГ*** исследования отражают изменения сердца, обусловленные формирующимся пороком и наличием сопутствующей патологии.

Визуализация играет ключевую роль в постановке диагноза ИЭ. Для визуализации применяются такие методы исследования, как ***эхокардиография***, в том числе чрезпищеводная, которая позволяет обнаружить наличие мелких вегетаций, абсцессов, околоклапанной регургитации протезированного клапана; ***позитронная эмиссионная*** и ***мультиспиральная компьютерная томография***. Три ЭхоКГ-признака служат большими критериями диагноза ИЭ: вегетации, абсцесс или псевдоаневризма, дисфункция протезированного клапана (рис. 1.4–3, см. QR-Code).

## Диагностические критерии инфекционного эндокардита

Диагноз инфекционного эндокардита ставится на основании модифицированных критериев DUKE. Выделяют основные (большие) и малые критерии.

К ***основным критериям*** ИЭ относят:

1. ***позитивную гемокультуру*** (как минимум в двух посевах крови выявлен типичный возбудитель ИЭ: зеленящий стрептококк, ***S. bovis***, микробы группы ***HACEK***, ***S. aureus***, внебольничные энтерококки или один положительный высев ***Coxiella burnetii*** или титр IgG антител > 1:800); ***постоянную бактериемию*** (микроорганизмы, которые могут вызвать ИЭ, выявлены по крайней мере в двух посевах крови, взятых с интервалом более 12 ч, или во всех трёх посевах, или в большинстве из более чем 4 посевов, если первый и последующий взяты с интервалом не менее 1 ч);
2. изменения, характерные для инфекционного эндокардита, выявленные при визуализирующих методах исследования.

К ***малым критериям*** ИЭ относят:

- факторы, предрасполагающие к развитию ИЭ (врождённые заболевания сердца, использование инъекционных препаратов);
- лихорадку выше 38 °С;
- сосудистые проявления (в том числе полученные при визуализирующих методах исследования): артериальные эмболии и септические эмболии лёгких, инфекционные (микотические) аневризмы, внутричерепные геморрагии, кровоизлияния в коньюнктиву нижнего века, геморрагии Дженуэя;
- иммунологические проявления (гломерулонефрит, узелки Ослера, ревматоидный фактор, пятна Рота);
- позитивную гемокультуру, не относящуюся к основным критериям, или серологические доказательства активной инфекции микроорганизмами, характерными для инфекционного эндокардита.

## Диагноз инфекционного эндокардита

Инфекционный эндокардит считается ***достоверным***, если имеются 2 больших критерия, или 1 большой и 3 малых критерия, или 5 малых критериев. При наличии 1 большого и 1 малого критериев, или 3 малых критериев, ИЭ ***возможен***. Диагноз ИЭ может быть ***отвергнут*** в том случае, если поставлен альтернативный диагноз, симптомы предполагаемого ИЭ исчезли на фоне АБ-терапии ≤ 4 дня, или не обнаружены патологические подтверждения ИЭ при хирургическом заборе материала или при аутопсии, при АБ-терапии ≤ 4 дня, или нет критериев возможного ИЭ.

В диагнозе необходимо отразить характер заболевания (первичный, вторичный), при положительных результатах посевов — этиологию, характер предшествующей патологии, локализацию местных изменений, осложнения.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Первичный инфекционный эндокардит аортального клапана, вызванный золотистым стафилококком, аортальная недостаточность.*
2. *Вторичный инфекционный эндокардит митрального клапана. Хроническая ревматическая болезнь сердца. Сложный митрально-аортальный порок. ХсНсФВ стадия 1, II ФК.*

## Дифференциальный диагноз

Спектр нозологических форм, с которыми приходится разграничивать ИЭ, особенно на ранних стадиях заболевания, чрезвычайно широк: инфекции (милиарный туберкулез, брюшной тиф и т.д.), системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка), системные васкулиты, ревматизм, тяжёлый вирусный миокардит, опухоли, лимфопролиферативные заболевания, миксома левого предсердия, антифосфолипидный синдром.

## Течение

Острый инфекционный эндокардит протекает по типу острого сепсиса. Особенности течения подострого эндокардита обусловлены характером возбудителя, путем его поступления, возрастом больных и наличием СН. В частности, для грибкового эндокардита характерны крупные вегетации, эмболии крупных артерий и быстрое разрушение клапанов. Эндокардит инъекционных наркоманов обычно локализован на трёхстворчатом клапане, часто осложняется эмболиями в малый круг кровообращения. Особенно тяжело протекает эндокардит протезированного клапана и имплантированных внутрисердечных устройств.

## Прогноз. Исходы

При ранней диагностике и своевременном адекватном лечении 5-летняя выживаемость больных ИЭ колеблется от 50 до 90 %. Без лечения ИЭ всегда имеет летальный исход. Даже при лечении летальный исход более вероятен и прогноз хуже у пожилых людей и у людей, имеющих тяжёлое сопутствующее заболевание, длительную задержку лечения, поражение аортального клапана или нескольких клапанов, крупные вегетации, полимикробную бактериемию, инфекцию искусственного клапана, эмболические осложнения.

## Лечение

Лечение больных ИЭ должно проводиться в стационаре с соблюдением следующих основных принципов: лечение должно быть этиотропным, т.е. направленным на конкретного возбудителя; для лечения следует применять только антибактериальные препараты, обладающие бактерицидным действием; терапия ИЭ должна быть непрерывной и продолжительной: при стрептококковой инфекции — не менее 4 недель; при стафилококковой — не менее 6 недель; при грамотрицательной флоре — не менее 8 недель; лечение должно предусматривать создание высокой концентрации антибиотиков в сосудистом русле и вегетациях, поэтому предпочтительно внутривенное капельное введение антибиотиков. К критериям прекращения лечения антибиотиками относится совокупность факторов: нормализация температуры тела; нормализация лабораторных показателей (отсутствие лейкоцитоза, нейтрофилеза, анемии, отчетливая тенденция к снижению СОЭ); отрицательные результаты бактериального исследования крови; исчезновение клинических проявлений активности заболевания. При нарастании признаков иммунопатологических реакций (гломерулонефрит, артриты, миокардит, васкулит) целесообразно применение препаратов, контролирующих иммунное воспаление: глюкокортикоидов (преднизолон не более 15–20 мг в сутки), гипериммунной плазмы, иммуноглобулина человека, плазмафереза и др., а также антиагрегантов.

Успешное лечение ИЭ основано на эрадикации микробов антимикробными препаратами. Хирургия помогает решить эту задачу путём удаления инфицированного материала, в т.ч. путём вскрытия и санации абсцессов. Аминогликозиды синергичны с ингибиторами синтеза клеточной стенки (бета-лактамами и гликопептидами) по бактерицидной активности и используются для укорочения периода терапии (например, при высеве ротовых стрептококков) и эрадикации проблемных микроорганизмов (например, ***Enterococcus spp***.).

Медикаментозное лечение ЭПК должно продолжаться дольше (как минимум 6 недель), чем лечение заболевания нативного клапана, но остальные принципы терапии такие же, за исключением стафилококкового ЭПК, при котором режим терапии должен включать рифампицин, если данный штамм подозревается. В Приложении (табл. 1.4-1, 1.4-2) представлены основные схемы антибактериальной терапии ИЭ.

Лечение ИЭ следует начать немедленно сразу после получения образцов крови для микробиологического исследования, не дожидаясь результата посева.

Предложенные режимы для эмпирического лечения ИЭ представлены в Приложении, табл. 1.4-3.

Хирургическое лечение необходимо примерно половине пациентов с ИЭ в виду тяжёлых осложнений. Определено три главных показания для ранней хирургии: СН, неконтролируемая инфекция, предотвращение эмболий (Приложение, табл. 1.4-4). Одной из причин раннего оперативного лечения может быть даже подозрение на формирование внутримиокардиальных абсцессов и (или) подклапанных абсцессов. Хирургия оправдана у пациентов с признаками высокого риска, когда маловероятно излечение только с помощью антибактериальной терапии, и у не имеющих коморбидных состояний и осложнений, которые делают прогноз выздоровления слишком неопределённым. Ранняя консультация кардиохирурга рекомендуется в целях определения оптимальной тактики ведения больного. Отбор пациентов для раннего хирургического лечения — непростая и очень ответственная задача, и это главная задача, которую решает «команда эндокардита». Каждый случай должен рассматриваться отдельно и оцениваться с учётом всех факторов высокого риска, имеющихся у больного. В некоторых случаях хирургия нужна экстренно (в течение 24 ч) или срочно (в течение нескольких дней, < 7 дней), независимо от длительности антибактериального лечения. В других случаях хирургию можно отложить, чтобы провести 1–2 недели антибактериальную терапию и детальную клиническую и ЭхоКГ оценку больного перед операцией.

**Таблица 1.4-1**

**Антибактериальное лечение инфекционного эндокардита, вызванного стафилококками**

| Антибиотик | Дозы и путь введения | Длительность (недель) | Комментарии |
|---|---|---|---|
| ***Нативные клапаны*** | | | |
| ***Метициллин-чувствительные стафилококки*** | | | |
| (Флу)клоксациллин или Оксациллин | 12 г/сутки в/в в 4–6 введений | 4–6 | Добавление гентамицина не рекомендуется ввиду отсутствия клинического преимущества и повышения нефротоксичности |
| Альтернативная терапия*<br>Ко-тримоксазол[a]<br>+ | Сульфометоксазол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4–6 введений) | 1 в/в +5 *per os* | *Для *S. aureus* |
| Клиндамицин | 1800 мг/день в/в в 3 введения | 1 | |
| ***Пациенты с аллергией на пенициллин[h],либо метициллин-резистентные стафилококки*** | | | |
| Ванкомицин[b]** | 30–60 мг/кг / день в/в в 2-3 введения | 4–6 | Цефалоспорины (цефазолин 6 г/день или цефотаксим 6 г/день в/в в 3 введения) рекомендуются для пациентов с анафилактической аллергией на пенициллин, при метициллин-чувствительном эндокардите |
| Альтернативная терапия**<br>Даптомицин[c,d] | 10 мг/кг/день в/в однократно | 4–6 | Даптомицин лучше ванкомицина для бактериемии MSSA и MRSA с МИК ванкомицина выше 1 мг/л |
| Альтернативная терапия*:<br>Котримоксазол[a]<br>+<br>Клиндамицин | Сульфометокса-зол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4–6 введений)<br>1800 мг/день в/в в 3 введения | 1 в/в + 5 *per os*<br><br>1 | *Для *S. aureus* |
| ***Протезированные клапаны*** | | | |
| ***Метициллин-чувствительные стафилококки*** | | | |
| (Флу)клоксациллин или Оксациллин<br>+<br>Рифампицин[e]<br>+<br>Гентамицин[f] | 12 г/день в/в в 4–6 введений<br><br>900–1200 мг в/в или *per os* в 2-3 введения<br>3 мг/кг/день в/в или в/м в 1или 2 введения | ≥ 6<br><br>≥ 6<br><br>2 | Начинать рифампицин на 3–5 дней позже ванкомицина и гентамицина было предложено рядом экспертов.<br>Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности |
| ***Пациенты с аллергией на пенициллин[h], либо метициллин-резистентные стафилококки*** | | | |
| Ванкомицин[b]<br>+<br>Рифампицин[e]<br>+<br>Гентамицин[f] | 30–60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения<br>900–1200 мг в/в или *per os* в 2-3 одинаковых введения<br>3 мг/кг/день в/в или в/м в 1-2 введения | ≥ 6<br><br>≥ 6<br><br>2 | Цефалоспорины (цефазолин 6 г/день или цефотаксим 6 г/день в/в в 3 введения) рекомендуются для пациентов с неанафилактической аллергией на пенициллин, приметициллин-чувствительном эндокардите.<br>Начинать рифампицин на 3–5 дней позже ванкомицина и гентамицина было предложено рядом экспертов.<br>Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности |

*Примечание:*

*a – функция почек, сывороточная концентрация котримоксазола должна мониторироваться еженедельно (дважды в неделю при почечной недостаточности).*

*b – сывороточная концентрация ванкомицина на минимуме (Cmin) должна быть ≥ 20 мг/л. Отношение площади под кривой к минимальной ингибирующей концентрации AUC/МИК > 400 рекомендуется для инфекций MRSA.*

*c – контролировать креатинин плазмы хотя бы раз в неделю. Некоторые эксперты рекомендуют добавлять клоксациллин (2 г / 4 ч в/в) или фосфомицин (2 г / 6 ч в/в) к даптомицину в целях повысить активность и избежать развития резистентности к даптомицину.*

*d – даптомицин и фосфомицин недоступны в некоторых европейских странах.*

*e – рифампицин, как кажется, играет особую роль при инфекции протезов, так как помогает уничтожать бактерии, прикреплённые к чужеродному материалу. Использование рифампицина изолированно ассоциировано с высокой частотой резистентности, и не рекомендуется. Рифампицин повышает печёночный метаболизм варфарина и других препаратов.*

*f – функция почек и сывороточная концентрация гентамицина должны мониторироваться раз в неделю (дважды в неделю при почечной недостаточности).*

*h – десенситизацию к пенициллину можно попробовать у стабильных больных.*

*** – нет клинического преимущества от добавления рифампицина или гентамицина.*

*Сокращения: MSSA – метициллин-чувствительный S. aureus, MRSA –метициллин-резистентный S. aureus.*

**Таблица 1.4-2**

**Антибактериальное лечение инфекционного эндокардита, вызванного оральными стрептококками и группой S.bovisa**

| Антибиотик | Дозы и путь введения | Длительность (недель) | Комментарии |
|---|---|---|---|
| ***Штаммы пенициллин-чувствительных (МИК ≤ 0,125 мг/л) стрептококков ротовой полости пищеварительного тракта*** | | | |
| ***Стандартное лечение: 4 недели*** | | | |
| Пенициллин G или | 2–18 млн ЕД. в день в/в в 4–6 введений или инфузия | 4 | Предпочтительно у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек или функцией VIII (вестибуло-кохлеарного) нерва. |
| Амоксициллин[b] или | 100–200 мг/кг/день в/в в 4–6 введений | 4 | |
| Цефтриаксон[c] | 2 г/день в/в или в/м один раз в день | 4 | 6-недельная терапия рекомендуется при ЭПК |
| ***Стандартное лечение: 2 недели*** | | | |
| Пенициллин G или | 12–18 млн ЕД. в день в/в в 4–6 введений или инфузия | 2 | Рекомендуется только пациентам с неосложненным ЭНК с нормальной функцией почек. Нетилмицин доступен не во всех европейских странах |
| Амоксициллин[b] или | 100–200 мг/кг/день в/в в 4–6 введений | 2 | |
| Цефтриаксон[c] + | 2 г/день в/в или в/м один раз в день | 2 | |
| Гентамицин[e] или | 3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение | 2 | |
| Нетилмицин | 4–5 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение | 2 | |
| ***У пациентов с аллергией на бета-лактамы[f]*** | | | |
| Ванкомицин[g] | 30 мг/кг / день в/в в 2 введения | 4 | 6-недельная терапия рекомендуется только пациентам с ЭПК |
| ***Штаммы пенициллин-резистентных (МИК 0,250–2 мг/л)[h] стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта*** | | | |
| ***Стандартное лечение*** | | | |
| Пенициллин G или | 24 миллиона ЕД. в день в/в в 4–6 введений или инфузия | 4 | 6-недельная терапия рекомендуется при ЭПК |
| Амоксициллин[b] или | 200 мг/кг / день в/в в 4–6 введений | 4 | |
| Цефтриаксон[c] + | 2 г/день в/в или в/м один раз в день | 4 | |
| Гентамицин[e] | 3 мг/кг / день в/в или в/м в одно введение | 2 | |

## Таблица 1.4-2

**Антибактериальное лечение инфекционного эндокардита, вызванного оральными стрептококками и группой S.bovisa**

| Антибиотик | Дозы и путь введения | Длительность (недель) | Комментарии |
|---|---|---|---|
| ***У пациентов с аллергией на бета-лактамы*** | | | |
| Ванкомицин[g]<br>+<br>Гентамицин[e] | 30 мг/кг / день в/в в 2 введения<br><br>3 мг/кг / день в/в или в/м в одно введение | 4<br><br>2 | 6-недельная терапия рекомендуется при ЭПК |

*Примечание:*

*a – в отношении других стрептококков.*

*b – или ампициллин в тех же дозах, что амоксициллин.*

*c – предпочтительно для амбулаторного лечения.*

*e – функция почек и сывороточная концентрация гентамицина должны мониторироваться еженедельно. Когда дозируется однократно в день, концентрация перед новой дозой должна быть ниже 1 мг/л, а после введения (пиковая, 1 час после введения) на уровне примерно 10–12 мг/л.*

*f – десенситизация к пенициллину может быть попробована для стабильных пациентов.*

*g – уровень ванкомицина в сыворотке должен достичь 10–15 мг/л на минимуме перед очередной дозой, хотя некоторые эксперты рекомендуют повысить дозу ванкомицина до 45–60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения до достижения минимальных уровней в сыворотке (Cmin) 15–20 мг/л, как при стафилококковом эндокардите. Однако доза ванкомицина не должна превышать 2 г/день, если только сывороточный уровень мониторируется и может контролироваться на уровне пиковой концентрации в плазме 30–45 мкг/мл через 1 час после завершения в/в инфузии антибиотика.*

*h – пациентов с пенициллин-устойчивыми штаммами (МИК > 2 мг/л) следует лечить, как энтерококковый эндокардит.*

*Сокращения: в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно; МИК – минимальная ингибирующая концентрация; ЭНК – эндокардит нативного клапана; ЭПК – эндокардит протеза клапана; ЕД – единицы.*

## Таблица 1.4-3

**Предлагаемый режим антибиотиков для начального лечения ИЭ у тяжелобольных пациентов (до выделения патогена)[a]**

| Антибиотик | Дозировка и путь введения | Комментарий |
|---|---|---|
| ***Внебольничный эндокардит нативного клапана или поздний эндокардит протеза (12 и более мес. после операции)*** | | |
| Ампициллин<br>+<br>(Флу)клоксациллин или клоксациллин<br>+<br>Гентамицин[b] | 12 г/день в/в в 4–6 введений<br><br>12 г/день в/в в 4–6 введений<br><br>3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение | Пациентам с культуронегативным ИЭ необходима консультация инфекциониста |
| Ванкомицин[b]<br>+<br>Гентамицин[b] | 30–60 мг/кг / день в/в в 2-3 введения<br><br>3 мг/кг / день в/в или в/м в 1 введение | Для пациентов с аллергией на пенициллин |
| ***Ранний эндокардит протеза клапана (менее 12 мес. после операции) или нозокомиальный или не нозокомиальный, связанный с медицинской помощью*** | | |
| Ванкомицин[b]<br>+<br>Гентамицин[b]<br>+<br>Рифампицин | 30 мг/кг / день в/в в 2 введения<br><br>3 мг/кг / день в/в или в/м в 1 введение<br><br>900–1200 мг в/в или перорально в 2-3 равных введения | Рифампицин рекомендуется только при ЭП и должен быть начат на 3–5 дней позже ванкомицина и гентамицина, как показано разными экспертами. При связанном с медицинской помощью эндокардите нативного клапана некоторые эксперты рекомендуют, если в учреждении доля MRSA > 5 %, комбинацию клоксациллин плюс ванкомицин до определения *S. aureus* |

***Примечание:***
a – если исходно посевы крови отрицательны и нет клинического ответа, рассмотреть возможность культуронегативного эндокардита и, возможно, хирургию для молекулярной диагностики материала и лечения, а также расширение спектра антибиотиков на культуронегативные патогенны (доксициклин, хинолоны).
b – мониторинг дозировок гентамицина или ванкомицина, как показано в табл.1.4-1 и 1.4-3.
***Сокращение***: ЭП – эндокардит протеза клапана.

**Таблица 1.4-4**

**Показания и время хирургического лечения при левостороннем ИЭ (ЭНК и ЭПК)**

| Показания к хирургическому лечению | Время[a] |
|---|---|
| ***1. Сердечная недостаточность*** | |
| Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой острой регургитацией, обструкцией или фистулой, ведущий к рефрактерному отёку лёгких или кардиогенному шоку | Экстренно |
| Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой острой регургитацией, обструкцией, вызывающий симптомы сердечной недостаточности или эхокардиографические признаки нарушения гемодинамики | Неотложно |
| ***2. Неконтролируемая инфекция*** | |
| Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация) | Неотложно |
| Инфекция, вызванная грибками или мультирезистентными организмами | Неотложно/отложить |
| Персистирующие положительные посевы крови, несмотря на адекватную антибиотикотерапию и контроль фокусов септических метастазов | Неотложно |
| ЭПК, вызванный стафилококками или не-HACEK грамотрицательным бактериями | Неотложно/отложить |
| ***3. Предотвращение эмболии*** | |
| Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с персистирующими вегетациями >10 мм после хотя бы одного эпизода эмболии, несмотря на адекватную антибиотикотерапию | Неотложно |
| Аортальный или митральный ЭНК с вегетациями > 10 мм, ассоциированными с тяжёлым стенозом или регургитацией, и низким операционным риском | Неотложно |
| Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированными очень большими вегетациями (> 30 мм) | Неотложно |
| Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированными большими вегетациями (> 15 мм) и отсутствием других показаний к хирургии | Неотложно |

*Примечание: [a] экстренная хирургия – в течение 24 часов, неотложная – в течение нескольких дней, отложить – как минимум через 1–2 недели антибиотикотерапии.*
*Сокращения: HACEK – Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus, Haemophilus influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, Kingella denitrificans; ЭНК – эндокардит нативного клапана; ЭПК – эндокардит протеза клапана.*

## Профилактика

Пациентов с наиболее высоким риском ИЭ, которым рекомендуется антибактериальная профилактика, можно разделить на три категории:

1. Пациенты с протезами клапанов или с искусственным материалом, использованным при пластике клапанов. Эти пациенты имеют более высокий риск ИЭ, более высокую смертность от ИЭ и частоту осложнений, превышающую таковую для лиц с нормальными клапанами.
2. Пациенты, уже переносившие ИЭ ранее. У них также более высокий риск нового ИЭ, более высокая смертность и частота осложнений, чем при первом событии.
3. Пациенты с некорригированными хирургическими методами синими врождёнными пороками сердца (ВПС) и с ВПС после паллиативных шунтирующих операций, имеющие кондуиты или другие протезы. После хирургического лечения без остаточных явлений рекомендуется профилактика ИЭ в первые 6 месяцев после операции, пока не произойдёт эндотелизация протеза.

Процедуры риска ИЭ, требующие введения антибиотиков, включают манипуляции на дёснах и в периапикальной области зубов или повреждение слизистой ротовой полости (включая работу с корнем и снятие зубного камня). Назначение антибиотиков следует рассматривать у пациентов высокого риска ИЭ, которые подвергаются стоматологическим процедурам повышенного риска, и не рекомендуется в других ситуациях. Главный объект воздействия в этой ситуации — стрептококки ротовой полости. При отсутствии аллергии на пенициллин или ампициллин рекомендуется за 30–60 мин до вмешательства ввести амоксициллин или ампициллин 2 г перорально или в/в. При аллергии на пенициллин или ампициллин рекомендуется введение клиндамицина 600 мг перорально или в/в.

Неспецифическая профилактика инфекционного эндокардита в группах максимального риска и в общей популяции заключается в строгой гигиене полости рта и кожи. Пациенты высокого риска ИЭ должны быть осмотрены стоматологом 2 раза в год, другие группы населения должны осматриваться стоматологом 1 раз в год. Профилактика ИЭ включает в себя также дезинфекцию ран, лечение хронических и острых бактериальных очагов инфекции (кожа, мочевой тракт), адекватное использование антибиотиков только по назначению врача, строгий асептический контроль любых процедур, связанных с риском ИЭ. Если возможно, ограничить использование в/в катетеров и инвазивных процедур. Лучше использовать периферические катетеры, чем центральные. Менять катетеры каждые 3–4 дня.

## 1.5. Острая ревматическая лихорадка

### Определение

**Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) *(англ. acute rheumatic fever, в старой российской терминологии — ревматизм, болезнь Сокольского — Буйо*) — это постинфекционное осложнение тонзиллита или фарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц, главным образом молодого возраста (7–15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и перекрёстной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).**

### Распространённость

Частота впервые выявленной ОРЛ различна в различных странах. В развивающихся странах она составляет 10 на 1000 населения в год, в развитых — 0,07 на 1000 населения. В мире ОРЛ страдают 4 % населения, причем 50–70 % из них — это люди в возрасте от 7 до 20 лет. Женщины болеют в 2,5–3 раза чаще, чем мужчины. В современной России первичная заболеваемость ОРЛ составляет 0,03 на 1000 населения.

### Этиология

Развитие ОРЛ связано с инфицированием ревматогенными штаммами ß-гемолитического стрептококка группы А: А3, А5, А18, А19, А24 и определяется обилием факторов патогенности стрептококков. ***Streptococcus pyogenes*** представляет собой грамположительный каталазонегативный кокк. ОРЛ возникает только у 3 % пациентов после острого воспалительного процесса в носоглотке.

Факторы риска развития ОРЛ: хронический тонзиллит, системные заболевания соединительной ткани и врождённая неполноценность соединительной ткани у родственников первой степени родства; женский пол; возраст 7–15 лет; носительство В-клеточного маркера D8/17; антигенов HLA A3, A8, A11, B5, B7, BW35, A9, A30(31), DR 21, DR 4, DR5, DR; перенесённая острая БГСА-инфекция и (или) частые носоглоточные инфекции; наличие А(II) и В (III) групп крови; врождённый или приобретённый иммунологический дисбаланс.

### Патогенез

Стрептокки группы А (штаммы М-5, М-6, М-18, М-24) имеют в составе клеточной стенки специфический белок — М-протеин, подавляющий фагоциоз стрептококков и при этом обладающий тропностью к слизистой носоглотки и способностью реагировать с различными тканями макроорганизма перекрёстно (феномен молекулярной мимикрии).

Для возникновения ОРЛ необходимо длительное персистирование БГСА или его антигенов (стрептолизины О и S) и ферментативных продуктов (стрептокиназы, гиалуронидазы, дезоксирибонуклеазы-В), которые оказывают на сердечно-сосудистую систему как прямое (токсическое), так и опосредованное (иммунопатологическое) действие. В ответ на А-стрептококковую инфекцию в организме развивается устойчивая гипериммунная реакция, характеризующаяся образованием антистрептококковых антител (антистрептолизина-О (АСЛ-О), антистрептогиалуронидазы (АСГ)), активацией системы комплемента и формированием циркулирующих иммунных комплексов. Последние вместе с антителами доставляются си-

стемным кровотоком и фиксируются в тканях сердца, сосудов и других органов, вызывая их повреждение с высвобождением биологически активных веществ, которые играют важную роль в прогрессировании иммунных нарушений. Формирование иммунного воспаления приводит к повреждению тканей, развитию, в первую очередь, экссудативной фазы острого воспаления с накоплением цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10), которые связываются с рецепторами клеток, активируют клональную пролиферацию Т-лимфоцитов и рост числа В-лимфоцитов, приводя в итоге к активации макрофагов и моноцитов.

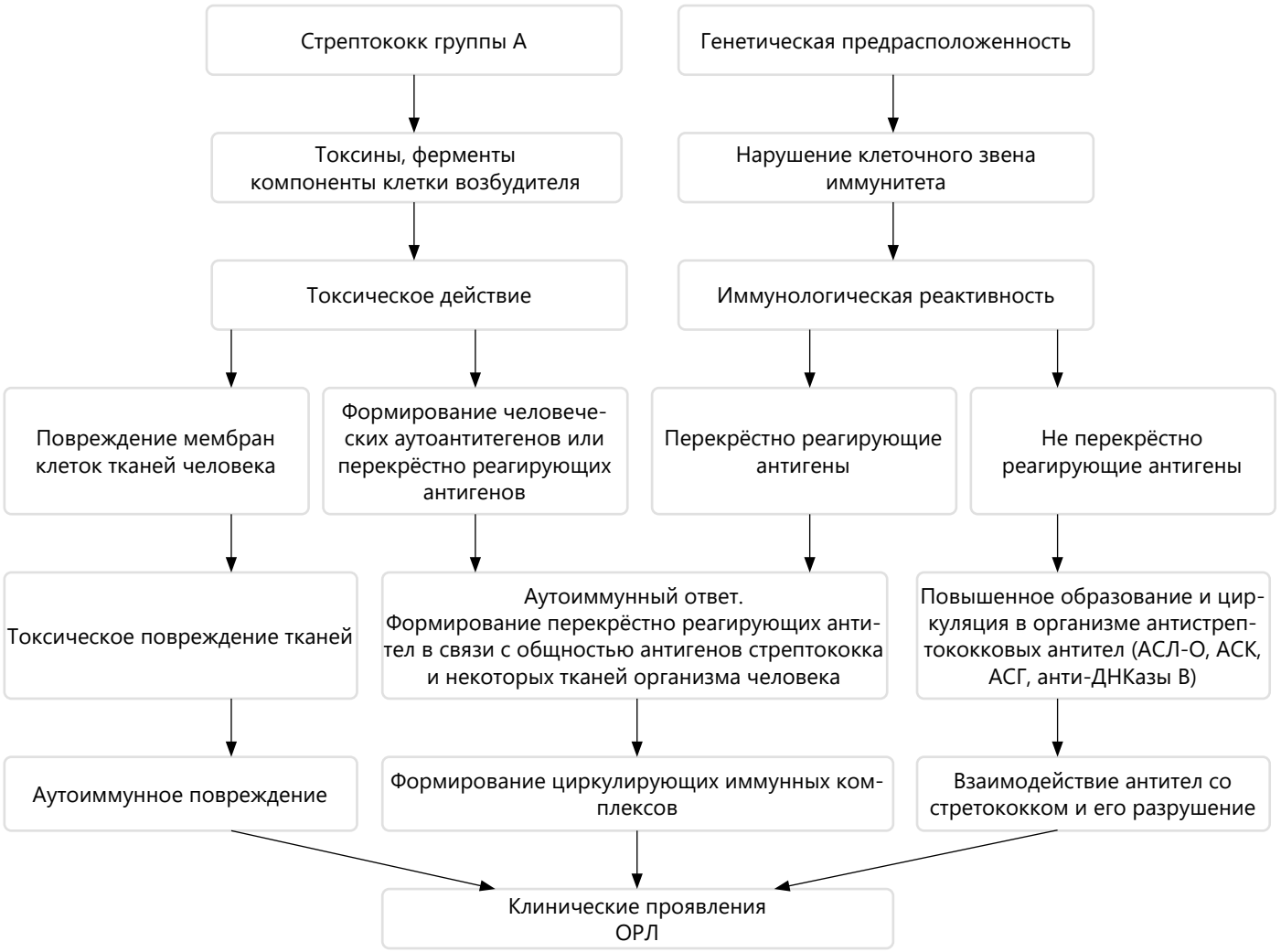
Активация макрофагов/моноцитов способствует увеличению синтеза других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα, ФНОβ), усиливающих каскад воспалительных реакций за счет синтеза метаболитов арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути. Повышается образование лейкотриенов, которые также приводят к увеличению продукции ИЛ-1 и ФНО. Цитокины вызывают системные эффекты: повышение температуры тела, нарушение сна, появление миалгий, артралгий, головной боли, снижение массы тела, увеличивают синтез острофазовых белков. Выраженность этих проявлений характеризует остроту/тяжесть ревматического процесса. В рецидивирующем и часто прогрессирующем течении ОРЛ, кроме стрептококковой инфекции и реинфекции, большое значение придается и аллергическим реакциям немедленного типа, опосредуемым через антитела с формированием неспецифических изменений, и замедленного типа, опосредуемым через лимфоциты с формированием специфических изменений тканей (гранулёма Ашофф — Талалаева). Доказана роль клеточных и гуморальных иммунных реакций в патогенезе ОРЛ и мультифакториальной модели наследования, согласно которой большое число генов обусловливает непрерывную изменчивость предрасположенности к заболеванию (схема 1.5–1).

## Морфология

Системный иммунный воспалительный процесс при ОРЛ вызывает дезорганизацию соединительной ткани (прежде всего в сердечно-сосудистой системе), протекающую в форме последовательных стадий:

**Схема 1.5-1**

**Схема патогенеза ОРЛ (по Хрипуновой И.Г. с соавт., 2003)**



1. ***Мукоидное набухание*** (обратимый патологический процесс, заключающийся в разволокнении соединительной ткани). В основе этой стадии лежит деполимеризация основного вещества соединительной ткани с накоплением преимущественно кислых мукополисахаридов.
2. ***Фибриноидный некроз*** (необратимый процесс, проявляющийся дезорганизацией коллагеновых волокон, набуханием их, отложением фибриноида, глыбчатым распадом коллагена).
3. ***Формирование специфических ревматических гранулём*** (рис. 1.5–1, см. QR-Code) вокруг очагов фибриноидного некроза (гранулёмы Ашоффа — Талалаева — классического проявления ОРЛ). Гранулёмы представлены крупными базофильными гистиоцитами, лимфоцитами, миоцитами, тучными и плазматическими клетками. Цикл развития гранулёмы — 3–4 мес. Частота возникновения узелков в миокарде при аутопсии составляет 6,5 % (единичные) и 93,5 % (множественные).
4. ***Стадия склероза*** — исход гранулёмы. В основном представлены клетки фибропластического ряда и формируется рубец.

Весь ревматический процесс проходит указанный цикл в течение 6 месяцев. Кроме вышеописанных изменений обязательно присутствует неспецифический компонент воспаления, проявляющийся отёком, пропитыванием тканей плазменным белком, фибрином, инфильтрацией тканей лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами.

## Классификация

Классификация ревматической лихорадки, предложенная ассоциацией ревматологов России в 2003 году, представлена в табл. 1.5-1.

## Клиническая картина

Несмотря на произошедшие за последние десятилетия значительные изменения клинической картины ОРЛ (редкость тяжёлого течения ревматического кардита, тенденция к переходу заболевания в моносиндромные формы и т.д.), семиотика болезни существенно не отличается от таковой в середине XX века. Основные клинические синдромы, патогномоничные для ОРЛ (полиартрит, кардит, хорея, кольцевидная эритема, ревматические узелки), характерны и для современного течения ОРЛ. В своем развитии заболевание проходит несколько периодов (затянувшаяся реконвалесценция после инфекции, клинически очерченная болезнь, проявления возвратного ревмокардита), имеющих свои особенности.

Первый период характеризуется немотивированной слабостью, ухудшением аппетита, бледностью кожных покровов, головной болью, повышенной потливостью, артралгиями летучего характера, субфебрилитетом, задержкой на 7–14 дней обратной динамики показателей СОЭ после ангины. В этом периоде возможны рост показателей СОЭ, нарастание титров АСЛ-О, антистрептокиназы, антистрептогиалуронидазы. Второй период болезни характеризуется выраженной клинической картиной и наличием как неспецифических (ремиттирующая лихорадка до 38–40 °С с суточными колебаниями в 1–2 °С, выраженная потливость с «проливными потами», чаще без озноба, слабость, ухудшение аппетита), так и специфических (полиартрит, кардит, кольцевидная эритема, хорея, ревматические узелки) симптомов.

***Ревматический полиартрит*** более характерен для первичной ОРЛ. Характерен острый синовит, возникающий через 2 недели после инфекции, проявляющийся сильными болями в крупных и средних суставах (чаще коленных и голеностопных), припухлостью, гиперемией кожи в области суставов, резким ограничением движений. Типична «летучесть» и симметричность воспалительных изменений, быстрое (в течение нескольких дней) обратное развитие явлений артрита в поражённых суставах и столь же быстрое нарастание симптомов острого артрита в ранее непоражённых суставах. Все суставные проявления ОРЛ проходят бесследно без деструкций и деформаций суставов через 2–4 недели, на фоне нестероидных противовоспалительных препаратов. В настоящее время чаще наблюдается преходящий олигоартрит, реже — моноартрит.

По мере стихания процесса в суставах на первый план выступают симптомы ревматического воспалительного поражения сердца — кардита.

***Ревмокардит.***

Поражение сердца занимает центральное место в проявлениях ОРЛ и определяет нозологическую специфичность процесса и исход болезни в целом. При первичной ревматической лихорадке у детей кардит развивается в 79–83 % случаев, у взрослых — в 90–93 % случаев. При повторной ОРЛ у взрослых ревмокардит развивается в 100 % случаев.

Диффузный миокардит характеризуется разными по интенсивности болевыми ощущениями в прекардиальной области, чаще слабыми тупыми болями без иррадиации или неприятными ощущениями в области сердца, одышкой, усиливающейся при физической нагрузке, перебоями в работе сердца, тахикардией более 10 дней, не соответствующей температуре тела, появлением кашля при физической нагрузке. В тяжёлых случаях возможно развитие острой сердечной недостаточности с клинической картиной сердечный астмы или отёка лёгких. Общее состояние, как правило, тяжёлое. Отмечаются ортопноэ, акроцианоз, увеличение объёма живота, появление отёков на ногах. Пульс частый, нередко аритмичный, иногда альтернирующий, регистрируется снижение АД. Характерна умеренная кардиомегалия, глухость тонов, систолический шум над верхушкой сердца, обусловленный дисфункцией папиллярных мышц. Возможны ритм галопа, аритмия. При развитии застойных явлений в малом круге кровообращения выслушиваются мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах лёгких, в большом круге — увеличивается и становится болезненной печень, возможно появление асцита и отёков на ногах.

Очаговый миокардит проявляется неинтенсивными болями в области сердца, иногда ощущением перебоев. Общее состояние удовлетворительное. Границы сердца нормальные, тоны несколько приглушены, выслушивается неинтенсив-

ный систолический шум на верхушке. Недостаточности кровообращения нет. Возможны различные нарушения ритма и проводимости.

Основным критерием ревматического эндокардита является вальвулит, проявляющийся органическим сердечным шумом, возможно в сочетании с миокардитом и (или) миоперикардитом. При митральном вальвулите выслушивается дующий низкоамплитудный и высокочастотный протосистолический шум, связанный с I тоном на верхушке сердца с проведением в левую аксиллярную область. Шум не меняется при перемене положения тела и фазах дыхания. Реже появляется мезодиастолический шум на верхушке сердца (Carey Coombs murmur — только при активном эндокардите), который часто следует за III тоном или заглушает его и лучше выслушивается в положении на левом боку. Для вальвулита аортального клапана характерен протодиастолический шум «льющегося» характера, связанный со II тоном, убывающий по форме, с максимумом звучания по левому краю грудины. Редко это изолированный порок. При трикуспидальном вальвулите выслушивается систолический шум над мечевидным отростком с усилением на вдохе. Шумы тихие, нежные, дующие, изменчивые с быстрой динамикой симптомов. При формировании пороков сердца появляется аускультативная картина соответствующего порока (в 70 % случаев поражается митральный клапан, в 40 % — аортальный, в 10 % — трикуспидальный, в 2 % — пульмональный). При высокой активности как правило развивается недостаточность клапанов, при вялотекущем процессе — стенозы. У 75 % поражение митрального клапана (МК) развивается при первой атаке.

Перикардит в клинической картине ОРЛ встречается редко. Чаще встречается «сухой» перикардит, реже — экссудативный.

Возвратный ревмокардит характеризуется, в основном, теми же симптомами, что и первичные миокардит и эндокардит, но эта симптоматика проявляется часто на фоне уже сформировавшегося порока сердца и характеризуется появлением новых шумов, что свидетельствует о формировании новых пороков или усугублении существующих. Возвратный ревмокардит зачастую имеет затяжное течение и нередко осложняется присоединением фибрилляции предсердий и недостаточностью кровообращения. В некоторых случаях единственными проявлениями возвратного миокардита являются нарушения ритма или нарастание сердечной недостаточности.

Диагностическими критериями кардита являются: боли или неприятные ощущения в области сердца, одышка, сердцебиение, тахикардия, ослабление I тона на верхушке сердца, шум на верхушке сердца (систолический или диастолический), симптомы перикардита, кардиомегалия, изменения ЭКГ (удлинение интервала P-Q; экстрасистолия, ритм атриовентрикулярного соединения; другие нарушения ритма), симптомы недостаточности кровообращения, снижение или потеря трудоспособности. При наличии у больного 7 из 11 критериев диагноз кардита считается достоверным.

***Ревматическая хорея*** (хорея Сиденхема, малая хорея, пляска Святого Вита) развивается в детском (у 12–15 %) и в подростковом (25 %) возрасте, преимущественно у девушек раннего пубертатного периода. Связана с поражением центральной нервной системы при ОРЛ. Обычно это более позднее проявление ОРЛ, которое наблюдается спустя несколько месяцев после индуцирующей заболевание стрептококковой инфекции. Считается, что её развитие обусловлено перекрёстным иммунным ответом, вызывающим поражение нейронов базальных ганглиев. Для хореи характерна пентада симптомов: хореические гиперкинезы, мышечная гипотония (вплоть до дряблости мышц, имитирующей параличи), нарушения статики и координации, сосудистая дистония, нарушения психики. Ведущий клинический синдром — хореические гиперкинезы, наиболее выраженные в мышцах дистальных отделов конечностей и мимической мускулатуре лица. Клиника хореи нарастает постепенно. Появляется нервозность, суетливость, нарушение письма, сокращение мышц лица (гримасничание), пациенты спотыкаются при ходьбе. Нередко симптоматика усиливается при возбуждении. Длительность малой хореи составляет от 3 до 6 месяцев, однако остаточные явления могут сохраняться до 1 года и более. При наличии хореи пороки сердца формируются очень редко. При поражениях центральной нервной системы при ОРЛ описаны также: симптом Филатова (втягивание эпигастральной области при вдохе); симптом Гордона (гиперкинез высунутого языка, невозможность одновременно закрыть глаза и высунуть язык); симптом «дряблых плеч»; положительная пальце-носовая или коленно-пяточная пробы.

***Поражение кожи и подкожной клетчатки.***

Кольцевидная (анулярная) эритема в последние годы встречается достаточно редко (4–17 % случаев), в основном у детей. Клинически эритема представляет собой бледно-розовые кольцевидные варьирующие в размерах высыпания с бледным центром, локализующиеся главным образом на туловище и проксимальных отделах конечностей (но не на лице). Высыпания носят транзиторный мигрирующий характер, не сопровождаются зудом или индурацией, бледнеют при надавливании и исчезают через 2–3 дня (рис. 1.5–2 а, см. QR-Code).

Подкожные ревматические узелки — округлые, плотные, малоподвижные, безболезненные, единичные или множественные образования на разгибательных поверхностях крупных и средних суставов, остистых отростков позвонков — наблюдаются в 1–3 % случаев ОРЛ. В настоящее время встречаются редко, преимущественно при высокой степени активности ОРЛ, сохраняясь от нескольких дней до 1–2 месяцев (рис. 1.5–2, б, см. QR-Code) и исчезают спонтанно без стойких последствий.

***Редкие проявлениями ОРЛ.***

Ревматическое поражение лёгких встречается у взрослых в 2–5 %, у детей в 8–15 %, и представлено картиной легочного васкулита (кашель, кровохарканье, диффузное усиление легочного рисунка на рентгенограмме) и пневмонита (крепитация, мелкопузырчатые хрипы в лёгких, множественные очаги уплотнения на фоне усиленного лёгочного рисунка) с отсутствием положительной динамики на фоне антибактериальной терапии.

Ревматическое поражение почек проявляется картиной очагового или диффузного нефрита, чаще с изолированным мочевым синдромом.

***Ревматический плеврит***, как правило, двухсторонний и имеет обычную симптоматику. Может быть с небольшим количеством выпота. Его отличительная особенность — быстрый положительный ответ на противоревматическую терапию.

***Ревматический перитонит*** проявляется абдоминальным синдромом (чаще у детей –12 %, с острым течением), характеризуется болями в животе различной локализации и интенсивности, тошнотой, рвотой, иногда напряжением мышц передней брюшной стенки.

Поражение ***мышц*** проявляется миалгическим синдромом, а глаз — иритами, иридоциклитами, склеритами.

***Поражение сосудов*** проявляется васкулитом, повышенной проницаемостью и отложением иммунных комплексов: нефрит, менингит, энцефалит, коронариит.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

ОРЛ протекает с выраженными лабораторными изменениями, в первую очередь, воспалительного характера. В общем анализе крови отмечается увеличение СОЭ (до 50–60 мм/ч), лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. В биохимическом анализе крови выявляется повышение уровня $\alpha_2$ и γ-глобулинов, серомукоида, гаптоглобина, фибрина, аспарагиновой трансаминазы, высокое содержание С-реактивного белка. Анемия (гипо- или нормохромная) развивается в основном при хронических формах ОРЛ. Число тромбоцитов в острый период болезни увеличивается, но впоследствии уменьшается. При исследовании общего анализа мочи может быть отмечена небольшая протеинурия и микрогематурия. Иммунологические исследования крови характеризуется снижением количества Т-лимфоцитов, снижением функции Т-супрессоров, повышением уровня иммуноглобулинов и титров антистрептококковых антител, повышением титра ЦИК и снижением содержания комплемента.

У 30 % больных отсутствует указание на недавно перенесённую симптоматическую глоточную инфекцию. Для подтверждения необходимы или анамнестические указания позитивного результата посева из зева, или получение положительного результата экспресс-теста на антиген БГСА в мазке из зева, или регистрация повышенного или возрастающего титра антистрептококковых антител в сыворотке. Концентрация АСЛ-О у детей до 7 лет не должна превышать 100 МЕ/мл, в возрасте от 7 до 14 лет — 200 МЕ/л. Нормой у пациентов старше 14 лет считается диапазон от 0 до 250 МЕ/л. Помимо антител типа антистрептолизина О, для диагноза ОРЛ определяется антигиалуронидаза, антистрептокиназа, и, сравнительно недавно, дифосфопиридиннуклеотидаза и антидезоксирибонуклеаза. Не требуют подтверждения БГСА-инфекции: изолированная («чистая») хорея при исключении других причин; «поздний кардит» при исключении других причин; повторная ОРЛ на фоне хронической ревматической болезни сердца (или без неё).

Анализ синовиальной жидкости при артрите у больных ОРЛ выявляет стерильную воспалительную жидкость, содержащую обычно 10 000–100 000 лейкоцитов в мм$^3$ (с преобладанием нейтрофилов) при нормальной концентрации глюкозы и содержании белка приблизительно на уровне 4 г/дл.

На ЭКГ могут регистрироваться изменения периода реполяризации, различные нарушение ритма (тахи- или брадиаритмия, миграция водителя ритма, фибрилляция предсердий, экстрасистолия), увеличение интервала QT, очень характерно замедление АВ проведения.

При ЭхоКГ исследовании могут быть выявлены изменения митрального клапана: утолщение и «лохматость» эхо-сигнала от створок и хорд клапана, ограничение подвижности задней створки, уменьшение систолической экскурсии сомкнутых митральных створок, краевые булавовидные утолщения передней митральной створки; гипокинезия задней митральной створки; митральная регургитация; куполообразный изгиб передней митральной створки, мелкоамплитудное дрожание митральных створок. Признаками эндокардита аортального клапана являются ограниченное краевое утолщение створок, преходящий пролапс створок, аортальная регургитация. Могут регистрироваться умеренное увеличение полостей сердца, снижение фракции выброса.

Рентгенологическое исследование сердца: увеличение размеров сердца (кардиомегалия), снижение сократительной способности, плевроперикардиальные спайки.

Электроэнцефалография: наличие признаков очагового возбуждения в коре головного мозга или в подкорковых структурах.

Кроме того, с точки зрения дифференциальной диагностики целесообразны:

- оценка коагулограммы;
- определение антител к модифицированному цитруллинированному виментину (Anti-MCV), антинуклеарных антител (АНА), антител к экстрагируемому антигену (ЭНА), антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), иммуноглобулинов в сыворотке крови (IgG, IgM, IgA);
- бактериологическое исследование крови на стерильность и исследование мазка из зева на патологическую флору и чувствительность к антибиотикам;
- ФГДС;
- рентгенография суставов и УЗИ суставов;
- диагностическая пункция суставов с цитологическим и бактериологическим исследованием синовиальной жидкости;
- суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру;
- МРТ головного мозга с контрастированием;
- компьютерная томография грудной клетки, суставов, головного мозга;
- электроэнцефалография;

- электромиография;
- офтальмоскопия.

### Диагностические критерии

Для постановки диагноза ОРЛ используются диагностические критерии Киселя — Джонса, пересмотренные Американской кардиологической ассоциацией в 1992 году и модифицированные Ассоциацией ревматологов России в 2003 году (табл. 1.5-2).

Для постановки диагноза острой ревматической лихорадки принято руководствоваться модифицированными критериями Джонса для диагностики ревматической лихорадки (табл. 1.5-3).

При формулировке диагноза необходимо указать степень активности заболевания (табл. 1.5-4).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *ОРЛ: ревмокардит II степень активности. Миокардит. Мигрирующий полиартрит. ХСНунФВ, стадия 1, IIФК.*
2. *ОРЛ: ревматическая хорея. Хореические гиперкинезы.*
3. *Хроническая ревматическая болезнь сердца. Повторная ревматическая лихорадка: ревмокардит. II степень активности. Митрально-аортальный порок сердца: митральный стеноз I степени, умеренная митральная недостаточность, лёгкая аортальная недостаточность. ХСНунФВ, стадия 1, IIФК.*

К основным осложнениям ОРЛ относятся: формирование порока сердца, развитие застойной сердечной недостаточности, нарушение сердечного ритма, тромбоэмболии, возникновение инфекционного эндокардита.

### Дифференциальный диагноз

- ***Ревматического артрита*** проводится прежде всего с реактивным артритом, ревматоидным артритом, синдромом Стилла, анкилозирующим спондилоартритом, IgA-зависимым васкулитом, системной красной волчанкой, болезнью Лайма, сывороточной болезнью и другими заболеваниями с суставным синдромом.
- ***Ревматического эндокардита*** проводится в первую очередь с инфекционным эндокардитом, инфекционным миокардитом, тонзилогенной дистрофией миокарда, пролапсом митрального клапана, кардиомиопатиями и миксомой сердца, поражением сердца при антифосфолипидном синдроме, неспецифическом аортоартериите, при системной красной волчанке, анкилозирующем спондилоартрите и реактивном артрите, неревматическим постстрептококковым миокардитом.
- ***Хореи*** проводится с наследственной доброкачественной хореей, хореей Гентингтонга, гепато-церебральной дистрофией (болезнь Вильсона — Коновалова), поражением центральной нервной системы при системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме, PANDAS синдроме (***Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with group A Streptococcal infection***).
- ***Кольцевидной эритемы*** — с клещевой мигрирующей эритемой и нодозной эритемой.

### Течение ОРЛ

Выделяют: острое течение (менее 3 месяцев), подострое (3–6 месяцев), затяжное (более 6 месяцев) и латентное течение ОРЛ.

Латентное течение может быть: первичное латентное — впервые выявленный ревматический порок сердца без эпизода ОРЛ и вторичное — появление или нарастание поражения сердца в отдаленные сроки после атаки ревматизма без клинически выявляемой активности ревматического процесса.

Характерные особенности современного течения ОРЛ:

- относительная стабилизация заболеваемости в большинстве стран;
- тенденция к повышению заболеваемости в старшем возрасте (20–30 лет);
- увеличение частоты случаев с затяжным и латентным течением;
- малосимптомность и моноорганность поражения;
- уменьшение частоты поражения клапанов сердца;
- снижение тяжести кардита, течение без отчетливых признаков сердечной недостаточности;
- значительное уменьшение частоты вовлечения в патологический процесс серозных оболочек;
- преобладание умеренной и минимальной степени активности воспалительного процесса;
- сведение до минимума диагностической ценности анулярной эритемы и ревматических узелков;
- значительное улучшение прогноза заболевания.

### Прогноз и исходы

Прогноз определяется состоянием сердца (наличие и тяжесть порока, степень миокардиосклероза). У детей ОРЛ протекает тяжелее и чаще приводит к стойким изменениям клапанов. В возрасте старше 25 лет процесс течет благоприятно, а порок сердца часто не формируется. При своевременном выявлении и лечении до развития порока прогноз относительно благоприятный; после развития порока — сомнительный. У 75% острая ревматическая атака стихает через 6 недель, у 30% через 12 недель, у 5%

длительность заболевания 6 месяцев и более. У 70 % первая атака заканчивается полным выздоровлением, у 30 % развиваются пороки сердца.

## Лечение

***Цели лечения***: эрадикация БГСА, подавление активности воспалительного процесса, профилактика у больных с перенесённым кардитом формирования ревматического порока сердца (РПС). Все больные ОРЛ должны быть госпитализированы для уточнения диагноза.

***Показания для экстренной госпитализации***: явления ревматической хореи; воспалительная активность крови; кардиты; артриты; кольцевидная эритема; ревматические узелки.

***Показания для плановой госпитализации***: активность воспалительного процесса сердца; воспалительная активность крови.

Лечение ОРЛ — комплексное, складывающееся из этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, а также реабилитационных мероприятий.

***Немедикаментозное лечение***

***Режим***: в течение первых 2–3 недель болезни следует соблюдать постельный и сидячий режим, но при отсутствии кардита и стихании артрита ограничения режима могут быть уменьшены. Диета должна соответствовать столу № 10 (кардиальный) по Певзнеру (изокалорийная, обеднена животными жирами, легкоусваиваемыми углеводами, поваренной солью, водой, обогащена белками, растительными жирами, клетчаткой, калий-содержащими продуктами).

Критериями расширения двигательного режима являются положительная динамика клинических проявлений, нормализация СОЭ и других лабораторных показателей. Возможно расширение режима при снижении СОЭ ниже 25 мм в час при условии, что СРБ сохраняется в норме в течение не менее 2 недель.

***Медикаментозная терапия***

Основа ***этиотропной*** терапии — препараты бензилпенициллина, поскольку именно они оказывают бактерицидное действие на β-гемолитический стрептококк группы А. Длительность терапии — не менее 10 дней. В дальнейшем переходят на применение пенициллина пролонгированного действия. При непереносимости пенициллина применяют ***макролиды*** (азитромицин, мидекамицин, рокситромицин). При непереносимости макролидов и β-лактамных антибиотиков применяют ***линкозамиды*** (клиндамицин или линкомицин) (табл. 1.5-5 ).

***Патогенетическая терапия*** назначается с целью подавления активности ревматического процесса, а также предупреждения у больных с первичным ревмокардитом формирования порока сердца. При наличии ярко и умеренно выраженного кардита (панкардита), полисерозитов, максимальной и умеренной активности воспалительного процесса (СОЭ ≥ 30 мм/ч) назначаются ГКС. Препаратом выбора является преднизолон 1–2 мг/кг в сутки внутрь в 2 приема в первую половину дня. В указанной дозе препарат применяют до достижения терапевтического эффекта (обычно в течение 2 недель). Затем дозу постепенно снижают (на 2,5 мг каждые 5–7 дней) вплоть до полной отмены препарата. При слабо выраженном ревмокардите, ревматическом артрите без кардита, минимальной активности процесса (СОЭ < 30 мм/ч), необходимости длительного лечения после стихания высокой активности и отмены ГКС, повторной атаке ОРЛ на фоне ревматического порока сердца назначаются НПВП: диклофенак или индометацин (табл. 1.5-6).

У больных с затяжным и непрерывно рецидивирующим течением ОРЛ методом терапии является длительный (до 1 года и более) прием хинолиновых препаратов (хлорохин, делагил по 0,25 г/сут, плаквинил по 0,2 г/сут). Эффект от подобной терапии проявляется через 3–6 недель и достигает максимума через 6 месяцев непрерывного приема.

***Симптоматическая терапия***

В случае развития сердечной недостаточности у больных ОРЛ лечение проводится в соответствии с существующими стандартами. Применяют: ингибиторы АПФ/сартаны/АРНИ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, SGLT2-ингибиторы, по показаниям — диуретики, противоаритмические средства и, с осторожностью, сердечные гликозиды. При наличии хореи целесообразно использовать седативные препараты и транквилизаторы (фенобарбитал, диазепам и аминазин).

В условиях стационара проводят также санацию хронических очагов инфекции, в частности тонзиллита.

В кардиоревматологическом кабинете продолжается лечение активной формы заболевания от 2–6 месяцев и более (при затяжном течении) нестероидными противовоспалительными препаратами до достижения полной ремиссии и восстановления функциональной способности сердечно-сосудистой системы.

***Санаторий ревматологического профиля***

На бальнеологические курорты направляются больные через 6–8 месяцев после стационарного лечения. Назначается обычный лечебно-оздоровительный режим с дифференцированной физической нагрузкой, лечебной гимнастикой, прогулками, закаливающими процедурами.

## Профилактика

***Первичная профилактика включает***: проведение общегосударственных санитарно-гигиенических мероприятий, закаливание и физические тренировки, улучшение социальных условий, адекватную терапию стрептококковой инфекции (тонзилэктомия), борьбу с инфекциями в коллективе, активное выявление очагов инфекции и их санацию, целенаправленную санитарно-просветительную работу.

**Таблица 1.5-1**

**Клиническая классификация острой ревматической лихорадки**

| Клинические варианты | Клинические проявления | | Исход | Стадия ХСН | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Основные | Дополнительные | | КСВ | ФК |
| Острая ревматическая лихорадка<br>Повторная ревматическая лихорадка | Кардит<br>Артрит<br>Хорея<br>Кольцевидная эритема<br>Ревматические узелки | Лихорадка<br>Артралгии<br>Абдоминальный синдром<br>Серозиты | Выздоровление<br>Хроническая ревматическая болезнь сердца:<br>• без порока сердца<br>• порок сердца | 0<br>I<br>IIa<br>IIб<br>III | 0<br>I<br>II<br>III<br>IV |

*Примечания: КСВ – классификация Стражеско – Василенко; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.*

**Таблица 1.5-2**

**Диагностические критерии ОРЛ Киселя – Джонса**

| Большие критерии | Малые критерии | | Данные, подтверждающие предшествующую БСГА- инфекцию |
|---|---|---|---|
| Кардит<br>Полиартрит<br>Хорея<br>Кольцевидная эритема<br>Подкожные ревматические узелки | Клинические | Артралгия<br>Лихорадка | Позитивная А-стрептококковая культура, выделенная из зева или положительный тест быстрого определения А-стрептококкового антигена.<br>Повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител АСЛ-О, анти-ДНК-азы В |
| | Лабораторные | Повышенные острофазовые реактанты:<br>СОЭ<br>С-реактивный белок | |
| | Инструментальные | Удлинение интервала PR на ЭКГ<br>Признаки митральной и (или) аортальной регургитации при Допплер-ЭхоКГ | |

*Примечание: наличие 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев в сочетании с данными, документально подтверждающими предшествовавшую БСГА-инфекцию, свидетельствует о высокой вероятности ОРЛ.*

**Таблица 1.5-3**

**Модифицированные критерии Джонса для диагностики ревматической лихорадки (AHA, 2015)**

| А. Доказательства предшествующей БГСА- инфекции глотки для всех групп больных | |
|---|---|
| Первичная ОРЛ | 2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия |
| Повторная ОРЛ (при наличии в анамнезе верифицированной ОРЛ или имеющийся ХРБС) | 2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия или 3 малых критерия |

## Таблица 1.5-3

**Модифицированные критерии Джонса для диагностики ревматической лихорадки (AHA, 2015)**

| **B. Большие критерии** | |
|---|---|
| Популяции низкого риска | Популяции умеренного или высокого риска |
| Кардит клинический и (или) субклинический | |
| Артрит | |
| Полиартрит | Моноартрит или полиартрит<br>Полиартралгия |
| ***Хорея*** | |
| ***Кольцевидная эритема*** | |
| ***Ревматические узелки*** | |
| **C. Малые критерии** | |
| Популяции низкого риска | Популяции умеренного или высокого риска |
| Полиартралгия | Моноартралгия |
| Лихорадка (≥ 38,5 °C) | Лихорадка (≥ 38,0 °C) |
| СОЭ ≥ 60 мм/ч<br>и/или СРБ ≥ 3,0 мг/дл | СОЭ ≥ 30 мм/ч<br>и/или СРБ ≥ 3,0 мг/дл |
| Удлинение интервала PR на ЭКГ с учетом возрастных изменений (если кардит является большим критерием) | |

## Таблица 1.5-4

**Степени активности ревматического процесса**

| Степень активности | Клинические признаки | Данные инструментального обследования | Лабораторные показатели |
|---|---|---|---|
| III<br>(максимальная) | Яркие общие и местные проявления болезни с лихорадкой, преобладанием экссудативного компонента воспаления в поражённых органах (панкардит, эндомиокардит).<br>Острый или подострый диффузный миокардит.<br>Подострый ревмокардит с выраженной недостаточностью кровообращения без значимого эффекта от проводимой терапии ОРЛ с проявлениями полисерозита, гломерулонефрита, гепатита.<br>Хорея с выраженными клиническими проявлениями. | Изменения на ЭКГ в виде удлинения интервала P-Q, уширение комплекса QRS, стойкие нарушения ритма сердца и проводимости.<br>Признаки вальвулита.<br>Прогрессирующее увеличение сердца на рентгенограмме, снижение сократительной активности миокарда, плевроперикардиальные нарушения, поддающиеся обратному развитию на фоне антиревматической терапии. | Показатель исследования крови:<br>нейтрофильный лейкоцитоз более $10\times10^9$/л<br>СОЭ выше 30 мм в час<br>СРБ - +++ (++++)<br>Содержание фибриногена выше 264–294 ммоль/л<br>α2-глобулины более 17 %<br>γ-глобулины – 23–25 %<br>ДФА - реакция – 0,35–0,50 Ед<br>Серомукоид – выше 0,6 Ед<br>Серологические показатели: титры АСЛ-О, АСГ в 3–5 раз выше нормальных |

**Таблица 1.5-4**

**Степени активности ревматического процесса**

| Степень активности | Клинические признаки | Данные инструментального обследования | Лабораторные показатели |
|---|---|---|---|
| II (умеренная) | Умеренные клинические проявления с умеренной лихорадкой или без неё, без выраженного экссудативного компонента воспаления в пораженных органах; меньшая, чем при III степени активности, тенденция к множественному вовлечению внутренних органов в воспалительный процесс. | Признаки кардита выражены умеренно или слабо. Данные ЭКГ и ЭхоКГ подвергаются обратному развитию на фоне терапии (удлинение P-Q, уширение комплекса QRS). Уменьшаются шумы, акценты. Увеличение сердца на рентгенограмме, снижение сократительной активности миокарда, плевроперикардиальные нарушения, поддающиеся обратному развитию на фоне антиревматической терапии. | Показатель исследования крови: нейтрофильный лейкоцитоз более $8\times10^9$/л; СОЭ – 20–30 мм в час СРБ – + /+++ Содержание: α2-глобулины 11–16 % γ-глобулины – 21–23 % ДФА – реакция – 0,25–0,30 Ед Серомукоид – 0,3–0,6 Ед Серологические показатели: повышение титра АСЛ-О в 1,5 раза |
| I (минимальная) | Клинические симптомы выражены слабо. Почти полностью отсутствуют признаки экссудативного компонента воспаления. Преимущественно моносиндромный характер воспалительных проявлений. | Выражены слабо | Изменения показателей исследования крови малочисленны и неопределённы СОЭ слегка повышена или нормальная, СРБ отсутствует или + α2-глобулины и γ-глобулины – незначительно увеличены ДФА – реакция в пределах верхней границы нормы Серомукоид – в норме или понижен Серологические показатели: Титры АСЛ-О, АСГ и АСК в норме или слегка повышены. Важна их динамика в процессе лечения |

**Таблица 1.5-5**

**Режим дозирования основных антибактериальных препаратов**

| Лекарственное средство | Фармакологическая группа | Способ введения | Разовая доза | Кратность применения |
|---|---|---|---|---|
| Бензилпенициллина натриевая соль | В-лактамный антибиотик | в/м, в/в | 1 млн ЕД | 4 раза в сутки |
| Амоксициллин | Полусинтетический пенициллин и ингибитор β-лактамаз | Внутрь | 0,5 г Детям старше 5 лет – 0,25 г | 3 раза в сутки |
| Амоксициллин +клавулановая кислота | Полусинтетический пенициллин и ингибитор β-лактамаз + клавулановая кислота | Внутрь | 625 мг Детям – 40 мг/кг/сут | 3 раза в сутки в 3 приёма |
| Цефуроксим акситил | Цефалоспориновый антибиотик II поколения | Внутрь (сразу после еды) | 0,25 г Детям – 20 мг/кг/сут | 2 раза в сутки в 2 приёма |

## Таблица 1.5-5

**Режим дозирования основных антибактериальных препаратов**

| Лекарственное средство | Фармакологическая группа | Способ введения | Разовая доза | Кратность применения |
|---|---|---|---|---|
| Цефиксим | Цефалоспориновый антибиотик III поколения | Внутрь<br>Детям – в виде суспензии 8 мг/кг | 0,4 г | 1 раз в сутки |
| Азитромицин | Антибиотик группы макролидов | Внутрь за 1 час до еды | 0,5 г<br>Детям – 12 мг/кг/сут | 0,5 г однократно в первые сутки, затем 0,25 г 1 раз в день 4 дня |
| Джозамицин | Антибиотик группы макролидов | Внутрь | 0,5 г<br>Детям – 45–50 мг/кг/сут | 3 раза в сутки в 3 приёма |
| Кларитромицин | Антибиотик группы макролидов | Внутрь | 0,25 г<br>Детям – 7,5 мг/кг/сут | 2 раза в сутки в 2 приёма |
| Мидекамицин | Антибиотик группы макролидов | Внутрь за 1 час до еды | 0,4 г<br>20–50 мг/кг | 3 раза в сутки |
| Рокситромицин | Антибиотик группы макролидов | Внутрь за 1 час до еды | 0,15 г<br>Детям – 5 мг/кг/сут | 2 раза в сутки в 2 приёма |
| Спирамицин | Антибиотик группы макролидов | Внутрь | 3 млн МЕ<br>Детям – 1,5 млн МЕ | 2 раза в сутки |
| Линкомицин | Препарат группы линкозамидов | Внутрь за 1–2 часа до еды | 0,5 г<br>Детям – 30 мг/кг/сут | 3 раза в день в 3 приёма |
| Клиндамицин | Препарат группы линкозамидов | Внутрь, запивая 1 стаканом воды | 0,15 г<br>Детям – 20 мг/кг/сут | 4 раза в день разделить на 3–4 приема |

## Таблица 1.5-6

**Противовоспалительная терапия**

| Лекарственное средство | Фармакологическая группа | Способ введения | Разовая доза | Кратность применения |
|---|---|---|---|---|
| Диклофенак | Производное уксусной кислоты | Внутрь | 25–50 мг<br>Детям – 0,7–1,0 мг/кг | 3 раза в сутки |
| Диклофенак | Производное фенилуксусной кислоты | Внутрь | 100 мг пролонгированная форма | 1 раз в сутки |
| Мелоксикам | Производное оксикама, селективный ингибитор ЦОГ-2 | Внутрь | 7,5–15 мг | 1 раз в сутки |
| Эторикоксиб | Коксибы | Внутрь | По 60–120 мг в сутки | 1 раз в сутки |

***Вторичная профилактика*** направлена на предупреждение повторных атак и прогрессирования заболевания у лиц, перенёсших ОРЛ, и начинается в стационаре сразу после окончания этиотропной антистрептококковой терапии. Рекомендуется применение бензатина бензилпенициллина, назначаемое 1 раз в 3 недели. Доза для взрослых и подростков — 2,4 млн. ЕД. Детям с массой тела < 25 кг — 600 000 ЕД, а с массой тела > 25 кг — 1,2 млн. ЕД.

Длительность проведения вторичной профилактики устанавливается индивидуально для каждого пациента. Рекомендуется учитывать: возраст больного, наличие хронической ревматической болезни, время, прошедшее с момента первой атаки ОРЛ, количество предыдущих атак, скученность в семье, семейный анамнез, социально-экономический и образовательный статус больного, риск стрептококковой инфекции в районе проживания, профессию и место работы пациента.

Как правило, длительность вторичной профилактики следующая:

- Не менее 5 лет, если ОРЛ протекала без признаков поражения сердца или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»).
- Для больных с излеченным кардитом, но без формирования порока сердца — не менее 10 лет после атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»).
- Для больных со сформированным пороком сердца и оперированным больным — не менее 10 лет после последней атаки или до 40 лет (по принципу «что дольше»), а в ряде случаев — пожизненно.

Препаратами выбора могут быть: «Экстенциллин» (Франция) в указанных дозах 1 раз в 15 дней, «Ретарпен» (Австрия) в указанных дозах, «Бициллин-1» в указанных дозах. Кроме того, в период ангин и их обострений после тонзиллэктомии и других оперативных вмешательств больным ОРЛ рекомендуется проведение текущей профилактики (10-дневный курс пенициллина).

## 1.6. Миокардиты

### Определение

**Миокардит — групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в том числе лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, лёгкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.**

Следовательно, миокардиты обусловлены не только разными причинами, но и характеризуются различными клиническими проявлениями, что затрудняет диагностику этого заболевания.

### Распространённость

Истинная распространённость миокардитов неизвестна, так как наличие множества стертых или бессимптомных форм болезни, большая частота случаев спонтанного выздоровления серьёзно затрудняют диагностику этого заболевания. В последние десятилетия частота миокардитов увеличилась и составляет 20–30 % среди некоронарогенных болезней сердца, в значительной степени это связано с улучшившейся диагностикой миокардитов. Встречаемость миокардита составляет примерно 22 случая на 100 тыс. населения в год. Миокардит диагностируется значительно чаще у детей, подростков и молодых людей до 35 лет, в том числе у спортсменов, умерших внезапно. По данным патологоанатомических исследований частота миокардита, диагностированного посмертно, варьируется от 0,1 % до 5 %. Анализ данных посмертных исследований выявляет клиническую проблему — прижизненную гиподиагностику миокардита.

### Этиология

В большинстве случаев причину миокардита установить не удаётся, так как для уточнения этиологии требуется выполнение эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ). По этиологии миокардиты можно разделить на идиопатические (причина не уточнена), инфекционные и неинфекционные. Наиболее частая причина миокардита — вирусная инфекция, в европейской популяции самые частые возбудители вирусных миокардитов — энтеровирусы, парвовирус B19 и вирус герпеса человека 6-го типа. В 25 % случаев встречаются ассоциации вирусов. Основные причины миокардитов представлены в табл. 1.6–1.

Бактериальные миокардиты встречаются в настоящее время нечасто, однако любая бактериальная инфекция может привести к развитию воспаления миокарда. Особенностью этого миокардита является то, что он лишь одно из проявлений заболевания. В эпоху до появления антибиотиков частой причиной бактериальных миокардитов был ревматизм. Среди других инфекционных миокардитов следует особо выделить дифтерийный миокардит и миокардит при боррелиозе.

Неинфекционные миокардиты могут быть следствием аллергической реакции, реакции на аутоантиген (в частности, при системных заболеваниях соединительной ткани, васкулитах), применения лекарственных препаратов (антрациклины, амфетамины), токсичных веществ и возникать в результате укуса насекомых, змей или воздействия физических факторов (табл. 1.6–1).

**Таблица 1.6-1**

**Основные этиологические факторы миокардитов**

| Этиология миокардита | Возбудитель или этиологический фактор |
|---|---|
| Вирусы | РНК-вирусы: энтеровирусы (Коксаки А и В, эховирусы), вирус гриппа А и В, вирус гепатита С, ВИЧ, вирус краснухи.<br>ДНК-вирусы: аденовирусы, парвовирус В19, вирус герпеса человека 6 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр |
| Бактерии | Стафилококк, стрептококк, пневмококк, бацилла Леффлера (возбудитель дифтерии), менингококк, гонококк, сальмонелла, микобактерия туберкулеза, микоплазма, бруцелла |
| Спирохеты | Боррелия (возбудитель Лаймской болезни), лептоспира |
| Простейшие | Трипаносома, токсоплазма, лейшмания, амеба |
| Паразиты | Трихинелла, эхинококк |
| Риккетсии | Возбудитель лихорадки Q, риккетсии |
| Грибы | Аспергилла, кандида, актиномицеты |
| Аллерген | Вакцины АДС (анатоксин дифтерийно-столбнячный), сыворотки.<br>Лекарственные препараты: пенициллины широкого спектра действия, тетрациклин, колхицин, фуросемид, тиазидные диуретики, метилдопа, изониазид, лидокаин, сульфаниламиды, амитриптилин |
| Аллоантигены | Реакция отторжения трансплантата после трансплантации сердца |
| Аутоантигены | Гигантоклеточный миокардит, синдром Чарга – Стросса, неспецифический язвенный колит, болезнь Кавасаки, системная склеродермия, системная красная волчанка, дерматополимиозит, болезнь Такаясу, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1-го типа |
| Лекарственные препараты | Амфетамины (симпатомиметики центрального действия), кокаин, этанол, катехоламины (адренергические и дофаминергические средства), антрациклины, циклофосфамид, литий, интерлейкин-2, трастузумаб, клозапин, фторурацил, противоопухолевые препараты |
| Тяжёлые металлы | Медь, железо, свинец |
| Яды | Укус скорпиона, змеи, паука, пчёл.<br>Воздействие мышьяка, фтора, окиси углерода |
| Гормоны | Феохромоцитома |
| Витамины | Болезнь бери-бери |
| Физические агенты | Радиация, поражение электрическим током |

## Патогенез

Патогенез миокардитов определяется этиологическим фактором. Миокардиты при воздействии многих инфекционных агентов (дифтерия, боррелиоз), лекарственных препаратов (доксорубицин), токсичных веществ (амфетамины), физических факторов обусловлены повреждением кардиомиоцитов и вторичными воспалительными изменениями.

Патогенез наиболее часто встречающихся вирусных миокардитов можно представить в виде трёхфазной модели. Кардиотропный вирус проникает в организм человека через желудочно-кишечный тракт или дыхательную систему, прикрепляется к эндотелиальному рецептору (CAR-рецептор — химерный антигенный рецептор) и проникает в кардиомиоциты с помощью различных биологических факторов (в том числе молекул адгезии вируса к клеточной мембране).

***Первая фаза миокардита*** — репликация вируса в кардиомиоцитах, повреждение кардиомиоцитов (апоптоз, некроз) и инициация аутоиммунного воспаления. Изменённые кардиомиоциты запускают иммунные реакции, что приводит к развитию воспаления в миокарде и формированию воспалительной клеточной реакции. Воспалительные инфильтраты состоят из моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов. При адекватном иммунном ответе первая фаза может завершиться элиминацией вирусов, а при недостаточном ответе болезнь переходит во вторую фазу — аутоиммунное повреждение кардиомиоцитов.

***Вторая фаза*** — вторичное аутоиммунное повреждение кардиомиоцитов — аутоиммунный процесс, характеризующийся выработкой антигел к мембранам кардиомиоцитов. Аутоиммунный процесс характеризуется:

1. выделением аутоиммунных белков при некрозе кардиомиоцитов;
2. поликлональной активацией лимфоцитов;

3. активацией Т-лимфоцитов вследствие воздействия цитокинов;
4. молекулярной мимикрией. В этом процессе также участвуют гуморальные факторы (иммуноглобулины, компоненты комплемента и аутореактивные антитела).

***Третья фаза*** — ремоделирование сердца, характеризующееся формированием фиброза и дилатацией полостей сердца Следует отметить, что три фазы миокардита могут протекать одновременно.

## Морфология

Морфологические изменения при миокардите:

- воспалительные инфильтраты в миокарде — лимфоцитарные, эозинофильные, нейтрофильные, гигантоклеточные, грануломы (определяется этиологией);
- повреждение кардиомиоцитов (определяет степень тяжести);
- фиброз миокарда (ремоделирование);
- неспецифические признаки — отёк межклеточного пространства, полнокровие микроциркуляторного русла, дистрофические изменения кардиомиоцитов.

Ремоделирование сердца при тяжёлом миокардите характеризуется дилатацией полостей сердца и формированием фиброза.

## Классификация

При оформлении диагноза или медицинского свидетельства о смерти следует применять термины и коды МКБ-10. При лечении больных рекомендовано применять клиническую классификацию, учитывающую клинический вариант заболевания и его этиологию.

Клинические варианты миокардитов: фульминантный (молниеносный), острый, подострый, хронический активный, хронический персистирующий, гигантоклеточный, эозинофильный.

Существует классификация клиники Мэйо, оценивающая риск пациента, позволяющая определить прогноз и тактику лечения. Классификация основана на анализе трёх ведущих симптомов: боли в грудной клетке, аритмий и проявлений сердечной недостаточности и позволяет различать пациентов высокого, промежуточного и низкого риска (табл. 1.6–2). Необходимо классифицировать миокардиты и по этиологии, если её удается уточнить.

## Клиническая картина

Заподозрить миокардит следует терапевту или врачу общей практики, и от верной оценки жалоб и клинических проявлений зависит своевременное начало лечения и нередко прогноз больного. Врач первичного звена должен определить также необходимость специализированной помощи.

Клинические проявления миокардита складываются из симптомов заболевания, приведшего к развитию миокардита, симптомов воспаления и симптомов, обусловленных поражением миокарда:

- ***симптомы основного заболевания*** (острой ревматической лихорадки, вирусной инфекции, боррелиоза, системной красной волчанки, сепсиса и т.д.) или наличие этиологического фактора (вакцинации, укуса змеи, применения амфетаминов, доксорубицина и т.д.);
- ***симптомы воспаления*** — лихорадка, слабость, утомляемость, потливость;
- ***симптомы, обусловленные поражением миокарда*** — сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости.

Большинство инфекционных или токсических миокардитов развивается непосредственно в период воздействия этиологического фактора или в первые дни после этого. При использовании лекарственных препаратов симптомы миокардита могут появиться спустя недели и месяцы после начала терапии.

Наиболее частые клинические проявление миокардита — ощущение сердцебиения и длительные тупые, ноющие, разлитые или колющие боли в левой половине грудной клетки (кардиалгии). Больные могут ощущать перебои в работе сердца, одышку при физической нагрузке. При выраженных изменениях миокарда наблюдаются признаки сердечной недостаточности. Клиническая картина миокардита варьирует от лёгкого недомогания (или даже бессимптомного течения), болей в грудной клетке слабой интенсивности и (или) сердцебиения до молниеносного тяжёлого течения болезни, характеризующегося развитием тяжёлой сердечной недостаточности, опасных для жизни желудочковых аритмий или атриовентрикулярных блокад высокой степени с синкопальными состояниями. Первым проявлением миокардита может быть внезапная смерть аритмического генеза.

Возможные объективные изменения при миокардите: тахикардия, тахипноэ, аритмии, ослабление I тона, систолический шум (дисфункция папиллярных мышц), III тон (ритм галопа), увеличение размеров сердца, признаки левожелудочковой, реже правожелудочковой или бивентрикулярной сердечной недостаточности (одышка, влажные хрипы в лёгких, отёки лодыжек).

***Возможные варианты дебюта миокардита:***

- под маской острого коронарного синдрома;
- под маской сердечной недостаточности;
- под маской угрожающих жизни нарушений ритма или проводимости.

В зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют миокардит низкого, промежуточного и высокого риска (табл. 1.6–2).

**Таблица 1.6-2**

**Клинические варианты дебюта миокардита (классификация клиники Мэйо)**

| Миокардит | | |
|---|---|---|
| **Низкий риск** | **Промежуточный риск «серая зона»** | **Высокий риск** |
| Боль в грудной клетке | Боль в грудной клетке возможна | Боль в грудной клетке возможна |
| Сохранённая сократительная функция сердца | Лёгкие или умеренно выраженные проявления СН | Острая нестабильность гемодинамики. Выраженная стойкая дисфункция ЛЖ |
| Благоприятный аритмический профиль (аритмий нет или суправентрикулярные) | Нестойкие желудочковые аритмии, угрожающих жизни нет | Жизнеугрожающие аритмии |
| АВ блокад высоких градаций нет | Жизнеугрожающих АВ блокад нет | Стойкие АВ блокады на фоне выраженной дисфункции ЛЖ |
| Синкопальных состояний нет | Синкопальных состояний нет | Рецидивирующие синкопальные состояния |
| Позднее субэпикардиальное накопление гадолиния в миокарде, нет ремоделирования камер сердца (МРТ) | Позднее субэпикардиальное накопление гадолиния в миокарде, нет ремоделирования камер сердца (МРТ) | Выраженные структурные повреждения миокарда желудочков, позднее накопление гадолиния, ремоделирование и дисфункция ЛЖ (МРТ) |
| Быстрый ответ на терапию (1–4 недели) | Ответ на терапию может быть различным | Нередко требуется трансплантация сердца |
| Прогноз благоприятный | Прогноз неопределённый | Прогноз неблагоприятный |

*Примечание: АВ – атриовентрикулярные; ЛЖ – левый желудочек; МРТ – магнитно-резонансная томография*

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При лабораторном исследовании больных миокардитом обычно выявляют изменения, свойственные воспалению и вовлечению в патологический процесс миокарда. Кроме этого, лабораторная диагностика позволяет уточнить этиологию некоторых миокардитов (не вирусных).

***Неспецифические маркеры воспаления***: повышение СОЭ, СРБ, возможен лейкоцитоз (при бактериальной инфекции).

***Биомаркеры некроза***: тропонин Т и I, МВ-фракция креатинфосфокиназы, пентраксин 3, галектин 3, фактор дифференциации роста 15.

***Количество эозинофилов в крови***: эозинофилия может выявляться при аллергических реакциях, лекарственном повреждении, паразитарной инфекции, болезни Лёффлера.

***Сывороточные кардиальные аутоантитела***: может выявляться более 20 сывороточных кардиальных аутоантител. Антитела к сарколеммальным и миофибриллярным белкам кардиомиоцитов выявляют у больных миокардитом, но они могут встречаться и у практически здоровых лиц.

***Признаки аутоиммунного процесса***: повышение титра аутоантител класса Ig G.

***Маркеры сердечной недостаточности***: высокий уровень NT-proBNP свидетельствует о СН и, возможно, о текущем/перенесённом миокардите, но нормальный уровень этого показателя не исключает миокардит.

***Диагностика некоторых возможных причин миокардита:*** ревматизма (титр антистрептолизина-О), сепсиса (посев крови), системных заболеваний соединительной ткани (антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор), ВИЧ, гепатита В, С и боррелиоза (иммуноферментный анализ — определение Ig классов М и G и нарастание титра IgG в динамике).

Серологические методы актуальны лишь для диагностики невирусных миокардитов. Маркеры вирусной инфекции, выявляемые в периферической крови больного, не являются основанием для диагностики вирусного миокардита. В крови здоровых людей нередко встречаются IgG-антитела к кардиотропным вирусам без клинических проявлений миокардита.

***Электрокардиография***: специфичных для миокардита ЭКГ изменений нет. У большинства больных при миокардите на ЭКГ выявляются: синусовая тахикардия, изменения зубца Т (инверсия, уплощение или двухфазность), разнообразные нарушения ритма. У некоторых пациентов выявляется депрессия сегмента ST, АВ-блокады и другие нарушения проводимости. Появление патологического зубца Q и полная блокада левой ножки пучка Гиса считаются признаками плохого прогноза при миокардите.

***24-часовое мониторирование ЭКГ*** рекомендовано для выявления аритмий и нарушений проводимости.

***Рентгенография органов грудной клетки*** позволяет выявить признаки кардиомегалии, застоя в лёгких, гидроторакс, пневмонию.

***Трансторакальная эхокардиография*** позволяет исключить другие причины СН (пороки сердца, выпот в полость перикарда, гипертрофическую и рестриктивную кардиомиопатию, зоны акинезии, характерные для ИБС). При ЭхоКГ следует оценить фракцию выброса левого желудочка, размеры камер сердца, давление в лёгочной артерии. При остром миокардите в типичных случаях отмечается расширение левого желудочка и снижение фракции выброса.

***Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением с тяжёлым парамагнитным металлом гадолинием —*** самый информативный метод томографической визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза кардиомиоцитов. Раннее контрастирование, визуализируемое на Т1-взвешенных изображениях после введения гадолиния, указывает на гиперемию и отёк в острый период воспаления, что свидетельствует о миокардите. Позднее (отсроченное) накопление гадолиния, визуализируемое на Т1-взвешенных изображениях, носит обычно мультифокальный характер и вовлекает интрамуральный и субэпикардиальный слои миокарда, что соответствует гистологически верифицированному активному миокардиту и свидетельствует о наличии некроза кардиомиоцитов. МРТ позволяет выявить необратимые повреждения миокарда — фиброз, выпот в полости перикарда при сочетанном перикардите, миоперикардите оценить размеры камер сердца и сократительную способность миокарда.

***Радионуклидная диагностика***: позитронно-эмиссионная томография с [18F] фтордезоксиглюкозой — метод диагностики острой фазы саркоидоза сердца.

***Коронароангиография*** рекомендована для исключения острого коронарного синдрома (при дебюте миокардита под маской острого коронарного синдрома, то есть при наличии болей в грудной клетке и повышении уровня тропонина) и для исключения ИБС как причины развития сердечной недостаточности.

***Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ)*** — «золотой стандарт» диагностики миокардита. Участки биопсии можно наметить с помощью МРТ сердца, проводится биопсия 3–6 фрагментов миокарда.

Далласские критерии миокардита основаны на трёх морфологических изменениях: инфильтрации, некрозе кардиомиоцитов и отёке. Основываясь на Далласских критериях миокардит характеризуется наличием воспалительной инфильтрации миокарда и (или) повреждением прилежащих кардиомиоцитов, некрозом неишемического происхождения. Марбургские критерии количественно характеризуют инфильтрацию клетками воспаления — острый миокардит верифицирован при наличии не менее 14 клеток инфильтрата на 1 мм² биоптата в сочетании с признаками некроза и дистрофии кардиомиоцитов. Для количественной характеристики воспалительных инфильтратов рекомендовано использовать иммуногистохимические методы идентификации субпопуляций лимфоцитов и макрофагов (CD3+, CD4+, CD8+, CD45RO+, CD68+). ЭМБ позволяет диагностировать гигантоклеточный, эозинофильный миокардит, саркоидоз сердца. Молекулярный анализ (с извлечением ДНК, РНК и ПЦР-амплификацией вирусного генома, количественным определением вирусной нагрузки) позволяет уточнить этиологию миокардита.

Абсолютные показания для ЭМБ — гемодинамическая нестабильность пациента с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (СН) менее 2 недель в сочетании с дилатированным левым желудочком или без признаков его дилатации, а также впервые возникшая СН продолжительностью от 2 недель до 3 месяцев у больных с дилатированным левым желудочком, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами II и III степени или отсутствием ответа на рекомендованную терапию в течение 1–2 недель.

## Диагностика

Диагностически значимые клинические критерии при предполагаемом миокардите:

- Острая боль в груди (обусловленная перикардитом или псевдоишемическая).
- Одышка вновь возникшая (от нескольких дней до 3 мес) или ухудшение имевшейся ранее одышки в покое или при нагрузке, и (или) утомляемость с/без признаков лево- и (или) правожелудочковой недостаточности.
- Подострое/хроническое (> 3 мес) наличие одышки в покое или при нагрузке, и (или) утомляемости, с/без признаков лево- и (или) правожелудочковой недостаточности, или ухудшение этих симптомов.
- Сердцебиение и (или) аритмия неясного генеза, и (или) синкопальные состояния, и (или) предотвращенная внезапная смерть (успешная реанимация).
- Кардиогенный шок, причина которого неясна (отсутствие поражения коронарных артерий и других сердечно-сосудистых и экстракардиальных заболеваний (пороки сердца, артериальная гипертензия), которые могли вызвать данное состояние).

### *Примеры формулировки диагноза*

1. *Острый миокардит энтеровирусный (вирус идентифицирован). Риск низкий. Трепетание предсердий с проведением на желудочки 2:1 (впервые выявленное) (data). CHA2DS2VASc – 1, HAS-BLED – 0. EHRA II.*
2. *Идиопатический гигантоклеточный миокардит. Риск высокий. Устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии. Желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. ХСНнФВ 2 стадия (фракция выброса левого желудочка 15%). IVФК. Асцит. Гидроторакс. Полиорганная недостаточность. Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) с (data).*
3. *Острый миокардит неуточнённый. Атрио-вентрикулярная блокада III степени. Синкопальные состояния (data). Имплантация постоянного двухкамерного электрокардиостимулятора DDD (data). ХСНнФВ 1 стадия. Фракция выброса левого желудочка 39 %. IIIФК.*

**Таблица 1.6-3**

**Дифференциальная диагностика миокардита**

| Признаки | Миокардит | ДКМП | ИБС, острый коронарный синдром |
|---|---|---|---|
| Анамнез | Инфекции, применение кардиотоксичных лекарств и веществ, системные заболевания соединительной ткани и т. д. | - | Стенокардия напряжения, факторы риска ИБС |
| Боли в груди | Кардиалгии или перикардиальные, но могут быть ангинозные (коронарит и ишемия миокарда) | - | Ангинозные |
| Аритмии | + | + + + | Возможны |
| Блокады | АВ-блокады возможны | ПБЛНПГ и АВ-блокады | Возможны |
| СН | Возможна любой тяжести | + + + | После ИМ и при аневризме |
| Эмболии | - | + | - |
| Лихорадка | До 38 °С | - | - |
| Перикардит | + | - | - |
| Лаб. признаки воспаления | + | - | - |
| Тропонин | Часто повышен | - | Повышен |
| МРТ | Признаки миокардита (см. текст) | Дилатация полостей сердца | Фиброз после перенесённого инфаркта |
| Коронарография (стеноз артерий) | - | - | + |

*Примечание: АВ – атриовентрикулярные; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; МРТ – магнитнорезонансная томография; ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, «-» нет; «+» есть.*

## Дифференциальный диагноз

Наибольшие трудности представляет дифференциальный диагноз острого коронарного синдрома (ОКС) и миокардита, протекающего под маской ОКС. Нередко верный диагноз позволяет поставить коронароангиография или магнитнорезонансная томография (МРТ), так как при миокардите нередко регистрируется элевация сегмента ST, негативный зубец Т и повышенный уровень тропонина. Дифференциальный диагноз при подозрении на миокардит следует проводить с ишемической болезнью сердца (с острым коронарным синдромом) и с дилатационной кардиомиопатией (табл. 1.6–3).

## Течение

Течение большинства миокардитов доброкачественное. Миокардит может завершиться полным выздоровлением, либо формированием хронической сердечной недостаточности (в частности, при персистенции вируса), либо заболевание трансформируется в дилатационную кардиомиопатию. Неблагоприятное течение миокардита наблюдается у больных с выраженной кардиомегалией и при развитии серьёзных осложнений (опасные для жизни нарушения ритма и проводимости, эмболии, сердечная недостаточность).

## Прогноз. Исходы

Прогноз зависит от этиологии, гистологической картины (ЭМБ), клинического течения миокардита в период дебюта (благоприятный, неблагоприятный, промежуточный) и от своевременности начатого лечения. Прогноз при инфекционных заболеваниях зависит от ранней диагностики миокардита и его осложнений (опасных для жизни нарушений ритма и проводимости) и от времени начала патогенетической терапии. Обычно прогноз благоприятен у госпитализированных пациентов с острым молниеносным миокардитом. Прогноз тяжёлый при эозинофильном миокардите и саркоидозе сердца и крайне неблагоприятный при гигантоклеточном миокардите. Хроническое воспаление при персистенции вируса в миокарде делает прогноз неблагоприятным, так как повышается риск трансформации в дилатационную кардиомиопатию и возрастает риск потребности в трансплантации сердца.

Факторы неблагоприятного прогноза: стойкие угрожающие жизни аритмии, блокады сердца, сопровождающиеся синкопальными состояниями, расширение комплекса QRS более 120 мс. Диагностика таких факторов и их коррекция с помощью имплантации ЭКС, устройства для СРТ, кардиовертера-дефибриллятора позволяет значимо улучшить прогноз.

## Лечение

Пациентам с активным миокардитом в дебюте заболевания рекомендовано радикальное ограничение двигательного режима, так как физическая активность может усилить репликацию вируса и негативно влиять на прогноз заболевания. Верифицированный миокардит требует категорического отстранения спортсменов от любого вида соревнований как минимум на 6 мес. При фульминантном течении миокардита больным показана госпитализация в отделение интенсивной терапии для лечения острой СН. При миокардите высокого или промежуточного риска следует госпитализировать пациента в стационар экспертного уровня для оптимальной диагностики (МРТ сердца, ЭМБ, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярное исследование биоптатов сердца) и лечения.

Основной принцип терапии больных миокардитом — лечение должно проводиться в соответствии с текущими рекомендациями по лечению острой и хронической СН.

Направления лечения больных миокардитом:

- неотложная терапия жизнеугрожающих состояний (СН, нарушений ритма и проводимости);
- коррекция проявлений хронической СН;
- специфическое этиопатогенетическое воздействие;
- воздействие на иммунное воспаление.

***Лечение пациентов с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой***

Физические нагрузки следует ограничить во время острой фазы миокардита и как минимум на 6 месяцев. Ограничение поваренной соли определяется тяжестью СН.

Обязательная (базисная, стандартная) терапия при миокардите снижает тяжесть клинических проявлений СН и предупреждает ремоделирование сердца:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецептора ангиотензина II при непереносимости иАПФ или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ);
- бета-адреноблокаторы (после стабилизации гемодинамики) или ивабрадин (при непереносимости бета-блокаторов, синусовом ритме и ЧСС > 70 в мин.);
- антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Диуретики показаны при застойной сердечной недостаточности.

Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды и (или) азатиоприн) показана пациентам с миокардитом при системных заболеваниях соединительной ткани или васкулитах, при аутоиммунных (вирус-негативных) формах миокардита, включая гигантоклеточный, эозинофильный, при аллергических, гранулематозных (саркоидоз сердца) миокардитах в случае отсутствия противопоказаний к иммуносупрессии. Рутинное использование иммуносупрессивной терапии при лимфоцитарном миокардите не показано. Иммуносупрессивная терапия может быть рассмотрена у пациентов с умеренной или тяжёлой СН, жизнеопасными нарушениями ритма или проводимости при неэффективности стандартной терапии, наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного поражения миокарда и при отсутствии вирусного генома в биоптатах миокарда. В клинических исследованиях преднизолон назначался в дозе 1 мг/кг/сут.

***Лечение пациентов с миокардитом и нестабильной гемодинамикой***

Госпитализация таких пациентов должна осуществляться в многопрофильные стационары с реанимационным отделением, оснащённым аппаратами для сердечно-лёгочной реанимации, вспомогательного кровообращения, искусственной вентиляции лёгких и проведения процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Использование этой аппаратуры позволяет спасти жизнь и выиграть время, необходимое для подготовки к трансплантации сердца. Дальнейшая тактика лечения и выбор препаратов основывается на определении гемодинамического профиля пациента (классификация ***Forrester J. S.*** и ***Stevenson L. W.***) «влажный — холодный» / «сухой — теплый».

Противовирусную терапию (интерфероном бета-1а), лечение иммуноглобулинами и применение метода иммуноабсорбции возможно проводить при остром вирусном миокардите и недостаточном эффекте стандартного лечения, хотя доказательная база этой терапии недостаточна для её широкого использования.

В острой фазе миокардита не следует применять сердечные гликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты (при отсутстии выраженного болевого синдрома, обусловленного перикардитом), антиаритмические препаратов I класса и IV класса. Антибиотики показаны лишь при доказанной бактериальной природе миокардита.

Хирургические методы лечения: имплантация электрокардиостимулятора, устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии, кардиовертера-дефибриллятора. При отсутствии эффекта от иных методов лечения возможна трансплантация сердца.

## Профилактика

Пациенты, перенесшие острый миокардит, должны находиться на диспансерном наблюдении не менее 1 года. При развитии рецидива тактика аналогична лечению острого миокардита. Обязательна вакцинация пациентов против кори, краснухи, полиомиелита, гриппа и пневмококка.

# 1.7. Перикардиты

## Определение

**Перикардит — воспаление перикарда (серозной оболочки сердца).**

Острый перикардит — клинический синдром, имеющий полиэтиологическую природу и проявляющийся в типичных ситуациях симптомами воспаления и болями в груди, а в ряде случаев также шумом трения перикарда и выпотом в полость перикарда воспалительного экссудата.

## Распространённость

Истинная распространённость перикардитов неизвестна, так как симптомы перикардита неспецифичны. В стационаре диагноз перикардита устанавливается в 0,2 % случаев, а при аутопсиях признаки текущего или перенесённого перикардита обнаруживаются в 1–6 % случаев.

## Этиология

Перикардит, представляя собой воспалительный процесс в перикарде, может быть самостоятельной нозологической единицей или вторичным проявлением другого заболевания.

По этиологии выделяют:

- Идиопатический перикардит.
- Инфекционные перикардиты:
  - вирусные (герпес-вирусы, энтеровирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, вирусы гепатита B, C, ВИЧ и др.);
  - бактериальные или гнойные (микобактерия туберкулеза, боррелия, стрептококк, стафилококк, хламидия, микоплазма, легионелла и др.);
  - грибковые (редко);
  - паразитарные (очень редко).
- Неинфекционные перикардиты:
  - Аутоиммунные и иммуновоспалительные: вызванные системными заболеваниями соединительной ткани, системными васкулитами, острой ревматической лихорадкой, воспалительными заболеваниями кишечника, саркоидозом, реакцией «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
  - Травматические и ятрогенные:
    - раннее начало: прямое ранение (проникающее ранение, торакальная хирургия), непрямое повреждение (непроникающее ранение, тупая травма грудной клетки, лучевая терапия);
    - позднее начало: посткардиотомный синдром (коронарное шунтирование, протезирование клапанов), постторакотомный синдром, посттравматический синдром и постинтервенционные формы (имплантация электрокардиостимулятора, радиочастотная аблация, чрескожное коронарное вмешательство, эндомиокардиальная биопсия), после трансплантации сердца.
  - Перикардиты, обусловленные болезнями сердца и соседних органов: миокардит, инфаркт миокарда (эпистенокардитический перикардит, синдром Дресслера); заболевания, обусловленные высоким венозным давлением (сердечная недостаточность); пневмония, эмпиема плевры.
  - Метаболические: терминальная хроническая болезнь почек, гипотиреоз, тиреотоксикоз, анорексия.
  - Новообразования перикарда: первичные редко (мезотелиома), чаще вторичные (метастазы рака лёгкого, молочной железы, желудка, толстого кишечника, лимфома, метастазы меланомы, саркомы).
  - Лекарственные (редко): амиодарон, прокаинамид, метилдопа, противоопухолевые препараты (доксорубицин, даунорубицин, иматиниб), антибиотики (пенициллины), вакцины.
  - Перикардиты при других ситуациях или синдромах: амилоидоз и другие причины нефротического синдрома, эозинофильный синдром.

В развитых странах наиболее часто встречается идиопатический/вирусный перикардит (до 90 % больных), а на долю установленных инфекционных причин острого перикардита приходится 14 %. В последние десятилетия увеличивается частота опухолевых перикардитов, в развитых странах растет число ятрогенных перикардитов, ассоциированных с операциями на сердце, чрескожными вмешательствами и с лучевой терапией, а в странах Африки частая причина перикардита — туберкулез.

## Патогенез

Патогенез перикардита определяется этиологией и характером поражения.

Выделяют перикардиты:

- первичные (острый идиопатический перикардит, инфекционный, чаще вирусный);
- вторичные (инфекционные, аутоиммунные, неопластические, травматические, метаболические, при системных заболеваниях, после операций на сердце, после лучевой терапии).

***Механизмы формирования перикардита:***

- прямое воздействие на перикард инфекционного агента (вируса, бактерии), поступающих по кровеносным или лимфатическим сосудам;
- бактериальный процесс распространяется с прилежащих органов (туберкулез, пневмония);
- воспаление вызвано действием токсинов (уремия);
- развивается иммунное воспаление в ответ на механическую травму сердца, вирусную инфекцию или системное заболевание соединительной ткани.

Повреждение перикарда приводит к высвобождению молекулярных структур, ассоциированных с повреждением сердечной сорочки (DAMPs — Damage-Associated Molecular Pattern), либо с патогенным агентом (PAMPs — Pathogen-Associated Molecular Pattern), что, в условиях активации рецептора интерлейкина-1, стимулирует синтез ядерного фактора каппа B (NF-kB). Это ведёт к полимеризации инфламмасомы, что, в свою очередь, увеличивает синтез цитокинов (интерлейкина-1β и интерлейкина-18). Ядерный фактор каппа B стимулирует синтез фосфолипазы A2, необходимой для образования арахидоновой кислоты и последующего синтеза медиаторов воспаления простагландинов и тромбоксанов.

Накопление большого объёма жидкости в полости перикарда вызывает нарушение диастолического расслабления (диастолическую дисфункцию) и, следовательно, приводит к снижению сердечного выброса. Тампонада сердца возникает при быстром поступлении жидкости в полость перикарда (при кровотечении), большом выпоте, особенно при снижении эластичности париетального листка перикарда. Если сердце окружено перикардом, содержащим большой объём жидкости, это ведет к затруднению поступления крови к сердцу, возникает застой в большом круге, гиповолемия малого круга кровообращения и резкое уменьшение количества крови, поступающей в большой круг кровообращения. Межжелудочковая перегородка на вдохе (при увеличении притока крови к правым камерам сердца) смещается в сторону полости левого желудочка, что вызывает еще большее снижение сердечного выброса, возникает «пародоксальный пульс» (на вдохе снижается АД более, чем на 10 мм рт. ст. и уменьшается наполнение пульса).

При хроническом выпотном перикардите клинические проявления существенно не отличаются от таковых при остром перикардите. Медленное накопление экссудата даже при большом объёме жидкости, как правило, не приводит к развитию тампонады сердца.

Констриктивный перикардит является исходом острого, при этом формируется фиброз, утолщение перикарда, сращение его листков, что нарушает расслабление сердца в диастолу и ведет к развитию сердечной недостаточности (застой в большом круге кровообращения и низкий сердечный выброс).

## Морфология

По характеру воспаления и воспалительного экссудата:

- фибринозный, «сухой» («волосатое сердце») перикардит — характерно минимальное количество экссудата и отложение нитей фибрина при инфекционном перикардите, уремии, инфаркте миокарда;
- серозный выпот — прозрачный, воспалительный, возникает при идиопатическом, инфекционном вирусном, травматическом перикардите, после операций на сердце и лучевой терапии;
- фибринозно-гнойный содержит большое количество нейтрофилов — бактериальный, нередко при сепсисе;
- фибринозно-геморрагический — характерно большое число эритроцитов, при инфекции, опухоли, метастатическом поражении, травмах сердца, после операций и лучевой терапии;
- фиброзный — адгезивный (слипчивый) — фиброзная ткань вызывает сращение листков перикарда, облитерацию его полости, констрикцию, нередко осложняющуюся отложением кальция («панцирное сердце»).

## Клиническая классификация перикардитов

Перикардиты разделяют по этиологии, течению, наличию/отсутствию выпота и по наличию/отсутствию гемодинамических нарушений, миокардита.

4. По течению:
   - острый (длительность до 4–6 недель);
   - подострый (длительность более 4–6 недель, но менее 3-х месяцев без ремиссии;
   - рецидивирующий (перикардит, возникающий после разрешения первого эпизода острого перикардита и наличия бессимптомного периода не менее 4–6 недель);
   - хронический (более 3-х месяцев);
   - констриктивный — отдалённое последствие любого перикардита, характеризующееся фиброзным утолщением и кальцификацией париетального и, реже, висцерального его листков, что препятствует нормальному диастолическому заполнению камер сердца.
5. По наличию или отсутствию выпота:
   - сухой (фибринозный);
   - экссудативный / экссудативно-констриктивный:
     - по характеру выпота
       - транссудат (гидроперикард);
       - экссудат:

    - серозный
    - геморрагический,
    - гнойный и гнилостный (пиоперикард),
    - хилезный (хилоперикард);
  - по степени выраженности выпота (объём выпота или по расхождению листков перикарда по данным ЭхоКГ):
    - небольшой выпот (50–100 мл или расхождение листков перикарда (по данным ЭХОКГ) <10 мм);
    - умеренный выпот (100–500 мл или расхождение листков перикарда 10–20 мм);
    - выраженный выпот (> 500 мл или расхождение листков перикарда >20 мм);
- констриктивный.

6. По наличию гемодинамических нарушений:
   - тампонада сердца;
   - перикардиальная констрикция (констриктивный, «сдавливающий» перикардит или «панцирное сердце»).
7. По наличию сочетания с миокардитом:
   - миоперикардит — преобладают симптомы перикардита;
   - перимиокардит — преобладают симптомы миокардита.

## Клиническая картина

Клиническая картина перикардита определяется симптомами вовлечения перикарда, симптомами воспаления (лихорадка, слабость, недомогание), а также симптомами заболевания, осложнившегося перикардитом.

При остром фибринозном вирусном или идиопатическом перикардите возникают:

- боль в груди;
- шум трения перикарда;
- характерные изменения на ЭКГ;
- выпот в полости перикарда.

Болезнь начинается остро — появляется боль в груди, нередко иррадиирующая в спину, в плечи, напоминающая боль при инфаркте миокарда. Боль усиливается при вдохе, при кашле и ослабевает в положении лежа на животе. Одышка в дебюте болезни не характерна, появление одышки свидетельствует о значительном увеличении объёма экссудата. Шум трения перикарда напоминает хруст снега, выслушивается в прекардиальной области в систолу, в диастолу и в пресистолу или только в одну из фаз сердечного цикла. Шум может быть кратковременным и исчезает по мере накопления экссудата.

При остром выпотном перикардите клиническая картина зависит от объёма и скорости накопления жидкости в полости перикарда. При большом выпоте, приводящем к нарушению диастолического расслабления желудочков, отмечается одышка, набухание вен шеи, одутловатость лица, расширение границ сердца. При быстром накоплении жидкости в полости перикарда возможно развитие ***тампонады сердца*** — жизнеопасного состояния, характеризующегося сдавливанием сердца за счёт скопления в полости перикарда экссудата, крови, гноя в результате воспаления, травмы, разрыва сердца. При идиопатическом перикардите тампонада сердца развивается редко, это осложнение характерно для злокачественных опухолей, туберкулеза или гнойного перикардита. Тампонада сердца проявляется резкой слабостью, усилением одышки, головокружением, обмороками. Типична поза пациента — сидя с наклоном вперёд. Наблюдается цианоз, кожа бледная, холодная, набухание шейных вен, тахикардия, артериальная гипотензия, тоны сердца глухие, пародоксальный пульс. Сочетание артериальной гипотензии, ослабления тонов сердца и расширения ярёмных вен носит название ***триады Бека***. Характерно значительное повышение центрального венозного давления — до 200–300 мм рт. ст. Нарастает одышка при отсутствии влажных хрипов в лёгких. Возможно увеличение печени, появление асцита.

Клиническая картина констриктивного перикардита — первоначально симптомы возникают лишь при физической нагрузке. Формирование спаек между листками перикарда провоцирует диастолическую дисфункцию желудочков и повышение давления в большом круге кровообращения. Характерны тахикардия, слабость, одышка при физических нагрузках, но нет ортопноэ, есть симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности (набухание вен шеи, асцит, гепатомегалия), снижение веса. Тоны сердца глухие, нередко выслушиваются перикардиальные щелчки — короткие громкие звуки в раннюю фазу диастолы, возникающие вследствие внезапного прекращения наполнения желудочков из-за невозможности их дальнейшего расширения в результате сдавления толстым неэластичным перикардом.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При остром инфекционном перикардите обычно повышаются маркеры воспаления: С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и возникает лейкоцитоз. При миоперикардите повышаются маркеры повреждения миокарда — тропонин Т и I, активность креатинкиназы МВ-фракции в крови.

Маркером аутовоспалительной природы заболевания и активации макрофагального звена иммунитета, связанного с повышением уровня интерлейкина-18, является ферритин, который целесообразно исследовать при рецидиве перикардита. При рецидивирующем перикардите следует определять содержание ревматоидного фактора и антител к экстрагируемым ядерным антигенам в крови для исключения аутоиммунного генеза заболевания. Целесообразно проводить лабораторную диагностику туберкулеза.

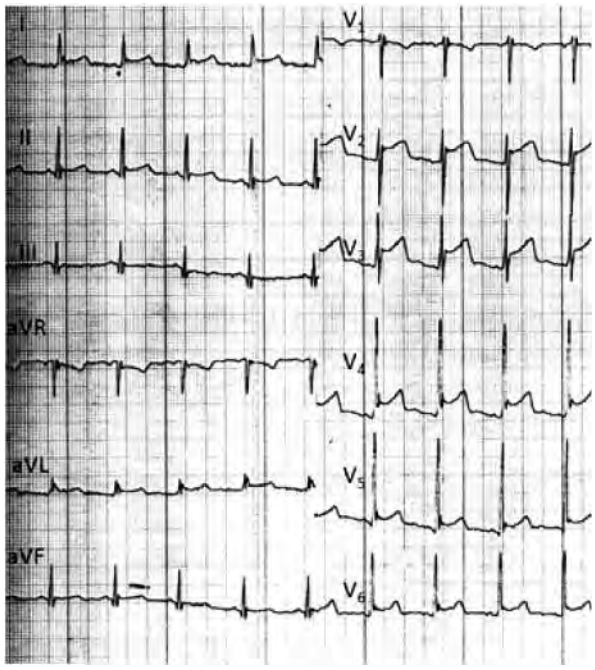



*Рисунок 1.7-1. ЭКГ больного с острым перикардитом*

При рецидивирующем и хроническом экссудативном перикардите с неясной причиной целесообразно исследовать жидкость из полости перикарда. Это исследование позволяет дифференцировать экссудат и транссудат, различать выпот туберкулезной, иной бактериальной или онкологической этиологии. Геморрагический выпот характерен для злокачественных опухолей, перенесённых операций на сердце и травм. Цитологическое исследование позволяет идентифицировать опухолевые клетки. При гнойном перикардите отмечается низкое отношение глюкозы в перикардиальной жидкости по сравнению с сывороткой (в среднем 0,3) и повышение количества лейкоцитов с высокой долей нейтрофилов. Обязательно бактериологическое исследование перикардиальной жидкости, микроскопия для выявления кислотоустойчивых бактерий, выявление микобактерий туберкулеза методом ПЦР.

***Электрокардиография***

При перикардите изменения на ЭКГ претерпевают 4 стадии:

- 1 стадия — элевация сегмента ST в I, II, м.б. III, AVL, AVF, $V_2$-$V_6$ (генерализованные изменения — конкордантные), депрессия интервала PQ (PR), положительные зубцы T (рис. 1.7–1);
- 2 стадия — нормализация ЭКГ (ST на изоэлектрическом уровне);
- 3 стадия — ST на изоэлектрическом уровне, инверсия T (через несколько дней);
- 4 стадия — нормализация ЭКГ.

При экссудативном перикардите с большим объёмом выпота на ЭКГ может регистрироваться снижение амплитуды зубцов комплекса QRS (в стандартных отведениях ≤ 5 мм, в грудных ≤ 10 мм), при большом объёме выпота — электрическая альтернация QRS. Констриктивный перикардит может проявляться на ЭКГ триадой симптомов: высокий зубец P, низковольтажный комплекс QRS, отрицательный зубец T.

***Эхокардиография*** позволяет выявить утолщение перикарда, выпот в его полости и оценить объём выпота по степени расхождения листков перикарда:

- небольшой выпот (50–100 мл): расхождение листков перикарда менее 10 мм;
- умеренный выпот (100–500 мл): расхождение листков перикарда 10–20 мм;
- большой выпот (более 500 мл): расхождение листков перикарда более 20 мм.

При тампонаде сердца на ЭхоКГ регистрируются: расширение нижней полой вены, которая не спадается значимо на вдохе; уменьшение объёма прямого трансмитрального кровотока в левом желудочке; коллабирование правого предсердия в систолу и компрессия или коллабирование правого желудочка в диастолу; смещение межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка на вдохе. При констриктивном перикардите толщина перикарда ≥ 3 мм (в норме — менее 3 мм), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки — во время вдоха перегородка смещается в сторону левого желудочка, а во время выдоха — в противоположном направлении.

***Рентгенография*** позволяет заподозрить наличие экссудативного перикардита на основании быстрого увеличения тени сердца. Сердце принимает вид горизонтально расположенного овала, расположенного на диафрагме (симптом «фляжки с водой»). Такая конфигурация отличается от кардиомегалии, когда тень сердца имеет форму трапеции. При констриктивном перикардите можно увидеть отложение кальция на поверхности сердца («панцирное сердце»).

***Магнитно-резонансная томография*** выявляет утолщение листков перикарда. Констриктивный перикардит подтвержается при толщине 2–5 мм при наличии клинической симптоматики и не вызывает сомнений при толщине перикарда 5–6 мм.

***Компьютерная томография*** используется для диагностики констриктивного перикардита с кальцификацией или без нее, этот метод позволяет выявить патологию лёгких (туберкулез, рак лёгкого, пневмония).

В наиболее сложных случаях при хроническом экссудативном перикардите показано проведение перикардиоскопии и биопсии перикарда.

## Диагностика

Перикардит следует диагностировать при наличии ≥ 2 из 4 критериев:

- характерная боль в грудной клетке;
- шум трения перикарда;
- распространённая элевация сегмента ST или депрессия PR на ЭКГ;
- выпот в полости перикарда (новый или усугубление).

Дополнительные признаки (в пользу диагноза перикардита):

- повышение маркеров воспаления (СРБ, СОЭ, лейкоцитоз);
- признаки воспаления перикарда (КТ, МРТ).

### *Примеры формулировки диагноза*

В диагнозе следует отразить характер перикардита, остроту заболевания и при возможности — этиологию.

1. *Острый выпотной идиопатический перикардит.*
2. *ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Аортокоронарное шунтирование (data). Ранний постперикардиотомный синдром* (* ранний возникает в первые 8 дней после операции, поздний — после 8 дня после операции).*
3. *Констриктивный посттравматический перикардит. ХСНсФВ 1 стадия (правожелудочковая СН), III ФК. Асцит. Перикардэктомия (data).*

## Дифференциальный диагноз

Острый перикардит следует отличать от инфаркта миокарда, миокардита, синдрома такоцубо. Дифференциальная диагностика острого перикардита и инфаркта миокарда представлена в табл. 1.7–1.

Экссудативный перикардит следует отличать от выпота в полость перикарда не воспалительного характера. Причины накопления транссудата в полости перикарда: сердечная недостаточность, гипоальбуминемия (нефротический синдром, снижение синтетической функции печени при циррозе или хроническом гепатите, синдром мальабсорбции). Следует исключить эти заболевания.

Наибольшую трудность представляет диагностика причин хронического и рецидивирующего перикардита. Диагностику следует проводить поэтапно. 1-й этап — клинические симптомы, ЭКГ, ЭхоКГ, лабораторная диагностика. Как правило, причину перикардита удается установить, или на фоне противовоспалительной терапии симптомы регрессируют. Если причина остается неясной, на 2-м этапе проводится перикардиоцентез и анализ перикардиальной жидкости, при необходимости, на 3-м этапе — перикардиоскопия и биопсия.

## Течение

Течение острых перикардитов, как правило, доброкачественное за исключением перикардитов при опухолях, хронической почечной недостаточности и других заболеваниях с неблагоприятным прогнозом. В последние десятилетия нередко наблюдается рецидивирующее течение перикардита. Констриктивный перикардит — всегда хроническое заболевание.

## Прогноз. Исходы

Острый перикардит разрешается в течение 2–6 недель. У большинства пациентов с острым вирусным или идиопатическим перикардитом долгосрочный прогноз благоприятен. При «вторичном перикардите» прогноз зависит от основного заболевания (туберкулез, злокачественное новообразование, системное заболевание соединительной ткани и т.д.) и от своевременности диагностики причины перикардита. Объём выпота коррелирует с прогнозом. Большие выпоты часто характеризуются рецидивирующим течением, чаще обусловлены неопластической или бактериальной этиологией. Очень важна своевременная диагностика тампонады сердца — осложнения, представляющего непосредственную угрозу для жизни.

Предикторы неблагоприятного прогноза:

- большие: лихорадка выше 38 ˚С, подострое начало, большой выпот, тампонада сердца, плохой ответ на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами в течение 1 недели;
- малые: миоперикардит, иммуносупрессивное состояние, травма, терапия антикоагулянтами.

Констриктивный перикардит нередко протекает тяжело и без хирургического лечения характеризуется неблагоприятным прогнозом. Даже после перикардэктомии внутрисердечная гемодинамика восстанавливается у 60 % больных, а летальность во время операции достигает 10–20 %. Больной может погибнуть от острой сердечной недостаточности и разрыва стенки сердца. Предикторами неблагоприятного прогноза при констриктивном перикардите, в том числе после радикальной перикардэктомии, являются: лучевая терапия в анамнезе, легочная гипертензия, снижение систолической

**Таблица 1.7-1**

**Дифференциальная диагностика острого перикардита и инфаркта миокарда**

| Признак | Острый перикардит | Инфаркт миокарда |
|---|---|---|
| Боль | Часто меняется от положения тела, фаз дыхания, (облегчается в положении сидя с наклоном вперед), длится часы и дни | Постоянная, не меняется от положения тела, продолжительность меньше |
| Лихорадка | Одновременно с болью | Появляется позже |
| МВ КФК, Миоглобин, тропонин Т, I | При сочетании с миокардитом, чаще незначительно или умеренно повышены | Повышены, часто значительно |
| ЭКГ | Не характерно наличие патологического зубца Q.<br>Элевация сегмента ST– диффузный характер (в большинстве отведений)<br>с (+) зубцом Т.<br>Появление (-) Т после снижения ST до изолинии.<br>Часто депрессия PR (PQ). | Патологический зубец Q.<br>Элевация ST локальная.<br>(-) Т при сохранении элевации ST.<br>Характерны предсердные и желудочковые нарушения ритма. |
| ЭхоКГ | Утолщение перикарда, возможно расхождение листков перикарда | Зона гипокинезии |

*Примечание: МВ КФК – креатинкиназа МВ фракция*

функции левого желудочка, тяжёлая сопутствующая патология (ХОБЛ, ХБП, ИБС, операции на сердце в анамнезе) и старческий возраст.

## Лечение

При остром перикардите показано резкое ограничение физической активности — либо строгий постельный режим (в первые дни болезни), либо полупостельный режим («сидячий образ жизни»). Продолжительность ограничения двигательной активности ограничена периодом болей, лихорадки, повышенным уровнем маркеров воспаления и обычно составляет несколько дней или недель. Профессиональным спортсменам не рекомендовано участие в соревнованиях и интенсивные физические нагрузки как минимум в течение 3 месяцев, а при миоперикардите — в течение 6 месяцев. Возобновление тренировок возможно при отсутствии болей в груди, лихорадки и после нормализации лабораторных маркеров воспаления.

При остром перикардите госпитализация показана при подозрении на специфическую этиологию заболевания и при наличии предикторов неблагоприятного прогноза. В остальных случаях необходимо амбулаторно начать терапию противовоспалительными препаратами (табл. 1.7–2).

Следует предпочесть применение аспирина, если препарат уже используется как антиагрегант. В других случаях можно выбирать НПВП. Перикардит нередко рецидивирует и для снижения риска рецидива заболевания следует к НПВП добавить колхицин (экстракт семян безвременника осеннего). Колхицин используют и при непереносимости НПВП. Продолжать терапию следует до исчезновения сипмтомов и лабораторных признаков воспаления. Глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 0,2–0,5 мг/кг в день) следует применять при наличии показаний (системные заболевания соединительной ткани) или при отсутствии эффекта от аспирина или НПВП. Учитывая применение высоких доз противовоспалительных препаратов следует к терапии добавить ингибиторы протонного насоса с целью гастропротекции.

Лечение рецидива перикардита отличается применением более высоких доз аспирина (до 4 г в сутки), или ибупрофена (до 2400 мг в сутки) или индометацина (до 150 мг в сутки) в сочетании с колхицином и характеризуется большей длительностью лечения (недели или месяцы) с постепенным снижением доз. При отсутствии эффекта показано применение препаратов второй линии — глюкокортикоидов (преднизолон в дозе не более 0,5 мг/кг/с) или азатиоприна (1,5–3 мг/кг/с) или ингибитора интерлейкина-1 (анакинра, 1–2 мг/кг/с).

Лечение перикардиального выпота должно проводиться с учетом этиологии. При установленной специфической этиологии перикардита следует проводить лечение основного заболевания: противотуберкулезную терапию при туберкулезе, внутривенную антимикробную терапию и дренирование полости перикарда при бактериальной инфекции, противоопухолевую терапию при онкопатологии. Если выпот небольшой или умеренный следует проводить терапию как при остром перикардите. При неэффективном лечении и угрозе тампонады сердца следует провести перикардиоцентез (дренирование выпота), а при хроническом перикардите — открытое подмечевидное дренирование перикарда с формированием перикардиального окна, торакоскопическое формирование перикардиального окна (или фенестрацию перикарда) или перикардэктомию. При тампонаде сердца не рекомендовано применение диуретиков и периферических вазодилататоров.

**Таблица 1.7-2**

**Лекарственная терапия острого идиопатического перикардита**

| Препарат | Дозы | Длительность терапии |
|---|---|---|
| Аспирин (ацетилсалициловая кислота) | 2–3 г в день (750–1000 мг 3 раза в день) | Длительность определяется симптоматикой и уровнем СРБ, обычно 1–2 недели, затем снижать дозу на 250–500 мг каждые 1–2 недели |
| Ибупрофен | 600 мг х 3 раза в день | Длительность определяется симптоматикой и уровнем СРБ, обычно 1–2 недели, затем снижать дозу на 200–400 мг каждые 1–2 недели |
| Колхицин (экстракт семян безвременника осеннего) добавляется к АСК или к ибупрофену для лучшего ответа на терапию и предупреждения рецидива | 0,5 мг (вес < 70 кг) или 0,5 мг 2 раза в день (вес ≥ 70 кг) | Длительность определяется симптоматикой и уровнем СРБ, обычно 3 мес, затем снижать дозу по 0,5 мг через день (вес < 70 кг) или 0,5 мг 1 раз в день (вес ≥ 70 кг) |

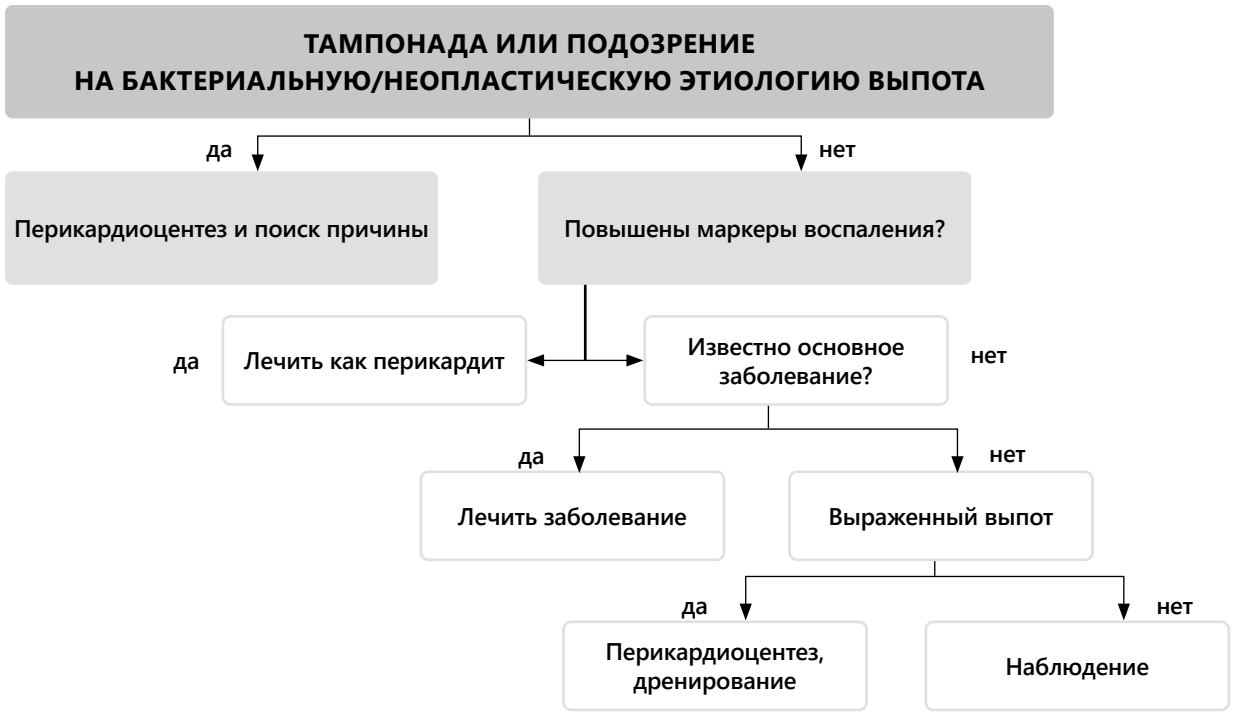



*Рисунок 1.7-2. Алгоритм ведения больного с перикардиальным выпотом*

При констриктивном и адгезивном перикардите показаны кардиолиз (хирургическое рассечение сращений между перикардиальными листками и между сердцем и окружающими его тканями) и перикардэктомия.

Алгоритм ведения больного с перикардиальным выпотом представлен на рис. 1.7–2.

## Профилактика

Перикардит нередко рецидивирует, поэтому больные, перенесшие это заболевание, должны находиться под наблюдением. Чем больше выпот, тем более вероятен рецидив и требуется более тщательное наблюдение за больным. Через 12 недель следует повторить ЭхоКГ и исследовать уровень СРБ. Высокий уровень СРБ должен рассматриваться как возможный предвестник рецидива. В течение 3–6 месяцев следует избегать больших физических нагрузок.

# 1.8. Клапанные пороки сердца

Клапанные пороки сердца имеют широкую распространённость, встречаются примерно у 2 % населения и тесно связаны с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и повышенной смертностью. В настоящее время 69,9 % пороков имеют дегенеративную природу, 9,8 % — ревматическую этиологию, 5,1 % составляют врождённые пороки сердца (ВПС) и 1 % приходится на инфекционный эндокардит.

### Диагностика

Для обследования больных с клапанными пороками сердца разработаны общие принципы, направленные на выявление порока и механизмов его развития, количественную оценку его тяжести и риск развития осложнений. Сбор анамнеза, оценка сопутствующих заболеваний и жалоб пациента, а также детальное физикальное обследование, включающее в качестве важного этапа аускультацию сердца и выявление признаков сердечной недостаточности, имеют решающее значение.

После клинической оценки ключевым методом, используемым для подтверждения диагноза клапанного порока сердца, остается эхокардиография, которая позволяет дополнительно оценить этиологию порока, механизм его развития, сократительную способность миокарда и структурные изменения камер сердца, а также степень тяжести порока и его прогноз. Чреспищеводная эхокардиография должна рассматриваться в качестве вспомогательного метода, когда трансторакальная эхокардиография имеет неоптимальное качество или имеется подозрение на тромбоз/дисфункцию протеза клапана или вегетации на клапане как проявление инфекционного эндокардита. При определенных пороках или при планировании транскатетерных вмешательств могут понадобится мультимодальная визуализация с использованием МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением, МРТ сердца с контрастным усилением. Для объективизации симптомов может применяться стресс-эхокардиография. При определении показаний к хирургической коррекции пороков пациентам с факторами риска или промежуточной/высокой предтестовой вероятностью ИБС выполняется коронарография. Инвазивная оценка центральной гемодинамики выполняется в тех случаях, когда неинвазивная мультимодальная визуализация не согласуется с клиническими данными. Для подтверждения эхокардиографических данных в случае повышения давления в лёгочной артерии показано инвазивное его измерение. Катетеризация правых отделов сердца также показана пациентам с тяжёлой трикуспидальной регургитацией с повышением расчётного давления в лёгочной артерии.

Специфические лабораторные тесты для диагностики клапанных пороков сердца отсутствуют. Однако определение уровня мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) у бессимптомных пациентов может помочь в планировании сроков хирургического вмешательства.

### Риск-стратификация

Цель стратификации риска состоит в определении предполагаемых исходов лечения пациентов и их сравнении с результатами операционной летальности и отдаленными результатами хирургических вмешательств. Для оценки используются калькулятор прогнозируемого риска смертности Общества торакальных хирургов (STS) (http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate) и Европейская система оценки риска сердечно-сосудистых операций II (EuroSCORE II; http://www.euroscore.org/calc.html). Пациенты, набирающие по шкалам STS-PROM/EuroSCORE II < 4 %, относятся к группе низкого риска, > 8 % — к группе высокого риска. Хирургические шкалы имеют серьёзные ограничения для практического использования у пациентов, подвергающихся транскатетерному вмешательству, так как они не учитывают «хрупкость» пациента и анатомические факторы, влияющие на выбор метода лечения.

## 1.8.1. Аортальный стеноз

### Определение

**Аортальный стеноз — порок аортального клапана, представляет собой сужение устья аорты, препятствующее нормальному току крови из левого желудочка в аорту.**

### Этиология и распространённость

Аортальный стеноз (АС) занимает первое место в структуре приобретённых пороков сердца. На его долю приходится 41,2 %. У пациентов моложе 60 лет наиболее частая причина аортального стеноза — двустворчатый аортальный клапан, выявляемый у 59 % больных с данным пороком. Врождённые мальформации аортального клапана в 35 % случаев встречаются и у лиц старше 75 лет, но наиболее частая причина АС у пожилых (81,9 %) — кальциноз трёхстворчатого аортального клапана.

### Морфология и патогенез

Развитие АС условно можно разделить на 3 стадии: первая связана с развитием иммуновоспалительного процесса, вторая — с развитием фиброзных изменений в клапане, а третья — с формированием кальциноза аортального клапана, в которой важную роль играют генетические и эпигенетические факторы. В отличие от кальциноза двустворчатого и трёхстворчатого аортального клапана для АС ревматической этиологии характерно сращение клапана по комиссурам

с последующим его разрушением и краевой кальцификацией. При возникновении препятствия току крови из левого желудочка в аорту вследствие развития аортального стеноза возникает систолическая нагрузка на миокард и увеличивается время изгнания из левого желудочка, что повышает потребность миокарда в кислороде (O2). Увеличение конечного диастолического давления в левом желудочке нарушает процессы его наполнения, приводя к снижению сердечного выброса, в результате страдает доставка кислорода. Вышеперечисленные патофизиологические механизмы способствуют формированию гипертрофии, ишемии и дисфункции миокарда, приводя в итоге к развитию сердечной недостаточности (СН).

## Классификация

В зависимости от степени тяжести выделяют лёгкий, умеренный и тяжёлый аортальный стеноз. В зависимости от этиологии выделяют неревматический (дегенеративный) аортальный стеноз, врождённые аномалии аортального клапана и ревматический аортальный стеноз.

## Клиническая картина

АС длительно протекает бессимптомно. Симптомы обычно проявляются на второй-четвёртой декаде жизни при ревматическом генезе порока, на пятой-шестой декаде — у пациентов с двустворчатым клапаном, и на седьмой-восьмой декаде жизни — при АС дегенеративной этиологии. Характерными симптомами прогрессирующего аортального стеноза являются одышка, стенокардия и синкопальные состояния. У бессимптомных пациентов риск внезапной сердечной смерти (ВСС) составляет менее 1 %. При физикальном обследовании больного с аортальным стенозом во втором межреберье справа от грудины выслушивается систолический шум, имеющий вид «крещендо-декрещендо» (ромбовидный) и проводящийся на сонные артерии. Шум АС усиливается при подъёме ноги, приседаниях, после желудочковой экстрасистолы или уменьшается при пробе Вальсальвы.

## Инструментальная диагностика

При рентгенологическом обследовании часто выявляются расширение восходящего отдела аорты, кальцификация аортального клапана и, в ряде случаев, увеличение левого желудочка.

На ***ЭКГ*** в 80 % случаев выявляется гипертрофия левого желудочка в сочетании с нарушениями реполяризации или без изменений ST и T. К другим неспецифическим ЭКГ феноменам следует отнести отклонение электрической оси сердца влево и блокаду левой ножки пучка Гиса, появление фибрилляции предсердий, которое служит маркером декомпенсации порока или сопутствующего поражения митрального клапана, а также ИБС.

При ***эхокардиографическом исследовании*** у пациентов с АС следует оценивать максимальную скорость (V max) на аортальном клапане, средний градиент давления (наиболее надёжный параметр) и площадь открытия клапана. Критериями тяжёлого АС считаются Vmax > 4 м/с, средний градиент, превышающий 40 мм рт. ст., и эффективная площадь аортального клапана (AVA) менее 1 см² (или ≤ 0,6 см²/м²). Для диагностики умеренного АС существуют следующие пороговые значения: Vmax 3–4 м/с, средний градиент 20–40 мм рт. ст. и AVA 1–1,5 см². Лёгким считают АС с пороговыми значениями Vmax 2,6–2,9 м/сек. В случае выявления низкопотокового (Vmax < 4 м/с), низкоградиентного (< 40 мм рт. ст.) АС проводят дифференциальный диагноз между умеренным пороком, для которого характерна AVA > 1,0 см², и низкоградиентным тяжёлым АС с сохраненной фракцией выброса, имеющим индексированный к площади поверхности тела ударный объём ≤ 35 мл/м². В ряде случаев уменьшение градиента при тяжёлом АС связано с дисфункцией миокарда и снижением фракции выброса < 50 %. Дополнительную информацию для оценки степени тяжести АС дает определение кальцификации клапана методом компьютерной томографии. Пороговыми значениями для тяжёлого АС является индекс Агатстона у мужчин > 3000 и у женщин > 1600, тогда как значения < 1600 и < 800 указывают на низкую вероятность тяжёлого порока.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Кальциноз аортального клапана. Дегенеративный тяжёлый аортальный стеноз. Симптоматическая стенокардия. Осложнения: ХСНсФВ 1 стадия, IIФК.*
2. *Врождённый порок сердца. Двустворчатый аортальный клапан. Тяжёлый низкоградиентный аортальный стеноз. Осложнения: фибрилляция предсердий постоянная форма. ХСНнФВ 2 стадия, IVФК.*
3. *Хроническая ревматическая болезнь сердца. Умеренный аортальный стеноз, умеренный митральный стеноз. Осложнения: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма. ХСНсФВ 1 стадия, IIФК.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз следует проводить с субаортальным стенозом, который может быть обусловлен врождённым пороком сердца с формированием циркулярной фиброзной мембраны, или валикообразным фиброзным утолщением в выходном отделе левого желудочка, или с гипертрофической кардиомиопатией, при которой обструкция в выходном тракте левого желудочка обусловлена гипертрофией межжелудочковой перегородки и переднесистолическим движением створок митрального клапана, дистопией папиллярных мышц и эффектом Вентури. Ромбовидный систолический шум при субаортальном стенозе выслушивается преимущественно в точке Боткина и на верхушке. Надклапанный аортальный стеноз носит врождённый характер и характеризуется ограниченным или диффузным сужением аортального просвета на

уровне и выше синотубулярной зоны. При физикальном обследовании пациентов с врождённым надклапанным аортальным стенозом эпицентр систолического шума над аортой смещен выше, чем при клапанном АС, и отмечается усиление 2-го тона, связанного с закрытием аортального клапана.

### Течение

Течение АС характеризуется наличием длительного латентного периода. Это обусловлено значительными миокардиальными резервами левого желудочка. Возраст дебюта клинических проявлений АС при двустворчатом аортальном клапане и ревматическом генезе порока — 40–50 лет, тогда как при дегенеративном пороке — после 60 лет.

### Прогноз. Исходы

Прогноз у пациентов с умеренным дегенеративным аортальным стенозом и выраженным кальцинозом, как правило, менее благоприятен. Поэтому эта категория больных должна обследоваться как минимум ежегодно. Более молодые пациенты с лёгким аортальным стенозом и невыраженной кальцификацией могут обследоваться каждые 2–3 года. Больной с бессимптомным тяжёлым аортальным стенозом нуждается в обследовании не реже 1 раза в 6 месяцев на предмет более раннего выявления клинической симптоматики. Критерии неблагоприятного прогноза: пожилой возраст пациента, традиционные факторы риска атеросклероза с учётом иммуновоспалительной природы дегенеративного поражения аортального клапана, выраженная степень кальциноза клапана, быстрые темпы прогрессирования аортального стеноза (прирост Vmax > 0,3 м/сек/год) и снижение фракции выброса левого желудочка.

### Лечение

Специфическая терапия АС отсутствует. У бессимптомных пациентов медикаментозная терапия направлена только на коррекцию сопуствующих заболеваний и факторов риска. Для лечения пациентов с декомпенсацией аортального стеноза и противопоказаниями к хирургическому вмешательству рекомендуется применение дигоксина, петлевых диуретиков, антагонистов альдостерона или минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Если стенокардия является основным симптомом, то показано осторожное назначение бета-адреноблокаторов. В случае сопутствующей гипотензии вышеперечисленные препараты рекомендовано титровать. При развитии фибрилляции предсердий важно сохранение синусового ритма. Для предотвращения кардиоэмболического инсульта у пациентов с АС и фибрилляцией предсердий предпочтение следует отдавать прямым оральным антикоагулянтам, а не антагонистам витамина К.

Симптомные пациенты с тяжёлым аортальным стенозом нуждаются в хирургическом лечении. Единственным исключением могут быть пациенты, у которых хирургическое вмешательство не приведет к улучшению качества жизни или не повлияет на выживаемость более 1 года. Протезирование аортального клапана может быть выполнено механическим или биологическим протезом. При выборе типа протеза следует учитывать все факторы риска. Биологические протезы рекомендуются пациентам любого возраста, когда антикоагулянтная терапия противопоказана или не может адекватно контролироваться, а также при повторных операциях по поводу тромбоза механического протеза. Протезирование механическим протезом необходимо обсуждать с учётом продолжительности жизни пациента и риска повторной операции. Абсолютные показания для имплантации механического протеза — у пациентов, которые уже получают варфарин по поводу протеза другого клапана.

Наряду с операцией на открытом сердце, существует метод транскатетерной имплантации аортального клапана. Для отбора больных на транскатетерную имплантацию следует выполнить МСКТ аортографию, которая позволяет оценить анатомию аортального клапана, размер и форму фиброзного кольца и возможность сосудистого доступа. Отбор больных на операцию на открытом сердце или транскатетерное вмешательство осуществляется мультидисциплинарной командой.

В качестве альтернативы у гемодинамически нестабильных и коморбидных пациентов с тяжёлым аортальным стенозом как паллиативный метод может применяться баллонная ангиопластика. Напротив, у детей и подростков выполнение данной процедуры обеспечивает на 70 % свободу от протезирования аортального клапана в течение 8 лет.

## 1.8.2. Аортальная недостаточность

### Определение

> **Аортальная недостаточность (АН) — порок аортального клапана, возникающий вследствие нарушения смыкания или разрушения створок клапана, приводящий к нарушению его запирательной функции и формированию обратного потока крови во время диастолы в левый желудочек.**

### Этиология и распространённость

На долю АН в структуре приобретенных пороков приходится 5,3 %. Среди причин развития АН выделяют ***патологию аортального клапана*** (врождённая аномалия — двустворчатый или четырехстворчатый аортальный клапан, инфекционный эндокардит, хроническая ревматическая болезнь сердца, травма, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, миксоматозная дегенерация створок) и ***патологию аорты*** вследствие формирования

аневризмы аорты или её диссекции (АГ и атеросклероз аорты; моногенные заболевания соединительной ткани — синдром Марфана, Элерса — Данлоса; анкилозирующий спондилоартрит; синдром Рейтера; сифилитический аортит; гигантоклеточный артериит).

## Патогенез

При остро возникшей АН на фоне недилатированного левого желудочка возникает внезапное повышение конечного диастолического давления, давления в левом предсердии, снижение сердечного выброса, нарушение перфузии миокарда и отёк лёгких. При хронической АН за счёт постепенного увеличения левого желудочка и силы сердечных сокращений в соответствии с законом Франка — Старлинга регургитантный объём компенсируется, поэтому длительно сохраняется нормальный сердечный выброс. Компенсация перегрузки объёмом и давлением за счёт развития эксцентрической гипертрофии левого желудочка объясняет длительное бессимптомное течение заболевания у пациентов с гемодинамически значимой хронической аортальной недостаточностью. Появление симптомов (прогрессирующей одышки, ортопноэ, приступов сердечной астмы) часто ассоциировано с развитием систолической дисфункции левого желудочка. Последняя в случаях тоногенной дилатации потенциально обратима, но если она связана со структурным повреждением миокарда, то систолическая дисфункция миокарда может сохраняться и после коррекции порока.

## Классификация

В зависимости от степени тяжести выделяют лёгкую, умеренную и тяжёлую АН. В зависимости от этиологии выделяют неревматическую и ревматическую АН.

## Клиническая картина

При острой АН возникает тахикардия, одышка и острая левожелудочковая недостаточность (отёк лёгких). При острой аортальной недостаточности аускультативные феномены отсутствуют вследствие резкого снижения сердечного выброса. Для медленно развивающейся АН характерен длительный бессимптомный период. В последующем появляется стенокардия, симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН): одышка при физической нагрузке, а затем и в покое. При аускультации выслушивается голодиастолический (в течение всей диастолы) шум, который лучше выслушивается в положении сидя или при наклоне пациента вперёд, с задержкой дыхания на высоте выдоха. Если порок вызван первичным поражением клапана, шум лучше выслушивается у левого края грудины в третьем-четвёртом межреберье. Если АН ассоциирована с патологией аорты, то максимум шума будет справа от грудины. При тяжёлой АН может выслуживаться диастолический низкочастотный шум Остина — Флинта на верхушке сердца, вызванный потоком крови, направленным в переднюю створку митрального клапана, и имитирующий митральный стеноз. Основной клинический признак хронической АН — увеличение пульсового давления. При тяжёлой АН выявляются классические периферические симптомы аортальной недостаточности: выраженная пульсация сонных артерий («пляска каротид»), пульсация Корригана («pulsus celer et altus» — быстрое нарастание и быстрое падение амплитуды артериального пульса, определяется пальпацией лучевой артерии и усиливается при подъёме руки), симптом Дюрозье (систолодиастолический шум над бедренной артерией при её компрессии), симптом Квинке (усиленная пульсация капилляров ногтевого ложа), пульсация зрачков, синхронная с пульсом, симптом Траубе (двойной тон, выслушиваемый над бедренной артерией при её лёгкой компрессии). Верхушечный толчок расширен и смещен влево вследствие дилатации левого желудочка. II тон на аорте в случае аневризмы её корня может быть более громким. При декомпенсации порока пульсовое давление уменьшается и на верхушке может возникнуть III тон.

## Инструментальная диагностика

На ***ЭКГ*** у пациентов с хронической аортальной недостаточностью регистрируется отклонение электрической оси сердца влево и появление признаков диастолической перегрузки левого желудочка объёмом в виде зубцов Q в I отведении, AVL, V3–V6, увеличения амплитуды комплекса QRS, инвертированных зубцов Т и депрессии сегмента ST вследствие формирования эксцентрической гипертрофии левого желудочка.

На ***рентгенограмме*** наблюдается расширение тени сердца вниз и влево. Увеличение размеров левого предсердия указывает на декомпенсацию порока с развитием относительной митральной недостаточности или на сопутствующее поражение митрального клапана. Аневризматическое расширение аорты может указывать на патологию аорты как причину развития порока.

***Эхокардиографическое исследование*** позволяет оценить степень тяжести острой или хронической АН, установить её причину, выраженность гипертрофии левого желудочка, оценить параметры центральной гемодинамики. ЭхоКГ необходима для динамического наблюдения и определения темпов прогрессирования АН у бессимптомных пациентов. Для оценки степени тяжести АН используют следующие эхокардиографические показатели: ширину потока регургитации (vena contracta) и его распространение в левый желудочек в режиме цветной допплерографии, время полуспада потока регургитации и диастолического обратного тока в нисходящей аорте с помощью непрерывноволнового допплера, эффективную площадь регургитантного отверстия (ERO) и регургитантный объём. Критерии тяжёлой АН — струя регургитации достигает ½ левого желудочка или его верхушки (III–IV степень), vena contracta > 6 мм, ERO > 0,3 см$^2$, регургитантный объём — более 60 мл или фракция регургитации, превышающая 50 %.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Врождённый порок сердца, четырехстворчатый аортальный клапан, тяжёлая аортальная недостаточность Осложнения: ХСНсФВ 1 стадия, IIФК.*
2. *Наследственные нарушения соединительной ткани, синдром Марфана. Аневризма восходящего отдела аорты (d = 52 мм), умеренная аортальная недостаточность. Осложнения: Предстадия СН.*
3. *Стафилококковый инфекционный эндокардит с поражением аортального клапана. Умеренная аортальная недостаточность Осложнения: ХСНунФВ 1 стадия, IIIФК. Двухсторонняя деструктивная пневмония. ДН II ст.*

## Прогноз и течение заболевания. Исходы

При среднетяжёлой или тяжёлой хронической АН около 75 % больных живут более 5 лет без симптомов заболевания. При развитии систолической дисфункции левого желудочка вероятность возникновения симптомов составляет более 25 % в год. Поэтому при нетяжёлой АН и сохранённой фракции выброса эхокардиографический контроль должен проводиться 1 раз в 2–3 года. Бессимптомные пациенты с выраженной АН и нормальной функцией левого желудочка должны проходить обследование не реже 1 раза в год. В случае отрицательной динамики исследуемых параметров эхокардиографический контроль должен осуществляться 1 раз в 6 месяцев. Аналогичная тактика применяется при тяжёлой АН с дилатацией левого желудочка (конечный диастолический размер более 60 мм) и сохранённой фракцией выброса. При выявлении расширения корня и (или) восходящего отдела аорты > 40 мм у пациентов с АН и критериальными признаками моногенных заболеваний соединительной ткани, врождёнными аномалиями аортального клапана, коарктацией аорты, дефектом межжелудочковой перегородки рекомендуется выполнение МСКТ аортографии с ЭКГ синхронизацией.

## Лечение

Лечение пациентов с АН направлено на профилактику внезапной смерти и сердечной недостаточности, а также на облегчение симптомов заболевания и улучшение качества жизни.

***Медикаментозная терапия*** показана симптомным пациентам или пациентам с дисфункцией левого желудочка в рамках подготовки к операции. С этой целью могут применяться вазодилататоры различных классов (блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), действие которых направлено на снижение систолического АД и уменьшение объёма регургитации. Однако возможность использования этих классов лекарственных препаратов с целью снижения темпов прогрессирования АН и отдаления сроков оперативного лечения порока не доказана. У пациентов с синдромом Марфана для снижения темпов расширения аорты могут применяться бета-адреноблокаторы. При непереносимости бета-адреноблокаторов в качестве препаратов второй линии могут использоваться блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

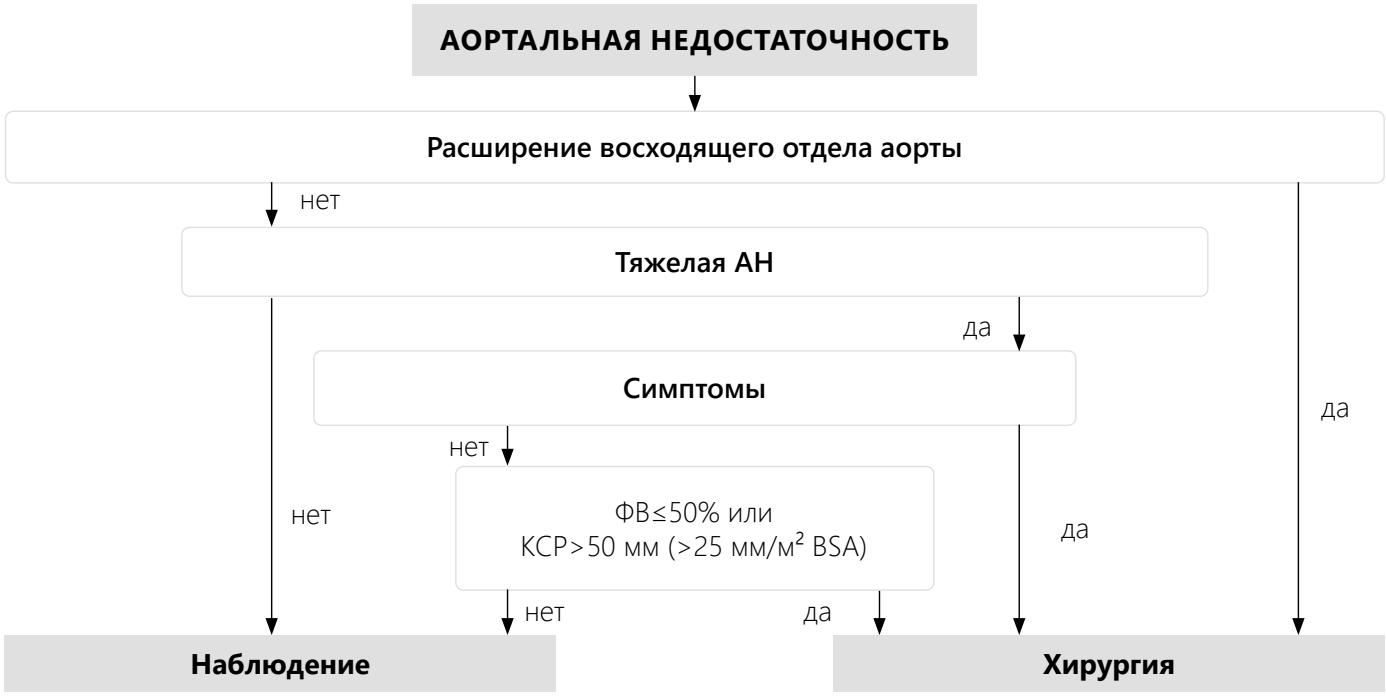



*Рисунок 1.8.2-1. Алгоритм выбора хирургического лечения при аортальной недостаточности*

***Хирургическая коррекция*** АН рекомендуется симптомным пациентам вне зависимости от функции левого желудочка, а также бессимптомным пациентам с расширением левого желудочка (конечный систолический размер левого желудочка > 50 мм либо индекс конечного систолического размера левого желудочка > 25 мм/м² у пациентов небольшого роста и веса) или с фракцией выброса ЛЖ ≤ 50 %. Хирургическая коррекция рекомендована симптомным и бессимптомным пациентам с тяжёлой АН, имеющим показания к коронарному шунтированию и (или) другим операциям на открытом сердце. Возможно рассмотреть хирургическую коррекцию АН у бессимптомных пациентов с тяжёлой АН, имеющих низкий риск хирургического вмешательства, расширение левого желудочка (индекс конечного систолического размера левого желудочка > 20 мм/м², в особенности у пациентов небольшого роста и веса) и (или) с фракцией выброса левого желудочка ≤ 55 % (рис. 1.8.2–1).

## 1.8.3. Митральная недостаточность

### Определение

**Митральная недостаточность (МН) — порок митрального клапана, характеризующийся нарушением смыкания створок митрального клапана в систолу с формированием обратного тока крови из левого желудочка в левое предсердие.**

### Этиология и распространённость

Митральная недостаточность — второй по распространённости клапанный порок. Его доля в структуре приобретенных пороков сердца составляет 21,3 %. По этиологии выделяют ***первичную митральную недостаточность***, связанную с органическим поражением митрального клапана. Наиболее частой причиной органической митральной недостаточности является пролапс митрального клапана. Наряду с миксоматозной дегенерацией, причиной развития митральной недостаточности может быть хроническая ревматическая болезнь сердца, инфекционный эндокардит, отрыв хорды или разрыв папиллярной мышцы при инфаркте миокарда, дегенеративные изменения клапана в виде кальциноза створок и (или) фиброзного кольца митрального клапана. ***Вторичная митральная недостаточность*** появляется при глобальном или региональном ремоделировании левого желудочка (дилатации) у пациентов с ИБС и кардиомиопатиями.

### Морфология и патогенез

МН связана с нарушением коаптации створок митрального клапана и формированием обратного тока крови в систолу из левого желудочка в левое предсердие. Порок формируется вследствие нарушения одного или нескольких компонентов, определяющих функционирование митрального клапана: дилатации фиброзного кольца; органического поражения створок митрального клапана; удлинения или укорочения хордального аппарата; дисфункции, разрыва или дистопии папиллярных мышц; а также глобальных или региональных нарушений сократительной способности миокарда левого желудочка. Острая МН, возникающая в результате разрыва папиллярной мышцы, отрыва хорд или перфорации створок клапана, вызывает драматическое повышение давления в левом предсердии, ретроградно передаваемое на сосуды малого круга кровообращения и приводящее к развитию отёка лёгких. Резкое снижение эффективного ударного объёма приводит к тахикардии, направленной на поддержание сердечного выброса. При хронической МН левый желудочек испытывает перегрузку объёмом, что приводит к увеличению соотношения радиуса и толщины левого желудочка, а также к уменьшению соотношения массы миокарда к его объёму. Прогрессирование МН сопровождается развитием эксцентрической гипертрофии левого желудочка и увеличением левого предсердия. Поддержание нормального ударного объёма долгое время достигается за счёт увеличения конечного диастолического объёма левого желудочка и его контрактильности. Нарушение сократительной способности левого желудочка приводит к манифестации клинических проявлений митральной недостаточности, таких как одышка, сердечная астма, отёк лёгких, нарушения ритма (фибрилляция/ трепетание предсердий), лёгочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность.

### Классификация

В зависимости от степени тяжести выделяют лёгкую, умеренную и тяжёлую МН. В зависимости от этиологии выделяют митральную (клапанную) недостаточность, пролапс митрального клапана и другие варианты неревматического поражения митрального клапана, а также ревматическую митральную недостаточность.

### Клиническая картина

Острая МН проявляется внезапно возникшей одышкой, тахикардией, отёком лёгких. При тяжёлой хронической МН и снижении сократительной функции левого желудочка нередко появляются фибрилляция/трепетание предсердий, сердечная недостаточность (одышка), а в последующем может появиться правожелудочковая недостаточность (отёки, гепатомегалия, асцит). При физикальном обследовании у пациента с хронической МН выявляется смещенный влево верхушечный толчок. При аускультации выявляется пансистолический шум в области верхушки левого желудочка, проводящийся в подмышечную область. Для пролапса митрального клапана характерен мезосистолический шум и (или)

систолический щелчок в середине или в поздней фазе систолы, вызванный натяжением хорд и трепетанием створок митрального клапана. При тяжёлой МН возникновение III тона и короткого диастолического шума отражает быстрое наполнение левого желудочка. При развитии лёгочной гипертензии громкость лёгочного компонента II тона увеличивается.

## Инструментальная диагностика

На ***ЭКГ*** пациентов с МН выявляются признаки гипертрофии левого желудочка и увеличения левого предсердия. Часто регистрируется фибрилляция предсердий. Рубцовые изменения на ЭКГ могут указывать на вторичный ишемический генез МН. Возможна блокада левой ножки пучка Гиса.

На ***рентгенограмме*** определяется увеличение левого предсердия и левого желудочка. Прогрессирование МН сопровождается появлением венозного застоя и, в конечном итоге, отёка лёгких.

***Эхокардиография*** позволяет уточнить этиологию и механизм развития недостаточности клапана, количественно оценить тяжесть порока и определить перспективы пластики митрального клапана. Пролапс митрального клапана диагностируется при максимальном систолическом смещении створок > 2 мм за линию кольца митрального клапана при исследовании сердца в парастернальной позиции. Толщина створок, превышающая 5 мм, указывает на миксоматозную их дегенерацию и характерна для классического пролапса митрального клапана (болезнь Барлоу). ЭхоКГ позволяет диагносцировать отрыв хорды и разрыв папиллярной мышцы. Для определения степени тяжести МН используют определение ширины наиболее узкой части потока (vena contracta), объёма и эффективной площади отверстия регургитации с помощью метод конвергенции потока (PISA). Ширина vena contracta более 7 мм соответствует тяжёлой МН, объём регургитации > 60 мл и эффективная площадь отверстия регургитации (ERO) > 0,4 см² указывает на тяжёлую первичную МН. При ишемической МН соответствующими пороговыми величинами считают объём регургитации > 30 мл и ERO > 0,2 см². Снижение фракции выброса < 60 % и увеличение конечного систолического размера > 40 мм свидетельствует о систолической дисфункции левого желудочка.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Классический пролапс митрального клапана. Умеренная митральная недостаточность. Предстадия СН.*
2. *Кальциноз митрального клапана. Тяжёлая митральная недостаточность. Осложнения: фибрилляция предсердий постоянная форма. ХСНунФВ 1 стадия, IIIФК. Лёгочная гипертензия IIIФК (ВОЗ).*
3. *Дилатационная кардиомиопатия. Аннулоэктазия. Умеренная митральная недостаточность. Осложнения: полная блокада левой ножки пучка Гиса. Желудочковая экстрасистолия, 5 класс по Ryan, неустойчивая мономорфная желудочковая тахикардия. ХСНнФВ 1 стадия, IIIФК.*

## Прогноз и течение заболевания. Исходы

Прогноз при МН зависит от длительности её существования, степени тяжести и причины возникновения. Ишемическая МН имеет менее благоприятный прогноз. При нарастании степени тяжести МН приблизительно у 10 % пациентов в год развиваются клинические симптомы. Прогноз пациента с вторичной МН зависит от степени снижения глобальной сократительной способности левого желудочка. Пролапс митрального клапана может варьировать от лёгкой МН с нормальной продолжительностью жизни до тяжёлой с выраженными клиническими симптомами и увеличением риска летального исхода. Наиболее частым предиктором сердечно-сосудистой смертности является умеренная и тяжёлая МН. Бессимптомные пациенты с пролапсом или ревматическим поражением митрального клапана без гемодинамически значимой митральной регургитации могут проходить обследование каждые 3–5 лет. Пациенты, имеющие умеренную митральную недостаточность (vena contracta 3–7 мм), должны обследоваться не реже одного раза в год. Бессимптомные пациенты с тяжёлой митральной недостаточностью без нарушения сократительной способности миокарда должны проходить обследование 1 раз в 6 месяцев. Появление симптомов или признаков систолической дисфункции миокарда является основанием для направления пациента на кардиохирургическое лечение.

## Лечение

***При острой митральной недостаточности*** назначение петлевых диуретиков и нитратов позволяет добиться снижения давления наполнения. В случае развития системной гипотензии показано назначение вазопрессоров или использование механической поддержки кровообращения. Применение вазодилататоров при хронической первичной МН у бессимптомных пациентов не предупреждает и не замедляет развитие дисфункции левого желудочка. ***При вторичной митральной недостаточности*** рекомендована стандартная терапия сердечной недостаточности, в том числе с применением вспомогательных устройств (ресинхронизирующая терапия). Пациенты с фибрилляцией предсердий должны получать лечение, направленное на контроль частоты сердечных сокращений. Для профилактики инсульта прямые оральные антикоагулянты предпочтительнее антагонистов витамина К.

***Хирургическое лечение*** МН: протезирование или пластика митрального клапана в условиях искусственного кровообращения. По сравнению с заменой клапана реконструктивные операции сопряжены с более низкой периоперационной летальностью, меньшей частотой осложнений в отдаленном периоде, что связано как с сохранением клапанно-подклапанного комплекса, обеспечивающего процесс обратного ремоделирования, так и с отсутствием постоянной антикоагулянтной терапии, необходимой при имплантации протеза. При выборе имплантируемого протеза следует

руководствоваться принципами безопасности и учитывать риск повторных операций. Механический протез показан всем пациентам моложе 65 лет при имплантации в митральную позицию при отсутствии противопоказаний к оральным антикоагулянтам. Имплантацию механического протеза рекомендуется выполнять пациентам с риском ускоренной структурной деградации клапана.

У пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий при коррекции митрального порока выполняют симультантные операции, направленные на восстановление синусого ритма. Для пациентов высокого риска с вторичной митральной недостаточностью разработан новый метод малоинвазивного транскатетерного вмешательства по технологии «край-в-край» с использованием устройства MitraClip.

## 1.8.4. Митральный стеноз

### Определение

**Митральный стеноз (МС) — порок митрального клапана, характеризующийся обструкцией пути притока левого желудочка на уровне митрального клапана в результате структурных изменений клапанно-подклапанного комплекса, препятствующих открытию митрального клапана во время диастолического наполнения левого желудочка.**

### Этиология и распространённость

Хроническая ревматическая болезнь сердца — основная причина развития митрального стеноза. За последние десятилетия доля больных с МС существенно уменьшилась (4,5 %), что отражает современные тенденции, связанные со снижением распространённости ревматической лихорадки. Наряду с ревматической этиологией, развитие МС может быть связано с кальцинозом митрального клапана и (или) его кольца. Суживать левое атриовентрикулярное отверстие может тромб или миксома левого предсердия, а также крупная вегетация на митральном клапане.

### Патогенез

Нормальная площадь митрального клапана составляет 4–6 см². МС считают гемодинамически значимым, если площадь открытия митрального клапана менее 1,5 см² или менее 1 см²/м² площади поверхности тела у крупных пациентов. Обструкция клапана приводит к увеличению давления в левом предсердии, повышению венозного давления в малом круге кровообращения и снижению сердечного выброса. Постепенно в ответ на венозное полнокровие малого круга кровообращения развивается вазоконстрикция, а в дальнейшем и ремоделирование артерий и артериол лёгких, что приводит к развитию комбинированной пре- и посткапиллярной лёгочной гипертензии. Систолическая нагрузка на правый желудочек сопровождается сначала гипертрофией, а затем и быстрым развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. Фибрилляция предсердий приводит к еще большему снижению сердечного выброса и развитию сердечной недостаточности. МС характеризуется высоким риском тромбоэмболических осложнений вследствие увеличения левого предсердия, фибрилляции предсердий, застоя крови и повышения концентрации протромботических факторов.

### Клинические проявления

Среди клинических проявлений МС следует отметить сердцебиение, одышку как проявление венозного застоя и лёгочной гипертензии, перебои в работе сердца (экстрасистолия и фибрилляция предсердий), инфекции малого круга кровообращения. Позже появляется отёчный синдром как проявление правожелудочковой сердечной недостаточности. При аускультации выслушивается громкий, хлопающий первый тон. После II тона следует щелчок открытия митрального клапана. За щелчком открытия митрального клапана следует протодиастолический шум, который усиливается при пробе Вальсальвы. У пациентов с синусовым ритмом может выслушиваться пресистолический шум. Интенсивность шума зависит от величины трансмитрального градиента. Развитие лёгочной гипертензии приводит к акценту II тона, а ассоциированная с ней дилатация правого желудочка приводит к появлению шума трикуспидальной недостаточности, локализованного в области мечевидного отростка. При аускультации лёгких могут выслушиваться влажные хрипы, связанные с застоем в лёгких.

### Инструментальная диагностика

На ***ЭКГ*** у пациентов с синусовым ритмом регистрируются признаки увеличения левого предсердия с отрицательным отклонением зубца в отведении V1, увеличением продолжительности зубца P > 0,12 с и широким зазубренным зубцом P в отведении II (P-mitrale). Отклонение оси QRS вправо и высокоамплитудные зубцы R в V1, указывающие на гипертрофию правого желудочка. Часто регистрируется фибрилляция предсердий.

На ***рентгенограмме***: признаки увеличения левого предсердия, расширения лёгочной артерии и венозного застоя.

***Эхокардиография*** позволяет оценить степень тяжести МС, подвижность и утолщение клапана, утолщение подклапанных структур, а также выраженность клапанной кальцификации, что имеет принципиальное значение при выборе тактики лечения. Тяжёлый МС характеризуется площадью митрального отверстия ≤ 1,5 см² и временем полуспада пикового градиента на митральном клапане ≥ 150 мс. Также можно оценить давление в лёгочной артерии и структурные изменения

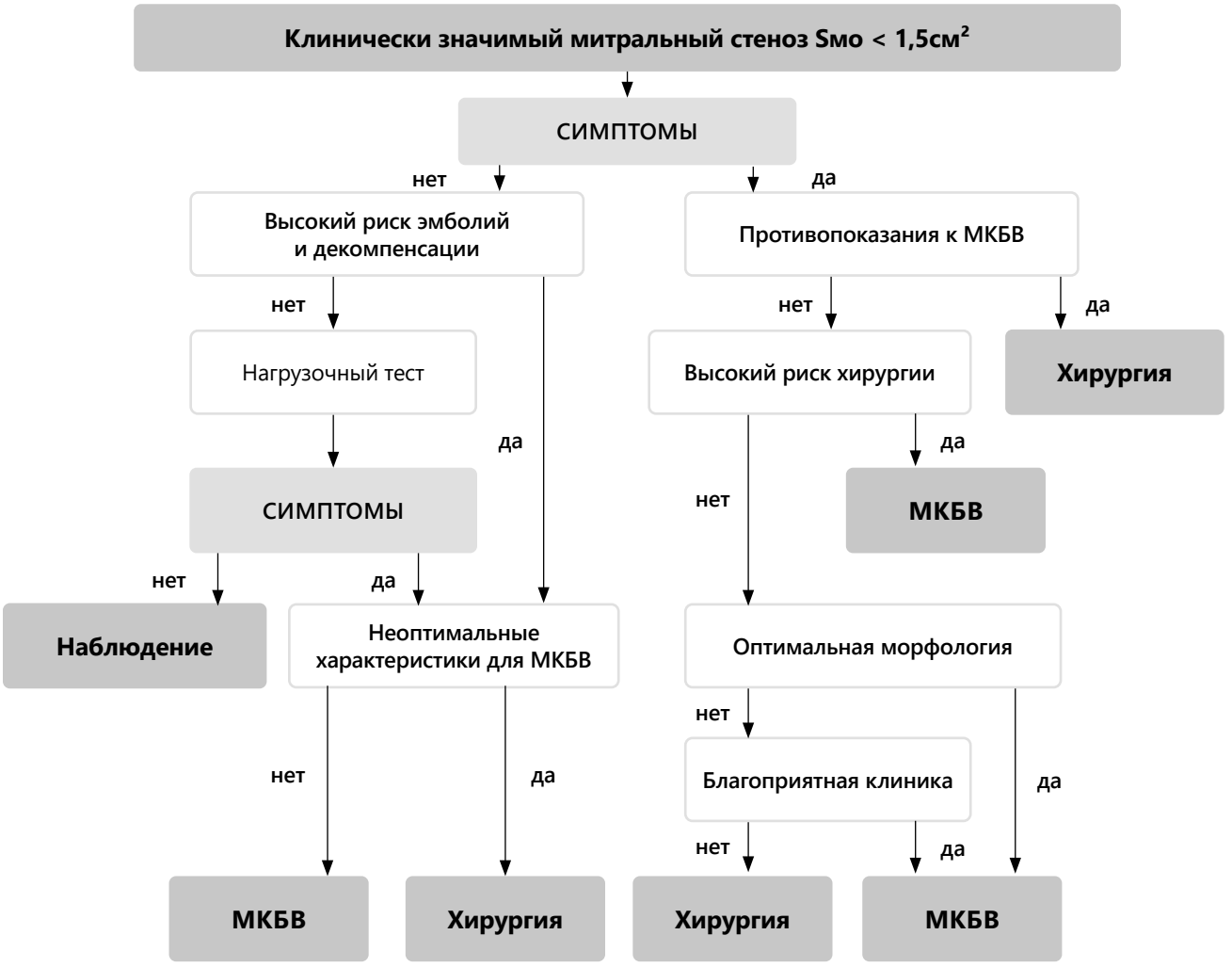
камер сердца. Для исключения тромбов в левом предсердии перед митральной вальвулопластикой, а также для уточнения анатомических особенностей митрально-подклапанного комплекса выполняется чреспищеводная эхокардиография.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Хроническая ревматическая болезнь сердца. Тяжёлый митральный стеноз. Осложнения: фибрилляция предсердий, постоянная форма. ХСНсФВ 1 стадия, IIIФК. Лёгочная гипертензия IIIФК (ВОЗ).*
2. *Кальциноз фиброзного кольца митрального клапана с переходом на стенку левого предсердия. Умеренный митральный стеноз, тяжёлая митральная недостаточность. Осложнения: фибрилляция предсердий, постоянная форма. ХСНунФВ 2 стадия, IIIФК. Лёгочная гипертензия IIIФК (ВОЗ). Тромб в полости левого предсердия.*

## Прогноз и течение. Исходы

При ревматических пороках латентный период может длиться 20–40 лет. 10-летняя выживаемость пациентов с МС без адекватной терапии составляет 50–60 % в зависимости от выраженности симптомов. У бессимптомных или малосимптомных пациентов выживаемость в течение 10 лет превышает 80 %, без прогрессирования симптомов — 60 %. При появлении клинически значимых симптомов 10-летняя выживаемость составляет 0–15 %. При развитии тяжёлой лёгочной гипертензии выживаемость не превышает 3-х лет. Бессимптомные пациенты с клинически значимым МС должны проходить обследование ежегодно. Пациентам с умеренным МС рекомендовано проходить эхокардиографию 1 раз в 2–3 года.




*Примечание: МКБВ — митральная катетерная баллонная вальвулопластика*

*Рисунок 1.8.4-1. Алгоритм выбора интервенционных вмешательств при митральном стенозе*

### Лечение

Для контроля частоты сердечного ритма у пациентов с митральным стенозом и фибрилляцией предсердий могут назначаться бета-адреноблокаторы и дигоксин. Электрическая кардиоверсия и катетерная изоляция лёгочных вен не показаны пациентам с гемодинамически значимым митральным стенозом из-за сомнительной эффективности без хирургического вмешательства. Петлевые диуретики, бета-адреноблокаторы, дигоксин, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и ивабрадин (при синусовом ритме) могут улучшать клинические проявления сердечной недостаточности. Пациенты с митральным стенозом в качестве антикоагулянтной терапии должны получать антагонисты витамина К с целевым международным нормализованным отношением (МНО) 2,0–3,0. Пациенты с митральным стенозом и фибрилляцией предсердий не должны получать прямые оральные антикоагулянты.

***Интервенционные методы лечения*** митрального стеноза: митральная баллонная вальвулопластика, открытая митральная комиссуротомия и протезирование митрального клапана. Митральная вальвулопластика противопоказана при наличии тромба в левом предсердии и митральной недостаточности больше первой степени. Открытая комиссуротомия при высокой зависимости от морфологии митрального клапана имеет очевидные преимущества, связанные с сохранением нативного клапана в отличии от его протезирования. Алгоритм выбора интервенционных вмешательств при митральном стенозе представлен на рис. 1.8.4–1.

## 1.8.5. Антитромботическая терапия

Механические протезы клапанов сердца требуют пожизненного применения антагонистов витамина К под контролем МНО. Принципы назначения антагонистов К при наличии протезов в аортальной и митральной позициях представлены в табл. 1.8.5–1.

При рецидивирующих тромбоэмболических осложнениях, несмотря на адекватную антикоагуляцию, рекомендовано добавление ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг/сутки. В связи с частыми эпизодами фибрилляции предсердий и тромбоэмболическими осложнениями в раннем послеоперационном периоде после пластики митрального клапана оправдана антикоагулянтная терапия в течение 3 месяцев. Пациенты после митрального биопротезирования должны получать терапию варфарином в течение 3 месяцев. Целевое МНО — 2,0–3,0. Пациентам без факторов риска после биопротезирования аортального клапана рекомендовано назначение ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг/сутки или антагонистов витамина К в течение 3 месяцев. После транскатетерного протезирования аортального клапана пациентам, которые не нуждаются в оральных антикоагулянтах, показана пожизненная терапия ацетилсалициловой кислотой. При наличии показаний к оральным антикоагулянтам — продолжить рекомендованную терапию.

**Таблица 1.8.5-1**

**Рекомендации по антикоагулянтной терапии для механических протезов**

| **Протез в митральной позиции** | | |
|---|---|---|
| Механический митральный клапан | Механический митральный клапан + факторы риска | Механический клапан с высоким риском тромбоза |
| МНО 3,0 – низкий риск для клапанов Medtronic, StJude, Carbomedics ESC 2,5 | МНО:<br>низкий риск – 3,0;<br>средний риск – 3,5;<br>высокий риск – 4,0 | МНО 4,0 |
| **Протез в аортальной позиции** | | |
| Механический аортальный клапан | Механический аортальный клапан + факторы риска | |
| МНО 2,0–3,0 – низкий риск для клапанов Medtronic, StJude, Carbomedics | МНО 2,5–3,5 | |

# 1.9. Врождённые пороки сердца у взрослых

## 1.9.1. Дефект межпредсердной перегородки

### Определение

**Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) — врождённый порок сердца, характеризующийся наличием отверстия в межпредсердной перегородке, приводящего к шунтированию крови слева направо и перегрузке объёмов правого предсердия и правого желудочка.**

### Этиология и распространённость

ДМПП — наиболее часто выявляемый врождённый порок сердца у взрослых. Заболеваемость оценивается в среднем 56–100 случаев на 100 тыс. живорождённых. Соотношение женщин и мужчин для вторичного ДМПП составляет 2:1, для дефекта венозного синуса 1:1. Около 80 % пациентов имеют вторичный ДМПП, 15 % — первичные ДМПП и 5 % — дефекты венозного синуса. Изолированные дефекты коронарного синуса встречаются крайне редко (< 1 %). Большинство ДМПП носят спорадический характер, поэтому причина их развития часто не поддается идентификации, однако встречаются и семейные формы вторичного ДМПП.

### Морфология и патогенез

Во время эмбриогенеза единое предсердие претерпевает сложный процесс разделения (рис. 1.9.1–1). На четвёртой неделе эмбриогенеза первичная перегородка растет книзу по направлению к атриовентрикулярной эндокардиальной подушке. В нижней части первичной перегородки образуется отверстие ostium primum, которое в случае нарушения процессов эмбриогенеза может стать причиной развития первичного дефекта межпредсердной перегородки. До полного закрытия ostium primum на пятой и шестой неделе эмбриогенеза в верхней части первичной перегородки происходит резорбция ткани, что приводит к образованию ostium secundum. В антенательном периоде ток крови из нижней полой вены отклоняется в сторону овального окна евстахиевым клапаном и направляется из правого предсердия в левое через овальное отверстие. Овальное окно в норме закрывается после рождения в результате слияния первичной и вторичной перегородок. Однако в 25–30 % случаев оно может сохраняться у взрослых.

Различают два варианта дефекта: первичный и вторичный. ***Вторичный ДМПП*** встречается в 80 % случаев и расположен в центральной части межпредсердной перегородки в области овальной ямки возникает в результате дефицита ткани клапана, обусловленной чрезмерной резорбцией первичной перегородки или вследствие дефектов развития вторичной перегородки. ***Первичный ДМПП*** формируется при нарушении процессов эмбриогенеза в нижней части межпредсердной перегородки над створчатыми клапанами и атриовентрикулярным узлом, поэтому он часто сочетается с расщеплениями створчатых клапанов и с атриовентрикулярными блокадами.

Гемодинамические изменения при ДМПП обусловлены сбросом крови (шунтом) слева направо с объёмной перегрузкой правого желудочка, зависящей от размеров дефекта и гиперфункции правого желудочка.

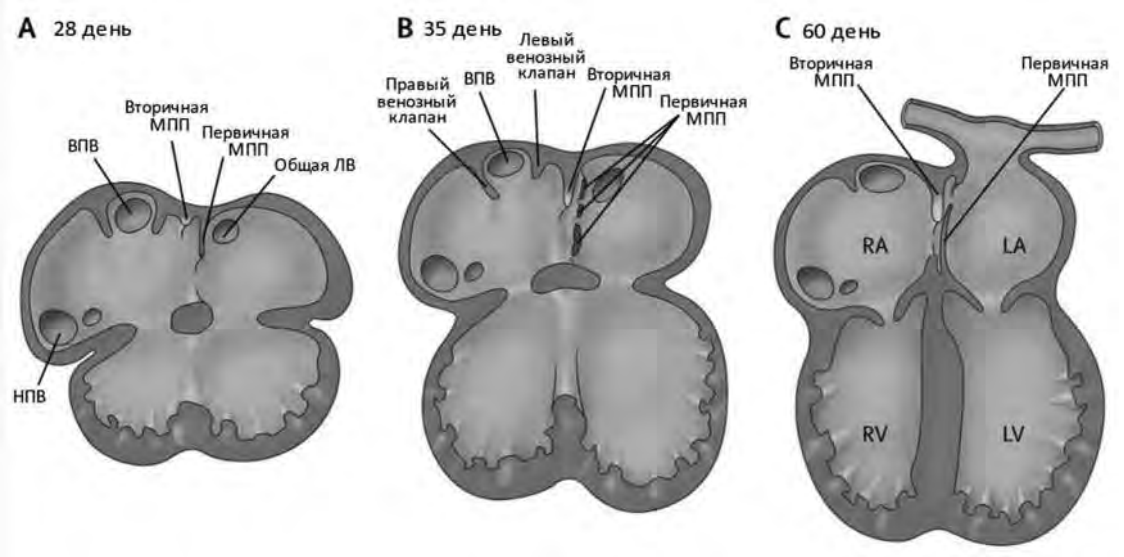



*Рисунок 1.9.1-1. Эмбриогенез межпредсердной перегородки*

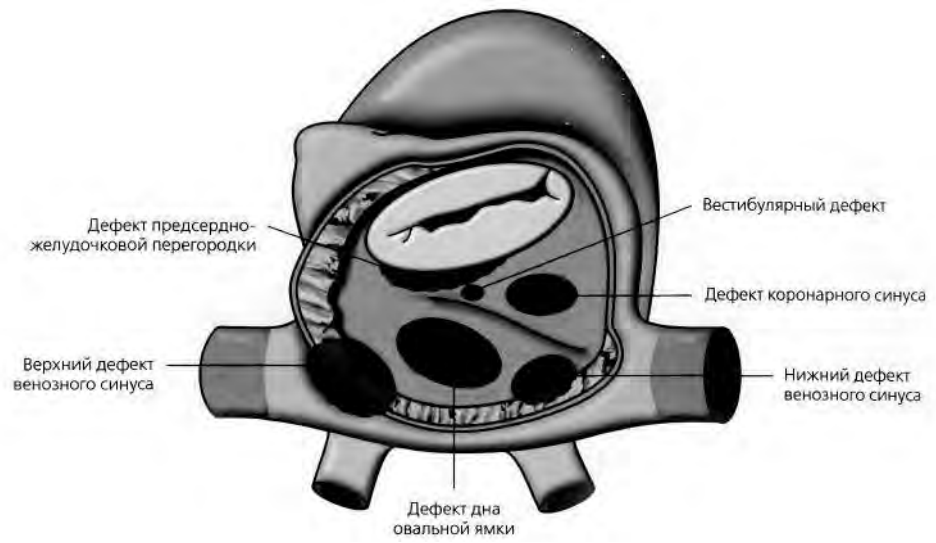



*Рисунок 1.9.1-2. Варианты дефектов межпредсердной перегородки.*

## Классификация (рис. 1.9.1–2)

- вторичный ДМПП;
- первичный ДМПП;
- дефект верхнего венозного синуса;
- дефект нижнего венозного синуса;
- дефект коронарного синуса.

Выделяют небольшие ДМПП (< 1,0 см) и крупные (≥ 2 см).

## Клиническая картина

Большинство пациентов остаются бессимптомными длительное время. Даже те, кто имеют большой сброс крови слева направо, могут не иметь явных симптомов до совершеннолетия. Нередко ДМПП является случайной находкой при профилактическом обследовании пациента. Большинство взрослых пациентов с крупным ДМПП могут иметь повышенную утомляемость, низкую толерантность к физическим нагрузкам, одышку, учащенное сердцебиение, обмороки, периферические отёки и цианоз. Наиболее часто встречаются предсердные нарушения ритма: фибрилляция или трепетание предсердий, частота которых увеличивается с возрастом. Помимо суправентрикулярных тахиаритмий, у пациентов с ДМПП могут встречаться атриовентрикулярные блокады. У взрослых на фоне длительной гиперволемии малого круга кровообращения происходит ремоделирование артерий и артериол, что приводит к развитию лёгочной гипертензии (ЛГ), которая становится причиной изменения направления шунтирования крови. У них возникает сброс крови справа налево — развивается синдром Эйзенменгера.

Аускультативным признаком ДМПП является широкое фиксированное расщепление II тона. При развитии ЛГ может повышаться интенсивность лёгочного компонента II тона. Мягкий систолический шум изгнания за счёт ускорения кровотока в лёгочной артерии обычно выслушивается во втором межреберье слева от грудины. При развитии дисфункции правого желудочка у основания мечевидного отростка может выслушиваться систолический шум трикуспидальной недостаточности.

## Инструментальная диагностика

***ЭКГ***: изменения при ДМПП включают отклонение электрической оси QRS вправо, высокий зубец P, указывающий на дилатацию правого предсердия, и неполную блокаду правой ножки пучка Гиса. У взрослых пациентов может регистрироваться трепетание или фибрилляция предсердий. Гипертрофия правого желудочка может выявляться у пациентов с ДМПП при наличии лёгочной гипертензии.

На ***рентгенограмме грудной клетки*** увеличение правых отделов сердца и лёгочной артерии может наблюдаться у пациентов с гемодинамически значимым ДМПП.

***Эхокардиография*** является основным диагностическим методом определения наличия, расположения, размера и гемодинамических характеристик ДМПП. Цветное допплеровское картирование потока отображает местоположение, размер дефекта и направление потока. ЭхоКГ позволяет оценить размеры камер сердца, скорость трикуспидальной регургитации для определения систолического давления в лёгочной артерии. Чреспищеводная эхокардиография позволяет более точно оценить размеры дефекта, его края у взрослых пациентов, и используется для контроля транскатетерной коррекции ДМПП.

***СКТ*** органов грудной клетки с контрастным усилением позволяет выявить дефект нижнего венозного синуса и оценить соединения лёгочных вен.

***Зондирование камер сердца*** показано при наличии лёгочной гипертензии (расчётное систолическое давление в лёгочной артерии > 40 мм рт. ст.) для определения лёгочного сосудистого сопротивления.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Врождённый порок сердца. Вторичный дефект межпредсердной перегородки (d = 12 мм). Предстадия СН.*
2. *Врождённый порок сердца. Крупный вторичный дефект межпредсердной перегородки (d = 35 мм). Синдром Эйзенменгера. ХСНсФВ 1 стадия, ПФК.*
3. *Врождённый порок сердца. Функционирующее овальное окно (d = 2 мм). Острое нарушение мозгового кровообращения кардиоэмболического генеза в бассейне левой среднемозговой артерии. Предстадия СН.*

### Течение. Прогноз

Поздняя диагностика ДМПП нередко обусловлена длительным благоприятным течением заболевания. Следует отметить, что спонтанное закрытие вторичного ДМПП размерами 4–5 мм возникает у 56 % пациентов, 6–7 мм — у 30 %, 8–10мм — у 12 % пациентов. С возрастом размер ДМПП может не только уменьшаться, но и увеличиваться. У взрослых пациентов с ДМПП наблюдается увеличение летальности: у 20-ти летних — до 0,6–0,7 %, у 40-летних — до 4,5 %, у 60-ти летних — до 7,5 %. Повышение летальности может быть обусловлено развитием лёгочной гипертензии, СН, кардиоэмболического инсульта.

### Лечение

Закрытие ДМПП методом имплантации окклюдера или пластики заплатой из перикарда, или ушивания дефекта показано при наличии гемодинамически значимого шунта, вызывающего увеличение правых отделов сердца независимо от симптомов, и при лёгочном сосудистом сопротивлении менее 3 единиц Вуда. Другим показанием к интервенции служит подозрение на парадоксальную эмболию после исключения других причин. Небольшой дефект без признаков объёмной перегрузки и других показаний следует наблюдать, помня о возможности увеличение шунта в более позднем возрасте. Гемодинамически значимый ДМПП должен быть закрыт после верификации диагноза. Закрытие дефекта может быть безопасным и эффективным даже у пожилых пациентов, если у них нет тяжёлых поражений левых отделов сердца. Следует помнить, что пациенты с лёгочной гипертензией нуждаются в тщательном обследовании в условиях экспертного центра перед решением вопроса о коррекции ДМПП. Абсолютным противопоказанием для закрытия ДМПП является синдром Эйзенменгера или лёгочная артериальная гипертензия с лёгочным сосудистым сопротивлением более 5 единиц Вуда.

## 1.9.2. Дефект межжелудочковой перегородки

### Определение

**Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — врождённый порок сердца, при котором наблюдается нарушение целостности перегородки между правым и левым желудочками.**

### Этиология и распространённость

ДМЖП составляет от 20 % до 30 % врождённых пороков сердца. Частота ДМЖП составляет от 1,35 до 3,5 на 1000 живорождений. Однако ДМЖП во взрослом возрасте встречается крайне редко, так как в большинстве случаев наблюдается самопроизвольное закрытие изолированного ДМЖП.

### Морфология и патогенез

Дефекты, которые распространяются на входную или выходную части мембранозной межжелудочковой перегородки, называются перимембранозными. Доля перимембранозных дефектов в структуре ДМЖП составляет 70–80 %. Все ДМЖП делятся на рестриктивные и нерестриктивные. При нерестриктивных дефектах кровь легко проходит через крупные дефекты, приводя к быстрому выравниванию давления между правым и левым желудочками. При отсутствии стеноза лёгочной артерии крупный ДМЖП постепенно вызывает развитие лёгочной гипертензии с повышением лёгочного сосудистого сопротивления и гипертрофией правого желудочка вследствие систолической нагрузки. В итоге, повышение лёгочного сосудистого сопротивления вызывает поворот шунта справа-налево и приводит к формированию синдрома Эйзенменгера. Рестриктивные ДМЖП — дефекты небольших размеров с ограниченным притоком крови. Давление в лёгочной артерии, как правило, нормальное или незначительно повышенное. Частота мышечных ДМЖП колеблется от 5 до 20 %. Мышечные ДМЖП располагаются в средней части межжелудочковой перегородки, в выходном отделе и в области верхушки. В ряде случаев встречаются множественные мышечные ДМЖП «по типу швейцарского сыра».

### Классификация

- Тип 1 — отточный. Этот ДМЖП располагается ниже полулунных клапанов (аортального и лёгочного) в выходной части межжелудочковой перегородки.

- Тип 2 — перимембранозный. Этот ДМЖП расположен в мембранозной части межжелудочковой перегородки.
- Тип 3 — приточный. Этот ДМЖП расположен чуть ниже трёхстворчатого и митрального клапанов.
- Тип 4 — мышечный, трабекулярный.

### Клиническая картина

Клинические проявления ДМЖП зависят от его размера, величины лево-правого шунта, степени тяжести лёгочной гипертензии и баланса между системным и лёгочным сосудистыми сопротивлениями. При небольшом дефекте у взрослых сохраняется нормальное самочувствие. Появление симптомов (одышка, тахикардия, кровохарканье, бронхолёгочные заболевания, неприятные ощущения в области сердца) обычно связано с лёгочной гипертензией. Небольшой ДМЖП с соотношением кровотока в лёгочной артерии и в аорте (Qp/Qs) < 1,5 и нормальным или слегка повышенным давлением в правом желудочке и лёгочной артерии характеризуется нормальными I и II тонами сердца, а шум в проекции точки Боткина может быть голосистолическим. При мышечных ДМЖП систолический шум лучше выслушивается в нижней части грудины. Часто определяется прекардиальное дрожание. По мере нарастания степени лёгочной гипертензии интенсивность лёгочного компонента увеличивается и появляется расщепление II тона. При развитии синдрома Эйзенменгера появляется цианоз слизистых оболочек и кожных покровов.

### Инструментальная диагностика

На ***ЭКГ*** при больших ДМЖП может появляться отклонение электрической оси QRS как влево, так и вправо, что затрудняет проведение дифференциального диагноза порока. Отклонение электрической оси QRS влево связано с хронической объёмной перегрузкой левого желудочка, приводящей к его гипертрофии и дилатации. Выравнивание давления в левом и правом желудочках приводит к появлению электрокардиографических признаков гипертрофии правого желудочка. Гиперволемия малого круга кровообращения может сопровождаться дилатацией левого предсердия, проявляющейся двухфазными зубцами P в отведениях I, AVR и V6. Выраженную отрицательную фазу зубца P можно увидеть в отведении V1. ДМЖП среднего размера могут не иметь электрокардиографических признаков гипертрофии правого желудочка.

Изменения на ***рентгенограмме грудной клетки*** зависят от размера ДМЖП. При небольших дефектах со сбросом крови слева направо силуэт сердца и магистральных сосудов нормальный. Для больших ДМЖП характерна кардиомегалия, расширение ствола и ветвей лёгочной артерии.

***Эхокардиография*** позволяет установить локализацию, размер, количество дефектов, выраженность объёмной перегрузки левого желудочка и степень лёгочной гипертензии. Эхокардиографическим признаком ДМЖП является перерыв эхосигнала в межжелудочковой перегородке с обязательным наличием сброса, подтвержденного в режиме цветного и непрерывно-волнового допплера. Эхокардиография позволяет определить направления сброса, дефекта перегородки с другими структурами, оценить размеры левого желудочка и соотношение кровотока в лёгочной артерии и в аорте (Qp/Qs).

***Лучевые методы*** диагностики (КТ, МРТ) используют для выявления сочетанных врождённых патологий, для лучшей визуализации у взрослых.

Основным показанием к зондированию полостей сердца при ДМЖП является количественная оценка объёма шунтирования и лёгочного сосудистого сопротивления.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Врождённый порок сердца. Перимембранозный рестриктивный дефект межжелудочковой перегородки (d = 4 мм, пиковый градиент 86 мм рт. ст.). Предстадия СН.*
2. *Врождённый порок сердца. Большой дефект межжелудочковой перегородки (d = 2,0 см). Синдром Эйзенменгера ХСНсФВ 2 стадия, IIФК.*
3. *Врождённый порок сердца. Приточный дефект межжелудочковой перегородки (d = 1,0 см) Трикуспидальная недостаточность 3 степени, лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с некорригированным ВПС IIФК (ВОЗ) ХСНсФВ 1 стадия, IIФК.*

### Течение. Прогноз

Продолжительность жизни при естественном течении ДМЖП зависит от величины дефекта. Диагностика порока является показанием для хирургического вмешательства — закрытия дефекта. Клиническая картина больших ДМЖП — проявления сердечной недостаточности, бронхолёгочные осложнения, нарушения ритма, тромбоэмболические осложнения, инфекционный эндокардит. Оперативному лечению подлежат даже небольшие дефекты при отсутствии существенных нарушений внутрисердечной гемодинамики, поскольку приблизительно у 10% больных порок осложняется инфекционным эндокардитом. Противопоказанием к хирургическому лечению является высокая необратимая лёгочная гипертензия.

### Лечение

Тактика лечения ДМЖП определяется гемодинамической значимостью дефекта и его прогнозом. В основном медикаментозная терапия носит симптоматический характер и направлена на коррекцию клинических проявлений сердечной недостаточности (петлевые диуретики, спиронолактон), лечение нарушений ритма (предпочтение отдается стратегии «контроля ритма»), коррекцию анемического синдрома/железодефицитных состояний и гипоксемии (оксигенотерапия). У пациентов с синдромом Эйзенменгера

для снижения постнагрузки, связанной с развитием высокой лёгочной гипертензии, применяются вазодилатататоры малого круга кровообращения. Наибольшую доказательную базу имеет неселективный антагонист эндотелина-1 препарат бозентан. Для отдельных пациентов может быть рассмотрена трансплантация лёгких с коррекцией ДМЖП. Пациентам с перегрузкой левого желудочка и лёгочным сосудистым сопротивлением менее 3 единиц Вуда показана коррекция ДМЖП независимо от наличия симптомов. Закрытие ДМЖП не показано больным с синдромом Эйзенменгера, лёгочным сосудистым сопротивлением более > 5 единиц Вуда и снижением насыщения крови кислородом при физической нагрузке менее 90 %.

## 1.9.3. Открытый артериальный проток

### Определение

**Открытый артериальный проток (ОАП) — проток, через который после рождения сохраняется патологическое сообщение между аортой и лёгочной артерией.**

### Этиология и распространённость

В норме закрытие протока наступает в течение 24–28 часов после рождения доношенного ребенка. Облитерация протока завершается ко второму месяцу постнатального периода, а об ОАП как патологии говорят после третьего месяца. ОАП встречается у одного из 2000 новорожденных, число бессимптомных пороков может достигать один случай на 500 новорожденных и в среднем составлять 5–10 % от всех ВПС. ОАП чаще формируется у женщин (~ 2:1). В формировании ОАП принимают участие генетические факторы и факторы окружающей среды, такие как гипоксемия вследствие асфиксии в родах, вирусные инфекции (в первую очередь краснуха в первом триместре беременности), прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), нарушающих продукцию простациклина эндотелиальными клетками сосудистой стенки.

### Морфология и патогенез

Гистологически ткань протока претерпевает значительные изменения в антенатальном периоде. К моменту рождения ребенка зрелая ткань протока приобретает черты артериального сосуда, обладающего вазоконстрикторными реакциями в ответ на изменение парциального давления кислорода и уровня простагландинов. Увеличение лёгочного кровотока с первыми дыхательными движениями ребенка ассоциировано со значительным повышением парциального давления кислорода в артериальной крови. Кислород ингибирует калиевые каналы в гладкомышечных клетках протока, что приводит к повышению внутриклеточного кальция и сужению сосуда. Потеря плаценты и увеличение лёгочного кровотока сопровождаются заметным снижением уровня простагландинов, обладающих вазодилататорной функцией. Сужение артериального протока сопровождается миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток, образующих неоинтиму, которая постепенно облитерирует сосуд. Изменения в морфологической структуре протока или в напряжении кислорода при рождении могут стать причиной формирования ОАП. Однако точные механизмы развития ОАП остаются неизвестными. При функционирующем ОАП происходит сброс крови из аорты в лёгочную артерию, лёгочные сосуды вмещают дополнительный объём крови. При большой ширине протока возврат крови в лёгкие составляет до 70 % крови, изгоняемой из левого желудочка. Это ведет к объёмной перегрузке левого желудочка, но такой вид порока обычно диагностируется в детстве. У взрослых даже при небольшом диаметре ОАП формируется лёгочная гипертензия.

### Классификация

- Небольшой ОАП с отсутствием перегрузки левого желудочка и нормальным давлением в лёгочной артерии (в основном бессимптомные).
- Умеренный ОАП с преимущественной перегрузкой левого желудочка: большой левый желудочек с нормальной или сниженной фракцией выброса.
- Умеренный ОАП с лёгочной артериальной гипертензией.
- Крупный ОАП: физиология синдрома Эйзенменгера (гипоксемия, цианоз).

### Клиническая картина

Клинические проявления ОАП во многом зависят от объёма сброса крови из аорты в лёгочную артерию. Большинство пациентов с умеренным сбросом крови слева направо хорошо компенсированы в детстве и могут длительно оставаться бессимптомными, но, в конечном итоге, начиная с третьего десятилетия жизни, появляются симптомы, связанные с левожелудочковой недостаточностью. Больные с малым ОАП обычно бессимптомны на протяжении всей жизни. Порок является случайной диагностической находкой при аускультации или проведении эхокардиографии, КТ или МРТ по другим показаниям. При ОАП выслушивается «машинный» систоло-диастолический шум в левой подключичной области с иррадиацией к левому краю грудины и левой подлопаточной области. Регистрируется усиленный, расщепленный II тон над лёгочной артерией, что указывает на развитие лёгочной гипертензии. По мере увеличения лёгочного сосудистого сопротивления диастолический компонент шума будет постепенно исчезать. У больных с синдромом Эйзенменгера шум не выявляется во время систолы или диастолы из-за уравненного давления в лёгочной артерии и аорте. При раз-

витии правожелудочковой сердечной недостаточности может появиться шум пульмональной и (или) трикуспидальной недостаточности.

### Инструментальная диагностика

***Электрокардиографические*** изменения при ОАП неспецифичны. При умеренном или большом ОАП выявляются ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка и увеличения левого предсердия. ЭКГ признаки гипертрофии правого желудочка и увеличения правого предсердия указывают на тяжёлую необратимую лёгочную гипертензию.

У взрослого пациента с небольшим ОАП рентгенограмма грудной клетки в норме. Если объём шунта от умеренного до большого, сердечный силуэт расширен за счёт левого предсердия и левого желудочка. Расширение ствола лёгочной артерии и правой ветви лёгочной артерии в сочетании с резким сужением периферических сосудов лёгких указывает на тяжёлую лёгочную гипертензию.

***Эхокардиография*** с применением допплеровского картирования позволяет оценить размер протока, его геометрию, объём шунта и давление в лёгочной артерии.

Проведение ***компьютерной томографии*** или ***магнитно-резонансной томографии*** для диагностики ОАП показано взрослым пациентам перед планируемым хирургическим или эндоваскулярным вмешательством.

Диагностическое зондирование полостей сердца не показано при неосложненном ОАП с адекватной неинвазивной визуализацией. Рекомендуется зондирование полостей сердца для оценки степени сброса крови слева направо, оценки лёгочного сосудистого сопротивления, при необходимости проведения вазореактивного теста или баллонной окклюзии ОАП перед решением вопроса о закрытии ОАП.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Врождённый порок сердца. Гемодинамически незначимый открытый артериальный проток (d = 3 мм). Предстадия СН.*
2. *Врождённый порок сердца. Открытый артериальный проток (d = 10 мм), лёгочная артериальная гипертензия IIФК (ВОЗ), ассоциированная с некорригированным ВПС и левоправым шунтированием крови (Qp/Qs = 2,1). Предстадия СН.*
3. *Врождённый порок сердца. Открытый артериальный проток (d = 2,0 см). Синдром Эйзенменгера. ХСНсФВ 2 стадия, IIIФК.*

### Течение. Прогноз. Исходы

У взрослых, как правило, выявляется ОАП небольшого диаметра. Однако при этом варианте тоже постепенно развивается лёгочная гипертензия. Средняя продолжительность жизни больных с некорригированным ОАП составляет около 40 лет. До 30 лет умирают 20 % больных, до 45 лет — 42 %, до 60 лет — 60 %. Основными причинами летальных исходов являются сердечная недостаточность, бактериальный эндокардит (боталлинит), развитие и разрыв аневризмы протока.

### Лечение

Терапия НПВП, начатая в первые дни после рождения, приводит к уменьшению и даже закрытию артериального протока. Медикаментозная терапия лёгочной гипертензии рекомендуется только тем пациентам, у которых наблюдается необратимая лёгочная гипертензия с двунаправленным и право-левым сбросом. Чрескожное закрытие ОАП является предпочтительным методом при ОАП у взрослых пациентов, так как хирургическое вмешательство ассоциировано с более высоким риском из-за рыхлости протока, его кальцификации. Хирургическая коррекция порока показана пациентам с объёмной перегрузкой левого желудочка независимо от наличия симптомов, если лёгочное сосудистое сопротивление составляет менее 3 единиц Вуда. Транскатетерное закрытие ОАП — метод выбора в случае технической выполнимости.

## 1.9.4. Коарктация аорты

### Определение

**Коарктация аорты (КоА) — врождённая аномалия, связанная с сужением проксимального отдела нисходящей аорты.**

### Этиология и распространённость

КоА — один из наиболее частых ВПС, который регистрируется в 3–4 случаях на 10 тыс. живорожденных. На долю КоА приходится 4–6 % от всех ВПС. Мужчины поражаются чаще, чем женщины, с соотношением 1,27–1,74:1.

### Морфология и патогенез

Сужение обычно расположено между левой подключичной артерией и артериальной связкой у перешейка аорты. Существует общий молекулярно-генетический механизм развития КоА и аортального стеноза. 75 % пациентов с КоА

имеют двустворчатый аортальный клапан. Более высокая распространённость КоА у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном обосновывает целесообразность скрининга на предмет поиска КоА у пациентов с этой аномалией аортального клапана. Для КоА характерны изменения стенки аорты в прилегающей к сужению зоне и дистальнее её в виде дегенерации медии, что приводит к увеличению частоты диссекции аорты и аневризмы.

## Классификация

Традиционно КоА делится на предуктальный, юкстадуктальный и постдуктальный варианты на основании её связи с артериальным протоком.

## Клиническая картина

Клиническая картина зависит от степени сужения аорты. Критическая предуктальная КоА имеет «дуктус-зависимую» гемодинамику. Для этого варианта КоА характерна прогрессирующая ишемия, которая отражается на функции почек, желудочно-кишечного тракта и проявляется прогрессирующим снижением темпа диуреза и ослаблением моторики желудочно-кишечного тракта с последующим развитием полиорганной недостаточности на фоне тканевой гипоксии. Прогноз для жизни в этих случаях неблагоприятный, даже при условии выполнения неотложного хирургического вмешательств. Клиническая картина КоА значительно различается у детей и взрослых. У детей и подростков КоА, как правило, проявляется при физической нагрузке одышкой и усталостью из-за нарушения кровоснабжения нижних конечностей. Клинические проявления КоА у взрослых встречается относительно редко. После 40 лет КоА диагностируется у 10,3 % пациентов. Практически во всех случаях КоА проявляется артериальной гипертензией на верхних конечностях и снижением артериального давления на нижних конечностях. Градиент давления между верхними и нижними конечностями 10 мм рт. ст. должен вызывать подозрение на КоА, а градиент 35 мм рт. ст. считается высокоспецифичным для КоА. При аускультации у больных с КоА выслушивается систолический шум изгнания в левой подключичной области и в межлопаточной области слева. Аортальный компонент II тона может быть усилен. Среди симптомов и осложнений, вторичных по отношению к артериальной гипертензии, следует отметить головные боли, носовые кровотечения, непереносимость физической нагрузки, стенокардию, одышку вследствие дисфункции левого желудочка, сердечную недостаточность и геморрагические инсульты из-за разрыва аневризм мозговых артерий. Пациенты также могут иметь перемежающую хромоту и абдоминальную стенокардию. Иногда дебютом КоА может быть аневризма/псевдоаневризма аорты или её ветвей и (или) её диссекция, а также такие осложнения, как преждевременный коронарный атеросклероз, нарушения мозгового кровообращения и систолическая дисфункция левого желудочка.

## Инструментальная диагностика

У пациентов с КоА может быть нормальная электрокардиограмма (ЭКГ) или выявляться признаки гипертрофии левого желудочка из-за АГ.

На ***рентгенограмме грудной клетки*** может быть нормальный контур сердца или расширение тени сердца за счёт увеличения левого желудочка и левого предсердия, а также выбухание сосудистого пучка справа за счёт расширения восходящей аорты. Наличие узурации нижних краев задних отрезков рёбер позволит заподозрить КоА.

***Эхокардиография*** позволяет подтвердить наличие КоА, оценить градиент давления в месте сужения, анатомию дуги аорты, анатомию клапана аорты и гемодинамику (количество створок, стеноз/регургитация), а также степень «магистральности» кровотока в брюшной аорте.

***Магнитно-резонансная томография*** демонстрирует превосходную визуализацию грудной аорты по сравнению с эхокардиографией и может чётко определить расположение и тяжесть КоА, наличие коллатералей. ***Магнитно-резонансная аортография с гадолинием*** предоставляет дополнительную информацию об анатомических особенностях КоА, что особенно важно перед хирургическим лечением у взрослых.

***Компьютерная аортография*** обеспечивает лучшее пространственное разрешение и используется для визуализации зоны коарктации, любых аневризм дистальнее КоА, гипоплазии дуги аорты, выявления рекоарктации.

***Зондирование сердца*** и ***инвазивная аортография*** являются «золотым» стандартом в оценке градиента давления при КоА, позволяют получить изображение аорты с высоким разрешением. Коарктация классически определяется как пиковый систолический градиент, измеренный инвазивным методом, > 20 мм рт. ст.

## Диагностика

Диагноз не представляет сложностей при условии оценки характеристик пульса на артериях верхних и нижних конечностей, при измерении АД на верхних и нижних конечностях у пациентов с артериальной гипертензией, а также при выслушивании систолического шума в межлопаточном пространстве и в левой подключичной области. ЭхоКГ подтверждает диагноз.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Врождённый порок сердца. Коарктация аорты (градиент 30 мм рт. ст.), предуктальный тип с дуктус-независимой гемодинамикой. Двустворчатый аортальный клапан. Вторичная артериальная гипертензия. Предстадия СН.*
2. *Врождённый порок сердца. Критическая коарктация аорты, юкстадуктальный тип с дуктус-зависимой гемодинамикой. Открытый артериальный проток (d = 0,8 мм). Вторичная артериальная гипертензия. ХСНсФВ 1 стадия, IIФК.*
3. *Врождённый порок сердца. Коарктация аорты постдуктальный тип с дуктус-независимой гемодинамикой. Состояние после хирургической коррекции конец-в-конец в 1998 г. Рекоарктация аорты. Вторичная артериальная гипертензия. Предстадия СН.*

### Течение. Прогноз. Исходы

Прогноз КоА зависит от степени тяжести гемодинамических нарушений и, как правило, неблагоприятный без хирургического или эндоваскулярного вмешательства. При естественном течение КоА пациенты, выжившие в младенчестве, умирают в среднем в возрасте 34 лет, при этом уровень смертности к 43 годам составляет 75 %. Смерть наступает от застойной сердечной недостаточности, диссекции или разрыва аорты, эндокардита, эндартериита, внутричерепного кровоизлияния и инфаркта миокарда. Своевременное распознавание КоА, модификация факторов риска и лечение улучшает выживаемость, но ожидаемая продолжительность жизни остается более низкой по сравнению с практически здоровыми людьми. Позднее развитие АГ у пациентов с КоА может быть связано с резидуальной коарктацией или с рекоарктацией.

### Лечение

Для устранения КоА используются различные хирургические методы: резекция коарктации с анастомозом конец-в-конец, истмопластика синтетическим протезом или лоскутом подключичной артерии, резекция коарктации аорты с протезированием, экстраанатомическое шунтирование. Транскатетерные процедуры играют все возрастающую роль в восстановлении нативных КоА, лечении рекоарктации или аневризмы аорты, возникшей после первичной пластики. Хирургическое лечение коарктации и рекоарктации показано пациентам с АГ и градиентом ≥ 20 мм рт.ст, измеренным ивазивным методом. Транскатетерную коррекцию также следует рассмотреть у пациентов с АГ при сужении ≥ 50 % по сравнению с диаметром аорты на уровне диафрагмы и градиентом < 20мм рт. ст.

## 1.9.5. Стеноз лёгочной артерии

### Определение

**Стеноз лёгочной артерии (ЛС) — сужение выносящего тракта правого желудочка, вызывающее препятствие току крови из правого желудочка в лёгочную артерию во время систолы.**

### Этиология и распространённость

ЛС почти всегда имеет врождённое происхождение. Изолированный ЛС — редкое заболевание, которое встречается примерно у 1 на 2000 живорождений и составляет 8 % всех врождённых пороков сердца.

### Морфология и патогенез

При классической форме ЛС клапан куполообразный, характеризуется узким центральным отверстием с сохраненным движением клапана. Реже клапан может быть одностворчатым, двустворчатым или трёхстворчатым с различной степенью сращения спаек и утолщенными створками. Примерно 10–20 % случаев связаны с дисплазией клапана лёгочной артерии. ЛС также может возникать как часть сложных врождённых поражений (например, тетрады Фалло, полного атриовентрикулярного канала, двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка, единственного желудочка сердца). При сложных врождённых пороках сердца в основном развивается инфундибулярный стеноз лёгочной артерии за счёт реактивной гипертрофии миокарда выходного тракта правого желудочка. Надклапанный стеноз лёгочной артерии обусловлен сужением ствола лёгочной артерии, бифуркации или ветвей лёгочной артерии. Он редко встречается изолированно, чаще наблюдается при врождённых синдромах, таких как синдром Вильямса, Нунана. У большинства пациентов с ЛС развивается постстенотическая дилатация ствола лёгочной артерии, причем степень дилатации не всегда пропорциональна тяжести обструкции. Лишь небольшой процент ЛС относится к приобретенным порокам сердца и вызван ревматическими заболеваниями, карциноидным синдромом и паранеопластическими поражениями, а также хирургическими вмешательствами по поводу других сложных врождённых пороков сердца. Естественное течение ЛС сопровождается систолической нагрузкой на правый желудочек, развитием его дисфункции и появлением клиники правожелудочковой сердечной недостаточности.

## Классификация

По морфологии:
- клапанный стеноз лёгочной артерии,
- подклапанный (инфундибулярный) стеноз лёгочной артерии,
- надклапанный стеноз лёгочной артерии.

По степени тяжести:
- умеренный стеноз — градиент систолического давления между ПЖ и ЛА менее 25 мм рт. ст.;
- стеноз средней степени тяжести — градиент систолического давления от 25 до 49 мм рт. ст.;
- выраженный стеноз — градиент систолического давления от 50 до 79 мм рт. ст.;
- тяжёлый стеноз — градиент систолического давления более 80 мм рт. ст.

## Клиническая картина

У большинства пациентов с клапанным стенозом лёгочной артерии симптомы отсутствуют. Начальные симптомы обычно включают одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость из-за неспособности правого желудочка увеличивать сократительную способность в ответ на нагрузку. При естественном течении заболевания может возникнуть правожелудочковая недостаточность. В ряде случаев у пациентов со стенозом средней и тяжёлой степени могут присутствовать боль в грудной клетке, синкопальные состояния и при интенсивной физической нагрузке может развиваться внезапная сердечная смерть, Вышеперечисленные симптомы обусловлены развитием ишемии миокарда и желудочковых аритмий как следствие снижения перфузии миокарда и неадекватного сердечного выброса во время нагрузки. При аускультации у больных с лёгким или умеренным ЛС первый тон сердца неизменен, за ним следует щелчок открытия куполообразного клапана лёгочной артерии. Чем тяжелее стеноз, тем раньше в систоле возникает щелчок открытия пульмонального клапана. Интенсивность щелчка меняется в зависимости от фаз дыхания, уменьшаясь во время вдоха. Систолический шум клапанного стеноза лёгочной артерии имеет ромбовидный характер с максимумом шума у верхнего левого края грудины. Он может иррадиировать по всей прекордиальной области и на шею, а также может быть слышен со спины. Интенсивность шума растет с увеличением тяжести обструкции. В результате прогрессирующего расширения ствола лёгочной артерии может появляться ранний диастолический шум пульмональной недостаточности.

## Инструментальная диагностика

До 50 % пациентов с лёгким ЛС имеют нормальную ЭКГ. При умеренном ЛС обычно присутствует отклонение электрической оси сердца вправо, соотношение R: S в отведении $V_1$ обычно > 4:1, а зубец R обычно < 20 мм. При тяжёлом ЛС угол α отклонения электрической оси сердца > 110 градусов. Зубец R в отведении $V_1$ обычно > 20 мм. Соотношение R:S в $V_6$ может быть < 1,0. Зубцы Т в правых грудных отведениях могут быть инвертированы.

На ***ретгенограмме*** по левому контуру сердца при тяжёлом ЛС отмечается резкое выбухание и удлинение дуги лёгочной артерии. Обычно тень сердца увеличена вправо за счёт гипертрофии и дилатации правого предсердия, влево — за счёт гипертрофии правого желудочка, который смещает левый желудочек кверху и кзади. Сосудистый рисунок лёгких неизменен.

***Эхокардиография*** — ключевой метод диагностики и оценки степени тяжести ЛС, который позволяет получить информацию об уровне стеноза, степени перегрузки правых отделов сердца (гипертрофии и дилатации правого желудочка, дилатации правого предсердия), градиенте давления между правым желудочком и лёгочной артерией с помощью допплерографического анализа. Совершенствования ЭхоКГ метода постепенно вытеснило зондирование полостей сердца в диагностике ЛС.

***Магнитно-резонансная томография*** позволяет получить дополнительную информацию об уровне обструкции, структурно-функциональном состоянии правого желудочка, тогда как компьютерная томография дает представление о структурных изменениях сосудов малого круга кровообращения.

## Дифференциальная диагностика

Лёгкий ЛС необходимо дифференцировать с идиопатической дилатацией ствола лёгочной артерии, периферическим стенозом лёгочной артерии, ДМПП, пролапсом митрального клапана, синдромом прямой спины, лёгким аортальным стенозом. ЛС от умеренной до тяжёлой степени без цианоза необходимо дифференцировать с умеренным аортальным стенозом, с ДМЖП в сочетании и без сопутствующего лёгочного стеноза. Аномалия Эбштейна иногда имитирует тяжёлый ЛС. В случае цианоза требуется исключение атрезии лёгочной артерии и тетрады Фалло.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Врождённый порок сердца. Умеренный клапанный стеноз лёгочной артерии (градиент 40 мм рт. ст.). Предстадия СН.*
2. *Врождённый порок сердца. Тяжёлый клапанный и инфундибулярный стеноз лёгочной артерии (градиент 100 мм рт. ст.). ХСНсФВ 2 стадия, IIIФК.*
3. *Карциноидный синдром. Лёгкий клапанный стеноз лёгочной артерии Умеренный стеноз трикуспидального клапана. ХСНсФВ 1 стадия, IIФК.*

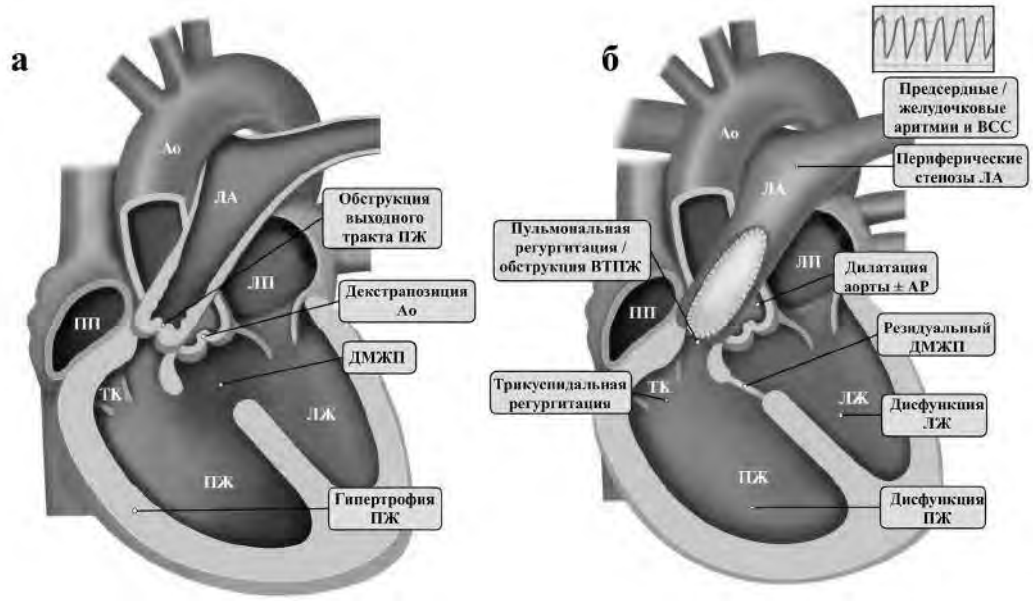



*Рисунок 1.9.6-1. Анатомо-функциональные изменения при тетраде Фалло. а) морфология тетрады Фалло; б) радикальная коррекция тетрады Фалло с указанием отдаленных осложнений*

### Течение. Прогноз. Исходы

Прогноз при ЛС в целом благоприятный. Даже при тяжёлых изолированных ЛС после хирургической или эндоваскулярной коррекции продолжительность жизни и физическая работоспособность могут быть восстановлены в полном объёме.

### Лечение

***Медикаментозная терапия.*** При наличии динамической обструкции выходного тракта правого желудочка пациентам рекомендовано назначение препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений и увеличивающих время диастолического наполнения желудочка (бета-адреноблокаторов), а также препаратов, которые могут снизить систолический градиент давления и увеличить диаметр инфундибулярного отдела правого желудочка (блокаторов кальциевых каналов).

***Хирургическое лечение*** рекомендуется пациентам со стенозом клапана лёгочной артерии при градиенте систолического давления между правым желудочком и лёгочной артерией ≥ 64 мм рт. ст. Баллонная вальвулопластика рекомендуется в качестве основного метода лечения пациентам с клапанным ЛС за исключением пациентов с мезенхимальной дисплазией. Хирургическая вальвулопластика применяется у пациентов с гипоплазией фиброзного кольца пульмонального клапана, «миниатюрной» лёгочной артерией или дисплазией лёгочных клапанов. Хирургическое вмешательство является методом выбора для пациентов с подклапанным и надклапанным стенозом лёгочной артерии. Протезирование клапана лёгочной артерии также выполняется пациентам с резидуальным ЛС или пульмональной недостаточностью после ранее выполненной вальвулотомии. Для протезирования пульмонального клапана используют гомографты, биологические, реже — механические протезы. Появление технологии транскатетерного протезирования клапана лёгочной артерии привело к сокращению количества хирургических вмешательств.

## 1.9.6. Тетрада Фалло

### Определение

**Тетрада Фалло — сложный цианотический врождённый порок сердца, включающий четыре компонента: инфундибулярный стеноз правого желудочка, ДМЖП, декстрапозицию аорты и гипертрофию правого желудочка.**

### Этиология и распространённость

Наиболее часто встречающийся цианотический ВПС — 0,5 случаев на 1000 живорожденных и 5–7 % от всех ВПС.

Тетрада Фалло относится к полигенной патологии: семейный риск достигает 3 %, частота повышается в кровнородственных популяциях. Микроделеции 22q11.2 встречается у 20 % больных с тетрадой Фалло.

### Морфология и патогенез

Тетрада Фалло включает в себя большой нерестриктивный ДМЖП. Он часто располагается в перимембранозной и мышечной областях межжелудочковой перегородки, обеспечивая шунтирование крови между желудочками. Обструкция лёгочного кровотока на уровне выносящего тракта правого желудочка является ключевым признаком тетрады Фалло, повышающим

давление в правом желудочке, вызывающим сброс крови справа налево через ДМЖП и приводящим к гипоксемии. Декстрапозиция аорты — желудочково-артериальное соединение, при котором аорта может в разной степени перекрывать ДМЖП из-за неправильного положения выходного компонента перегородки. Ротация артериального конуса против часовой стрелки в эмбриогенезе приводит к появлению декстрапозиции аорты, которая «сидит верхом» на ДМЖП. Невозможность соединения артериального конуса с межжелудочковой перегородкой и бульбо-вентрикулярной складкой становится причиной возникновения ДМЖП. Как следствие обструкции выходного тракта правого желудочка формируется гипертрофия правого желудочка (рис. 1.9.6–1).

## Классификация

- Тетрада Фалло со стенозом лёгочной артерии.
- Тетрада Фалло с атрезией лёгочной артерии (7%).
- Тетрада Фалло в сочетании с атриовентрикулярным септальным дефектом (6–10%).
- Тетрада Фалло с отсутствующим клапаном лёгочной артерии (5%).

## Клиническая картина

Клинические проявления тетрады Фалло варьируются в зависимости от степени обструкции выходного тракта правого желудочка. Поэтому до взрослого возраста без оперативного вмешательства доживают в основном пациенты с лёгкой или умеренной обструкцией. При тяжёлой обструкции возникает задержка роста, появляется цианоз и регистрируется снижение насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметрии при физической нагрузке или в покое, которые могут сочетаться с колбовидным утолщением концевых фаланг пальцев кистей/стоп («барабанные палочки») и деформацией ногтевых пластинок («часовые стекла»). Больные могут описывать интермиттирующие приступы цианоза и синкопальные состояния. Механизм цианотических приступов мало изучен, но существует предположение, что они связаны со спазмом инфундибулярного отдела правого желудочка. При осмотре выявляется эпигастральная пульсация. Перкуторно расширение границ сердца вправо, вверх и влево. Типичные аускультативные признаки тетрады Фалло — сохраненный первый тон сердца, одиночный второй тон сердца из-за отсутствия или ослабления 2 тона на лёгочной артерии, громкий систолический шум у левого нижнего края грудины, иррадиирующий в спину. Шум возникает из-за турбулентного тока крови через суженный выходной отдел правого желудочка, а не за счёт кровотока по большому нерестриктивный ДМЖП, обеспечивающего выравнивание давления в желудочках.

## Инструментальная диагностика

На ***ЭКГ*** пациента с тетрадой Фалло, как правило, синусовый ритм, отклонение электрической оси вправо, ЭКГ-признаки гипертрофии правого желудочка и неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Радикальная коррекция порока часто приводит к нарушениям атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, увеличению продолжительности комплекса QRS.

На типичных ***рентгенограммах грудной клетки*** при тетраде Фалло размеры сердца в пределах нормы, но правый желудочек формирует верхушку сердца, дуга лёгочной артерии отображается в виде выемки на верхнем левом контуре сердца за счёт снижения лёгочного кровотока (форма сердца напоминает деревянный башмачок). Декстрапозиция аорты лучше видна в боковой проекции.

***Эхокардиография*** необходима для оценки размеров правых и левых отделов сердца, расположения и размера ДМЖП, степени декстрапозиции аорты, выраженности гипертрофии правого желудочка, протяжённости и степени сужения выходного отдела правого желудочка, сочетания подклапанного и клапанного стенозов, размеров фиброзного кольца пульмонального клапана и диаметра ствола лёгочной артерии. Стеноз лёгочной артерии и градиент между правым желудочком и лёгочной артерией оцениваются с помощью допплерографии.

Предоперационные ***зондирование полостей сердца*** и инвазивная ангиография при тетраде Фалло почти полностью вытеснены другими методами визуализации, чаще всего эхокардиографией. В редких случаях может проводиться ивазивная коронарография для выявления аномалий коронарных артерий (3%), которая успешно может быть заменена компьютерной коронарографией.

***Магнитно-резонансная томография*** и ***компьютерная томография*** широко используются для оценки состояния сосудистого русла лёгких, выявления крупных аортолёгочных коллатералей.

### *Примеры формулировки диагноза*

1. *Тетрада Фалло. Крупный перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (d = 2,0 см). Умеренный клапанный и инфундибулярный стеноз лёгочной артерии (градиент 40 мм рт. ст.). ХСНсФВ 1 стадия, IIФК.*
2. *Тетрада Фалло. Крупный перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (d = 1,7 см. Атрезия лёгочной артерии. Паллиативная операция (анастомоз Ваттерстоун – Кули) в 1993 г., лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с некоррегированным врождённым пороком сердца, II ФК (ВОЗ). ХСНсФВ 1 стадия, IIФК.*
3. *Тетрада Фалло. Радикальная коррекция врождённого порока (2008 г.). Пульмональная недостаточность 3 ст. ХСНсФВ 1 стадия, IФК.*

### Течение. Прогноз. Исходы

Средняя продолжительность жизни пациентов с тетрадой Фалло составляет 7–8 лет и зависит от степени стеноза лёгочной артерии. Смертность в течение первого года жизни — 25 %, к 3 годам — 40 %, к 10 годам — 70 %, к 40 годам жизни — 95 %. При «бледных» формах порока продолжительность жизни несколько больше, чем при цианотической форме. Обычно тяжёлые неоперированные пациенты умирают от кардиоэмболических инсультов, сердечной недостаточности и инфекционного эндокардита. Хирургическая коррекция (послеоперационная летальность 2 %) не приводит к полному выздоровлению. У пациентов может сохраняться и прогрессировать резидуальный ДМЖП (Qp/Qs > 1,5), резидуальный стеноз лёгочной артерии (> 50 мм рт. ст.), нарушения ритма (у 10–15 % пациентов) по типу предсердных тахиаритмий (механизм re-entry), желудочковых тахиаритмий (риск внезапной сердечной смерти 0,2 % в год), дилатация и (или) резидуальная гипертрофия правого желудочка, дилатация аорты и аортальная недостаточность. Около 15 % больных требуют протезирования клапана в отдаленном периоде (через 15–20 лет после операции). Пациенты с резидуальными ДМЖП и протезированными пульмональными клапанами попадают в группу риска инфекционного эндокардита.

### Лечение

***Консервативное лечение*** неоперированных пациентов назначают в случае развития частых цианотических приступов и при необходимости отсрочить выполнение хирургической коррекции порока. При цианотических приступах показана инфузионная терапия для улучшения наполнения правого желудочка, ингаляции увлажненного кислорода, применение производных бензодиазепина и бета-адреноблокаторов.

***Хирургическое лечение.*** При тяжёлых вариантах тетрады Фалло выполняется баллонная вальвулопластика лёгочной артерии, задача которой — улучшить лёгочный кровоток. Пациентам с выраженной гипоплазией ветвей лёгочной артерии, небольшим левым желудочком (< 70 % от нормы), выраженной хронической гипоксемией с нарушением свертывания выполняются паллиативные хирургические процедуры, направленные на увеличение лёгочного кровотока. Чаще всего выполняется экстракардиальное соединение между подключичной артерией и ипсилатеральной лёгочной артерией с использованием трубки с тефлоновым или Gore-Tex покрытием (операция Блэлока — Тауссига). Устаревшие методики, быстро приводящие к развитию лёгочной гипертензии, — это центральные анастамозы Ватеррстоун — Кули (между восходящей аортой и правой ветвью лёгочной артерии) и Поттса (между нисходящей аортой и левой вевью лёгочной артерии). Оптимальный возраст для выполнения радикальной операции — от 6 до 12 месяцев. Производится закрытие ДМЖП заплатой со смещением аорты обратно в левый желудочек, резекция мышечных пучков выходного отдела правого желудочка и уменьшение степени клапанного стеноза лёгочной артерии. Для создания достаточного увеличения выходного отдела правого желудочка может потребоваться трансаннулярная заплата, которая в отдаленные сроки после операции приводит к пульмональной недостаточности. С учётом объёма хирургического вмешательства и характера отдаленных осложнений пациентам после радикальной коррекции тетрады Фалло рекомендовано динамическое наблюдение с ежегодным выполнение ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ и определения уровня NT-proBNP, а также профилактика инфекционного эндокардита, антиаритмическая терапия и терапия сердечной недостаточности.

## 1.10. Кардиомиопатии

Кардиомиопатии — группа заболеваний, часто генетически обусловленных, характеризующихся преимущественным поражением миокарда, приводящих к дисфункции сердечной мышцы, развитию синдрома сердечной недостаточности, аритмий и внезапной сердечной смерти.

### Классификация кардиомиопатий:

- гипертрофическая кардиомиопатия,
- дилатационная кардиомиопатия,
- рестриктивная кардиомиопатия,
- аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка,
- недилатационная кардиомиопатия левого желудочка.

### 1.10.1. Дилатационная кардиомиопатия

### Определение

**Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется дилатацией левого желудочка (ЛЖ), глобальной или региональной систолической дисфункцией, необъяснимой исключительно аномальными условиями нагрузки (например, гипертонической болезнью (ГБ), поражением клапанов) и ишемической болезнью сердца (ИБС).**

## Распространённость

ДКМП является наиболее частой кардиомиопатией. Заболеваемость составляет 5–7,5 случаев на 100 тыс. населения в год, распространённость — 13,1–36,5 на 100 тыс. населения. ДКМП выявляют в любом возрасте, у мужчин она встречается в 2–5 раз чаще, чем у женщин.

## Этиология

К причинам, вызывающим развитие ДКМП, относят: патогенные генетические варианты, воспаление, инфекции, аутоиммунные заболевания, воздействие химических агентов, токсинов (алкоголь, кокаин) и противоопухолевых препаратов. От 20 до 40 % пациентов с ДКМП имеют семейный анамнез заболевания.

## Патогенез

В результате воздействия этиологических факторов происходит первичное повреждение кардиомиоцитов, что приводит к прогрессирующему уменьшению сократительной способности миокарда. Развивается дилатация полостей сердца. Эти явления усугубляются формированием относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов. Таким образом, развивается и быстро прогрессирует хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

## Морфология

На макроскопическом уровне определяется дилатация полостей сердца при отсутствии атеросклероза коронарных артерий. В ряде случаев в камерах сердца находят пристеночные тромбы, масса сердца увеличена. При гистологическом исследовании в биоптатах мышечные волокна расположены правильно, истончены, теряется поперечная исчерченность, ядра увеличены, отмечаются выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов, явления некроза, интерстициальный и заместительный фиброз различной степени выраженности. Характерно отсутствие активной воспалительной реакции.

## Классификация

1. ДКМП с установленной этиологией:
   - 1.1. Генетически обусловленная (семейная/несемейная):
     - 1.1.1. Установленный генетический дефект;
     - 1.1.2. Неустановленный генетический дефект.
   - 1.2. ДКМП, связанная с инфекцией или инвазией.
   - 1.3. ДКМП, обусловленная воздействием внешних факторов:
     - 1.3.1. Алкогольная ДКМП;
     - 1.3.2. ДКМП, обусловленная токсичностью противоопухолевой терапии, других лекарств и химических агентов.
   - 1.4. ДКМП при эндокринных и метаболических расстройствах.
     - 1.4.1. Кардиомиопатия при расстройствах питания.
   - 1.5. ДКМП при системных иммуноопосредованных заболеваниях.
   - 1.6. Перипартальная кардиомиопатия.
2. Неуточненная ДКМП.
3. Идиопатическая ДКМП.
4. Другие кардиомиопатии.

## Клиническая картина

Клинически ДКМП проявляется тремя основными синдромами:

1. систолическая ХСН (левожелудочковая или бивентрикулярная);
2. нарушения ритма и проводимости (часто возникающие): желудочковые аритмии (экстрасистолия высоких градаций, пароксизмы желудочковой тахикардии), фибрилляция предсердий, АВ-блокады, блокады ножек пучка Гиса. Внезапная сердечная смерть (ВСС) встречается примерно у 12 % пациентов с ДКМП.
3. тромбоэмболические осложнения (тромбоэмболия лёгочной артерии и эмболия в артерии большого круга кровообращения).

У некоторых пациентов возможно развитие болевого синдрома в грудной клетке, в том числе по типу ангинозного. Может иметь место сочетание проявлений ДКМП с симптомами вовлечения других органов и систем, вплоть до полиорганного поражения. У пациентов со специфической этиологией ДКМП клиническая картина включает симптомы основного заболевания.

При объективном обследовании определяются увеличенные размеры сердца, I тон ослаблен, могут выслушиваться патологические тоны сердца (III, IV), систолические шумы митральной и трикуспидальной регургитаций.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Лабораторная диагностика***: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (креатинин, глюкоза, билирубин, калий, натрий, АЛТ, АСТ, ГГТП, липидный спектр), рСКФ, ТТГ, ферритин, насыщение трансферрина железом, ЛДГ, КФК, МВ-КФК, тропонин I, T, BNP, NT-proBNP.

***Инструментальная диагностика***: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

ЭКГ изменения неспецифичны. Нередко выявляют признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в сочетании с увеличением левого предсердия, реже с увеличением правого предсердия, нарушения внутрижелудочковой проводимости, АВ-блокады, СА-блокады, желудочковую экстрасистолию высоких градаций.

По особым показаниям — консультация специалиста по нейромышечной патологии, электромиография, биопсия скелетной мышцы, а также коронароангиография (КАГ), КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием, эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ).

При подозрении на миокардит при саркоидозе, при наличии изменений на ЭКГ и (или) ЭхоКГ, может быть рассмотрено проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F — фтордезоксиглюкозой ([18F]-ФДГ).

Иные диагностические исследования при ДКМП: при наличии показаний проводится исключение внешних и внутренних токсических воздействий на миокард, при семейной форме заболевания осуществляется медико-генетическое консультирование, генетическое тестирование пробанда, каскадный генетический скрининг родственников. ЭМБ рекомендована для исключения миокардита гемодинамически стабильным или нестабильным пациентам с ДКМП и недавно возникшей сердечной недостаточностью (от 2 недель до 3 месяцев) при отсутствии положительного ответа на стандартную терапию для выбора оптимальной тактики лечения.

### Диагностические критерии

Диагностические критерии ДКМП:

1. дилатация левого (ЛЖ) или обоих желудочков сердца (индекс конечного диастолического объёма ЛЖ > 74 мл/м² у мужчин и > 61 мл/м² у женщин);
2. значительное (ФВ ≤ 40 %) или умеренное (ФВ 41–49 %) снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ;
3. диффузная гипокинезия ЛЖ;
4. относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС) < 0,30.

Важно учитывать верифицированную причину дилатации, характерную для ДКМП.

У родственников пациентов с ДКМП выделен вариант гипокинетической недилатационной кардиомиопатии, а в 2023 году предложен термин «недилатационная кардиомиопатия левого желудочка (НДКЛЖ)», под которой подразумевают левожелудочковую и бивентрикулярную систолическую дисфункцию без дилатации, не объяснимую аномальными условиями нагрузки или ишемической болезнью сердца (ИБС).

У родственников пробанда, не имеющих симптомов, могут обнаруживаться сывороточные органспецифичные антитела к ткани сердца, которые ассоциированы с умеренными аномалиями ЛЖ (НДКЛЖ) и предсказывают прогрессирование до ДКМП.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Семейная дилатационная кардиомиопатия (патогенный вариант в гене тайтина: делеция с.21019A в 72-м экзоне гена TTN). ХСНнФВ 1 стадия, IIФК.*
2. *Антрациклин-индуцированная дилатационная кардиомиопатия. ХСНнФВ 1 стадия, IIФК.*

### Дифференциальный диагноз

Клинические проявления ДКМП, данные инструментальных и лабораторных исследований неспецифичны, что затрудняет дифференциальный диагноз. Поэтому диагноз ДКМП ставится, как правило, методом исключения других заболеваний сердца с систолической дисфункцией желудочков (ИБС, ГБ, миокардит), а также саркоидоза сердца, ДКМП с повышенной трабекулярностью, аритмогенной кардиомиопатии (лево-доминантной и бивентрикулярной). Дифференциальный диагноз при ДКМП-фенотипе нередко требуется проводить с использованием КТ, МРТ с контрастированием, ПЭТ, катетеризации сердца, ЭМБ, генетического тестирования и семейного скрининга.

### Течение

Обратное ремоделирование (наблюдается при генетически обусловленной ДКМП, связанной с патогенными вариантами в гене тайтина) является основным показателем терапевтической эффективности и одним из наиболее важных прогностических факторов при лечении пациентов с ДКМП. Возникновение фибрилляции предсердий и нарушение функции правого желудочка являются независимыми предикторами неблагоприятного течения заболевания.

### Прогноз

Ранняя постановка диагноза ДКМП, стратификация генетического риска развития аритмических событий, ВСС и прогрессирования ХСН улучшают прогноз и ответ на терапию.

### Исходы

Неблагоприятный исход связан с поздней диагностикой и наличием независимых предикторов прогрессирующего неблагоприятного ремоделирования. Блокада левой ножки пучка Гиса является частым ЭКГ-маркером при постановке диагноза и связана с низкой вероятностью обратного ремоделирования. Факторами, определяющими негативный исход, являются: снижение ФВ до ≤ 25 %, рефрактерность к проводимому лечению ХСН, невозможность использования высо-

котехнологических методов лечения ХСН, частая острая сердечная недостаточность с последующей госпитализацией, тромбоэмболические осложнения, высокая лёгочная гипертензия. Особенно неблагоприятной является ситуация, когда наблюдается сочетание всех вышеперечисленных состояний.

### Лечение

Лечение пациентов с ДКМП включает проведение современной болезнь-модифицирующей терапии, профилактику тромбоэмболических осложнений, жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, а также ВСС (включая имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, аблацию аритмогенных субстратов, проведение сердечной ресинхронизирующей терапии, своевременную установку постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС)), достижение целевых показателей гемодинамики, биохимического и гормонального статусов. Лечение пациентов с ДКМП не отличается от тактики ведения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой ФВ, обусловленной другими этиологическими факторами. Всем пациентам с ХСН (II–IV ФК) и низкой ФВ ЛЖ ≤ 40 % показано назначение следующих лекарственных препаратов: иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в составе комбинированной квадротерапии для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти, а также петлевых диуретиков. Пациентам с ДКМП и ХСН с ФВ ЛЖ ≤ 35 % показана установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. Имплантацию кардиовертера-дефибриллятора следует рассмотреть у пациентов с ДКМП/ НДКЛЖ с ФВ ЛЖ менее 50 % и при наличии более 2-х факторов риска: синкопе, позднее накопление гадолиния при МРТ сердца, индуцированная устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия при электрофизиологическом исследовании сердца (ЭФИ), патогенные варианты в генах LMNA, PLN, FLNC и RBM20.

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) рекомендуется пациентам с ХСН со значительно сниженной ФВ ЛЖ (≤ 35 %) и продолжительностью QRS более 130 мс, у которых сохраняются симптомы, несмотря на применение болезнь-модифицирующей терапии в адекватных дозах. Пациентов с рефрактерной терминальной ХСН рекомендовано направлять на трансплантацию сердца при наличии показаний и отсутствии противопоказаний. Кардиореспираторный тест остается золотым стандартом для определения одногодичного прогноза выживаемости, выявления терминальной стадии ХСН и оценки показаний к трансплантации сердца.

### Профилактика

Первичная профилактика ДКМП подразумевает раннюю диагностику, лечение пациентов с миокардитом с учётом этиологического фактора, отказ от злоупотребления алкоголем и употребления наркотиков, профилактику профессиональных отравлений, снижение веса при ожирении, проведение вакцинации, наблюдение за больными, которым проводится химиотерапия, с учётом клинических рекомендаций. Вторичная профилактика включает диспансерное наблюдение за пациентами с ДКМП и применение современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения с целью предупреждения прогрессирования ХСН, нарушений ритма и тромбоэмболических осложнений.

## 1.10.2. Гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофическая кардиомиопатия определяется как наличие увеличенной толщины стенки ЛЖ или его массы (с гипертрофией правого желудочка (ПЖ) или без нее), которая не объясняется исключительно аномальными условиями нагрузки.

Гипертрофическая кардиомиопатия — это собирательный термин, объединяющий широкий спектр генетических и негенетических заболеваний миокарда с различным этиопатогенезом. Выделяют 8 этиологических подгрупп заболевания: саркомерные / несаркомерные, метаболические, митохондриальные кардиомиопатии, нейромышечные болезни, синдромы мальформации и RAS-патии, инфильтративные/воспалительные заболевания миокарда, эндокринные нарушения, а также гипертрофическую кардиомиопатию, развившуюся после применения лекарственных препаратов.

На долю гипертрофических кардиомиопатий у взрослых, имеющих специфическую причину, приходится 5 % от всех пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Основной специфической причиной во взрослой когорте пациентов с гипертрофической кардиомиопатией является амилоидоз сердца: транстиретиновый (наследственный и приобретенный) и AL-(подтипы каппа и лямбда). Оставшиеся 95 % приходятся преимущественно на саркомерную и несаркомерную гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП).

### Определение

> **Гипертрофическая кардиомиопатия — болезнь саркомера у взрослых (ГКМП) — это преимущественно генетически обусловленное заболевание (семейные и несемейные формы), характеризующееся гипертрофией миокарда левого желудочка (толщина стенки 1,5 см и более у взрослых) и (или) реже правого желудочка, чаще асимметричного характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки, фиброзом и феноменом «disarray». Гипертрофия миокарда не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением и возникает при отсутствии других потенциально причинных системных, синдромных или метаболических заболеваний.**

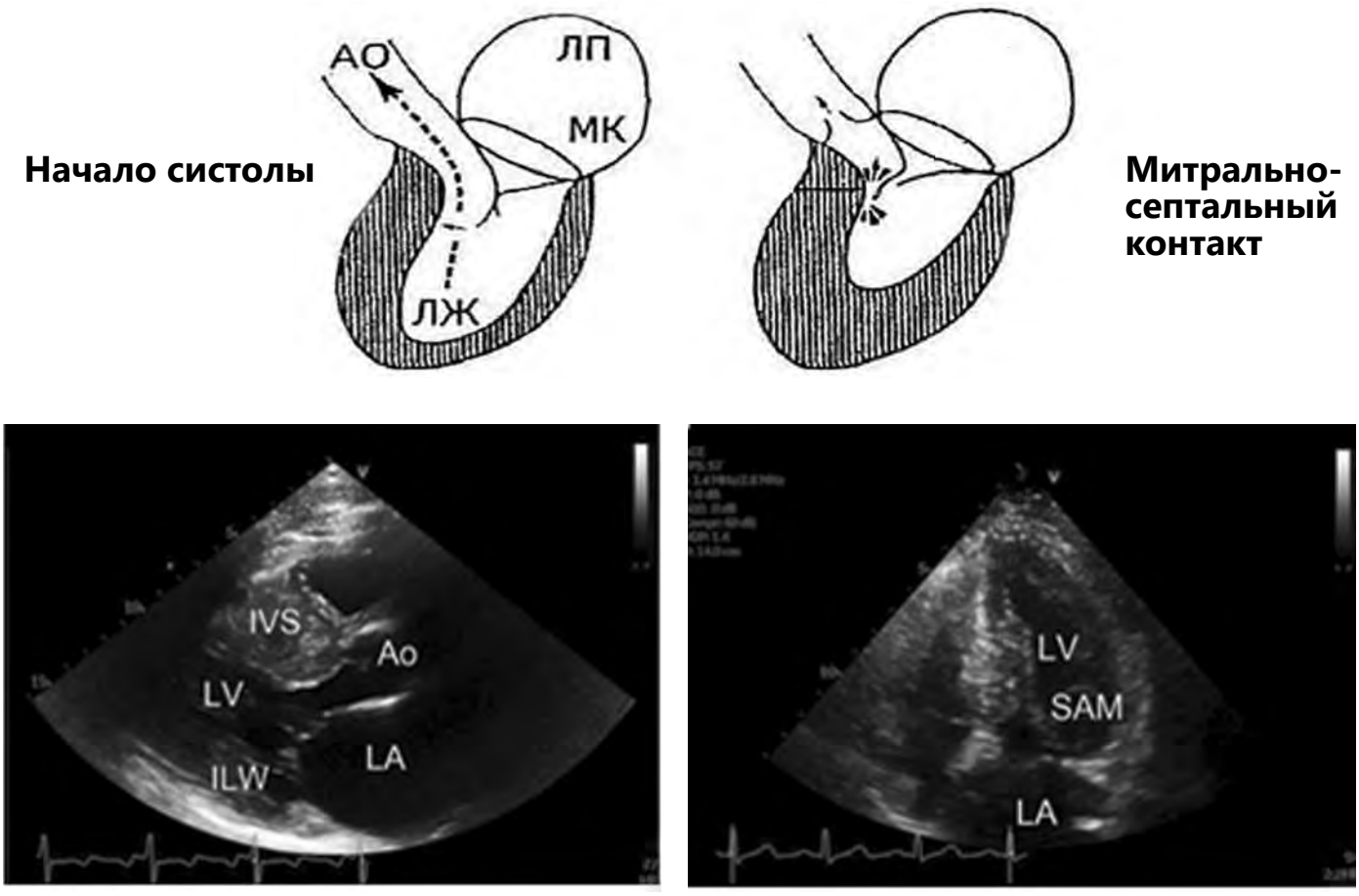



*Рисунок 1.10.2-2. Изменения параметров эхокардиографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: парастернальная позиция по длинной оси – асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия; верхушечная позиция – передне-систолическое движение створок митрального клапана, участвующее в создании обструкции выносящего тракта левого желудочка. IVS – межжелудочковая перегородка, LV – левый желудочек, ILW – нижнебоковая стенка левого желудочка, LA – левое предсердие, Ao – аорта, SAM (ПСД МК) – передне-систолическое движение створок митрального клапана.*

### Распространённость

Распространённость ГКМП варьируется в зависимости от возраста и составляет от 1:500 до 1:200 в общей популяции. Дебют клинических проявлений заболевания наблюдается в разном возрасте.

### Этиология

ГКМП — болезнь саркомера — генетически обусловленная патология. Большая часть известных мутаций локализована в 8 генах, кодирующих белки толстых (MYH7, MYBPC3) и тонких (TPM1, TNNT2, TNNI3, MYL2, MYL3, ACTC1) миофиламентов структуры саркомера. В 40–50 % случаев патогенный генетический вариант не удается идентифицировать.

### Патогенез

В основе патогенеза ГКМП — болезни саркомера лежит нарушение кальциевого гомеостаза, повышение чувствительности миофиламентов к ионам кальция. Это проявляется в усилении силы сокращения саркомера в систолу, снижении степени его расслабления в диастолу на фоне повышенных потребностей кардиомиоцита в АТФ, что вызывает нарушение внутриклеточных сигнальных процессов и реактивацию компенсаторных эмбриональных программ гипертрофического роста.

### Морфология

На гистологическом уровне отражением прямого действия «причинного» генетического варианта и молекулярного патогенеза является дискомплексация кардиомиоцитов и мышечных волокон — феномен «disarray», а также фиброз разной степени выраженности (рис. 1.10.2–1а и 1б, см. QR-Code).

### Классификация

По гемодинамической классификации существуют:

- необструктивная ГКМП (градиент давления в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ) в покое и при нагрузке < 30 мм рт. ст.);

- обструктивная ГКМП (градиент давления в ВТЛЖ в покое и при нагрузке > 30 мм рт. ст.);
- ГКМП с латентной обструкцией (градиент давления в ВТЛЖ в покое < 30 мм рт. ст., а при нагрузке > 30 мм рт. ст.).

В создании обструкции ВТЛЖ участвуют структурные, кинетические и геометрические факторы. Наиболее значимый из них — SAM-синдром или передне-систолическое движение створок МК (ПСД МК), обусловленное эффектом Вентури (рис. 1.10.2–2).

ПСД МК обусловлено следующими факторами:

- аномалии створок МК (удлинение, избыточность);
- нарушение координации кровотока в полости ЛЖ в раннюю систолу, в результате чего на створки МК действует сила, сдвигающая их в сторону ВТЛЖ;
- аномалии хорд МК;
- меньшее соотношение длины передней и задней створок МК (< 1,3), при этом точка коаптации створок МК смещается кпереди ближе к ВТЛЖ.

У пациентов с латентной обструкцией, провоцирующими её факторами являются: увеличение сократимости ЛЖ при нагрузке, приводящее к уменьшению конечно-систолического размера ЛЖ и переднему смещению МК; ускорение кровотока в ВТЛЖ в период систолы, усугубляющее ПСД МК.

Критерием обструкции в выносящем тракте правого желудочка (ВТПЖ) считается увеличение градиента давления в покое > 16 мм рт. ст. При ГКМП может наблюдаться среднежелудочковая обструкция. Критерии градиента давления для среднежелудочковой обструкции — ≥ 30 мм рт.ст.

По морфологическому принципу ГКМП классифицируют на ***асимметричную*** и ***симметричную формы*** ГЛЖ.

К основным морфологическим фенотипам ГКМП относятся асимметричная ГЛЖ, в том числе верхушечный тип ГЛЖ и следующие формы межжелудочковой перегородки (МЖП): преимущественная гипертрофия базальной части МЖП (сигмовидная МЖП), двояковыпуклая МЖП (МЖП с «обратной кривизной») и нейтральный тип гипертрофии МЖП (рис. 1.10.2–3). Отдельно выделяют верхушечную гипертрофию.

Индекс асимметричности (соотношение толщины МЖП к толщине задней стенки ЛЖ) составляет более 1,5. На долю симметричной формы ГЛЖ у пациентов с ГКМП приходится около 4 % от всей когорты.

Учитывают степень выраженности гипертрофии миокарда:

1. «умеренная» (максимальная толщина стенки ЛЖ < 18 мм);
2. промежуточная (максимальная толщина стенки ЛЖ 18–29 мм);
3. экстремальная (максимальная толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм).

Выделяют 4 стадии развития ГКМП: догипертрофическую, классические фенотипы (ФВ ЛЖ > 65 % по данным МРТ), варианты негативного ремоделирования (ФВ ЛЖ в диапазоне от 50 % до 65 % по данным МРТ и ФВ ЛЖ < 50 % по данным МРТ).

## Клиническая картина

ГКМП характеризуется гетерогенностью клинических проявлений. Большинство пациентов с необструктивной формой ГКМП имеют бессимптомное течение заболевания.

При симптомном течении заболевания могут наблюдаться:

- аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия);
- хроническая сердечная недостаточность (одышка);
- стенокардия (в том числе атипичный болевой синдром);
- головокружение и синкопальные состояния.

Ишемия миокарда при ГКМП может развиваться в отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и осложняться инфарктом миокарда 2-го типа.

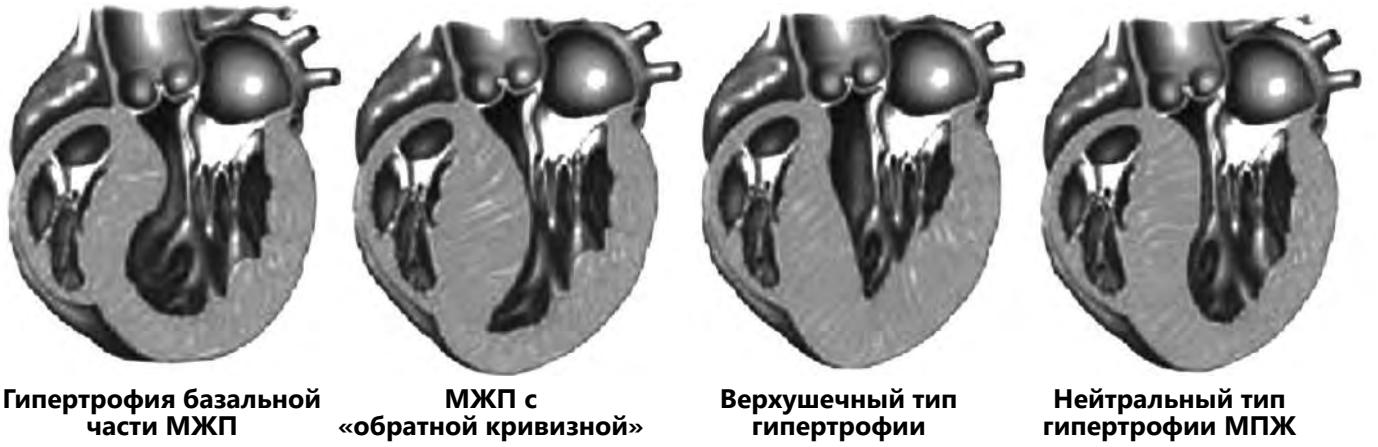



*Рисунок 1.10.2-3. Морфологические фенотипы гипертрофической кардиомиопатии*

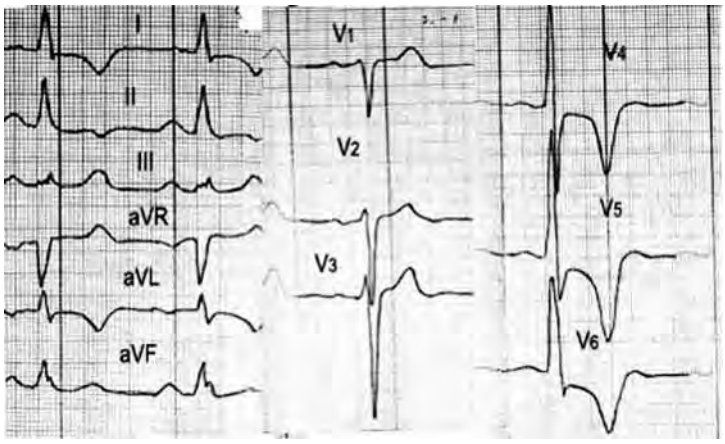



*Рисунок 1.10.2-4а. Гипертрофия левого желудочка. Высокие зубцы R и «глубокие отрицательные» зубцы Т. Несемейная верхушечная гипертрофическая кардиомиопатия*

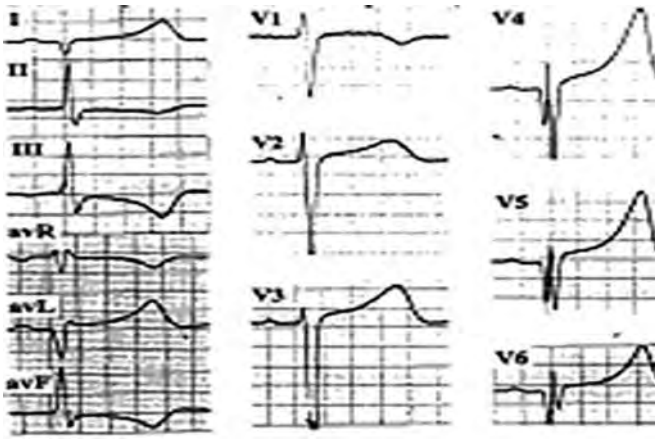



*Рисунок 1.10.2-4б. Глубокие Q, QS, (+)Т. ЭКГ пациентки с семейной обструктивной гипертрофической кардиомиопатией*

Внезапная сердечная смерть (ВСС) может отмечаться без предшествующей симптоматики (наиболее часто встречается у пациентов до 35 лет, включая спортсменов). Высокий риск ВСС имеют пациенты с аневризмой верхушки ЛЖ (независимо от размера аневризмы) и ФВ ЛЖ < 50 %.

При объективном обследовании, помимо умеренного увеличения размеров сердца, и в ряде случаев усиленного верхушечного толчка, основным диагностическим признаком обструктивной ГКМП является грубый систолический шум выброса, который выслушивают над всей поверхностью сердца, с максимумом на верхушке и в четвёртом межреберье слева от грудины — не проводится на сонные артерии, усиливается под воздействием факторов, увеличивающих внутрижелудочковый градиент давления (переход в вертикальное положение, динамическая физическая нагрузка, тахикардия, приём пищи, проба Вальсальвы, прием периферических вазодилататоров). Большинство пациентов с обструкцией ВТЛЖ также имеют аускультативные признаки митральной регургитации. У пациентов с обструкцией ВТЛЖ часто выявляется неустойчивость артериального пульса (значительные колебания ЧСС в ортостазе и клиностазе, во время бодрствования и сна). Это может также быть обусловлено автономной (вегетативной) дисфункцией.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

- Исследования для выявления сопутствующей патологии: клинический анализ крови, общий анализ мочи, липидограмма, калий, натрий, АСТ, АЛТ, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза в сыворотке крови.
- Определение концентрации NT-proBNP и высокоспецифичного сердечного тропонина Т или I в плазме, уровня антимиокардиальных антител в сыворотке крови.
- Генетическое тестирование в сертифицированных диагностических лабораториях.
- ***ЭКГ***-диагностика выраженной ГЛЖ с изменением процессов реполяризации (рис. 1.10.2–4а и 4б):
  - ГЛЖ — синдром высоких R и «глубоких отрицательных» зубцов Т. При верхушечной ГКМП описана максимальная глубина отрицательных зубцов Т (рис. 1.10.2–4а).
  - Глубокие Q, QS, (+)Т (рис. 1.10.2–4б).
- ***Холтеровское мониторирование ЭКГ*** (48–72 часа для выявления аритмий, стратификации риска ВСС, определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора).
- ***Трансторакальная ЭхоКГ*** (рис. 1.10.2–5 и 1.10.2–6).

Всем пациентам показана провокационная проба Вальсальвы — диагностика латентной обструкции ВТЛЖ.

- ***МРТ сердца с контрастированием*** рекомендуется выполнить после постановки диагноза ГКМП для уточнения анатомии сердца, функции желудочков, а также выявления фиброза миокарда и исключения других заболеваний. Наличие распространённого фиброза (≥ 15 % от массы левого желудочка), оцениваемого по позднему накоплению гадолиния при МРТ, является предиктором риска ВСС при ГКМП и дополнительным аргументом в пользу имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

## Диагностические критерии

Критерием диагноза ГКМП у взрослых является увеличение толщины стенки ЛЖ в одном или более сегментах ЛЖ ≥ 15 мм, которая не объясняется исключительно увеличением нагрузки давлением. У родственников пробанда критерием диагноза ГКМП может быть меньшая толщина стенки ЛЖ, равная 13–14 мм.

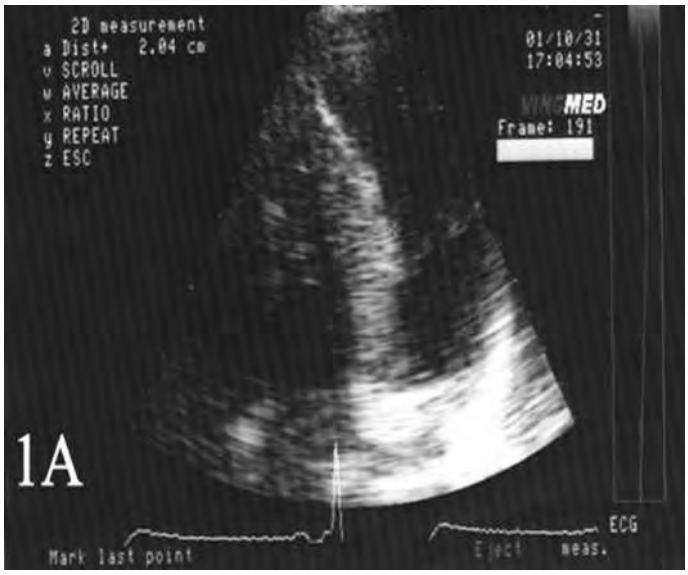



*Рисунок 1.10.2-5. Пациент с семейной гипертрофической кардиомиопатией, асимметричная гипертрофия левого желудочка, двояковыпуклая межжелудочковая перегородка (из личного архива А.Я.Гудковой)*

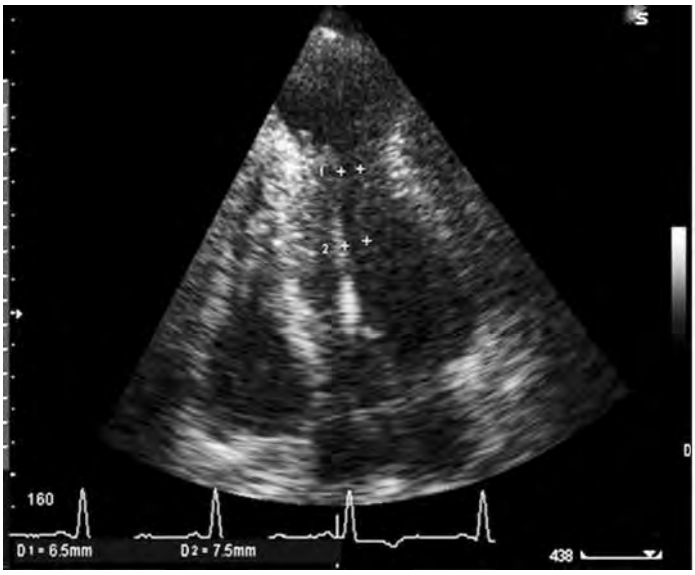



*Рисунок 1.10.2-6. Семейная гипертрофическая кардиомиопатия. Среднежелудочковая (по типу «песочные часы») с обструкцией на уровне средней части полости левого желудочка (из личного архива А.Я.Гудковой)*

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Основной: Несемейная ГКМП (генетическое исследование не проводилось), обструктивная форма. Асимметричная гипертрофия ЛЖ (максимальная гипертрофия базальной части МЖП. Градиент давления в выносящем тракте левого желудочка 67 мм рт. ст.). Риск ВСС – 3,87 % – низкий (дата). Осложнения: МН 0-I ст. ХСНсФВ 1 стадия, IIФК. Одиночная и парная предсердная экстрасистолия. Желудочковая экстрасистолия 4А градации по Ryan.*
2. *Несемейная ГКМП (патогенный/вероятно патогенный генетический вариант не определен), необструктивная форма. Асимметричная гипертрофия ЛЖ (максимальная гипертрофия базальной части МЖП). Бессимптомное течение. Риск ВСС – 2,89 % – низкий (дата). Предстадия сердечной недостаточности.*

## Дифференциальный диагноз

ГКМП — болезнь саркомера является диагнозом исключения. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с ГКМП при болезнях накопления и инфильтративных заболеваниях, митохондриальной и нейромышечной патологии, синдромах мальформаций. Возможным вариантом критерия ГКМП при сопутствующей АГ является толщина миокарда ЛЖ ≥ 20 мм; толщина миокарда 15–20 мм представляет «серую зону». Выбор критерия ГКМП «толщина стенки ЛЖ ≥ 20 мм» при сопутствующей АГ обусловлен тем, что показано: при перегрузке давлением (АГ, аортальный стеноз или их сочетание) толщина миокарда ЛЖ, как правило, не превышает 20 мм (в некоторых исследованиях превышает 20 мм лишь у единичных пациентов). Если выявленная толщина миокарда у пациента в «серой зоне» (15–20 мм), то вывод о диагнозе ГКМП можно сделать только на основании тщательного анализа большого числа факторов: семейный анамнез, длительность АГ, уровень «нагрузки давлением» (эпизодические повышения АД или стабильно повышенное АД), приверженность пациента терапии АГ, наличие изменений ЭКГ/ЭхоКГ до развития АГ, динамика размеров полостей сердца и увеличения толщины стенок ЛЖ по результатам ЭхоКГ/МРТ и др. Следует также отметить, что при АГ может наблюдаться асимметричная ГЛЖ, по некоторым данным, до 20 %.

## Течение

Важно учитывать возраст на момент верификации ГКМП. Дебют ГКМП в молодом возрасте ассоциирован с семейной формой заболевания, более тяжёлым течением, повышенным риском нежелательных сердечно-сосудистых событий и является доказанным фактором риска ВСС. Развитие ГКМП в пожилом возрасте ассоциировано с несемейной формой заболевания, более благоприятным течением, наличием коморбидной патологии (АГ, ожирение, дислипидемия, ИБС). При первичном и ежегодном обследовании пациента с ГКМП следует оценивать 5-летний риск ВСС. Существует «калькулятор» расчёта риска ВСС при ГКМП.

## Прогноз

Прогностически наиболее неблагоприятными являются: дилатационная фаза ГКМП, ГКМП с рестриктивным фенотипом и комбинированный вариант гипертрофии миокарда, в том числе среднежелудочковая ГКМП (с вовлечением срединных

отделов не только МЖП, но и свободной стенки левого желудочка, типа «песочные часы»), а также гипертрофия другой стенки ЛЖ (боковая, задняя), гипертрофия ПЖ.

### Исходы

Показатели ежегодной смертности у взрослых пациентов с ГКМП составляют 1–2 %. Основными причинами смерти у пациентов с ГКМП являются: ВСС, ХСН, тромбоэмболические осложнения, острое нарушение мозгового кровообращения.

### Лечение

Лечение пациентов с ГКМП включает медикаментозную терапию, эндоваскулярные вмешательства, хирургические и нехирургические методы редукции гипертрофированной МЖП, механическую поддержку кровообращения, трансплантацию сердца. Не рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов или блокаторов «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) пациентам с бессимптомным течением необструктивной ГКМП, так как их полезное действие не доказано. У пациентов с бессимптомным течением обструктивной ГКМП возможно назначение невазодилатирующих бета-адреноблокаторов или верапамила (при непереносимости бета-адреноблокаторов).

Пациентам с симптомной обструктивной ГКМП рекомендуются невазодилатирующие бета-адреноблокаторы (или верапамил/дилтиазем при непереносимости бета-адреноблокаторов) в максимально переносимой дозе. Для лечения ХСН с ФВ ЛЖ ≥ 50 % у пациентов с необструктивной формой ГКМП назначают малые дозы петлевых и (или) тиазидных диуретиков. Для лечения пациентов с необструктивной ГКМП и ХСН с ФВ ЛЖ < 50 % показано назначение стандартной терапии ХСН: иАПФ/АРА/АРНИ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, низкие дозы диуретиков.

Золотым стандартом лечения обструктивной формы ГКМП является хирургический метод лечения. Редукция МЖП рекомендуется пациентам с ГКМП с градиентом давления в ВТЛЖ ≥ 50 мм рт. ст. и ХСН III–IV ФК (NYHA), несмотря на максимальную переносимую терапию, повторными обмороками при нагрузке, вызываемыми градиентом давления в ВТЛЖ ≥ 50 мм рт. ст. Редукция МЖП осуществляется с помощью септальной миоэктомии или септальной спиртовой абляции.

Пациентам с ГКМП рекомендован имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор для первичной профилактики ВСС, если 5-летний риск ВСС ≥ 6 % (по данным «калькулятора» расчёта риска ВСС). У пациентов с ГКМП с промежуточным 5-летним риском ВСС (> 4 % и < 6 %) имплантация кардиовертера-дефибриллятора должна быть рассмотрена при наличии дополнительных факторов риска.

### Профилактика

Профилактические мероприятия заключаются в соблюдении рекомендаций по здоровому образу жизни, исключению участия в соревновательных видах спорта и предупреждении осложнений.

## 1.10.3. Рестриктивная кардиомиопатия

### Определение

**Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) определяется как рестриктивная патофизиология левого и (или) правого желудочков при наличии нормального или сниженного диастолического объема (одного или обоих желудочков), нормального или сниженного систолического объема и нормальной толщины стенки желудочков.**

### Распространённость

РКМП — наиболее редкая кардиомиопатия, встречается в 5 % случаев у взрослых и у детей.

### Этиология

РКМП — не самостоятельное заболевание, а, скорее, описательно-морфологический термин, характеризующий множество возможных патологических состояний с поражением сердца в качестве ведущего или всего лишь одного из вовлеченных органов. Часто РКМП носит наследственный характер и может являться частью более сложных наследственных синдромов. Описаны мутации в гене сердечного тропонина I (TNNI3), сердечного тропонина T (TNNT2), десмина (DES), ассоциированные с семейной формой РКМП. РКМП развивается у пациентов с системной склеродермией, инфильтративными и эндомиокардиальными заболеваниями, при болезнях накопления.

### Патогенез

Общим признаком РКМП является выраженное ограничение (рестрикция) наполнения желудочков во время диастолы. Вследствие этого возрастает давление в предсердиях, в венах малого и большого кругов кровообращения. Развивается ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Повышенное диастолическое давление в ЛЖ вызывает лёгочную гипертензию, которая усугубляет правожелудочковую СН, особенно когда патологический процесс поражает ПЖ, как это нередко бывает при амилоидозе сердца.

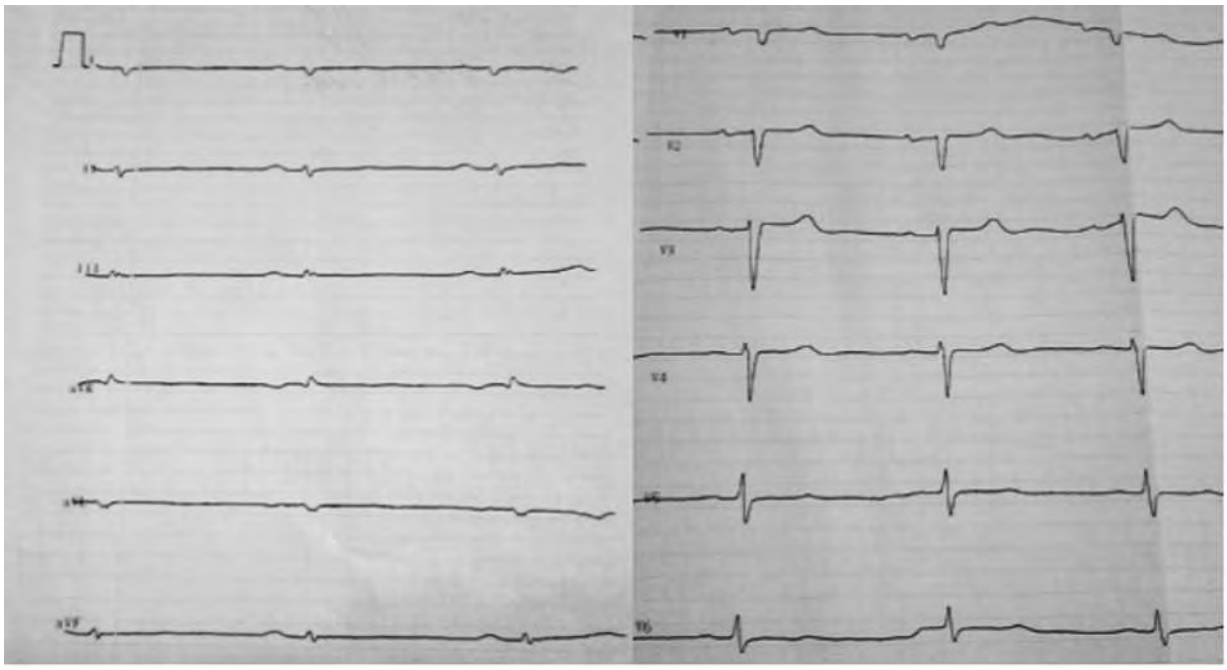


*Рисунок 1.10.3-1. Несемейная РКМП. Амилоидная кардиомиопатия. Низковольтажный тип ЭКГ. Ритм синусовый, правильный. Переходная зона в V5. Косвенные признаки увеличения ЛП, ПП, ЛЖ, ПЖ (из личного архива А.Я. Гудковой).*

## Классификация

Классификация РКМП основана на этиологии заболевания, подтвержденной генетическим исследованием и данными неинвазивных (МРТ и (или) ядерная медицина) и инвазивных (ЭМБ) методов диагностики. Выделяют семейные/генетические и несемейные/негенетические формы РКМП.

I. ***РКМП, развивающаяся при нарушении функции кардиомиоцитов***:
   1. Генетически обусловленная РКМП (РКМП, обусловленная причинными генетическими вариантами в генах, кодирующих выработку белков саркомера, цитоскелета, оболочки ядра, филамина и тайтина).
   2. Негенетическая РКМП (РКМП, обусловленная воздействием лекарств, например, хлорохина).
   3. Болезни накопления (десминопатии, гликогенозы (болезнь Фабри, болезнь Данона, PRKAG2 болезнь), перегрузка железом).

II. ***Эндомиокардиальные заболевания*** (эндомиокардиальный фиброз, гиперэозинофильный синдром, карциноидный синдром, эндокардиальный фиброэластоз, новообразования эндокарда, ятрогенные причины/лекарственная токсичность).

III. ***РКМП, развивающаяся при поражении внеклеточного пространства***:
   1. Инфильтративные заболевания (амилоидоз).
   2. Фиброз (воздействие радиации, химиотерапия, системная склеродермия, воспаление, сахарный диабет).

## Клиническая картина

Клиническая картина РКМП складывается из системных проявлений основного заболевания. Начальные клинические проявления могут ограничиваться наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями, нарушением атриовентрикулярной и синоатриальной проводимости. На продвинутой стадии заболевания ведущими в клинической картине являются признаки бивентрикулярной, преимущественно правожелудочковой ХСН (набухшие шейные вены, гепатомегалия, отёки, асцит, анасарка). Нередко возникают тромбоэмболические осложнения и ВСС.

При объективном осмотре тоны сердца обычно приглушены, часто выслушиваются патологические III и IV тоны.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Лабораторная диагностика***: биомаркеры (КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, антитела к антигену Scl-70, тропонин Т, BNP и NT-proBNP) имеют важное диагностическое или прогностическое значение. Для исключения других причин РКМП: электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов, а также определение содержания свободных лёгких цепей иммуноглобулинов сыворотки (предпочтительно методом нефелометрии) при подозрении на AL-амилоидоз, оценка активности фермента альфа-галактозидазы А при подозрении на болезнь Фабри и т.д., генетическое тестирование в сертифицированных диагностических лабораториях.

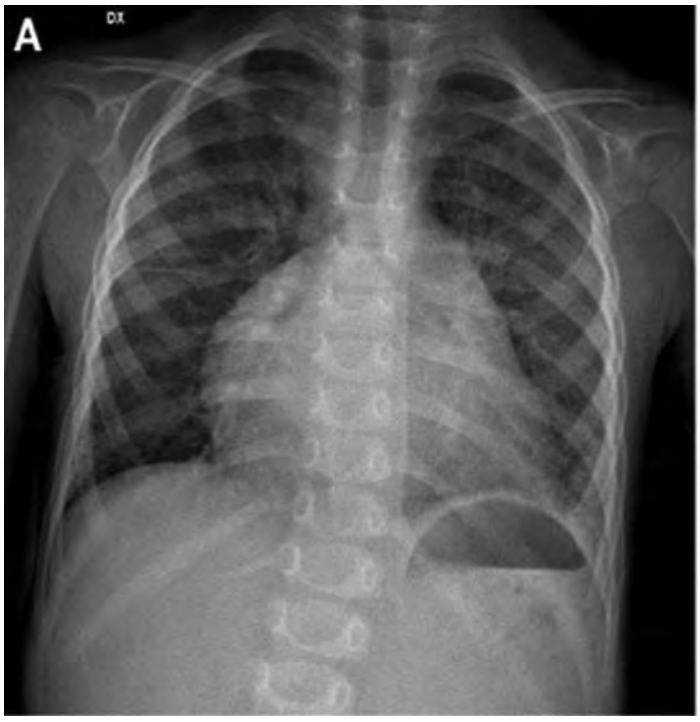



*Рисунок 1.10.3-2. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции пациентки с семейной формой рестриктивной кардиомиопатии. Кардиомегалия (из личного архива А.Я. Гудковой)*

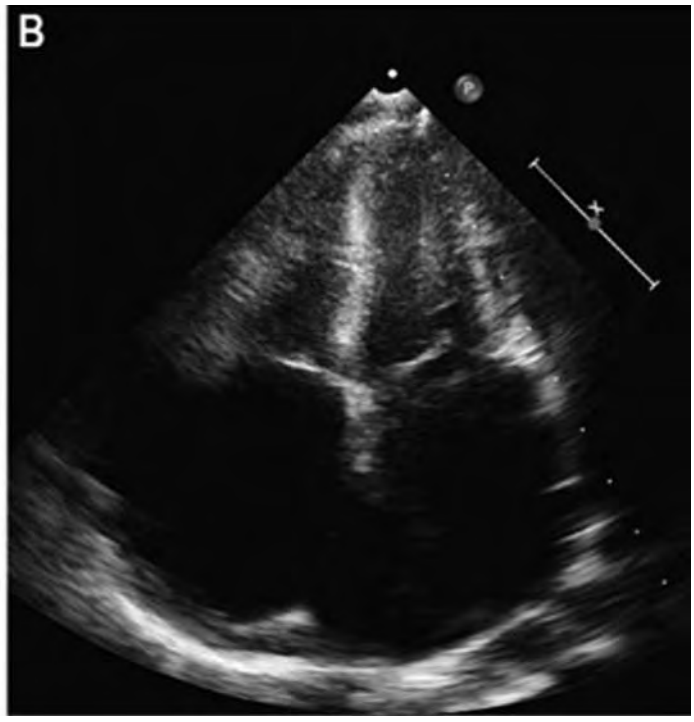



*Рисунок 1.10.3-3. Эхокардиография пациентки с семейной формой рестриктивной кардиомиопатии (из личного архива А.Я. Гудковой)*

***Инструментальная диагностика***:

***ЭКГ*** (признаки увеличения левого и правого предсердий, нарушения сердечного ритма (ФП, ТП, предсердные тахикардии, наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия высоких градаций и др.), неспецифические изменения реполяризации). При РКМП следует обращать внимание на вольтажные характеристики ЭКГ. При трактовке ЭКГ показателей рекомендуется учитывать ЭхоКГ данные (аномальное соотношение вольтаж/масса миокарда). Прогностическим и диагностическим маркером является как низкий (рис. 1.10.3–1), так и увеличенный вольтаж комплексов QRS.

***Рентгенография*** органов грудной клетки (кардиомегалия (рис. 1.10.3–2), гидроторакс, гидроперикард).

***ЭхоКГ*** (уменьшение размеров полости желудочков и дилатация предсердий), что продемонстрировано на рис. 1.10.3–3.

РКМП характеризуется наличием рестриктивной патофизиологии: нарушение диастолического расслабления желудочков, атриомегалия. Изменения, типичные для каждого заболевания накладываются на этот морфологический фенотип, что приводит к гетерогенной картине и требует проведения других методов диагностики ***(МРТ сердца с гадолинием, катетеризации сердца и ЭМБ)***.

По особым показаниям — консультация специалиста по нейромышечной патологии, электромиография, биопсия скелетной мышцы.

При подозрении на амилоидоз проводится биопсия пораженного органа (кишечника, почки, сердца). Биопсия подкожной жировой клетчатки более информативна при AL-амилоидозе (от 70 % до 87 %) и наследственном транстиретиновом амилоидозе (67 %) (рис. 1.10.3–4, см. QR-Code).

Для неинвазивной диагностики транстиретинового амилоидоза применяется сцинтиграфия миокарда с остеотропными радиофармацевтическими препаратами (99mTc-пирофосфат (PYP)).

## Диагностические критерии

РКМП по данным визуализирующих методов диагностики характеризуется наличием диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному типу и (или) ПЖ, дилатацией предсердий, нормальным или незначительно уменьшенным размером одного или обоих желудочков, нормальной или почти нормальной систолической функцией, нормальной толщиной стенок левого и (или) правого желудочков. Толщина стенки левого желудочка и (или) правого желудочка увеличивается при этиологических подтипах ГКМП из-за:

- гипертрофии кардиомиоцитов,
- интерстициальной инфильтрации,
- внутриклеточного накопления.

*Пример формулировки диагноза*

*Рестриктивная кардиомиопатия (патогенный вариант в гене десмина – IVS3+1G→A, мутация de novo). Несемейная форма. ХСНнФВ 2 стадия, IVФК. Пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии. МЭС (+) от (дата). Имплантация кардиовертера дефибриллятора от (дата).*

## Дифференциальный диагноз

Диагноз генетически обусловленной РКМП — диагноз исключения. Подтверждение генетической причины заболевания имеет значение для определения прогноза и тактики лечения. РКМП развивается при болезнях накопления (гликогенозах (болезнь Фабри, синдром PRKAG2, болезнь Данона)), гемохроматозе, инфильтративных (наследственные и приобретенные формы амилоидоза) и эндомиокардиальных (эндокардиальный фиброэластоз, карциноидный синдром, воздействие облучения и химиотерапии) заболеваниях, а также при саркоидозе.

Нередко генетически обусловленные РКМП сочетаются с нейромышечными заболеваниями (десминопатии, ламинопатии). РКМП дифференцируют с констриктивным перикардитом. Для этого оценивают состояние листков перикарда с помощью МРТ или КТ сердца.

## Течение

Тяжесть течения заболевания определяется развитием синдрома сердечной недостаточности, высоким риском внезапной смерти и тромбоэмболических осложнений при данной патологии.

## Прогноз. Исходы

РКМП имеет неблагоприятный прогноз по сравнению с другими кардиомиопатиями, длительность жизни пациентов от 2 до 5 лет.

## Лечение

Устранение проявлений застойной сердечной недостаточности — первая цель лечения, но терапия при РКМП имеет особенности. Петлевые диуретики устраняют признаки застоя, уменьшая выраженность одышки, периферических отёков и асцита. Следует избегать форсированного диуреза, поскольку даже умеренная гиповолемия может привести к снижению ударного объёма и сердечного выброса. При рестриктивной патофизиологии существует чёткая зависимость сердечного выброса от частоты сердечных сокращений, это означает, что бета-адреноблокаторы могут ухудшать гемодинамику и вызывать гипотензию. Блокаторы РААС не влияют на прогноз и нередко вызывают гипотензию при РКМП.

Пациенты с РКМП плохо переносят брадикардию, при симптомной брадиаритмии показана имплантация кардиостимулятора.

Фибрилляция предсердий (ФП) — частое осложнение РКМП и обычно также плохо переносится из-за потери вклада предсердий в наполнение желудочков. Контроль ритма предпочтительнее контроля частоты сердечных сокращений, но достижение и поддержание синусового ритма может быть затруднено из-за выраженной дилатации предсердий. Пациенты с РКМП и ФП имеют очень высокий риск тромбоэмболических осложнений и должны получать антикоагулянты.

Трансплантация сердца может рассматриваться у отдельных пациентов с ХСН, но при амилоидозе сердца и лучевой кардиомиопатии выживаемость больных хуже.

Для некоторых форм РКМП разработаны препараты, модифицирующие заболевание. Для специфической терапии транстиретинового амилоидоза применяется тафамидис — селективный стабилизатор транстиретина, связывающийся с нативной (тетрамерной) формой белка, что предотвращает диссоциацию комплекса на мономеры и замедляет амилоидогенез. При AL-амилоидозе тактика ведения пациента зависит от возраста на момент верификации заболевания. Пациентам с AL-амилоидозом моложе 65 лет без тяжёлого поражения внутренних органов проводят высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Пациентам старше 65 лет или при наличии тяжёлой органной дисфункции рекомендуют терапию иммуномодуляторами, ингибиторами протеасом, алкилирующими агентами. Пациентам с лизосомными болезнями накопления проводят заместительную терапию ферментами, при болезни Фабри используют агалсидазу-α или агалсидазу-β, при болезни Помпе — α-глюкозидазу.

## Профилактика

Специфической профилактики РКМП не существует.

## 1.10.4. Аритмогенная кардиомиопатия

### Определение

**Аритмогенная кардиомиопатия правого (АКПЖ) и (или) левого желудочка, иногда называемая аритмогенной дисплазией сердца (АДС) — заболевание сердца, которое характеризуется фиброзно-жировым перерождением миокарда, затрагивающим как преимущественно ПЖ, так и ЛЖ, или оба желудочка.**

### Распространённость

Истинная встречаемость АКПЖ неизвестна. Распространённость АКПЖ варьируется в диапазоне 1:1000–1:5000. Чаще АКПЖ диагностируется в возрасте от 20 до 40 лет, мужчины болеют в 3 раза чаще женщин.

### Этиология

АКПЖ — заболевание клеточных контактов, а именно белков, входящих в состав десмосом (плакофиллин, десмоплакин, десмоглеин и т.д.). Патогенные генетические варианты часто обнаруживают в генах, кодирующих эти белки. Заболевание имеет преимущественно аутосомно-доминантный тип наследования.

### Патогенез

АКПЖ — «болезнь десмосом», при которой происходит нарушение межклеточных контактов, что приводит к разобщению кардиомиоцитов в обоих желудочках. Стенка ПЖ значительно тоньше, чем ЛЖ, и поэтому более чувствительна к разрывам межклеточных связей. В области выносящего тракта, верхушки ПЖ и в подклапанном пространстве трикуспидального клапана, где стенка ПЖ наиболее тонкая и испытывает значительную гемодинамическую перегрузку, миокард больше всего подвержен описанным изменениям, что и является причиной существования так называемого «треугольника дисплазии», в котором кардиомиоциты замещаются фиброзной и жировой тканью. На границе участков фиброзно-жировой ткани и сохранного миокарда в ПЖ формируется субстрат, создающий электрофизиологические условия для развития re-entry, лежащей в основе злокачественных желудочковых аритмий.

### Морфология

При гистологическом исследовании выявляют уменьшение количества кардиомиоцитов с фиброзно-жировым замещением преимущественно правого желудочка.

### Классификация

В 2020 году разработаны обновлённые (названные падуанскими) критерии аритмогенной кардиомиопатии (АКМП). Критерии представлены для бивентрикулярных и лево-доминантных форм аритмогенной кардиомиопатии.

Выделяют три основных фенотипа АКМП: право-доминантный (классический) тип с преобладающим поражением ПЖ и незначительным или полным отсутствием вовлечения ЛЖ; бивентрикулярный тип при поражении обоих желудочков; лево-доминантный тип с преобладающим вовлечением ЛЖ и лёгким или полным отсутствием поражения ПЖ.

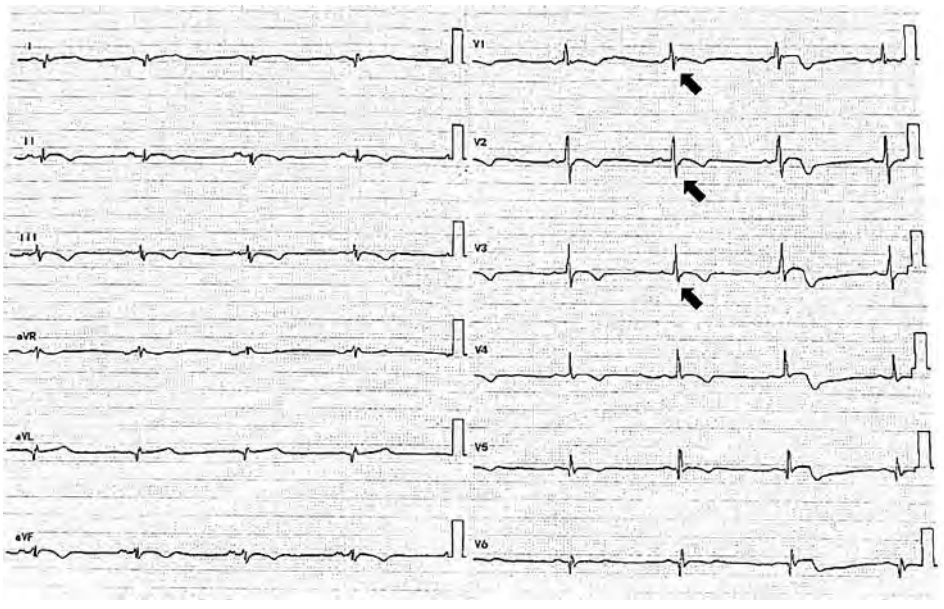



*Рисунок 1.10.4-1. ЭКГ пациента с аритмогенной кардиомиопатией. Стрелками указаны эпсилон-волны в отведениях V1-V3. Адаптировано из Ying Ban и соавт., 2024 г. https://doi.org/10.1186/s12872-024-03959-z*

В настоящее время лево-доминантные и бивентрикулярные формы АКМП относят к недилатационной кардиомиопатии левого желудочка. Наиболее изученным (классическим) вариантом АКМП является АКПЖ.

## Клиническая картина

АКЖП не имеет специфической клинической картины. В течении заболевания можно выделить 4 стадии в зависимости от клинической симптоматики и прогрессирования структурных изменений: субклиническая, аритмическая, стадии правожелудочковой и бивентрикулярной сердечной недостаточности. Последняя может имитировать дилатационную кардиомиопатию, затрудняя дифференциальную диагностику на продвинутых стадиях заболевания.

На ранней стадии АКПЖ симптомы отсутствуют, определяются лишь структурные изменения ПЖ, и первым проявлением болезни может быть ВСС. В последующем возникают желудочковые аритмии (частая желудочковая экстрасистолия, эпизоды желудочковой тахикардии с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса, фибрилляция желудочков). При прогрессии заболевания появляется правожелудочковая сердечная недостаточность, а далее бивентрикулярная сердечная недостаточность, прогрессия которой определяется развитием фибрилляции предсердий. На этом этапе АКПЖ могут выявляться пристеночные тромбы, особенно при аневризмах ПЖ.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Лабораторные тесты***: рутинные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: липидограмма, калий, натрий, АСТ, АЛТ, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза); определение концентрации NT-proBNP и высокоспецифичного сердечного тропонина Т или I в плазме; оценка уровня С-реактивного белка (высокочувствительным методом); генетическое тестирование в сертифицированных диагностических лабораториях.

***Инструментальные исследования***:

***ЭКГ*** в 12 отведениях (выявление эпсилон-волны, представляющей собой воспроизводимые низкоамплитудные сигналы между концом комплекса QRS и началом зубца Т, а также инверсии зубца Т в правых грудных отведениях V1–V3) (рис. 1.10.4–1).

***Холтеровское мониторирование ЭКГ*** (регистрация желудочковой тахикардии с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса).

***Трансторакальная ЭхоКГ*** (дилатация ПЖ, снижение его сократительной способности и локальные дис- или акинезии, аневризмы ПЖ).

***Нагрузочная проба*** (диагностика желудочковых аритмий при нагрузке).

***МРТ*** сердца с контрастированием (выявление в стенке ПЖ участков фиброза и жирового перерождения или воспалительной инфильтрации миокарда ПЖ, локальных изменений толщины миокарда, региональной и глобальной дисфункции правого и левого желудочков).

***Эндомиокардиальная биопсия*** (обнаружение фиброзного и (или) жирового замещения кардиомиоцитов, уменьшение доли кардиомиоцитов).

## Диагностические критерии

Диагностика АКПЖ проводится в соответствии с модифицированными критериями, опубликованными в 2010 году, принцип которых состоит в учёте совокупности анамнестических, генетических, клинических, ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ и гистологических признаков. При этом учитываются семейный анамнез АКПЖ, клинические проявления, характерные изменения на ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ и результаты ЭМБ, описанные в разделе «Инструментальная диагностика».

*Пример формулировки диагноза*

*Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (патогенный вариант в гене плакофиллин 2-PKP2 c1664delT). Семейная форма. Пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии с морфологией блокады ЛНПГ. МЭС (+) (дата). Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (дата). ХСНунФВ 1 стадия, IIIФК. (дата)*

## Дифференциальный диагноз

Существует ряд заболеваний, симптомы которых сходны с АКПЖ: идиопатическая желудочковая тахикардия из выносящего тракта ПЖ, синдром Brugada, ДКМП и другие кардиомиопатии, врождённые пороки сердца (тетрада Фалло, аномалия Эбштейна), приобретенные пороки трикуспидального клапана, инфаркт миокарда ПЖ. Наиболее сложным является дифференциальный диагноз между АКМП и фенокопиями АКМП, к которым относятся кардиомиопатии с повышенной трабекулярностью, а также поражение сердца при саркоидозе и амилоидозе.

## Течение

В течении заболевания выделяют 3 стадии: ранняя субклиническая без клинической симптоматики, но со скрытыми структурными изменениями сердца; развернутая клиническая с наличием симптоматики и выраженными изменениями в сердце; финальная стадия прогрессирования процесса.

### Прогноз

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы увеличивают выживаемость пациентов с устойчивыми желудочковыми аритмиями. Без трансплантации сердца прогноз неблагоприятный.

### Исходы

Основные причины смерти: ХСН и ВСС.

### Лечение

Цель лечения пациентов с АКПЖ — уменьшение симптомов, замедление прогрессии заболевания и предупреждение осложнений. Пациентам с АКПЖ рекомендуется отказаться от участия в соревновательных видах спорта. Желателен активный отдых с низкой интенсивностью физических нагрузок.

Этиопатогенетического лечения АКПЖ не существует. Рекомендована антиаритмическая терапия, направленная на профилактику и лечение жизнеопасных желудочковых аритмий. Оправдано назначение бета-адреноблокаторов (соталол), особенно при адренергически-зависимых аритмиях. Возможно применение амиодарона, когда бета-блокаторы недостаточно эффективны.

Радиочастотная аблация (РЧА) аритмогенных зон желудочковых тахиаритмий при АКПЖ показывает относительно невысокую эффективность и высокую частоту рецидивов в отдаленном периоде. Повторные РЧА с использованием электроанатомического картирования увеличивают эффективность лечения. Показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора: желудочковая тахикардия (ЖТ), рефрактерная к антиаритмической терапии, отсутствие эффекта от ранее проведенной РЧА.

### Профилактика

Специфической профилактики АКПЖ не существует. Необходимо соблюдать общие рекомендации по образу жизни, избегать соревновательных видов спорта. При первичном и ежегодном обследовании пациента с АКПЖ рекомендуется оценивать 1, 2 и 5-летний риск развития устойчивой ЖТ для определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики ВСС. Необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора для вторичной профилактики ВСС после перенесённых зафиксированных эпизодов устойчивой ЖТ и остановки сердца с успешной реанимацией не вызывает сомнений. Необходимость приёма антиаритмических препаратов и (или) выполнения РЧА аритмогенной зоны сохраняется и после имплантации кардиовертера-дефибриллятора для уменьшения количества разрядов дефибриллятора.

## 1.11. Сердечная недостаточность

### 1.11.1. Хроническая сердечная недостаточность

### Определение

> **Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — клинический синдром, характеризующийся симптомами (одышка, повышенная утомляемость, отечность стоп и голеней) и признаками (повышение давления в яремных венах, влажные хрипы в легких, периферические отеки), которые наблюдаются в настоящее время или отмечавшиеся в прошлом, возникший вследствие нарушения структуры и/или функции сердца и приводящий к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке и/или увеличению уровней натрийуретических пептидов.**

### Распространенность

В последние десятилетия в мире отмечается рост числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Это связано с увеличением продолжительности жизни, в том числе больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Внедрение в клиническую практику новых классов препаратов, инновационных методов реваскуляризации миокарда, хирургических и интервенционных методов лечения пациентов с пороками сердца и аритмиями также способствует выживаемости больных и развитию в последующем ХСН. Распространенность ХСН увеличивается с возрастом, составляя 1 % у людей до 55 лет и более 10 % у людей 70 лет и старше. По данным Российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 7 %.

### Этиология

Сердечная недостаточность может возникать при любом заболевании сердечно-сосудистой системы. Наиболее частые причины ХСН — ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь (ГБ) или их сочетание.

***Причины хронической сердечной недостаточности:***

- ишемическая болезнь сердца;
- гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии;
- пороки сердца (приобретенные и врожденные);
- миокардиты;
- болезни перикарда;
- болезни эндокарда;
- кардиомиопатии;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- заболевания с гиперкинетическим типом гемодинамики (тиреотоксикоз, анемия);
- токсические воздействия на миокард.

## Патогенез

Патогенез ХСН первоначально зависит от причины, вызвавшей это осложнение. Механизмы развития миокардиальной недостаточности далеко не одинаковы при различных заболеваниях. При инфаркте миокарда, миокардите происходит гибель кардиомиоцитов. При ГБ, пороках сердца, кардиомиопатиях происходит перегрузка сердца сопротивлением или объемом. При токсических воздействиях на миокард нарушение его сократимости обусловлено дистрофическими и некробиотическими изменениями кардиомиоцитов.

Возникновению клинических проявлений ХСН обычно предшествует длительный период дисфункции миокарда, которая проявляется нарушениями его сократимости (систолическая дисфункция) или расслабления (диастолическая дисфункция), так и одновременным нарушением обеих фаз сердечного цикла (систолодиастолическая дисфункция). В последующем возникает патологическое ремоделирование сердца: формируется гипертрофия, даже при отсутствии ГБ и пороков сердца. Выраженная гипертрофия миокарда всегда сопровождается формированием соединительной ткани — возникает фиброз, снижается сократимость сердечной мышцы. Ухудшение сократимости миокарда приводит к нарушению изгнания крови из соответствующей камеры сердца, что ведет к увеличению ее конечно-диастолического объема, происходит дилатация камер сердца (чаще левого желудочка и левого предсердия), они становятся сферичными. Выраженная дилатация вызывает перерастяжение актомиозиновых нитей, нарушается взаимодействие сократительных белков и дальнейшее ухудшение сократимости. Дилатация камер сердца приводит к расширению кольца митрального клапана и трикуспидального кольца, формируется митральная и/или трикуспидальная недостаточность.

Основная причина развития систолической дисфункции миокарда — уменьшение числа кардиомиоцитов, а основная причина диастолической дисфункции миокарда — гипертрофия. Оба варианта дисфункции миокарда вызывают снижение ударного объёма, но при систолической дисфункции его уменьшение обусловлено снижением фракции выброса при увеличении размеров полости желудочка/ов, при диастолической дисфункции фракция выброса нормальная, полости сердца не расширены. Диастолическая дисфункция возникает при ГБ с выраженной гипертрофией левого желудочка, при гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатиях и при других состояниях.

При любом варианте дисфункции сердца снижение ударного объема сопровождается нейрогуморальной активацией, которой принадлежит ключевая роль в патогенезе сердечной недостаточности (рис. 1.11–1). При ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ ≤40 %) или при ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ 41–49 %) происходит снижение ударного объема, что приводит к активации симпатической нервной системы, повышается частота сердечных сокращений и увеличивается сократимость миокарда через прямое действие катехоламинов на адренорецепторы, что позволяет поддерживать минутный объем кровообращения на должном уровне. В свою очередь, активация симпатической нервной системы ведет к повышению активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Высокий уровень ангиотензина II вызывает увеличение тонуса артериол, ремоделирование и фиброз миокарда. При ХСН возникает снижение скорости клубочковой фильтрации вследствие высокого тонуса приводящих почечных артериол на фоне гиперактивации симпатической нервной системы и высокого уровня ангиотензина II. Повышение уровня альдостерона увеличивает реабсорбцию натрия, а высокая концентрация вазопрессина увеличивает реабсорбцию воды. Нейрогуморальные изменения способствуют увеличению преднагрузки, постнагрузки на миокард, а также объема циркулирующей плазмы. Следовательно, нейрогуморальная активация вызывает дальнейшее прогрессирование ХСН.

В ответ на увеличение пред- и/или постнагрузки на миокард в сердце синтезируются и секретируются в системный кровоток предсердный и мозговой натрийуретические пептиды (ПНУП или ANP и МНУП или BNP). Предсердный натрийуретический пептид синтезируется в предсердиях, а мозговой (впервые выделенный из ткани головного мозга свиньи) вырабатывается в желудочках сердца вследствие увеличения конечного диастолического давления, что отражает нагрузку на миокард. Натрийуретические пептиды увеличивают натрийурез, диурез, вызывают вазодилатацию, при сердечной недостаточности их содержание в крови повышено пропорционально тяжести заболевания. У больных ХСН регистрируется повышение мощного вазопрессора эндотелина-1, фактора некроза опухоли альфа, повреждающего кардиомиоциты и скелетные мышцы, а также многих других биологически активных веществ, характеризующих хроническое субклиническое воспаление.

Активация нейрогуморальных систем оказывает неблагоприятное влияние не только на сердце и сосуды, но и на почки (снижение скорости клубочковой фильтрации), легкие (застой), мышцы (саркопения), печень (разрушение гепатоцитов, дисфункция), костный мозг (анемия хронического заболевания). Гиперальдостеронизм и высокий уровень ангиотензина II

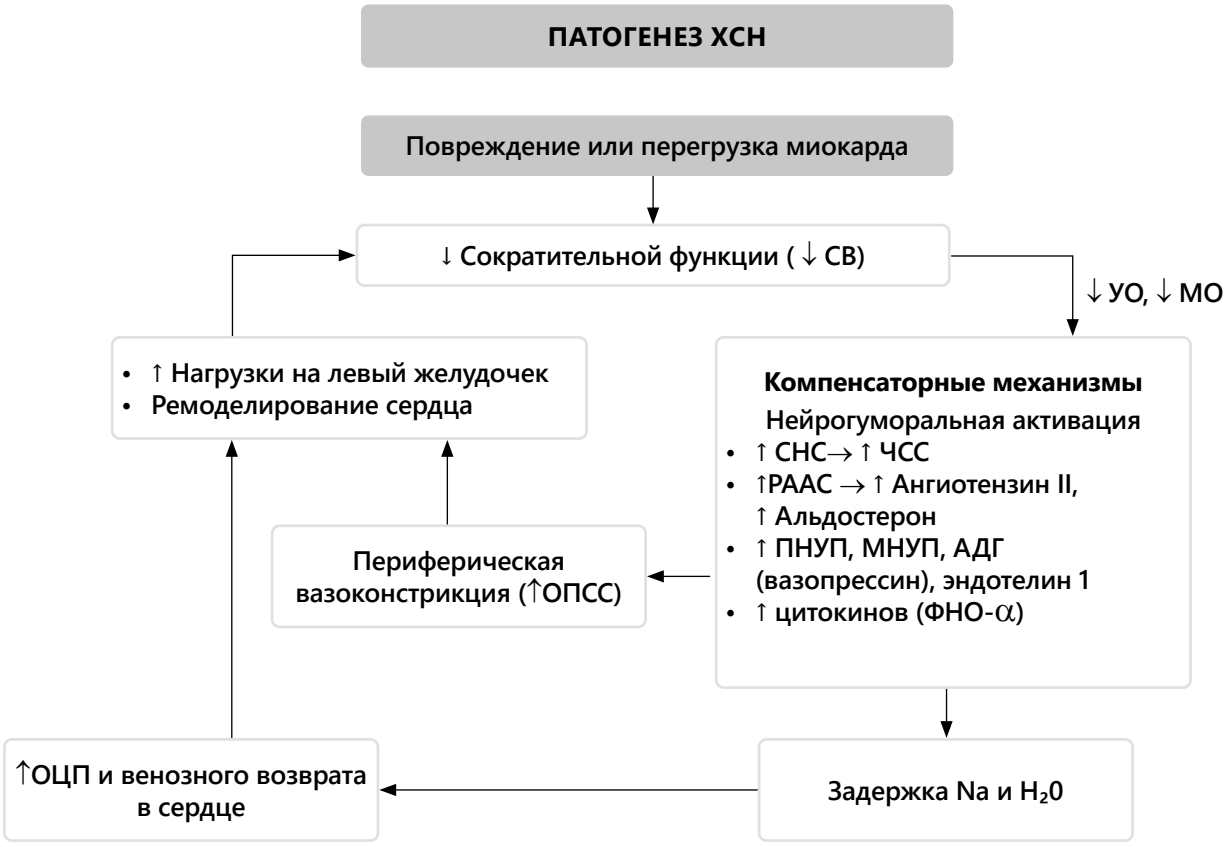



*Рисунок 1.11-1. Схема основных звеньев патогенеза хронической сердечной недостаточности.*
***Примечание:*** *АДГ – антидиуретический гормон (вазопрессин); МНУП – мозговой натрийуретический пептид; МО – минутный объем; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ОЦП – объем циркулирующей плазмы; ПНУП – предсердный натрийуретический пептид; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СВ – сердечный выброс; СНС – симпатическая нервная система; ЧСС – частота сердечных сокращений, УО – ударный объем; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*

стимулируют развитие фиброза в миокарде и сосудах, что приводит к дальнейшему прогрессированию ремоделирования и дисфункции сердца. Возникающие при ХСН перегрузка объемом, повышение сосудистого сопротивления, дисфункция многих органов формируют патофизиологические «порочные» круги, существование которых способствует прогрессированию сердечной недостаточности.

ХСН с сохранённой фракцией выброса левого желудочка характеризуется нарушением диастолической функции левого желудочка, то есть его неспособностью к адекватному расслаблению, наполнению без повышения среднего легочного венозного давления. Диастолическая дисфункция характеризуется нарушением расслабления миокарда и зависит от функционирования саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. Гипертрофия, фиброз и инфильтрация миокарда (при болезнях накопления) увеличивают его жесткость, при этом резко возрастает давление наполнения левого желудочка. Такой вид ХСН чаще наблюдается у пожилых больных с ГБ, фибрилляцией предсердий, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, при гипертрофической кардиомиопатии, при рестриктивной кардиомиопати. Хроническое низкоинтенсивное воспаление, свойственное ожирению и сахарному диабету, характеризуется увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, дисфункцией эндотелия, в том числе в коронарном микроциркуляторном русле, также ведет к развитию и прогрессированию диастолической дисфункции. При дилатации левого желудочка его способность к расслаблению также снижается. Следовательно, нередко систолическая и диастолическая дисфункция миокарда сочетаются.

Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность обычно является следствием повышения постнагрузки на правый желудочек, обусловленной левожелудочковой сердечной недостаточностью или легочной гипертензией вследствие патологии легких (ХОБЛ, фиброзирующие заболевания легких) или тромбоэмболии легочной артерии, первичной легочной гипертензии. Реже это состояние возникает вследствие поражения или хронической перегрузки объемом правых отделов сердца, в частности, при трикуспидальной недостаточности. Длительная перегрузка правого желкудочка давлением или объемом вызывает гипертрофию миокарда, в дальнейшем при сохранении перегрузки происходит гибель кардиомиоцитов, формируется фиброз. При этом повышается систолическое давление в правом желудочке, увеличивается его конечный диастолический объем, что способствует смещению межжелудочковой перегородки влево, сдавлению полости левого желудочка и снижению сердечного выброса При тяжелой дисфункции правого желудочка формируется значительная венозная

гипертензия в большом круге кровообращения, выраженный застой в нижней полой и печеночных венах, формируется асцит. Значительная дисфункция правого желудочка способствует снижению давления в системе легочной артерии.

Проявления сердечной недостаточности, напоминающие изолированную недостаточность правого желудочка, развиваются при констриктивном или массивном выпотном перикардите. Собственно повреждения миокарда или его перегрузки в таких случаях нет: в связи с затруднением поступления крови в правое предсердие и правый желудочек формируется венозная гипертензия в системах полых вен и застой по большому кругу кровообращения. В левые камеры также поступает недостаточное для нормального ударного обьема количество крови, что ведет к снижению заполнения кровью левого желудочка и к снижению сердечного выброса, появлению тахикардии и одышки. Венозный застой в легких, легочная артериальная гипертензия при перикардиальном варианте сердечной недостаточности отсутствуют.

## Морфология

Морфологические изменения определяются основным заболеванием и характеризуются развитием фиброза, гипертрофии и дистрофических изменений миокарда. Изменения в других органах при выраженной застойной ХСН характеризуются венозным полнокровием, дистрофическими изменениями и фиброзом.

## Классификация

Выделяют острые и хронические формы сердечной недостаточности. ХСН классифицируется в зависимости от фракции выброса левого желудочка (табл. 1.11–1), выраженности клинических проявлений, наличия дисфункции правого или левого желудочка.

Если у больного была низкая фракция выброса левого желудочка, а на фоне лечения отмечено ее повышение на 10 % и более от исходной величины и значение стало выше 40 %, то диагностируется СН с улучшившейся фракцией выброса.

Классификация Российского кардиологического общества (2023) основана на выделении предстадии СН и двух стадий (1.11–2). Особое значение имеет диагностика предстадии СН и первичная профилактика этого осложнения при болезнях с высоким риском развития ХСН: АГ, ИБС, ожирение, кардиомиопатии, ХОБЛ, ХБП и др. Предстадия СН диагностируется при наличии структурной патологии сердца (ГЛЖ, увеличение камер сердца, нарушение сократимости, изменения миокарда, патология клапанов) и/или при изменении функции сердца (снижение систолической функции ЛЖ/ПЖ, повышение давления наполнения, диастолическая дисфункция) и/или при повышении уровней натрийуретических пептидов или тропонинов (при воздействии кардиотоксичных веществ).

Классификация ХСН в зависимости от функционального класса позволяет оценить состояние больного в динамике. На фоне терапии и улучшения состояния больного функциональный класс ХСН может снижаться, а на фоне прогрессирования заболевания — повышаться (табл. 1.11–3).

Существует классификация Американской коллегии кардиологов и Американского общества сердца, в которой подчеркивается, что заболевания сердца и сосудов, вызывающие перегрузку миокарда, следует трактовать как начальную стадию сердечной недостаточности (табл. 1.11–4).

**Таблица 1.11-1**

**Критерии диагностики хронической сердечной недостаточности в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка**

| Тип ХСН | ХСНнФВ | ХСНунФВ | ХСНсФВ |
|---|---|---|---|
| Критерий 1 | Симптомы ± признаки* | Симптомы ± признаки* | Симптомы ± признаки* |
| Критерий 2 | ФВ ЛЖ ≤40% | ФВ ЛЖ 41-49% | ФВ ЛЖ ≥50% |
| Критерий 3 | | | 1. Повышение уровня натрийуретических пептидов;**<br>2. Наличие, по крайней мере, одного из дополнительных критериев:<br>А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП);<br>Б) диастолическая дисфункция. |

*ХСНнФВ – ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка; ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка; ХСНсФВ – ХСН с сохранённой фракцией выброса левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; УЛП – увеличение левого предсердия. * - симптомы могут отсутствовать на ранних стадиях ХСН или у пациентов, получающих диуретическую терапию; ** - уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) >35 пг/мл или N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) >125 пг/мл. Этот показатель имеет разные референсные значения в зависимости от ИМТ, возраста пациента, наличия ФП или ХБП.*

## Таблица 1.11-2

**Отечественная классификация хронической сердечной недостаточности в зависимости от стадии заболевания (поражения сердца), 2023 г**

| Стадии ХСН | Характеристика |
|---|---|
| Предстадия СН | Отсутствие симптомов и признаков ХСН в настоящем и в прошлом. Наличие признаков структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида. |
| Стадия 1 | Проявляющаяся клинически СН: наличие симптомов и признаков ХСН в настоящем или в прошлом, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца. |
| Стадия 2 | Далеко зашедшая, клинически тяжелая СН: тяжелые симптомы и признаки ХСН, повторные госпитализации по поводу ХСН, несмотря на попытки оптимизировать терапию ХСН или непереносимость терапии ХСН. |

## Таблица 1.11-3

**Классификация сердечной недостаточности по функциональным классам**

| Функциональный класс | Клинические проявления |
|---|---|
| I | Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. |
| II | Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением. |
| III | Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов. |
| IV | Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности. |

## Таблица 1.11-4

**Классификация сердечной недостаточности ACC/AHA/ESC (2008 г.)**

| Стадия | Характеристика проявлений |
|---|---|
| A (стадия риска) | Больные, имеющие высокий риск* развития ХСН, но *не имеющие структурных нарушений миокарда*. |
| B (пред СН) | Больные *со структурными нарушениями миокарда*, не имеющие симптомов ХСН (бессимптомная дисфункция сердца). |
| C | Больные, имеющие структурные изменения миокарда, с *симптомами ХСН* в прошлом или в настоящее время (I-IV ФК по NYHA). |
| D | Больные с *терминальной стадией заболевания*, нуждающиеся в специальных методах лечения (пересадка сердца, механическая поддержка работы сердца, постоянное введение инотропных препаратов, лечение в хосписе и др.). |

*Примечание: * Все сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, хронические интоксикации, родственники первого порядка больных с кардиомиопатиями и др.*

**Таблица 1.11-5**

**Характерные клинические признаки и симптомы хронической сердечной недостаточности**

| **Симптомы** |
|---|
| *Типичные*: |
| Одышка; |
| Ортопноэ; |
| Пароксизмальная ночная одышка; |
| Снижение толерантности к физическим нагрузкам; |
| Слабость, утомляемость, увеличение времени восстановления после нагрузки; |
| Увеличение в объеме лодыжек. |
| *Менее типичные:* |
| Ночной кашель; |
| Прибавка в весе >2 кг в неделю; |
| Потеря веса; |
| Депрессия; |
| Сердцебиение. |
| **Клинические признаки** |
| *Наиболее специфичные:* |
| Повышение центрального венозного давления в яремных венах; |
| Гепатоюгулярный рефлюкс; |
| Третий тон (ритм галопа); |
| Смещение верхушечного толчка влево. |
| *Менее специфичные:* |
| Периферические отеки; |
| Влажные хрипы в лёгких; |
| Шумы в сердце; |
| Тахикардия; |
| Нерегулярный пульс; |
| Тахипноэ (ЧДД более 16 в минуту); |
| Гепатомегалия; |
| Асцит; |
| Кахексия. |

## Клиническая картина

Основные клинические проявления СН: одышка, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, отеки. Выраженность этих симптомов зависит от тяжести сердечной недостаточности, а особенности клинических проявлений определяются преимущественной дисфункцией левого или правого желудочка. При дисфункции левых отделов сердца в клинической картине доминирует одышка, обусловленная застоем крови в легких. Эта ситуация характерна для ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, пороков аортального и митрального клапанов. Изолированная правожелудочковая сердечная недостаточность характеризуется застоем в большом круге кровообращения (повышенное давление в яремных венах, отеки лодыжек, асцит). Такой вариант ХСН развивается при рецидивирующей тромбоэмболии в систему легочной артерии, при декомпенсированном легочном сердце, при многих врожденных пороках сердца.

**Таблица 1.11-6**

**Тест 6 минутной ходьбы**

| Функциональный класс хронической сердечной недостаточности* (ориетировочно) | Расстояние, которое пациент может пройти за 6 минут |
|---|---|
| Норма | Более 550 метров |
| I ФК | 426-550 метров |
| II ФК | 301-425 метров |
| III ФК | 151-300 метров |
| IV ФК | 150 метров и менее |

**Функциональный класс сердечной недостаточности определяется только по жалобам пациента, а оценка ХСН по данным 6 минутного теста не может быть использована у пациентов пожилого и старческого возраста, у пациентов с ХОБЛ и с заболеваниями костно-мышечной системы.*

В клинической практике нередко возникает бивентрикулярная сердечная недостаточность вследствие прогрессирования ремоделирования левого желудочка.

***Одышка*** — основное проявление левожелудочковой сердечной недостаточности возникает первоначально при меньших физических нагрузках чем обычные, привычные (ходьба, подъем по лестнице). Нередко одышка возникает (или усугубляется) в горизонтальном положении (ортопное), она обусловлена перераспределением крови — в положении лежа часть крови перемещается из нижней половины туловища к сосудам малого круга кровообращения. Характерный признак левожелудочковой ХСН — пароксизмальная ночная одышка, иногда сопровождающаяся ночным кашлем. В основе пароксизмальной ночной одышки лежит сочетание увеличения объёма крови в сосудах малого круга кровообращения, угнетение активности дыхательного центра и уменьшение влияния активности симпатической нервной системы на сердце ночью. При снижении сократительной функции левых камер сердца повышается давление в легочных капиллярах, это препятствует поступлению жидкости из интерстициальной ткани в венозный отдел капилляров, жидкость накапливается в интерстиции лёгких. В результате этих нарушений увеличивается жесткость легких и снижается дыхательный объем. Выраженность одышки коррелирует со степенью повышения давления заклинивания в легочной артерии. Снижение сердечного выброса при изолированной недостаточности правого желудочка и заболеваниях перикарда, является ведущей причиной одышки при таких вариантах сердечной недостаточности. Таким больным не свойственны проявления венозного застоя в легких, но толерантность в физической нагрузке ограничена слабостью и одышкой, которые обусловлены выраженной гипоксемией. Определенное значение в развитии одышки имеет слабость скелетных мышц, участвующих в акте дыхания, развитие легочной гипертензии, хроническое субклиническое воспаление. Нарастанию одышки способствует также выпот в плевральные полости и/или в полость перикарда, наличие асцита, затрудняющего экскурсию диафрагмы.

***Слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам*** — характерные признаки хронической сердечной недостаточности, обусловленные ухудшением кровоснабжения скелетных мышц вследствие снижения сердечного выброса, а также вазоспазма и перераспределения кровотока в пользу жизненно важных органов. На кровообращение и метаболизм скелетных мышц негативное влияние оказывают высокие концентрации катехоламинов, ангиотензина-II, эндотелина-1, провоспалительных цитокинов (TNF-α — фактор некроза опухоли, и др.). Снижению толерантности к физическим нагрузкам способствует гиподинамия. При тяжелой ХСН развивается атрофия мышц, саркопения, кахексия.

***Отеки*** — проявление выраженной сердечной недостаточности, они возникают при увеличении объема внеклеточной жидкости на 5 л. Отеки при ХСН обычно появляются к вечеру, а при тяжелой сердечной недостаточности могут быть постоянными. Характерны симметричные отеки лодыжек, стоп и голеней, при тяжелой ХСН появляется асцит, отеки распространяются на бедра, у мужчин на мошонку.

При сердечной недостаточности нередко наблюдается никтурия, обусловленная улучшением почечного кровотока в горизонтальном положении.

Объективное обследование пациента выявляет «периферический» цианоз — синюшность губ, кончика носа, ушных раковин и пальцев, холодные кожные покровы. При выраженной левожелудочковой сердечной недостаточности пациент лежит с возвышенным изголовьем, у него определяется одышка (тахипноэ) в покое, уменьшающаяся в положении сидя (ортопноэ). В легких выслушиваются влажные хрипы (преимущественно в нижних отделах). При правожелудочковой сердечной недостаточности выявляются набухшие вены шеи (повышение давления в яремных венах), гепатоюгулярный рефлюкс (набухание шейных вен при надавливании на правое подреберье), гепатомегалия, жидкость в брюшной полости (асцит), отеки, может выявляться жидкость в плевральных полостях (гидроторакс, чаще справа), реже — в полости перикарда (гидроперикард).

При физикальном исследовании сердечно-сосудистой системы выявляются изменения, обусловленные основным заболеванием (ГБ, пороками сердца и др.). Как правило, у больных наблюдается тахикардия, могут регистрироваться различные аритмии (часто экстрасистолия или фибрилляция предсердий). Для больных с тяжелой сердечной недостаточностью характерно увеличение размеров сердца (кардиомегалия), ослабление I тона, наличие патологического III тона (ритм галопа) и систолических шумов митральной и трикуспидальной недостаточности (вследствие дисфункции папиллярных мышц и расширения митрального кольца и трикуспидального кольца). При тяжелой ХСН нередко систолическое АД не превышает 90–100 мм рт. ст., артериальная гипотензия с малым пульсовым давлением наблюдается даже у страдавших ранее ГБ.

Клинические проявления сердечной недостаточности варьируют в зависимости от тяжести синдрома и преимущественного поражения левых или правых камер сердца. При II функциональном классе ХСН могут появляться отеки лодыжек к концу дня, исчезающие в горизонтальном положении. При IV функциональном классе клинические проявления ХСН регистрируются в покое, выражены максимально и ассоциированы с дисфункцией печени, почек и других органов.

В начале заболевания диагностика ХСН может вызвать определенные затруднения, так как ранние симптомы и признаки неспецифичны и могут быть вызваны и другими причинами. Наибольшей чувствительностью обладает одышка, но специфичность этого признака низкая. Одышка обусловлена застойным полнокровием легких вследствие чего повышается давление в легочных венах и капиллярах. Ортопноэ, повышенное давление в яремных венах и симметричные отеки лодыжек обладают достаточно высокой специфичностью. Наиболее характерные признаки и симптомы ХСН представлены в табл. 1.11–5.

Для объективной оценки тяжести ХСН и оценки эффективности лечения используется тест с 6 минутной ходьбой (табл. 1.11–6). Оценивается расстояние, которое пациент проходит за это время, причем время, потраченное на остановки из-за появившихся симптомов (одышка, слабость), включается в 6 минут теста.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

### *Лабораторная диагностика*

Уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП, BNP) выше 35 пг/мл и/или N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) в крови выше 125 пг/мл свидетельствует о наличии сердечной недостаточности. Оценка этих показателей позволяет подтвердить диагноз ХСН, оценить ее тяжесть и динамику на фоне проводимой терапии. Однако, у больных ожирением могут наблюдаться ложноотрицательные результаты этих тестов, так как между уровнем натрийуретических пептидов и индексом массы тела существует обратная корреляционная связь. Ожирение ассоциировано с высоким уровнем неприлизина, разрушающего МНУП, увеличением числа рецепторов натрийуретического пептида и с повышением его почечной фильтрации. Причинами повышения натрийуретических пептидов (НУП) в крови, не связанными с СН, могут быть: пожилой возраст, женский пол, худощавое телосложение, интенсивные длительные физические нагрузки, а также такая патология, как ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность. Повышенная концентрация МНУП в крови может наблюдаться на фоне лечения валсартаном/сакубитрилом, кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами. При этом, лечение сакубитрилом/валсартаном не влияет на концентрацию NT-proBNP и этот показатель можно оценивать для динамики тяжести СН у таких пациентов.

Всем пациентам с ХСН следует определять и другие лабораторные показатели: клинический анализ крови (исследование числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и других показателей); исследование концентрации ферритина в крови и насыщения трансферрина железом; концентрации натрия, калия, креатинина в крови и определение скорости клубочковой фильтрации (расчетный показатель), исследование концентрации глюкозы и определение гликированного гемоглобина в крови, исследование концентрации общего холестерина, липопротеинов и триглицеридов в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы в крови; исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), а при необходимости, свободного трийодтиронина (Т3) и свободного тироксина (Т4) в крови; исследование общего анализа мочи. У пациентов с выраженным отечным синдромом и кахексией следует определять содержание альбумина в крови, а у получающих диуретики — содержание кальция.

***Электрокардиография*** позволяет выявить изменения, обусловленные причиной развития ХСН (рубцовые изменения после инфаркта, гипертрофию миокарда при ГБ и т.д.), а также определить частоту сердечных сокращений, выявить нарушения ритма и проводимости (атриовентрикулярной и внутрижелудочковой), оценить морфологию и продолжительность комплекса QRS. У больного с нормальной ЭКГ диагноз ХСН маловероятен. Холтеровское мониторирование позволяет диагностировать нарушения ритма и проводимости, часто наблюдающиеся при ХСН и нередко влияющие на тактику ведения больных.

***Эхокардиография*** — наиболее информативный метод, позволяющий оценить структуру сердца (гипертрофию, дилатацию камер, клапанные нарушения, патологические потоки крови, аневризмы и т.д.) и его функцию (зоны гипо- и акинезии, диффузные нарушения сократимости миокарда левого и правого желудочков, легочную гипертензию), а также установить фенотип сердечной недостаточности. Метод позволяет диагностировать систолическую дисфункцию левого желудочка, выявив сниженную фракцию выброса (менее или равную 40 %) или умеренно сниженную фракцию выброса (41–49 %). Фракция выброса левого желудочка — доля (%), которую составляет объем крови, который левый желудочек изгоняет в аорту во время одной систолы, относительно конечного диастолического объема левого желудочка. Этот показатель рассчитывается по формуле.

КДО — конечный диастолический объём левого желудочка;
КСО — конечный систолический объём левого желудочка.

$$\textit{Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)} = \frac{\textit{КДО-КСО}}{\textit{КДО}} \times \textit{100\%}$$

Эхокардиография позволяет выявлять и диастолическую дисфункцию — с этой целью следует оценить соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A). Если соотношение E/A ≤0.8, а скорость E ≤50 см/сек, то больной имеет диастолическую дисфункцию I-ой степени, или замедленное расслабление. Если соотношение E/A >2, то давление наполнения левого желудочка значительно повышено и больной имеет диастолическую дисфункцию — III-ей степени, или рестрикцию.

В других случаях следует ориентироваться на 3 других критерия повышенного давления наполнения левого желудочка:

1. соотношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и усреднённой скорости подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу (E/e'>14);
2. индекс объема левого предсердия — объем левого предсердия, соотнесенный с площадью поверхности тела больного (>34 мл/м²);
3. максимальная скорость трикуспидальной регургитации более 2.8 м/с, отражающая степень повышения давления в легочной артерии. При наличии двух и более из перечисленных критериев диагностируется диастолическая дисфункция II-ой степени (псевдонормализация).

Систолическую дисфункцию правого желудочка можно определить с помощью оценки систолической экскурсии в плоскости кольца трикуспидального клапана –TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) и систолической скорости движения кольца трикуспидального клапана — S (tissue Doppler derived systolic tricuspid annular motion velocity). TAPSE менее 17 мм и S менее 9.5 см/сек указывает на дисфункцию правого желудочка.

***Рентгенография*** органов грудной клетки выявляет кардиомегалию (поперечный размер сердца у мужчин 15,5 см и более, а у женщин 14,5 см и более или кардиоторакальный индекс более 50 %) и признаки венозного застоя в малом круге кровообращения: расширение корней легких, интерстициальный отек легких с образованием линий Керли (наличие жидкости в междольковых щелях с одновременным расширением лимфатических сосудов). Часто определяется выпот в плевральных полостях, особенно справа. Рентгенография и КТ органов грудной клетки позволяют выявить сопутствующие заболевания легких (ХОБЛ, опухоль, интерстициальные болезни легких), сопровождающиеся одышкой.

***Кардиопульмональный нагрузочный тест*** позволяет оценить уровень физической работоспособности и провести дифференциальную диагностику ХСН. На высоте нагрузки следует определить пиковое потребление кислорода (уровень потребления кислорода, который остается неизменным несмотря на возрастающую нагрузку). Дальнейшее повышение мощности нагрузки не сопровождается увеличением потребления кислорода — образование энергии в скелетных мышцах происходит за счет анаэробного гликолиза и гликогенолиза, поэтому указанный уровень нагрузки называется анаэробным порогом. Пиковое потребление кислорода более 18 мл/кг/мин указывает на благоприятный прогноз, а значение показателя менее 10 мл/кг/мин при достижении вентиляторного анаэробного порога косвенно указывает на неблагоприятный прогноз и является показанием для трансплантации сердца.

Другие инструментальные исследования следует проводить при наличии особых показаний, если причина сердечной недостаточности не ясна. Коронароангиография, компьютерно-томографическая коронарография или перфузионная сцинтиграфия выполняются при подозрении на ишемическую болезнь сердца, а для оценки жизнеспособности миокарда при ИБС показана однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастом, эндомиокардиальную биопсию миокарда следует выполнять при подозрении на миокардит, инфильтративную кардиомиопатию. МРТ сердца — наиболее точный неинвазивный метод оценки морфологии и функции сердца, имеющий большое значение в диагностике миокардитов, перикардитов, кардиомиопатий, сложных врожденных пороков сердца. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография имеет большое значение в диагностике гранулематозных, опухолевых и метастатических поражений сердца. Эти дорогостоящие методы применяются в диагностических целях в специализированных учреждениях.

## Диагноз

Сердечная недостаточность является осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому при формулировке диагноза следует указывать основное заболевание, далее — наличие ХСН с указанием ее стадии и функционального класса. В диагнозе целесообразно отражать и некоторые проявления сердечной недостаточности (гидроторакс, асцит).

Для постановки диагноза ХСН необходимо наличие критериев:

1. характерные жалобы;
2. клинические признаки;
3. наличие систолической и/или диастолической дисфункции;
4. повышенный уровень натрийуретических пептидов (при диагностике ХСН с сохранённой фракцией выброса левого желудочка), референсные значения которых зависят от возраста пациента, наличия ХБП, ожирения и фибрилляции предсердий.

При формулировке диагноза синдром сердечной недостаточности всегда вносится в осложнения и содержит указание на величину ФВ левого желудочка, стадию и функциональный класс, желательно в динамике.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Основной: Гипертоническая болезнь, II стадия. Риск 3 (высокий). Осложнения: Гипертрофия левого желудочка. Диастолическая дисфункция. Предстадия сердечной недостаточности.*
2. *Основной: ИБС: стенокардия напряжения IIIФК. Осложнения: Систолическая дисфункция левого желудочка. Предстадия сердечной недостаточности.*
3. *Основной: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 2020 году). Осложнения: ХСНунФВ 1 стадия, IIФК.*
4. *Основной: Генетически обусловленная семейная дилатационная кардиомиопатия. Осложнения: ХСНнФВ 2 стадия, IVФК. Двусторонний гидроторакс, асцит, анасарка.*

## Дифференциальный диагноз

При наличии выраженных проявлений сердечной недостаточности диагноз не вызывает сомнений, но определенные трудности возникают при диагностике начальных стадий ХСН, так как слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка и тахикардия могут быть клиническими проявлениями многих заболеваний. На ранних стадиях ХСН большое значение имеет указание в анамнезе на заболевания сердечно-сосудистой системы и результаты инструментальных и лабораторных методов диагностики (особенно патологические изменения, выявленные при эхокардиографии и повышение натрийуретических пептидов в крови). ХСН необходимо дифференцировать с рядом заболеваний (табл. 1.11–7).

Сложности диагностики начальных проявлений ХСН обусловлены также тем, что нередко у больных наблюдается сочетанная патология. В этой ситуации особое значение принадлежит выявлению высоких значений натрийуретических пептидов в крови.

## Течение

Течение ХСН неуклонно прогрессирующее и неблагоприятный краткосрочный прогноз при отсутствии адекватной терапии. Течение сердечной недостаточности зависит и  от её причины, тяжести ХСН и приверженности больного терапии. Оптимальное лечение может существенно замедлить прогрессирование ХСН, уменьшить количество декомпенсаций, но не может полностью устранить морфологические и функциональные изменения, лежащие в основе сердечной недостаточности. Полного излечения (полной ремиссии) ХСН на современном этапе добиться не удается.

***Прогрессированию ХСН способствуют следующие факторы:***

- Прогрессирование ремоделирования миокарда;
  - развитие аритмий, в частности, фибрилляции предсердий, атриовентрикулярных блокад высокой степени, частой желудочковой экстрасистолии;
  - развитие и нарастание митральной и трикуспидальной недостаточности;
- Невыполнение врачебных рекомендаций;
- Ятрогенные факторы:
  - неадекватная терапия или ее необоснованное прекращение;
  - применение препаратов с отрицательным инотропным действием (антиаритмики I, IV класса);
  - применение НПВП, системных глюкокортикостероидов, глитазонов, задерживающих жидкость;
  - применение антрациклинов (доксорубицин), других препаратов и веществ, оказывающих кардиотоксичное действие;
- Сопутствующие заболевания или состояния:
  - неконтролируемая АГ;
  - инфекции, в том числе острые респираторные вирусные инфекции;
  - тромбоэмболия легочной артерии;
  - дисфункция щитовидной железы;
  - анемия;
  - злоупотребление алкоголем;
  - нарушение функции почек;
  - беременность и другие.

## Прогноз. Исходы

Прогноз пациентов с ХСН в целом неблагоприятный, но в значительной степени зависит от причины СН, выраженности дисфункции желудочков, частоты обострений, наличия факторов, способствующих прогрессированию ХСН, сопутствующей патологии и приверженности больных к оптимальной терапии. Прогноз пациентов с систолической дисфункцией, как правило, более неблагоприятен при ИБС, у больных, перенесших несколько инфарктов миокарда без хирургического лечения или при невозможности выполнения операции, а у пациентов с сохранённой фракцией

**Таблица 1.11-7**

**Дифференциальная диагностика хронической сердечной недостаточности**

| Заболевание | Методы диагностики |
|---|---|
| Ожирение | Наличие ожирения (ИМТ ≥30 кг/м$^2$); исключение сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут вызвать ХСН, отсутствие ортопноэ, пароксизмальной ночной одышки, влажных хрипов в лёгких, нормальный уровень МНУП*, отсутствие патологических изменений ЭКГ и ЭхоКГ. |
| Бронхолегочные заболевания | Кашель с мокротой, в том числе гнойной, одышка, которая не нарастает в положении лежа, эмфизема, жесткое дыхание, сухие свистящие хрипы в легких; патологические изменения в легких на рентгенограмме органов грудной клетки или КТ; нарушения функции дыхания (обструктивные или рестриктивные, бронхоспазм); клинический анализ крови (вторичный эритроцитоз). |
| Болезни почек (ХБП, нефротический синдром) | Мягкие отеки, преимущественно на лице. Нефритический или нефротический синдром: в анализе мочи протеинурия, цилиндрурия, суточная экскреция белка с мочой 3,5 г и более; соотношение альбумин/креатинин ≥30мг/г; в сыворотке крови повышены креатинин, мочевина, калий, снижена концентрация альбумина. Изменение морфологии почек (УЗИ и др. исследования). |
| Болезни печени (цирроз печени, хронический гепатит) | Желтуха, печеночные знаки (печеночные звездочки, эритема ладоней и стоп, гинекомастия и т.д.), признаки портальной гипертензии (портосистемные анастомозы, в том числе, «голова медузы», варикозное расширение вен пищевода). Возможно уменьшение размеров печени. Повышение билирубина, альбумина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, снижение концентрации протромбина, холестерина в крови, повышение МНО. УЗИ – гепатомегалия, спленомегалия, расширение воротной вены, селезеночной вены. |
| Анемия | Бледность кожных покровов и слизистых. Клинический анализ крови (низкий уровень гемоглобина, эритроцитов), уточнение вида анемии (концентрация железа, ферритина, витамина В12, фолиевой кислоты, насыщение трансферрина железом и т.д.). |
| Болезни щитовидной железы | При болезни Грейвса: тремор, теплая кожа, глазные симптомы, снижение веса при сохраненном аппетите, низкая концентрация ТТГ, высокая концентрация $T_3$, $T_4$.<br>При гипотиреозе: сонливость, заторможенность, холодные кожные покровы, брадикардия, констипация, высокая концентрация ТТГ, низкая концентрация $T_4$, $T_3$. |
| Хроническая венозная недостаточность | Отеки (нередко асимметричные) без других проявлений ХСН (одышки, слабости, тахикардии и др.);<br>Внешние признаки варикозного расширения вен нижних конечностей, отеки «мягкие». УЗИ вен. |

**при ХСН в сочетании с ожирением уровни натрийуретических пептидов могут быть в пределах нормальных значений; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИМТ – индекс массы тела; КТ – компьютерная томография; НУП – натрийуретический пептид; ТТГ – тиреотропный гормон; $T_3$ – трийодтиронин; $T_4$ – тетрайодтиронин; УЗИ – ультразвуковое исследование; ХБП – хроническая болезнь почек.*

выброса — при инфильтративных заболеваниях миокарда и рестриктивной кардиомиопатии. Крайне неблагоприятен прогноз у больных с сердечной недостаточностью вследствие тяжелых клапанных поражений сердца и при выраженных стадиях ХБП.

Современная терапия, модифицирующая течение болезни, существенно улучшила прогноз больных ХСН, и 10-летняя выживаемость при этой патологии может достигать 35 %. В Российской Федерации смертность среди пациентов с ХСН I–IV ФК в течение года составляет 6 %, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН — 12 % в год. Среди больных с ХСН IV функционального класса смертность без трансплантации сердца составляет 50 % в течение года. Снизить смертность позволяет ранняя диагностика ХСН, оптимальное лечение и приверженность пациентов к терапии.

## Лечение

Терапия больных с сердечной недостаточностью должна быть прежде всего направлена на лечение основного заболевания и коррекцию факторов, способствующих прогрессированию ХСН. Это лечение включает изменение образа жизни, фармакотерапию (ГБ, ИБС, миокардита, перикардита), хирургическое лечение (ИБС, пороков сердца) и электрофизиологические методы (радиочастотная изоляция устьев легочных вен при фибрилляции предсердий, имплантация постоянного электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора и т.д.).

Терапию сердечной недостаточности необходимо начинать на стадии дисфункции сердца и при наличии заболеваний, приводящих к ХСН, а продолжать пожизненно, даже при наличии значительного уменьшения ремоделирования сердца на фоне медикаментозной терапии или оперативного либо электрофизиологического лечения.

***Основные задачи лечения больных с ХСН:***

- устранение (предупреждение развития) симптомов ХСН (одышка, отеки и др.);
- замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (почки, мозг, сосуды);
- улучшение качества жизни;
- снижение числа госпитализаций из-за декомпенсации;
- улучшение прогноза (увеличение продолжительности жизни).

***Принципы лечения больных с хронической сердечной недостаточностью:***

- лечение основного заболевания (АГ, ИБС, пороки, миокардит и т.д.);
- болезнь модифицирующая медикаментозная терапия;
- электрофизиологические методы лечения;
- влияние на обратимые факторы прогрессирования ХСН;
- коррекция образа жизни (диета, режим физической активности);
- вакцинация от гриппа и пневмококка;
- психологическая реабилитация, обучение в школах ХСН;
- хирургические методы лечения.

***Немедикаментозные методы лечения*** включают диету, физические нагрузки.

Диета с ограничением поваренной соли в соответствии с принципом — чем тяжелее ХСН, тем меньше потребление соли (при I функциональном классе ХСН — 7.5 г/сут. хлорида натрия, а при III–IV функциональном классе ХСН — не более 3 г/сут. хлорида натрия). Для больных с избыточным весом рекомендовано ограничение калорийности пищи. Пища больных ХСН должна быть богата белком, витаминами, калием, магнием. При кахексии и снижении аппетита рекомендована нутритивная поддержка питательными смесями с высоким содержанием белка. Всем больным с клинически выраженной ХСН рекомендован строгий запрет на потребление алкоголя, особенно при алкогольной кардиомиопатии.

Ограничение жидкости показано только при наличии отечного синдрома и декомпенсации сердечной недостаточности, больным в состоянии эуволемии следует употреблять не более 1,7–2 л жидкости в сутки. Необходимо контролировать ежедневно вес, данные фиксировать в дневнике самоконтроля. Увеличение веса за 1–3 дня на 2 кг и более свидетельствует о задержке жидкости/начале декомпенсации и требуется выявление ее причины и интенсификация диуретической терапии. Выраженное непреднамеренное снижение «сухого» веса на 5 кг и более за 6 месяцев свидетельствует о развитии сердечной кахексии и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Физическая активность и тренировки показаны всем больным с сердечной недостаточностью. Тренировки повышают толерантность к физическим нагрузкам и способствуют регрессии клинических проявлений ХСН. Благоприятное влияние тренировок обусловлено снижением активности симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также улучшением метаболизма скелетных мышц. Больным показаны преимущественно динамические нагрузки, интенсивность которых определяется тяжестью ХСН.

Медикаментозная терапия, модифицирующая течение ХСН, во многом определяется величиной фракции выброса левого желудочка.

***Терапия, рекомендованная пациентам с симптомной сердечной недостаточностью при сниженной фракции выброса левого желудочка.***

Всем пациентам с СНнФВ для снижения числа госпитализаций и смерти рекомендована квадротерапия (лечение четырьмя классами препаратов) при отсутствии противопоказаний: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/АРНИ (валсартан+сакубитрил)/ антагонистами рецепторов ангиотензина II 1 типа, бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (табл. 1.11–8).

***Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента*** (ИАПФ) тормозят образование ангиотензина II в крови и тканях, вызывая вазодилатацию и снижая пред- и постнагрузку, замедляя прогрессирование гипертрофии левого желудочка, ремоделирование артерий, оказывая нефропротективное действие, уменьшая синтез альдостерона, реабсорбцию натрия и задержку воды. Это приводит к стабилизации/улучшению систолической и диастолической функции сердца. Применение ИАПФ замедляет темпы прогрессирования ХСН, уменьшает выраженность клинических проявлений, повышает переносимость физических нагрузок, снижает частоту госпитализаций и повышае выживаемость пациентов. Ингибиторы АПФ показаны всем пациентам с сердечной недостаточностью (в том числе бессимптомной) с фракцией выброса левого желудочка <50 % при отсутствии противопоказаний (непереносимость ИАПФ, ангионевротический отек в анамнезе, гиперкалиемия >5,5 ммоль/л, гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, беременность и кормление грудью). ИАПФ, снижающие риск госпитализации из-за сердечной недостаточности и смерти, представлены в таблице 1.11–9. Не следует назначать ИАПФ больным с уровнем систолического АД менее 85 мм рт. ст. и женщинам репродуктивного возраста, не использующим эффективные способы контрацепции. Лечение необходимо начинать с малых доз ИАПФ, постепенно (не чаще, чем 1 раз в 2 недели) удваивая дозу до целевой (или максимально переносимой). На фоне терапии ИАПФ у больных ХСН возможно развитие гипотензии, в том числе «гипотензии первой дозы». Через 1–2 недели после каждого увеличения дозы следует контролировать уровень креатинина, мочевины и калия, а при достижении целевой дозы — 1 раз в 3–6 мес. Возможно развитие гиперкалиемии, особенно при совместном применении с антагонистом минералокортикоидных рецепторов.

**Таблица 1.11-8**

**Тактика ведения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка**

<table>
<tr><th rowspan="2">ФК I</th><th rowspan="2">ФК II</th><th rowspan="2">ФК III</th><th rowspan="2">ФК IV (терминальная стадия)</th><th>Стадия D</th></tr>
<tr><th>Инотропы<br>Деактивация ИКД, МПК, $O_2$</th></tr>
<tr><td colspan="3">Хирургическое лечение (коронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий, протезирование, пластика МК, ТК, оперативное лечение ФП, желудочковых аритмий).</td><td colspan="2">Трансплантация сердца.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">СРТ (QRS ≥130 мс + БЛНПГ)</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="3">Высокий риск внезапной смерти – ИКД (ФВ ЛЖ <35%)</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td colspan="3">Диуретики (при застое)</td></tr>
<tr><td colspan="3">АМКР (спиронолактон/эплеренон)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Ингибиторы НГЛТ-2 (дапаглифлозин/эмпаглифлозин)</td></tr>
<tr><td colspan="5">ИАПФ/АРА/ 2-3- ФК при АД >100 мм рт. ст. – АРНИ (II–III ФК)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Бета-адреноблокаторы +/- ивабрадин</td></tr>
<tr><td colspan="4">Уменьшить потребление Na</td><td>2 г</td></tr>
<tr><td colspan="4">Обучение, прививки, физическая реабилитация, специалист по СН</td><td>+ паллиатив</td></tr>
</table>

*Примечания: АД – артериальное давление; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа; АРНИ – ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибитор; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан; МПК – механическая поддержка кровообращения; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ТК – трикуспидальный клапан; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс СН; ФП – фибрилляция предсердий.*

Наиболее частый нежелательный эффект применения ИАПФ — сухой кашель, обусловленный повышением уровня брадикинина в бронхиальной стенке. Небольшое повышение уровня креатинина и снижение СКФ на фоне терапии ИАПФ возможно вследствие преимущественного вазодилатирующего влияния этих препаратов на отводящие артериолы почечных клубочков. Если креатинин повышается на 30 % и более, то следует заподозрить двусторонний стеноз почечных артерий и провести углубленное исследование для диагностики этой патологии (дуплексное сканирование почечных артерий, ангиография).

***Антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа*** (АРА) следует применять только при непереносимости ИАПФ (индивидуальная непереносимость, ангионевротический отек, сухой кашель (табл. 1.11–9). АРА блокируют действие ангиотензина II на уровне рецепторов 1 типа, вызывая, как и ИАПФ, вазодилатацию и снижая пред- и постнагрузку на сердце, а также уменьшают синтез альдостерона и, следовательно, задержку натрия и воды, но не влияют на уровень брадикинина. При гипотензии (систолическое АД 85–100 мм рт. ст.) и СКФ менее 60 мл/мин стартовые дозы ИАПФ и АРА в 2 раза ниже. Нежелательные эффекты применения АРА (развитие гиперкалиемии, снижение СКФ, гипотония) аналогичны побочным действиям ИАПФ, но сухой кашель встречается реже.

***Ангиотензина II рецепторов и неприлизина ингибитор*** (АРНИ) (валсартан+сакубитрил) следует применять вместо ИАПФ/АРА у пациентов с симптомной СН для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти. Механизм действия АРНИ заключается в блокаде рецепторов ангиотензина II и неприлизина, последний обеспечивает деградацию мозгового натрийуретического пептида. Применение АРНИ увеличивает натрийурез, диурез, вызывает вазодилатацию, снижает симпатическую активность и пролиферацию сосудов. Начинать терапию валсартаном+сакубитрилом следует после стабилизации гемодинамики при ХСН II–III функционального класса с медленным повышением дозы до достижения целевой в 200 мг 2 раза в день (при переносимости и под контролем АД). Перевод на валсартан+сакубитрил осуществляется не ранее, чем через 36 часов после последнего приема ИАПФ. Противопоказания к АРНИ аналогичны противопоказаниям к АРА и ИАПФ, но препарат вызывает более значимое снижение артериального давления.

***Бета-адреноблокаторы*** снижают активность симпатической нервной системы, находящейся в состоянии гиперактивности при ХСН, и опосредованно уменьшают активность РААС, улучшают функцию эндотелия, предупреждают

**Таблица 1.11-9**

**Рекомендованные дозы основных классов препаратов для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью**

| Препараты | Начальная доза | Целевая доза |
|---|---|---|
| ***Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента*** | | |
| Лизиноприл | 2.5-5 мг один раз в день | 20 мг один раз в день |
| Периндоприл | 2.5 мг один раз в день | 10 мг один раз в день |
| Рамиприл | 1.25 мг один раз в день | По 5 мг 2 раза в день, либо 10 мг однократно |
| Хинаприл | 5 мг 1-2 раза в день | 20 мг 2 раза в день |
| Фозиноприл | 5 мг 1-2 раза в день | 10-40 мг в день |
| Эналаприл | 2.5 мг 1-2 раза в день | 10-20 мг 2 раза в день |
| ***Антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа*** | | |
| Валсартан | 20-40 мг 2 раза в день | 160 мг 2 раза в день |
| Кандесартан | 4 мг один раз в день | 32 мг один раз в день |
| Лозартан | 12,5 мг один раз в день | 50-100 мг один раз в день |
| ***Бета-адреноблокаторы*** | | |
| Бисопролол | 1.25 мг один раз в день | 10 мг один раз в день |
| Карведилол | 3.125 мг 2 раза в день | 25-50 мг 2 раза в день |
| Метопролол сукцинат (пролонгированного действия) | 12.5-25 мг один раз в день | 200 мг один раз в день |
| Небиволол | 1.25 мг один раз в день | 10 мг один раз в день |
| ***Антагонисты минералокортикоидных рецепторов*** | | |
| Спиронолактон | 25 мг один раз в день | 50 мг один раз в день |
| Эплеренон | 25 мг один раз в день | 50 мг один раз в день |
| ***Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа*** | | |
| Эмпаглифлозин | 10 мг 1 раз в день | 10 мг 1 раз в день |
| Дапаглифлозин | 10 мг 1 раз в день | 10 мг 1 раз в день |

гибель кардиомиоцитов, уменьшают ишемию миокарда в покое и при физической нагрузке, снижают частоту желудочковых аритмий и, следовательно, оказывают кардиопротективное действие и уменьшают риск внезапной смерти. Бета-адреноблокаторы рекомендованы пациентам со стабильной симптоматической СН и фракцией выброса левого желудочка менее 50 % для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти. Следует помнить, что бета-адреноблокаторы в начале терапии оказывают отрицательное инотропное действие и могут усугублять проявления ХСН. В связи с этим, у больных СНнФВ терапию бета-адреноблокаторами инициируют на фоне стабилизации состояния, достигнутого терапией блокатором РААС и диуретиком, начиная с очень низких доз, равных 1/8 от целевой дозы, и медленно титруют до достижения целевого числа сердечных сокращений, которое при ФВЛЖ <40 % обычно составляет 70–75 в 1 мин. Их максимально переносимые дозы представлены в таблице 1.11–9. При хорошей переносимости (отсутствии гипотонии, усугубления симптомов) доза бета-адреноблокаторов постепенно увеличивается. Повышение дозы бета-блокатора следует чередовать с титрацией доз блокатора ренин-ангиотензиновой системы, обычно 1 раз в 2 недели.

Абсолютные противопоказания для терапии бета-адреноблокаторами: брадикардии (ЧСС<50 уд /мин.), гипотония (систолическое АД <90 мм рт. ст.), атриовентрикулярная блокада II и III степени при отсутствии ПЭКС, тяжелый облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. При гипотензии, АВ блокадах II, III степени и синусовом ритме с ЧСС 70 в минуту и более возможная альтернатива — блокатор If каналов (ивабрадин), подавляющий активность синусового узла без влияния на атриовентрикулярное проведение и уровень АД. Нередко бета-блокаторы и ивабрадин сочетают при

ФВлж <40 %, если сохраняется тахикардия на фоне применения небольших доз бета-блокатора, а низкое АД не позволяет увеличить дозу этого препарата.

***Антагонисты минералокортикоидных рецепторов*** следует назначать больным II–IV ф.к. СН с фракцией выброса <50 %, наряду с терапией ИАПФ и бета-адреноблокаторами для более полной блокады РААС с целью снижения риска госпитализации из-за СН и смерти. В стабильной фазе сердечной недостаточности используют невысокие дозы антагонистов альдостерона (табл. 1.11–9). Следует соблюдать осторожность при гиперкалиемии и СКФ ниже 30 мл/мин/1,73м$^2$.

***Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа*** (иНГЛТ-2) необходимо назначить больным с ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка, так как глифлозины снижают риск госпитализаций из-за СН и смертность. На сегодняшний день в России с этой целью применяют эмпаглифлозин и дапаглифлозин. Ингибиторы НГЛТ-2 — препараты, созданные для лечения больных сахарным диабетом 2 типа, селективно ингибируют натрий-глюкозный котранспортер 2 типа в проксимальных почечных канальцах, что вызывает глюкозурию (70 г/с) и, следовательно, потерю калорий (280 ккал/с), уменьшение массы тела, объема эпикардиального жира, снижение глюкозотоксичности, интенсивности хронического субклинического воспаления, что ведет к уменьшению выраженности фиброза миокарда. Ингибиторы НГЛТ-2 также вызывают увеличение натрийуреза, снижение артериального давления, объема циркулирующей плазмы, напряжения миокарда, симпатической активации, сосудистой жесткости и концентрации мочевой кислоты в крови. Все эти механизмы потенциально ответственны за кардиопротективное и ренопротективное действие ингибиторов НГЛТ-2. Эмпаглифлозин и дапаглифлозин назначают больным ХСН II–IV функционального класса в дозе 10 мг один раз в день независимо от величины фракции выброса левого желудочка.

***Диуретики*** необходимо назначать всем пациентам с ХСН II–IV функционального класса, имеющим признаки застоя, а также большинству пациентов, которые имели задержку жидкости в прошлом для поддержания эуволемического состояния. Диуретики устраняют отечный синдром и улучшают клиническую симптоматику, но не замедляют прогрессирования СН, не влияют на ремоделирование миокарда и риск аритмий. Терапию начинают с небольших доз петлевого диуретика, в последующем увеличивая до достаточных (табл. 1.11–10) под контролем ежедневного взвешивания и оценки водного баланса.

Фуросемид и торасемид — наиболее часто применяемые диуретики, но торасемид обладает антиальдостероновым эффектом и в меньшей степени активирует РААС.

На фоне застоя в активной фазе лечения следует ежедневно контролировать диурез, объем выпитой жидкости и вес, при этом диурез должен превышать объем выпитой жидкости на 0,8–1 литр, а вес снижаться ежедневно на 0,8–1 кг. В фазе поддерживающей терапии диурез должен соответствовать количеству выпитой жидкости, вес быть стабильным при ежедневном применении диуретика в минимально эффективной дозе. При недостаточном эффекте монотерапии петлевым диуретиком следует добавить тиазидный диуретик и/или высокие дозы антагониста альдостерона, ингибитор карбоангидразы (ацетазоламид). При рефрактерности к комбинированной мочегонной терапии следует выявить ее причины (применение нефротоксичных препаратов, выраженная артериальная гипотензия, гипоальбуминемия и пр.), устранить их и перевести пациента на внутривенное введение препаратов. При выраженной декомпенсации ХСН, особенно при наличии асцита, целесообразно фуросемид вводить внутривенно, оптимально с помощью шприцевого дозатора для непрерывного введения лекарственных препаратов.

***Сердечные гликозиды***. Механизм действия гликозидов связан с торможением активности Na-K-АТФазы клеточной мембраны кардиомиоцитов, вследствие чего увеличивается концентрация свободного кальция в цитоплазме, что приводит

**Таблица 1.11-10**

**Дозы диуретиков, рекомендованные при хронической сердечной недостаточности**

| Диуретик | Начальная доза | Возможная доза в сутки | Кратность приема в сутки |
|---|---|---|---|
| Петлевые диуретики | | | |
| Фуросемид | 20-40 мг | 240 мг | 2-3 |
| Торасемид | 5-10 мг | 40 мг | 1-2 |
| Тиазидные диуретики | | | |
| Гидрохлоротиазид | 12.5 – 25 мг | 12.5-100 мг | 1 |
| Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретическая доза | | | |
| Спиронолактон | 75 мг | 100 - 300 мг | 1-2 |
| Ингибитор карбоангидразы (ацетазоламид) | 250 мг 1 раз в день (3-4 дня, затем перерыв) | 250 мг | 1 |

к увеличению взаимодействия сократительных белков и положительному инотропному эффекту. Гликозиды не улучшают прогноз, не замедляют прогрессирование ХСН, но уменьшают выраженность симптомов СН, особенно у пациентов с тахисистолической формой фибрилляции предсердий. Дигоксину присущи также отрицательный хронотропный эффект и нейромодулирующее действие. При тахисистолической форме фибрилляции предсердий дигоксин применяют совместно с бета-адреноблокатором, а при синусовом ритме иногда назначают при фракции выброса менее 25 %, кардиомегалии и СН не ишемического генеза. Доза дигоксина составляет 0,125–0,25 мг в день (1/2–1 таблетка в сутки), у пациентов старше 70 лет, при ХБП и массе тела менее 65 кг суточная доза составляет 0,0625–0,125 мг в сутки (1/4–1/2 таблетки). Противопоказания к назначению сердечных гликозидов — брадикардия (менее 50 сокращений в минуту), нарушения синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, жизнеопасные желудочковые аритмии. Поэтому перед назначением дигоксина целесообразно провести суточное мониторирование сердечного ритма.

***Верицигуат*** — стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), которая является центральным звеном сигнального пути «оксид азота — рГЦ — циклический гуанозинмонофосфат». При применении верицигуата повышается концентрация внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, что способствует снижению миокардиальной и сосудистой жесткости, вазодилатации, уменьшению гипертрофии, воспаления и фиброза в сердечной мышце. Использование верицигуата в дозе 10 мг 1 раз в сутки можно рассмотреть у пациентов с СН II–IV ф.к., у которых есть ухудшение течения СН, несмотря на лечение ИАПФ (или АРНИ), бета-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов для уменьшения риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации из-за СН, однако уровень рекомендаций для этого препарата ниже, чем для четырех классов, упомянутых выше (в настоящее время не зарегистрирован в РФ).

***Препараты железа*** — поскольку при ХСН нередко наблюдается анемия хронического заболевания с низким уровнем железа, а гипоксемия усугубляет симптомы СН, то следует рассмотреть внутривенное введение стимулятора гемопоэза — железа карбоксимальтозата, восполняющего дефицит железа, у пациентов с фракцией выброса менее 45 % и с железодефицитом для облегчения симптомов СН и улучшения качества жизни. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе не выше 15 мг/кг и не более 1000 мг не чаще 1 раза в неделю.

***Препараты, применение которых может быть опасно, и не рекомендовано для пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса и сниженной фракцией выброса левого желудочка.***

- тиазолидиндионы (вызывают задержку жидкости);
- большинство блокаторов «медленных» кальциевых каналов: дилтиазем и верапамил (оказывают отрицательный инотропный эффект), коротко действующие дигидропиридины* (активируют симпатическую нервную систему);
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — вызывают задержку натрия и жидкости;
- антиаритмики I класса (повышают риск внезапной смерти).

*Амлодипин и фелодипин не влияют негативно на прогноз больных с ХСН.

***Хирургические методы лечения ХСН*** касаются прежде всего лечения основного заболевания: аортокоронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий при ИБС, хирургическое лечение пороков сердца (протезирование, пластика). Большое значение в терапии больных с ХСН имеют электрофизиологические методы лечения, в частности, радиочастотная аблация при желудочковых нарушениях ритма, радиочастотная изоляция устьев легочных вен при фибрилляции предсердий, имплантация электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора, устройства для ресинхронизирующей терапии.

***Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ)*** — восстановление синхронности сокращений левого и правого желудочка с помощью имплантируемого устройства, стимулирующего правое предсердие и оба желудочка у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса. На фоне применения этого метода наблюдается значительное улучшение состояния больных с широким комплексом QRS при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса или при ширине QRS более или равной 150 мс независимо от морфологии желудочкового комплекса), с низкой фракцией выброса (менее или равной 35 %), с симптомами ХСН III–IV функционального класса, сохраняющимися на фоне оптимальной фармакотерапии и с ожидаемой выживаемостью пациента более 1 года.

***Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)*** — показана для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти больным, пережившим фибрилляцию желудочков или желудочковую тахикардию с нестабильной гемодинамикой, либо с потерей сознания и больным с СН II–III функционального класса, имеющим ФВ ЛЖ <35 %. ИКД не показан пациентам с ХСН IV функционального класса на фоне оптимальной фармакотерапии, у которых не планируется трансплантация сердца и нет показаний для СРТ. Если пациент, имеющий ИКД, достигает терминальной стадии сердечной недостаточности, следует обсудить инактивацию этого устройства для снижения риска развития повторных болезненных срабатываний ИКД в последние дни жизни больного.

При отсутствии эффекта от иных методов лечения при неуправляемой терминальной СН средство выбора — трансплантация сердца при отсутствии противопоказаний, к которым относятся: системные заболевания, необратимая высокая легочная гипертензия, необратимая почечная и печеночная дисфункция, ХОБЛ тяжелой степени, неконтролируемые инфекции, наркотическая зависимость любого вида. Для поддержания сократительной функции левого желудочка в период ожидания трансплантации используются методы механической поддержки циркуляции с помощью специальных устройств (искусственный левый желудочек, экстракорпоральная мембранная оксигенация).

### Профилактика

Первичная профилактика сердечной недостаточности заключается в предупреждении заболеваний, лежащих в её основе и в адекватном лечении этих болезней (своевременная диагностика АГ и поддержание АД на целевом уровне предупреждает развитие СНсФВ, реваскуляризация миокарда при остром коронарном синдроме предупреждает развитие СНнФВ). Вторичная профилактика подразумевает предупреждение манифестации клиники СН у пациентов, имеющих бессимптомную дисфункцию сердца; третичная — предупреждение декомпенсаций. С целью решения этих задач с момента выявления дисфункции миокарда или повышения уровня НУП больной должен находиться под долгосрочным наблюдением врача общей практики или врача-кардиолога для проведения болезнь модифицирующей терапии, формирования приверженности к терапии, своевременной коррекции лечения, оценки его эффективности, выявления прогрессирования заболевания.

## 1.11.2. Острая сердечная недостаточность

Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) — термин, используемый для описания быстрого начала или резкого ухудшения симптомов СН, сопровождающегося появлением нестабильности гемодинамики. Это опасное для жизни состояние, которое требует немедленной медицинской помощи и, как правило, срочной госпитализации. ОСН может быть первым проявлением сердечной недостаточности, но чаще является признаком декомпенсации предсуществующей ХСН. Госпитальная летальность при ОДСН составляет 4–10 %.

При первом контакте с больным с острой сердечной недостаточностью следует доказать ее наличие и выявить провоцирующие факторы, коррекция которых способствует регрессии симптомов ОДСН.

***Факторы, провоцирующие острую сердечную недостаточность:***

- острый коронарный синдром;
- резкое повышение артериального давления;
- тахиаритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия);
- брадиаритмии, нарушения проводимости;
- острый миокардит;
- острый экссудативный перикардит с тампонадой сердца;
- инфекции (пневмония, инфекционный эндокардит);
- приём некоторых препаратов (НПВП, системных глюкокортикостероидов и др.);
- отмена базовой терапии ХСН;
- стресс-индуцированная кардиомиопатия;
- злоупотребление алкоголем и наркотиками;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- оперативные вмешательства и их осложнения;
- гормональные нарушения (дисфункция щитовидной железы, беременность);
- механические причины: отрыв папиллярной мышцы (инфаркт миокарда), разрыв межжелудочковой перегородки, острая деструкция клапана (инфекционный эндокардит); диссекция аорты.

Варианты острой сердечной недостаточности: тяжелая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, отек лёгких, изолированная правожелудочковая СН, кардиогенный шок. Пациенты с развитием СН de novo также относятся к этой подгруппе, имея аналогичные клинические проявления ОСН. Их основной особенностью является отсутствие анамнеза ХСН.

***Отёк лёгких***

Наиболее типичным и тяжело протекающим проявлением острой сердечной недостаточности является отёк легких. Отёк легких может возникать вследствие остро возникших нарушений сократимости левого желудочка (инфаркт миокарда, миокардит), так и из-за резкого увеличения нагрузки на сердце (резкое повышение АД, выраженная тахикардия). Резкое повышение давления в полости левого желудочка приводит к увеличению капиллярного давления в легких, возникает гиперфильтрация жидкой части плазмы через стенки капилляров в интерстициальное пространство (***интерстициальный отёк***). Если объем профильтрованной жидкости превышает объём интерстиция, жидкость и эритроциты поступают в альвеолы (***альвеолярный отёк***), что сопровождается нарушением альвеолярно-капиллярного газообмена.

Клинические проявления отёка легких: больной находится в вынужденном положении (как правило, сидит — ортопноэ), испытывает удушье, нехватку воздуха. Нередко возникает сердцебиение, чувство страха смерти, бледность кожных покровов, кашель (иногда с пенистой розовой мокротой). В лёгких выслушивается большое количество влажных хрипов, нередко возникает бронхоспазм, тахикардия и гипотензия. Наряду с оценкой симптомов и признаков диагностика включает ЭКГ, ЭхоК Г. Рентгенограмма органов грудной клетки и ультразвуковое исследование легких могут подтвердить диагноз ОСН. Нормальный уровень натрийуретических пептидов в плазме крови маловероятен для ОСН, но может отмечаться при терминальной СН, ожирении, молниеносном отеке лёгких. BNP 100 пг/мл и выше или NT-proBNP 300 пг/мл и выше могут свидетельствовать о широком спектре кардиальных и некардиальных проблем, в том числе об ОСН. Следует оценить уровень тропонина, который может быть повышен не только при ОКС,

но и при ОСН, креатинин, мочевину, электролиты (калий, натрий, хлориды), показатели, характеризующие функции печени, провести поиск инфекции.

Лечение следует начать немедленно, при этом параллельно уточняется причина развития острой сердечной недостаточности. Если у больного систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. или тяжелые нарушения газообмена ($SpO_2$ менее 90 % при дыхании атмосферным воздухом), то лечение должно проводиться в отделении реанимации/блоке интенсивной терапии. Кислородотерапия должна проводиться при $SpO_2$ менее 90 %. У больных с тяжелой одышкой, не отвечающей на фармакотерапию, применяют вспомогательную искусственную вентиляцию лёгких или вентиляцию с перемежающимся положительным давлением. Если пациент не получал ранее диуретики, то начальная доза фуросемида 20–40 мг внутривенно, если больной получал диуретики, то начальная доза внутривенно вводимого диуретика при отёке легких равна ранее получаемой суточной дозе или превосходит ее в 2 раза. Эффект оценивают по диурезу, который через 6 часов должен быть не менее 100–150 мл в час, или по уровню экскреции натрия. При достижении эффекта аналогичную дозу вводят каждые 12 часов, а при недостаточном действии препарата дозу удваивают. Терапия эффективнее при непрерывном введении диуретика с помощью инфузомата. При отсутствии должного эффекта используют комбинированную терапию диуретиками. При резистентности к диуретической терапии (несмотря на применение натрийуретической дозировки антагониста минералокортикоидных рецепторов, тиазида и ацетазоламида), при терминальной почечной недостаточности, тяжелом остром повреждении почек показана почечная заместительная терапия (гемодиализ) (рис. 1.11.2–1).

Тактика ведения пациентов с ОСН зависит от клинической ситуации, так как лечение причины позволяет провести патогенетическую терапию:

- острый коронарный синдром — экстренная реваскуляризация миокарда, антитромботическая терапия;
- гипертонический криз — антигипертензивная терапия;
- тахиаритмии — экстренная кардиоверсия;
- выраженная брадикардия — временная электрокардиостимуляция;
- механическая причина — хирургическое лечение;
- инфекция — антибактериальная терапия;
- тромбоэмболия легочной артерии — тромболизис, антикоагулянты (рис. 1.11.2–2).

Выбор прочих препаратов в значительной степени зависит от уровня АД (нормальное, высокое или низкое). Вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид натрия, изосорбид динитрат) применяют для снижения высокого АД, уменьшения давления в капиллярах легких и степени клапанной регургитации. Препараты с положительным инотропным действием (добутамин, допамин) рекомендовано вводить внутривенно с помощью инфузомата при низком сердечном выбросе и сохраняющимися, несмотря на применение диуретиков и/или вазодилататоров, застое в легких, гипоперфузии и синдроме полиорганной недостаточности. Основной побочный эффект этих препаратов — тахикардия и аритмии.

***Кардиогенный шок***

Кардиогенный шок — синдром, возникающий при дисфункции сердца, вследствие которой возникает снижение сердечного выброса, осложненный гипоперфузией органов и тканей, что сопровождается полиорганной недостаточностью и представляет угрозу для жизни. Клинические проявления кардиогенного шока: холодные влажные конечности, мраморность кожных покровов, олигурия, заторможенность, головокружение, низкое пульсовое давление. Гипоперфузия не всегда сопровождается гипотензией, АД может быть нормальным вследствие компенсаторной вазоконстрикции, хотя это и достигается нарушением перфузии и оксигенации тканей. Лабораторные признаки: повышение уровня креатинина, лактата сыворотки крови, метаболический ацидоз.

Пациенты с кардиогенным шоком должны получать лечение в отделении реанимации/интенсивной терапии. Немедленно следует диагностировать возможную причину — острый коронарный синдром или механические осложнения и, при их наличии, проводить соответствующее лечение. Необходимо рассмотреть целесообразность оксигенотерапии или вспомогательной вентиляции легких, терапии инотропными агентами, вазопрессорами, механической поддержки циркуляции и заместительной почечной терапии.

Применение болезнь-модифицирующей терапии ХСН на фоне острой сердечной недостаточности имеет особенности: бета-адреноблокаторы относительно противопоказаны, возможно временное снижение или пропуск доз с возобновлением титрации после стабилизации состояния. Применение АМКР возможно при любом уровне АД, но лимитируется при СКФ <30 мл/мин. Терапию ингибиторами АПФ желательно продолжить, если пациент получал ее ранее, но если препараты временно отменяются при острой сердечной недостаточности из-за низкого АД или острого повреждения почек, то после стабилизации состояния следует как можно быстрее возобновить терапию блокатором РААС. Если ОСН вызвана пароксизмом тахиаритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий), то для купирования аритмии используется электрическая кардиоверсия. В качестве антиаритмика при острой сердечной недостаточности можно применять только амиодарон (обычно для купирования суправентрикулярных тахикардий). После стабилизации гемодинамики, отмены инотропной поддержки и при переводе больного на пероральную терапию диуретиками следует начать терапию эмпаглифлозином или дапаглифлозином, начать терапию стартовой дозой бета-адреноблокатора и блокатора РААС, осторожно титруя их, оценивая состояние пациента. Достижение целевых доз болезнь модифицирующей терапии в течение 6 недель существенно улучшает прогноз последующего течения сердечной недостаточности.




*Рисунок 1.11.2-1 Лечение больных с отёком легких*




*Рисунок 1.11.2-2. Начальная тактика ведения больных с острой сердечной недостаточностью*

При отсутствии эффекта терапии, увеличения дозы вазопрессоров, при развитии синдрома полиорганной недостаточности следует начать механическую поддержку кровообращения (ЭКМО, искусственный левый желудочек). Необходимо оценить прогноз больного и принять решение о трансплантации сердца при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

# 1.12. Нарушения ритма и проводимости

## 1.12.1. Нарушения ритма

### Определение

**Нарушения ритма — это любые отклонения от нормального синусового ритма, которые проявляются изменением частоты, регулярности и источника возбуждения в сердце.**

### Этиология

Причинами возникновения аритмий могут быть любые органические и функциональные заболевания сердца, как приобретенные, так и врождённые, острые и хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), артериальная гипертензия, миокардиты, врождённые и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии. Нарушения ритма могут быть функциональными на фоне электролитных расстройств (гипо- и гиперкалиемия, гипо- и гипермагниемия, дизнатриемия, гипо- и гиперкальциемия), изменений кислотно-основного состояния, гипоксии. Нередко аритмии встречаются при эндокринных заболеваниях — сахарном диабете, синдроме Иценко–Кушинга, гиперальдостеронизме, феохромоцитоме, патологии щитовидной железы. Условия для возникновения нарушений ритма формируются при нарушениях вегетативной регуляции, например, описаны вагозависимые аритмии при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Причиной нарушений ритма может быть применение различных лекарственных препаратов, а также экзогенные интоксикации. Нарушения ритма могут быть следствием гликозидной интоксикации, нередко желудочковые нарушения ритма связаны с применением антиаритмических препаратов (прежде всего I класса, реже III класса). Приблизительно в 10 % случаев установить причину нарушений ритма не удается, и такие аритмии считают идиопатическими.

### Патогенез

Механизм возникновения аритмий связывают с двумя основными процессами: нарушениями образования импульса и нарушениями его проведения, а также их сочетанием. Нарушение образования импульса может происходить вследствие аномального автоматизма или из-за формирования постдеполяризаций (триггерной активности). В физиологических условиях клетки синусового узла обладают наибольшей скоростью спонтанной диастолической деполяризации, поэтому их пейсмекерная активность является наиболее выраженной. Под влиянием различных факторов (ишемия, вегетативный дисбаланс, электролитные расстройства) могут возникать синусовые тахикардия и брадикардия. Автоматическая активность остальных отделов проводящий системы является латентной и чаще всего проявляется на фоне угнетения функции синусового узла. Под триггерной активностью понимают возникновение дополнительных постдеполяризаций (экстрастимулов), связанных с основной волной возбуждения.

Наиболее частым механизмом возникновения аритмий является повторный вход импульса — ри-ентри, лежащий в основе реципрокных аритмий. Различают макро- и микро-ри-енрти. Условиями для запуска механизма повторного входа являются наличие замкнутой петли возбуждения и наличие однонаправленной блокады в одном из сегментов этой петли, что позволяет импульсу циркулировать по кругу. Петля макро-ри-ентри формируется вокруг анатомического препятствия, например, вокруг трикуспидального клапана при типичном трепетании предсердий, внутри атриовентрикулярного (АВ) узла при АВ-узловой реципрокной тахикардии, с участием АВ-узла и дополнительных путей проведения. При микро-ри-ентри петля является функциональной, анатомического препятствия нет, и длина петли определяется длиной волны возбуждения. Примером аритмии, в основе которой лежат множественные микро-ри-ентри, может служить фибрилляция предсердий.

### Классификация аритмий

Существует несколько подходов к классификации нарушений ритма. По ***частоте сердечных сокращений*** (ЧСС) выделяют тахисистолические (ЧСС более 100 в минуту), брадисистолические (ЧСС менее 60 в минуту) и нормосистолические формы (ЧСС 60–100 в минуту). По ***механизму возникновения*** нарушения ритма можно разделить на ри-ентри (реципрокные) и не-ри-ентри аритмии. Ко второй группе относятся варианты аритмий, в основе которых лежат аномальный автоматизм (автоматические аритмии) и триггерная активность (триггерные, или постдеполяризационные аритмии). В зависимости от локализации источника возбуждения все нарушения ритма разделяют на суправентрикулярные (наджелудочковые) и желудочковые.




*Рисунок 1.12.1-1. Влияние антиаритмических препаратов I класса на потенциал действия*

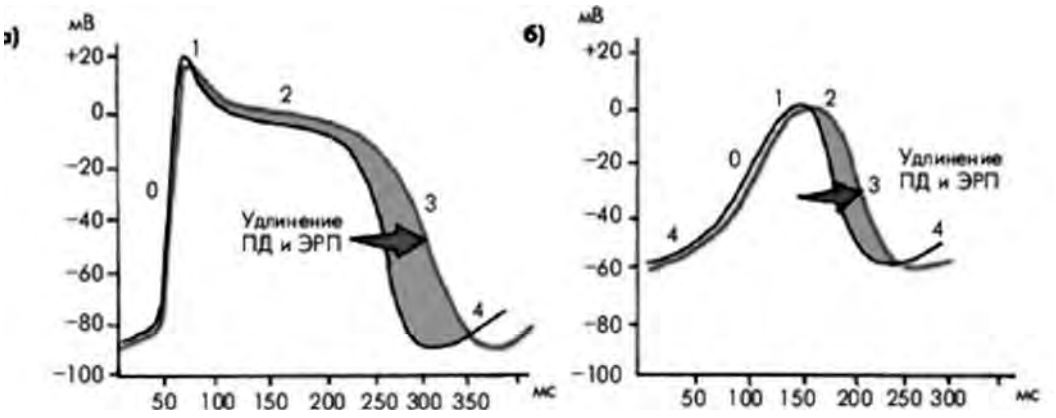



*Рисунок 1.12.1-2. Влияние препаратов III класса на потенциал действия:*
*а) кардиомиоцитов с «быстрым» ответом, б) кардиомиоцитов с «медленным» ответом*

## Диагностика нарушений ритма

Основным диагностическим исследованием, позволяющим диагностировать нарушения ритма сердца, является электрокардиография (ЭКГ). Для диагностики нарушений ритма широко применяются методы длительной регистрации ЭКГ с использованием суточного или многосуточного мониторирования ЭКГ, а также носимые и имплантируемые «регистраторы кардиологических событий». Также может быть использована информация с имплантируемых электрокардиостимуляторов. При обнаружении нарушений ритма обязательно проведение визуализации сердца для исключения структурной патологии. Чаще всего с этой целью достаточно выполнить трансторакальную эхокардиографию, которая позволяет выявить гипертрофию миокарда, оценить сократительную способность правого и левого желудочков, диагностировать врождённые и приобретенные пороки сердца, определить наличие зон нарушения локальной сократимости, размеры камер сердца и т.д. Вместе с тем, в ряде случаев пациентам показано применение других методов. Например, при подозрении на миокардит для постановки диагноза необходимо проведение ***магнитно-резонансной томографии сердца*** с контрастным усилением, эндомиокардиальной биопсии. При подозрении на ИБС показано выполнение ***нагрузочных стресс-тестов***, а в ряде случаев — ***коронароангиографии***.

Важное место в диагностике наджелудочковых тахикардий занимает ***эндокардиальное электрофизиологические исследование*** (ЭФИ). Внутрисердечная регистрация электрограмм осуществляется с помощью электродных пар специальных диагностических внутрисердечных катетеров, которые проводятся в полости сердца посредством катетеризации центральных вен и позиционируются в области правого предсердия, пучка Гиса, в коронарном синусе, верхушке правого желудочка. Эндокардиальное ЭФИ позволяет зарегистрировать внутрисердечные электрограммы различных отделов проводящей системы, измерить скорость ретроградного и антероградного проведения импульсов, определить продолжительность рефрактерных периодов и осуществить картирование миокарда (mapping) для уточнения локализации очагов аритмии. Наряду с эндокардиальным используется также чреспищеводное ЭФИ.

## Лечение нарушений ритма сердца

Терапия аритмий включает: лечение основного заболевания, коррекцию обратимых факторов, провоцирующих аритмию, а также медикаментозную антиаритмическую терапию и интервенционные методы лечения. Большинство известных антиаритмических препаратов можно сгруппировать в 4 класса (модифицированная классификация E. M. Vaughan — Williams).

***I класс*** антиаритмических препаратов реализует свой антиаритмический эффект через замедление деполяризации в клетках с «быстрым ответом», 0 фаза потенциала действия которых обусловлена быстрым входящим током ионов натрия (миокард предсердий и желудочков, система Гиса — Пуркинье, пучки Кента). Первый класс антиаритмических препаратов

является неоднородным и в зависимости от времени связывания препарата с натриевыми каналами разделяется на три подкласса, что представлено на рис. 1.12.1–1.

Препараты ***IA подкласса*** умеренно тормозят натриевый ток, угнетая 0 фазу потенциала действия (ПД), и замедляют реполяризацию (3 фазу потенциала действия) за счёт угнетения выходящих калиевых токов. Представителями этого подкласса являются хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин. Влияние препаратов IA подкласса на ЭКГ характеризуется расширением комплекса QRS и увеличением продолжительности интервала QT.

Препараты ***IB подкласса*** имеют очень быструю кинетику связывания и разблокирования натриевых каналов, в связи с чем в меньшей степени, чем остальные представители первого класса, воздействуют на 0 фазу ПД. За счёт умеренной активации калиевых каналов препараты подгруппы лидокаина укорачивают реполяризацию. К этому подклассу относятся лидокаин, мексилетин, токаинид, фенитоин. Препараты IB подкласса не влияют на автоматизм нормального синусового узла, но угнетают нормальный и патологический автоматизм в миокарде желудочков и системе Гиса — Пуркинье. На ЭКГ влияние препаратов подгруппы лидокаина проявляется некоторым укорочением интервала QT.

В ***подкласс IC*** объединены препараты, характеризующиеся наибольшим временем блокады натриевых каналов и, как следствие, в наибольшей степени угнетающие 0 фазу ПД в клетках с «быстрым» ответом. Известна также способность этих препаратов блокировать медленные кальциевые каналы, что замедляет проведение в синусовом и атриовентрикулярном (АВ) узлах. Представители этого подкласса: пропафенон, этацизин, аллапинин, флекаинид. На ЭКГ действие препаратов IC подкласса проявляется увеличением продолжительности ***QRS*** и интервала PQ.

Ко ***II классу*** антиаритмических препаратов относятся бета-адреноблокаторы. Этот класс включает несколько десятков препаратов, в числе которых атенолол, бисопролол, пропранолол, метопролол, лабеталол и т.д. Основное свойство бета-адреноблокаторов — блокада симпатических влияний на сердце. Основной электрофизиологический эффект бета-адреноблокаторов заключается в замедлении спонтанной диастолической деполяризации, то есть в угнетении автоматической активности пейсмекерных клеток, в первую очередь, в синусовом узле, АВ-узле и других центрах автоматизма. На ЭКГ влияние этого класса препаратов проявляется урежением ЧСС и удлинением интерва***ла PQ.***

***III класс*** антиаритмических препаратов характеризуется способностью к удлинению реполяризации клеток как с «быстрым», так и с «медленным» ответом за счёт угнетения 2 и 3 фаз потенциала действия. Это достигается блокадой входящего калиевого тока (рис. 1.12.1–2). Этот класс неоднороден по составу и включает: амиодарон, соталол, бретилий, ниферидил, дронедарон. На ЭКГ эффекты препаратов III класса проявляются значительным увеличением интервала QT, PQ и для некоторых представителей класса — снижением ЧСС.

К ***IV классу*** антиаритмических препаратов относятся блокаторы медленных кальциевых каналов верапамил и дилтиазем. Препараты снижают скорость спонтанной диастолической деполяризации и амплитуду ПД в клетках синусового и АВ-узлов, замедляют проведение и увеличивают продолжительность проведения в АВ-узле. Препараты эффективно снижают ЧСС при предсердных аритмиях и фибрилляции/трепетании предсердий. Также представители IV класса могут купировать и предупреждать аритмии, развивающиеся по механизму ри-ентри с участием АВ-узла.

К ***интервенционным методам*** лечения нарушений ритма относят катетерную абляцию аритмогенных зон миокарда и имплантацию кардиостимуляторов с антитахикардитическими функциями (кардиовертеров-дефибрилляторов). С помощью катетерной аблации разрушают сегмент петли re-entry (например, дополнительный путь проведения, канал АВ-узла), очаг аномального автоматизма, АВ-соединение. При брадиаритмиях применяется электрокардиостимуляция.

## 1.12.1.1. Экстрасистолия

Экстрасистолия (ЭС) — это преждевременная (по отношению к основному ритму) электрическая активация сердца. По месту возникновения экстрасистолия подразделяется на наджелудочковую (НЖЭ (суправентрикулярную) и желудочковую (ЖЭ).

### Распространённость

Экстрасистолия — самое частое нарушение ритма, наблюдающееся более чем у 60 % здоровых лиц (по данным суточного мониторирования ЭКГ). Истинная встречаемость НЖЭ в настоящее время не известна. Желудочковая экстрасистолия в физиологическом количестве встречается практически у каждого человека в течение жизни. Однако в ряде случаев количество ЖЭ может становиться патологическим, что увеличивает риски развития жизнеугрожающих нарушений ритма, приводящих к внезапной сердечной смерти, таких как желудочковая тахикардия, трепетание и фибрилляция желудочков.

### Патогенез

ЭС связана с появлением эктопических очагов повышенной активности, локализующихся вне синусового узла в любом отделе проводящей системы сердца (в предсердиях, атриовентрикулярном узле или желудочках) и формирующихся из-за разности потенциалов между соседними миокардиальными волокнами или их группами в связи с разбалансированным соотношением симпатических и парасимпатических влияний на миокард.

Объём сердечного выброса (СВ) при ЭС ниже нормального из-за короткой диастолы и малого наполнения желудочков, поэтому частые (более 6–8 в минуту) экстрасистолы могут приводить к заметному снижению минутного объёма кровообращения. Чем раньше возникает экстрасистола, тем меньше СВ. Это в первую очередь отражается на коронарном кровотоке и кровоснабжении головного мозга и почек.

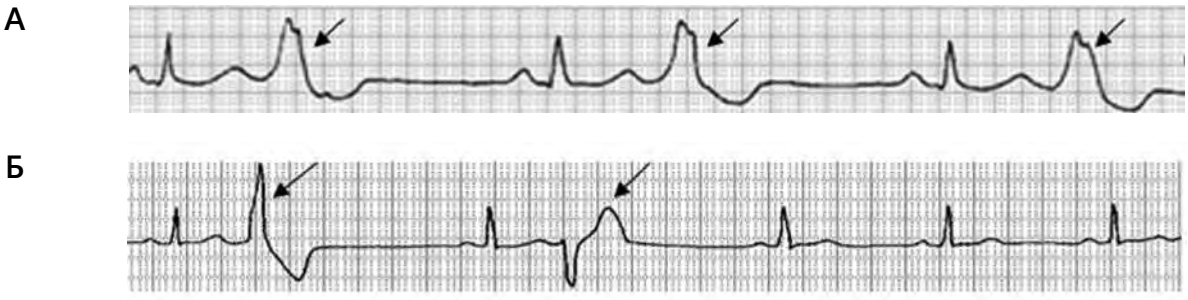



*Рисунок 1.12.1.1-1. Мономорфные (а) и полиморфные (б) одиночные желудочковые экстрасистолы*

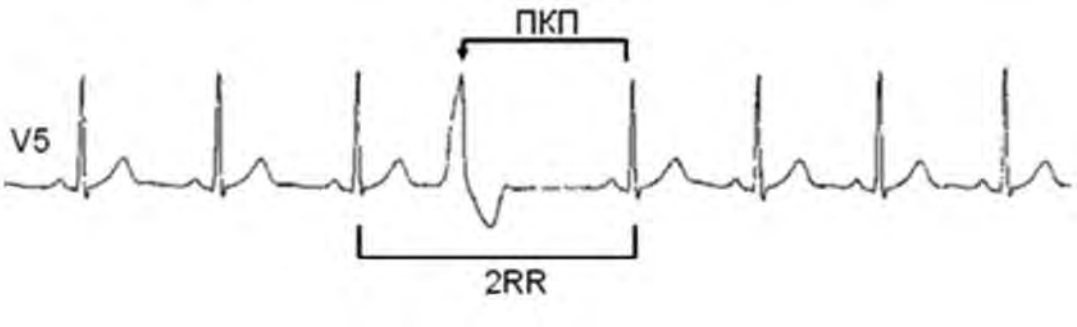



*Рисунок 1.12.1.1-2. Желудочковая экстрасистолия. ПКП – полная компенсаторная пауза (ПКП)*

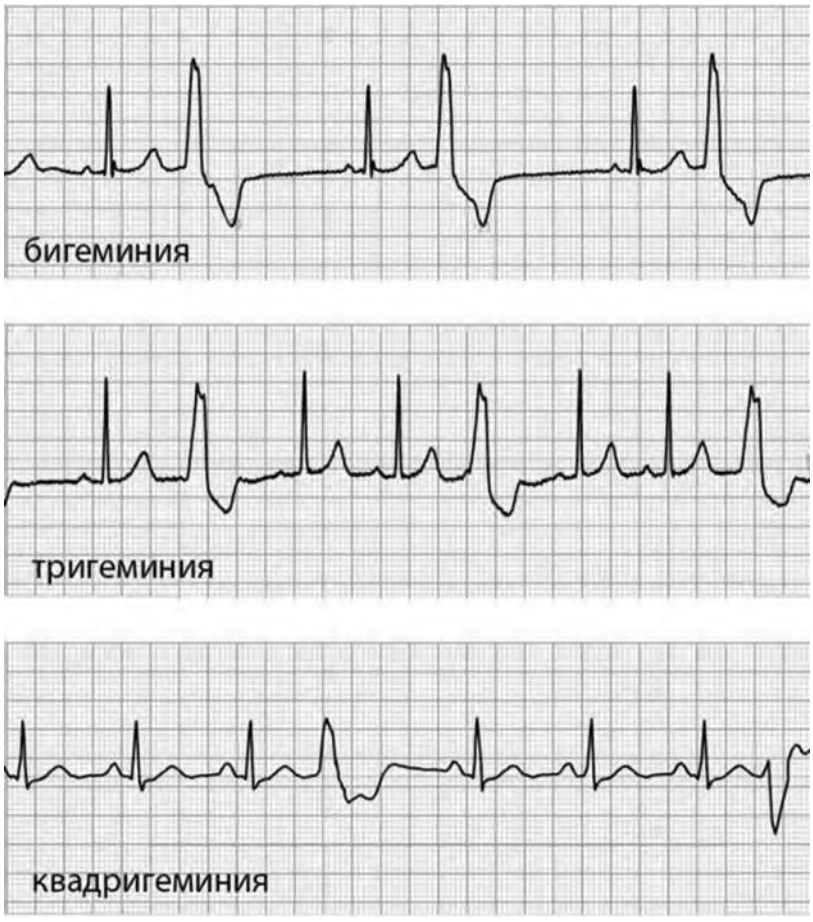



*Рисунок 1.12.1.1-3. Аллоритмия при желудочковой экстрасистолии*

## Морфология

ЭС может возникать при отсутствии каких-либо морфологических изменений миокарда. Но чаще гемодинамически значимые нарушения ритма возникают на фоне кардиосклероза различного происхождения (атеросклеротического, постмиокардитического), жировой дистрофии миокарда, аритмогенной дисплазии и т.д. При артериальной гипертензии риск возникновения и тяжесть желудочковой экстрасистолии обычно чётко коррелируют со степенью гипертрофии левого желудочка.

## Клиническая картина

Наджелудочковая экстрасистолия, как правило, протекает бессимптомно и может быть случайной находкой на ЭКГ. При возникновении частой экстрасистолии по типу бигеминии пациенты могут ощущать «перебои в работе сердца». При ЖЭ пациенты могут отмечать «замирание» сердца (компенсаторная пауза) или «толчки» в области сердца (сокращение сердца после полной компенсаторной паузы). При объективном исследовании выявляется аритмичный пульс — периодически возникают преждевременные пульсовые волны, при аускультации сердца — преждевременные тоны, после которых нередко отмечается пауза. При блокированных экстрасистолах может быть брадикардия. Самостоятельного клинического значения эта форма нарушений ритма в большинстве случаев не имеет.

## Классификация и диагностика

Классификация и диагностика ЭС осуществляется по данным ЭКГ-исследования, в том числе при суточном мониторировании ЭКГ. Главным электрокардиографическим признаком экстрасистолии является преждевременное появление зубцов Р (при НЖЭ) или QRS (при ЖЭ).

Интервал между экстрасистолическим комплексом и предшествующим синусовым комплексом называется предэктопическим интервалом или интервалом сцепления. Одинаковый интервал сцепления у всех экстрасистол на одной ЭКГ свидетельствует о монофокусном происхождении ЭС. При изменяющихся интервалах сцепления диагностируют политопную экстрасистолию. Одинаковые по морфологии комплексы называют мономорфными (рис. 1.12.1.1–1а), разные — полиморфными (рис. 1.12.1.1–1б). Ритм при ЭС, как правило, нерегулярный, что связано с возникновением компенсаторной паузы. Последняя может быть полной (интервал сцепления экстрасистолы в сумме с постэкстрасистолической паузой приблизительно равен по продолжительности суммарной величине двух нормальных сердечных циклов) (рис. 1.12.1.1–2) и неполной.

По источнику электрической активации ЭС подразделяются на НЖЭ и ЖЭ. По величине интервала сцепления выделяют ранние и поздние ЭС. Ранние экстрасистолы могут не иметь компенсаторной пазы и не нарушать собственный ритм желудочков — это так называемые вставочные, или интерполированные, ЭС. Возникновение ЭС до окончания зубца Т называется ранней ЭС типа «Р на Т» (при НЖЭ) или тип «R на Т» при ЖЭ. Такие ЭС часто являются превестником фибрилляции предсердий (ФП) или желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков (ФЖ) соответственно.

По отношению к синусовому ритму ЭС подразделяются на одиночные и парные (две последовательно следующие экстрасистолы), и отдельно выделяют аллоритмию: бигеминия (ЭС возникает после каждого синусового комплекса), тригеминия (ЖЭ возникает после каждого второго синусового комплекса), квадригеминия (ЖЭ возникает после каждого третьего синусового комплекса) (рис. 1.12.1.1–3) и т.д. Не проведённые на желудочки НЖЭ называются блокированными. Три и более эктопических комплекса подряд с частотой более 100 в 1 мин. представляют собой пароксизм тахикардии.

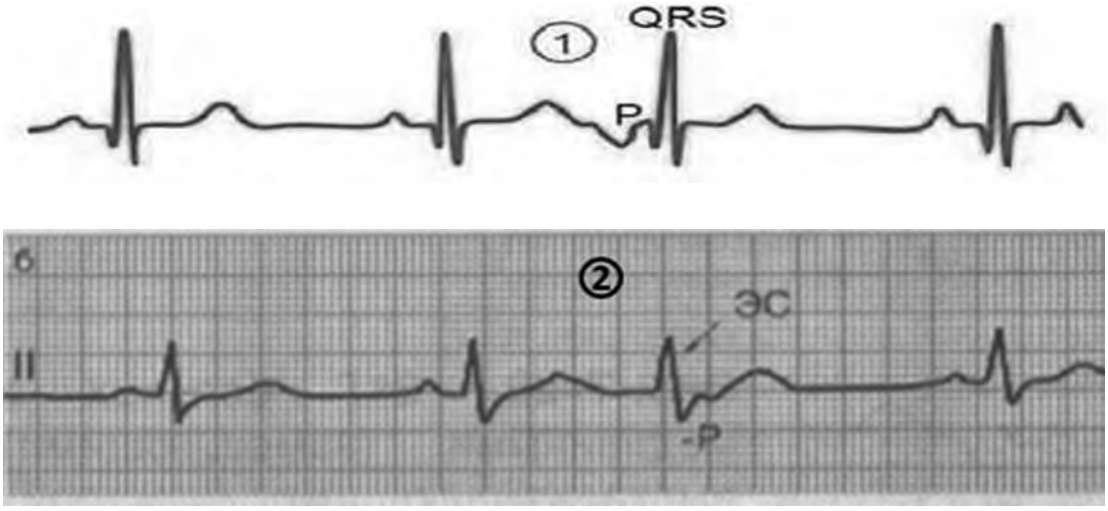



*Рисунок 1.12.1.1-4. Суправентрикулярная экстрасистолия: а) предсердная экстрасистола, б) экстрасистола из атриовентрикулярного узла*

Для оценки прогностической значимости ЖЭ используется классификация желудочковой экстрасистолии по B. Lown, M. Wolf в модификации Ryan 1975 года (на основании даных суточного мониторирования ЭКГ):

0 — отсутствие ЖЭ;
I — мономорфная ЖЭ с частотой менее 30 в час;
II — мономорфная ЖЭ с частотой более 30 в час;
III — политопная (полиморфная) ЖЭ;
IVA — мономорфная парная ЖЭ;
IVБ — полиморфная парная ЖЭ;
V — 3 ЖЭ подряд и более (неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ).

## Наджелудочковая экстрасистолия

При наджелудочковой экстрасистолии источник электрической активации располагается выше разветвлений пучка Гиса: в предсердиях, в устьях лёгочных/полых вен, а также в атриовентрикулярном (АВ) соединении (АВ-узле или в общем стволе пучка Гиса).

### Диагностика и дифференциальная диагностика

Для предсердной НЖЭ характерно наличие зубцов Р, отличающихся от зубцов Р синусового происхождения и возникающих преждевременно по отношению к ним (рис. 1.12.1.1–4а). Наличие нескольких отличающихся по морфологии зубцов Р и (или) разных интервалов сцепления указывает на множественность очагов эктопической активности и свидетельствует о политопной НЖЭ.

Для НЖЭ из АВ-соединения характерна одновременная активация предсердий и желудочков, поэтому зубцы Р, как правило, не видны на стандартной ЭКГ или расположены близко к комплексу QRS и имеют отрицательную полярность в отведениях II, III, AVF (рис. 1.12.1.1–4б).)

Важными особенностями НЖЭ являются нормальная ширина комплекса QRS < 120 мс и наличие неполной компенсаторной паузы.

Лечение НЖЭ требуется редко. При плохой субъективной переносимости рекомендуется применение бета-адреноблокаторов (кардиоселективных, пролонгированного действия: бисопролол, небиволол, метапролол), блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) или антиаритмические препараты IC класса.

Прогноз, как правило, благоприятный. При политопных и ранних НЖЭ велика вероятность формирования ФП.

## Желудочковая экстрасистолия

При желудочковой экстрасистолии электрическая активация сердца индуцируется импульсом, источник которого находится в ножках или разветвлениях пучка Гиса, в волокнах Пуркинье или миокарде желудочков.

### Патогенез

В основе возникновения ЖЭ чаще всего лежат механизмы повторного входа волны возбуждения или тригерная активность, которая инициируется ранними или поздними постдеполязациями.

### Клиническая картина

Клиническая картина зависит от характеристики самой экстрасистолии и от причины, её вызвавшей. Гемодинамическая значимость ЖЭ характеризуется ухудшением общего состояния больного, снижением артериального давления, появлением головокружения, приступов стенокардии или её эквивалентов, снижением диуреза. Индивидуальное определение тяжести клинического состояния и прогноза жизни больного с ЖЭ включает в себя анализ проявлений желудочковой эктопической активности и детальную оценку основной патологии сердца. Наиболее неблагоприятно наличие полиморфных, парных ЖЭ, пробежек желудочковой тахикардии (см. классификацию ЖЭ). Обследование больного требует, прежде всего, исключения ИБС (проба с дозированной физической нагрузкой, суточное мониторирование ЭКГ).

Если констатируется высокая вероятность ИБС и были эпизоды синкопальных состояний, то рекомендуется коронарная ангиография. Для характеристики структурных изменений сердечной мышцы выполняют эхокардиографию (ЭхоКГ), магнитно-резонансную томографию сердца (МРТ), мультиспиральную КТ с контрастированием, МРТ с контрастированием.

### Диагностика

Электрокардиографические признаки желудочковой экстрасистолии:

- Преждевременное появление на ЭКГ измененного комплекса QRS.
- Широкий и деформированный (ширина комплекса экстрасистолы составляет 0,12 с или больше) комплекс QRS.
- Расположение зубца Т и сегмента RS-T экстрасистолы дискордантно направлению основного зубца комплекса QRS.
- Как правило, не регистрируется зубец Р, так как ЖЭ не сопровождается ретроградной активацией предсердий (либо этот вид проводимости отсутствует, либо волны возбуждения попадают в фазу эффективного рефрактерного периода АВ-соединения и блокируются). Иногда могут регистрироваться ретроградные зубцы Р, отрицательные в отведениях II, III, AVF.

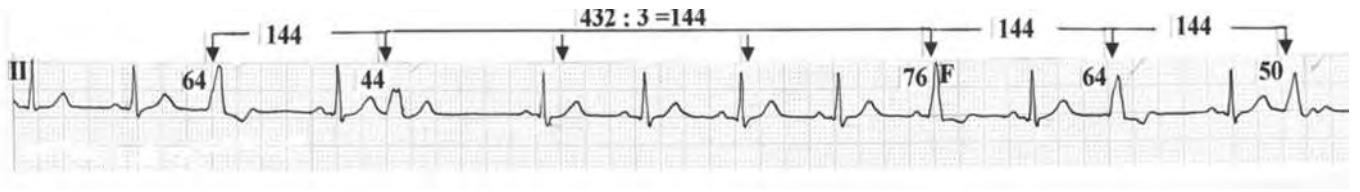



*Рисунок 1.12.1.2-1. Желудочковая парасистолия. Стрелками указана длина парацикла. Цифры даны в сотых долях с; F – сливной комплекс*

- Наличие после желудочковой экстрасистолы полной компенсаторной паузы, так как импульсы ЖЭ из-за ретроградной блокады не проникают в синусовый узел и не могут «разрядить» его.

*Пример формулировки диагноза*

*ГБ III стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 4 (очень высокий). ИБС. Стенокардия напряжения IIФК. Полиморфная желудочковая экстрасистолия 5 градации по Lown. Неустойчивая ЖТ. ХСНсФВ 1 стадия, IIФК. Лечение ЖЭ. (дата)*

Выбор антиаритмической терапии основан на оценке прогностической значимости желудочковой аритмии и характера основного заболевания.

Доброкачественные ЖЭ, не вызывающие неприятных ощущений у практически здоровых пациентов, лечения не требуют. Показаниями к началу антиаритмической терапии являются субъективная плохая переносимость аритмии и частая групповая политопная ЖЭ с нарушениями гемодинамики. При этом частоту экстрасистол и их морфологию нужно оценивать по данным холтеровского мониторирования. Даже при отсутствии клинической симптоматики, но при наличии частых эктопических комплексов существует вероятность развития вторичной дилатации сердца с проявлениями сердечной недостаточности. В связи с этим для количественной оценки ЖЭ рекомендуется оценить «бремя аритмии» — процент эктопических желудочковых сокращений от общего количества сокращений сердца, зарегистрированный при холтеровском мониторировании ЭКГ. Вероятность развития вторичной дилатации полостей сердца высокая, если «бремя аритмии» превышает 15–25 %, особенно если продолжительность эктопических комплексов QRS составляет 150 мс и более. Целесообразно назначение бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция (верапамил или дилтиазем). При неэффективности возможно назначение антиаритмиков IC класса (при отсутствии органической патологии миокарда).

Пациентам с потенциально опасными злокачественными ЖЭ неишемической природы и отсутствием выраженной дисфункции левого желудочка целесообразно назначение антиаритмиков IC класса (аллапинин 50–75 мг/сут, этацизин 100–150 мг/сут, пропафенон 450–600 мг/сут), возможно в комбинации с бета-адреноблокатором. Все препараты IC класса противопоказаны при исходном удлинении QT более 450 мс и пароксизмах ЖТ типа «пируэт». С осторожностью их следует применять при исходных АВ-блокадах и блокадах ножек пучка Гиса. При резистентности к лечению вышеуказанными антиаритмическими препаратами переходят к антиаритмикам класса III (амиодарон или соталол) под контролем интервала QT. Возможна комбинация амиодарона (200–400 мг/сут) и бета-адреноблокатора, при использовании которой снижается риск внезапной смерти, ассоциированной с аритмией.

При ИБС рекомендовано использование бета-адреноблокаторов, соталола или амиодарона в качестве симптоматической терапии.

Пациентам с частыми симптомными или осложненными, преимущественно мономорфными ЖЭ при неэффективности лекарственной терапии может быть проведено хирургическое лечение — радиочастотная аблация (РЧА) аритмогенного очага. Такое лечение целесообразно, в частности, при высоком «бремени аритмии», при выраженных клинических проявлениях и (или) дилатации полостей сердца на фоне ЖЭ из области выходного тракта правого желудочка. РЧА не показана при политопной ЖЭ.

## Течение

Течение НЖЭ и ЖЭ может носить стабильный, прогрессирующий или регрессирующий характер в зависимости от причин, их обратимости, ответа на лечение, наличия и течения основного заболевания миокарда.

## Прогноз, исходы

Большое значение для клинической практики имеет риск-стратификация внезапной сердечной смерти (по J. T. Bigger):

- доброкачественная желудочковая аритмия — ЖЭ любого класса, кроме ЖТ, у пациентов без признаков органического заболевания сердца и признаков дисфункции левого желудочка с минимальным риском внезапной сердечной смерти;
- потенциально злокачественная желудочковая аритмия — желудочковая экстрасистолия любой градации, возникающая у пациентов с органическими заболеваниями сердца (ИБС, кардиомиопатиями, пороками сердца

и др.), часто с признаками дисфункции левого желудочка, но без обмороков и остановки сердца в анамнезе; риск внезапной сердечной смерти высокий;
- злокачественная желудочковая аритмия — желудочковая экстрасистолия любого класса, в том числе с эпизодами устойчивой ЖТ и (или) фибрилляции желудочков (ФЖ), сопровождающимися нарушениями гемодинамики, обмороками и остановкой сердца, у пациентов с тяжёлыми органическими заболеваниями сердца и сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 30 %); риск внезапной сердечной смерти максимальный.

### Профилактика

Пациенты с частой желудочковой экстрасистолией независимо от клинических проявлений должны наблюдаться у кардиолога и проходить регулярное ЭКГ обследование, суточное мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ исследование для своевременного выявления опасных аритмий, аритмогенной дилатации сердца, а также для коррекции терапии.

## 1.12.1.2. Парасистолия

Парасистолия — это эктопический ритм, существующий независимо и параллельно с основным, чаще синусовым, водителем ритма. Сердечным ритмом при парасистолии управляют два независимых водителя. Парасистолический очаг расположен чаще всего в желудочках (редко в АВ- соединении или предсердиях) и, как правило, защищён от основного ритма однонаправленной «блокадой входа», что не препятствует выходу электрических импульсов из парасистолического фокуса. Не каждый парасистолический импульс проводится на желудочки: если импульс из парасистолического очага попадает в фазу эффективного рефрактерного периода миокарда желудочков, возникшего от предшествующего основного (чаще синусового) ритма, то парасистолической активации желудочков не происходит. Если импульсы из основного и параситолического водителей ритма возникают практически одновременно и инициируют возбуждение разных отделов миокарда, то происходит «столкновение» (интерференция) двух волн возбуждения, что характеризуется появлением «сливных» комплексов (рис. 1.12.1.2–1).

### Диагностика

Имеется три диагностических признака, отличающих парасистолию от экстрасистолии (рис. 1.12.1.2–2):
1. Отсутствие фиксированного интервала сцепления. Очень характерно увеличение интервала сцепления более 0,06 с.
2. Появление сливных комплексов (fusion beats).
3. Величина интервалов между двумя последовательными эктопическими сокращениями характеризуется наличием общего делителя — минимального межэктопического интервала, на который без остатка делится любой межэктопический интервал. Возможны колебания длительности минимального межэктопического интервала (парасистолического цикла), обычно в пределах 0,04–0,1 сек.

Для выявления парасистолии требуется длительная съёмка ЭКГ.

**Лечение** парасистолии осуществляется по тем же правилам, что и экстрасистолии. Существует точка зрения, что парасистолия более резистентна к антиаритмической терапии, чем экстрасистолия.

**Течение и прогноз** при парасистолии не отличаются от таковых при НЖЭ и ЖЭ.

**Профилактика** заключается в предотвращении фибрилляции предсердий, фибрилляции/трепетания желудочков при соответствующей локализации парасистолического очага.

## 1.12.1.3. Наджелудочковые тахикардии (НЖТ)

### Определение

**Наджелудочковая тахикардия (НЖТ) — три и более последовательных сокращения сердца с частотой > 100 в 1 минуту при условии участия в механизме развития аритмии клеток синусового узла, миокарда предсердий, мышечных муфт лёгочных/полых вен и (или) клеток АВ- соединения. По морфологическим признакам НЖТ обычно характеризуются узкими комплексами QRS (тахикардия с узкими комплексами QRS) с продолжительностью QRS ≤ 120 мс, но встречаются и варианты с широкими комплексами QRS (> 120 мс), например, при наличии внутрижелудочковой блокады. Пароксизм тахикардии продолжительностью менее 30 секунд называется неустойчивым, длительностью 30 секунд и более — устойчивым.**

### Эпидемиология

Частота НЖТ в общей популяции составляет 2,25 на 1000 человек. Риск развития НЖТ у женщин в два раза выше, чем у мужчин, и пятикратно возрастает у лиц старше 65 лет.

Предсердная тахикардия (ПТ) составляет около 10–15 % всех случаев НЖТ и регистрируется чаще у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

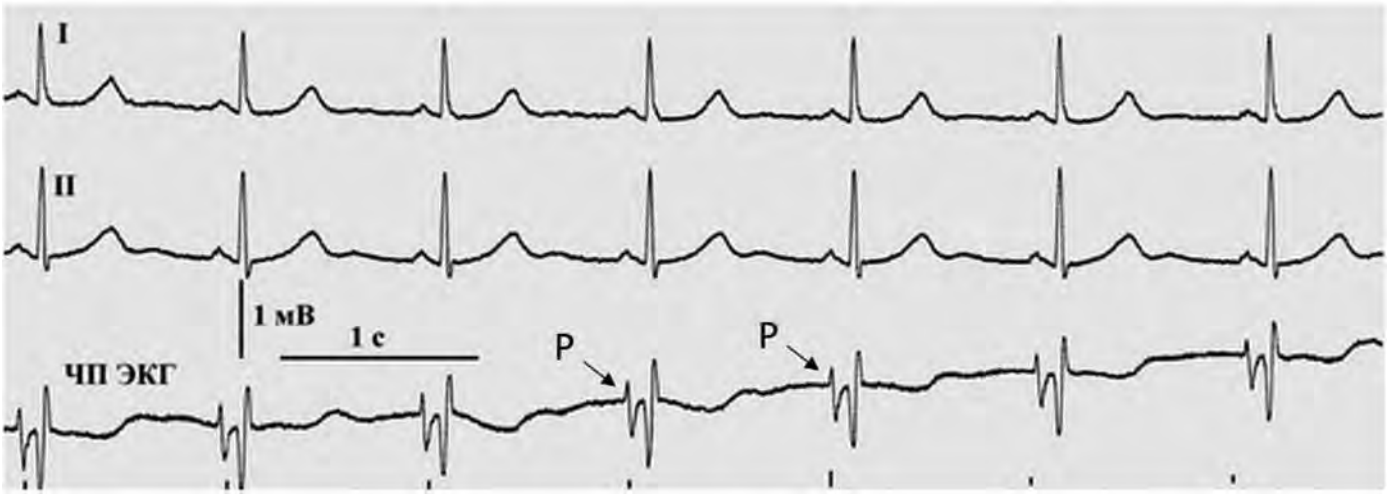



*Рисунок 1.12.1.3-1. Пример синхронной регистрации I и II стандартных отведений и монополярной ЧП ЭКГ на фоне синусового ритма с ЧСС 60 в минуту. (подключение одного из электродов к грудному кабелю электрокардиографа). Скорость 25 мм/с, усиление 1 мВ/см, внизу – штрихи отметки времени, следующие через 1 с*

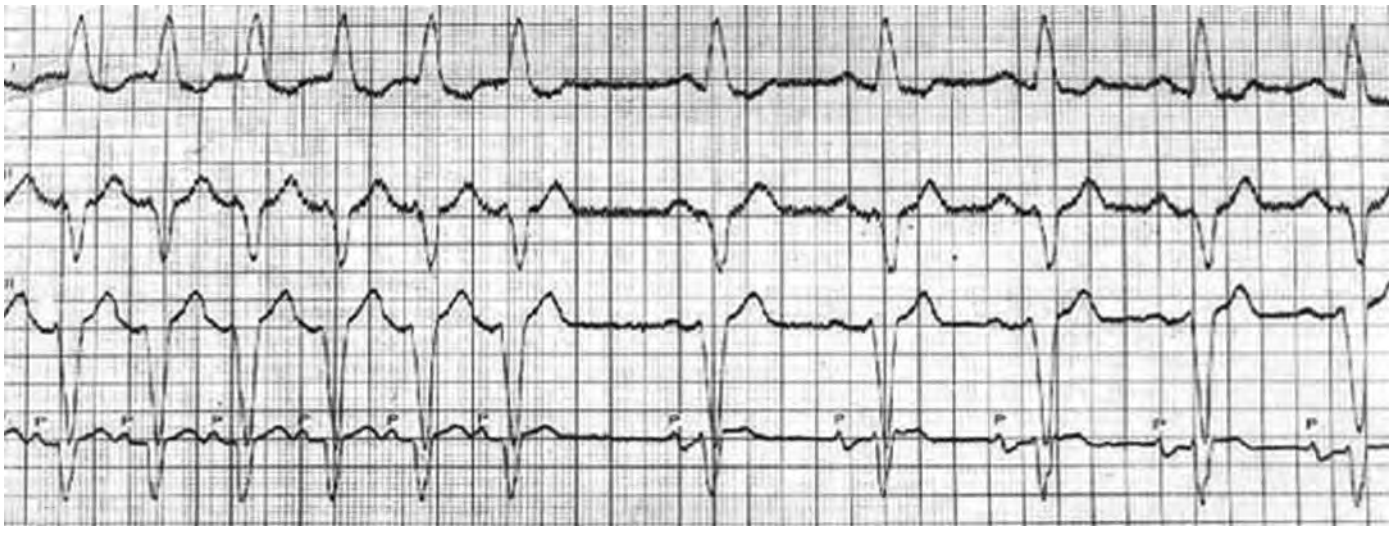


*Рисунок 1.12.1.3-2. Очаговая (фокусная) предсердная тахикардия*

## Классификация

НЖТ подразделяют на синусовую тахикардию, предсердные тахикардии, атриовентрикулярные узловые тахикардии и атриовентрикулярные тахикардии. Предсердные тахикардии могут быть фокусные, происходящие из ограниченного участка предсердий и макро-ри-ентри, обусловленные циркуляцией волн возбуждения в предсердиях вокруг крупных анатомических структур. В зависимости от количества аритмогенных участков в предсердиях фокусные ПТ подразделяют на монофокусные и многофокусные (три и более аритмогенных зон в миокарде). Атриовентрикулярная узловая тахикардия подразделяется на атриовентрикулярную узловую ри-ентри тахикардию (АВУРТ) и не ри-ентри узловую тахикардию.

По характеру течения предсердные тахикардии делятся на пароксизмальные (приступообразные) и непароксизмальные (постоянные и непрерывно рецидивирующие, которые могут прерываться несколькими синусовыми сокращениями с последующим возобновлением аритмии).

## Клиническая картина

Клиническая картина наджелудочковой тахикардии зависит от частоты сердечных сокращений и состояния миокарда. У молодых пациентов без органической патологии сердца НЖТ могут проявлять себя как ощущение внезапно возникшего

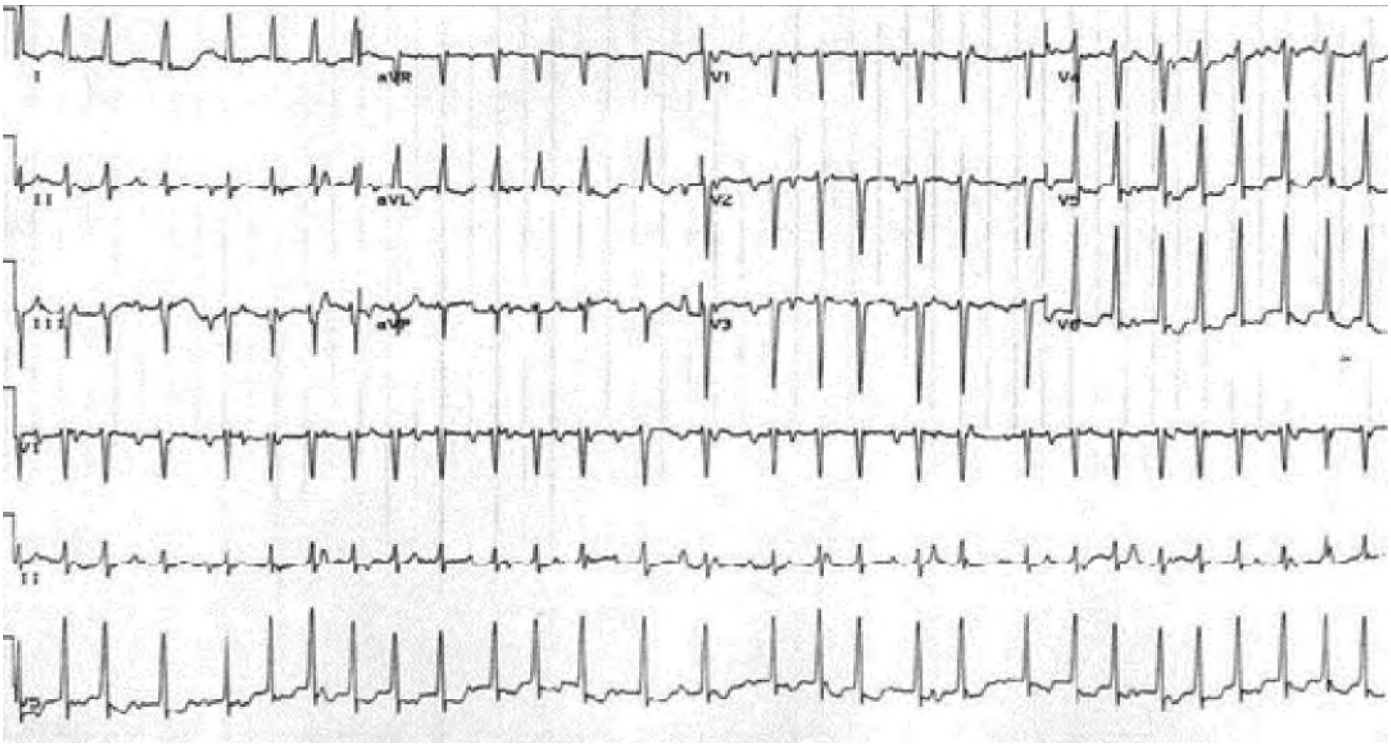


*Рисунок 1.12.1.3-3. Многоочаговая (полифокусная) предсердная тахикардия*

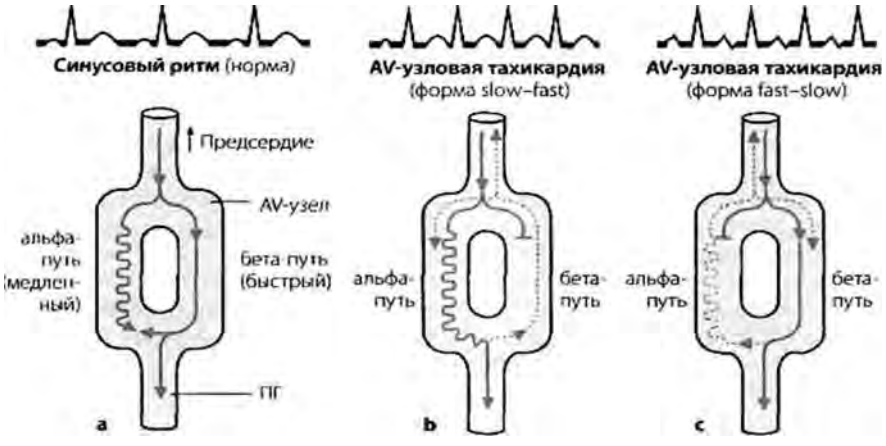



*Рисунок 1.12.1.3-4. Схемы атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии:*

сердцебиения, сопровождающегося чувством нехватки воздуха, головокружением, потливостью, страхом смерти. У пациентов с патологией миокарда (ИБС, пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность) пароксизм НЖТ может также вызвать синкопальное состояние, нарастание явлений левожелудочковой сердечной недостаточности. При объективном исследовании во время пароксизма регистрируется регулярный малого наполнения пульс с частотой 100–250 в минуту. Аускультативно определяются маятникообразный ритм и усиление I тона.

## Патогенез и диагностика

***Синусовая тахикардия.*** Синусовая тахикардия (СТ) — это синусовый ритм с ЧСС более 100 ударов в минуту. В основе лежит усиление нормального автоматизма пейсмекерных клеток синусового узла, связанного с усилением симпатических и уменьшением парасимпатических влияний на сердце. СТ может быть физиологической реакцией на физические и эмоциональные нагрузки, но может быть и симптомом и (или) компенсаторной реакцией при многих патологических состояниях: шок, гипотония, лихорадка, недостаточность кровообращения, гипертиреоз, гипоксия, гиповолемия, тревога и т.д. СТ может быть спровоцирована приёмом крепкого чая, кофе, спиртных напитков и целого ряда лекарственных препаратов.

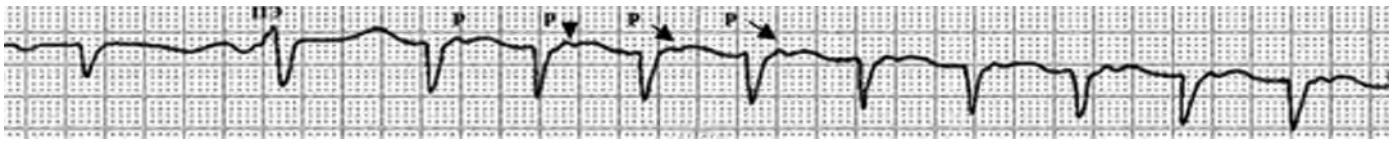



*Рисунок 1.12.1.3-5. Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия. Пароксизм АВУРТ с предшествующим возбуждением желудочков и последующим ретроградным возбуждением предсердий (отрицательный зубец Р располагается за комплексом QRS. ПЭ – предсердная экстрасистола).*

Диагноз ставится на основании наличия синусового ритма с нормальной конфигурацией зубцов Р и комплексов QRS. Характерным является постепенное увеличение и снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), то есть постоянный (не пароксизмальный) характер аритмии. СТ диагностируется на основании данных анамнеза, данных ЭКГ-исследования или холтеровского мониторирования ЭКГ.

Предсердные тахикардии (ПТ). Основной источник тахикардии локализуется в миокарде предсердий. По механизму возникновения различают реципрокные ПТ (возникающие по механизму ри-entри), автоматические ПТ (по механизму аномального автоматизма), и триггерные (по механизму триггерной активности).

Частота ритма при ПТ чаще всего 150–200 в минуту. При такой частоте зубцы Р могут накладываться на зубцы Т предшествующего комплекса и не всегда видны на ЭКГ. Для визуализации зубцов Р можно провести съёмку ЭКГ с использованием чреспищеводного электрода (чреспищеводная ЭКГ — ЧП ЭКГ), на которой амплитуда зубцов Р заметно увеличивается и зубцы Р всегда хорошо видны (рис. 1.12.1.3–1).

Интервал PQ может удлиняться по сравнению с синусовым ритмом из-за частотно-зависимой задержки проведения импульсов в АВ-соединении. Как правило, ритм желудочков соответствует ритму предсердий. Но в случаях, когда физиологические возможности АВ-узла ограничены, могут быть нарушения АВ-проведения 1:1. Возможности АВ-узла характеризуются так называемой «точкой Вехкебаха» АВ-узла — это минимальная частота предсердной электростимуляции, при которой прекращается атриовентрикулярное проведение в соотношении 1:1 и появляется атриовентрикулярная блокада II степени I типа.

Анализ характера возникновения и прекращения ПТ позволяет уточнить патогенетический механизм аритмии. Для ри-entри тахикардии характерны: инициация приступа предсердными экстрасистолами; приступы могут быть инициированы и прерваны электростимуляцией предсердий во время ЭФИ. Для автоматических ПТ характерно наличие феномена «разогрева» очага — постепенное укорочение R-R и нарастание ЧСС в начале аритмии — и феномена «охлаждения» очага — постепенное увеличение R-R и снижение ЧСС перед прекращением пароксизма.

Фокусная (очаговая или эктопическая) предсердная тахикардия характеризуется регулярным ритмом с ЧСС более 100 в минуту. Частота активации эктопического очага в предсердиях может достигать 200–250 в минуту, и ЧСС в таком случае определяется проводимостью АВ-узла.

ЭКГ признаки фокусной предсердной тахикардии:

- правильный ритм с ЧСС > 100 в минуту;
- наличие на ЭКГ зубца Р', предшествующего комплексу QRS, отличного по морфологии от зубца Р синусового ритма;
- как правило, продолжительность QRS < 120 мс (рис. 1.12.1.3–2).
- ЭКГ признаки полифокусной (многочаговой) предсердной тахикардии:
- неправильный ритм с ЧСС > 100 в минуту (разные по продолжительности интервалы RR и PP);
- наличие трёх и более разных по морфологии зубцов Р;
- наличие трёх и более разных по продолжительности PQ;
- морфология комплекса QRS аналогична таковой при синусовом ритме (рис. 1.12.1.3–3).

***Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия*** (АВУРТ) — наджелудочковая тахикардия, связанная с циркуляцией импульса внутри АВ-узла и по прилегающему к нему миокарду предсердий. Условием возникновения АВУРТ является дифференциация (продольная диссоциация) АВ-узла на два независимых пути проведения электрических импульсов: «быстрый», или β-путь, с высокой скоростью проведения и большей длительностью эффективного рефрактерного периода и «медленный», или α-путь, с низкой скоростью проведения и более коротким эффективным рефрактерным периодом. Аритмия провоцируется предсердной экстрасистолой, которая характеризуется таким интервалом сцепления, при котором β-путь находится в состоянии рефрактерности, а α-путь — нет. Импульс проводится по «медленному» (slow) пути, а за это время «быстрый» (fast) путь выходит из состояния рефрактерности и становится способен провести волну возбуждения из дистальной части АВ-узла (где оба пути «сливаются») к проксимальной его части. Таким образом замыкается петля ри-entри, а АВУРТ поддерживается устойчивой циркуляцией импульсов между α- и β-путями. Описанный характер циркуляции импульсов называется «slow-fast», но существуют и более редкие варианты: «быстрый-медленный («fast-slow») и медленный-медленный («slow-slow») (рис. 1.12.1.3–4).

a) синусовый ритм (оба пути в атриовентрикулярном узле функционируют одновременно);

b) импульс проводится в антероградном направлении через «медленный» канал, в ретроградном — через «быстрый» канал;

c) импульс проводится в антероградном направлении через «быстрый» канал, ретроградно — через «медленный»

ЭКГ признаки атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии:

## Таблица 1.12.1.3-1

**Дифференциальная диагностика наджелудочковых тахикардий**

| Вид тахикардии | Зубец P | Соотношение интервала PR/RP | Комплексы QRS | Другие признаки |
|---|---|---|---|---|
| Синусовая тахикардия | Идентичен зубцу P синусового ритма | PR < RP | Нормальной конфигурации, регулярные | Постепенное начало и окончание |
| Предсердная тахикардия | Отличен от зубца P синусового ритма | Может меняться. Зависит от степени АВ-задержки | Нормальной конфигурации, регулярность зависит от кратности АВ-проведения | Увеличение кратности АВ-проведения после в/в введения АТФ или верапамила |
| АВУРТ<br>1. «slow-fast»<br>2. «fast-slow»<br>3. «slow-slow» | Обычно не виден | PR > RP<br>VA ≤ 70 мс | Регулярные, нормальной конфигурации, часто в отведении $V_1$ по типу rSr′ | Начало аритмии со «скачка» интервала PR |
| | Отрицательный зубец P в отведениях II, III, aVF | PR < RP | Регулярные, нормальной конфигурации | Чаще индуцируется ЖЭ. Начало аритмии со «скачка» интервала RP |
| | Отрицательный зубец P в отведениях II, III, aVF | PR = RP | Регулярные, нормальной конфигурации | Начало аримии со «скачка» интервала PR |

## Таблица 1.12.1.3-2

**Неотложная терапия при тахикардиях с узкими комплексами QRS**

| Клиническая ситуация | Методы купирования |
|---|---|
| Пароксизм наджелудочковой тахикардии с узким QRS без нарушений геодинамики. | Вагусные пробы;<br>Аденозин трифосфат в/в;<br>Верапамил в/в при отсутствии эффекта от вагусны проб и введения аденозинтрифосфата;<br>β-адреноблокаторы (метопролол, эсмолол)в/в;<br>Электроимпульсная терапия в случае отсутствия эффекта от-вагусных проб и медикаментозной терапии. |
| Пароксизм наджелудочковой тахикардии с узкими QRS с нарушениями геодинамики. | Синхронизированная электроимпульсная терапия. |

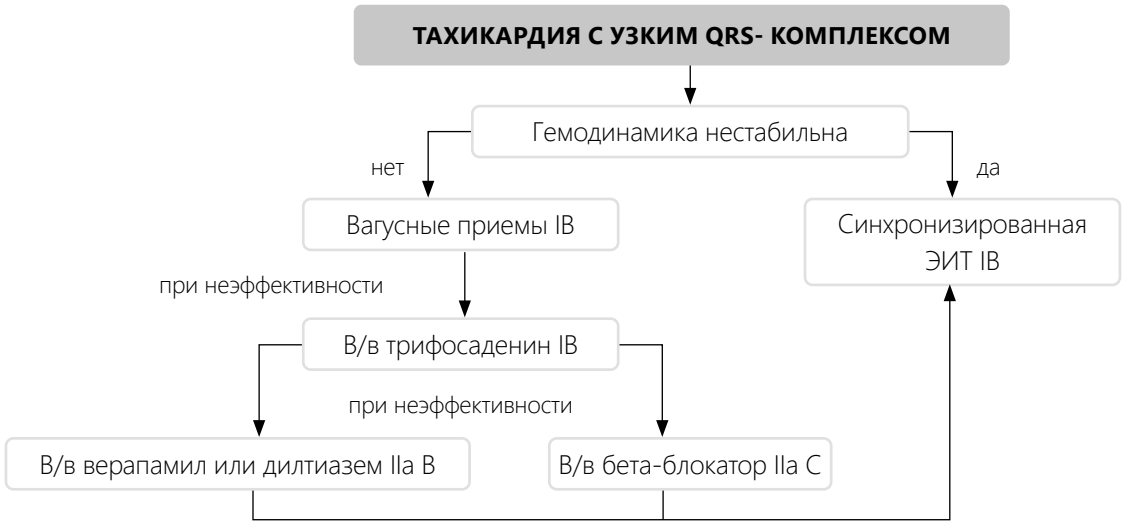



*Рисунок 1.12.1.3-6. Ургентное лечение наджелудочковых тахикардий с узкими комплексами QRS*

- регулярный ритм с ЧСС более 100 в минуту;
- отсутствие зубца Р перед комплексом QRS;
- наличие ретроградного зубца Р', расположенного за комплексом QRS (может визуализироваться на сегменте ST или накладываться на комплекс QRS);
- морфология QRS, как правило, аналогична таковой при синусовом ритме (продолжительность QRS обычно менее 120 мс) (рис. 1.12.1.3–5).

*Пример формулировки диагноза*

*ГБ II стадия. Целевой уровень АД достигнут. Риск 3 (высокий). ГЛЖ, дислипидемия. Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия «slow-fast». ХСНунФВ 1 стадия, IIФК.*

## Дифференциальный диагноз

СТ иногда приходится дифференцировать с синдромом постуральной ортостатической тахикардии. Это клинический синдром, обычно характеризующийся увеличением ЧСС на 30 и более в 1 минуту в положении стоя в течение 30 секунд и более и отсутствием ортостатической гипотонии (падения систолического артериального давления > 20 мм рт. ст.). Синдром постуральной ортостатической тахикардии диагностируется во время 10-минутного активного стендового теста или теста с запрокидыванием головы при неинвазивном гемодинамическом мониторинге.

При фокусной (эктопической) ПТ решающее значение для диагностики имеет идентификация зубцов Р', отличающихся от синусовых, с изоэлектрическими интервалами между ними.

Дифференциальная диагностика НЖТ (СТ, ПТ и АВУРТ) представлена в табл. 1.12.1.3–1.

Течение НЖТ зависит от состояния миокарда, ЧСС, эффективности медикаментозной терапии. Возможны как прогрессирующий, так и регрессирующий варианты течения.

## Лечение

В неотложных случаях для купирования реципрокных ПТ проводится электрическая кардиоверсия. Ургентная терапия НЖТ с узкими комплексами QRS представлена на рис. 1.12.1.3–6 и в табл. 1.12.1.3–2. Для прерывания приступов при ПТ применяется внутривенное введение антиаритмических препаратов I и III классов. Возможно использование чреспищеводной электростимуляции предсердий. Катетерная абляция (КА) рекомендуется при повторяющихся эпизодах фокусной ПТ, особенно если они носят постоянно-рецидивирующий характер или ведут к формированию тахикардиомиопатии. Если КА нежелательна или неосуществима, показаны бета-адреноблокаторы или недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (в отсутствие ХСН с низкой ФВ), пропафенон (в отсутствие ишемической болезни сердца или других структурных изменений миокарда).

Если предшествующее лечение было неэффективным, рекомендуется использование ивабрадина с бета-адреноблокаторами, а также амиодарона, особенно при наличии выраженной дисфункции левого желудочка.

Пероральный прием недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов рекомендуется пациентам с рецидивирующей симптомной полифокусной ПТ. Возможно применение селективных бета–адреноблокаторов. При рефрактерности к медикаментозной терапии рецидивирующей симптомной полифокусной ПТ рекомендуется КА АВ-узла с имплантацией электрокардиостимулятора (предпочтительно бивентрикулярного или со стимуляцией пучка Гиса).

Пациентам с симптомной рецидивирующей АВУРТ предпочтительна КА «медленного» пути АВ-узла. Если КА нежелательна или неосуществима, применяются недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил), а также бета-адреноблокаторы.

Противопоказания для назначения антиаритмических препаратов I класса: ХСН с низкой фракцией выброса < 40 %, толщина миокарда более 14 мм, ИБС. Противопоказание для назначения недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов — ХСН с низкой фракцией выброса (< 40 %).

## Профилактика

Лечение основной сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), выявление и коррекция эндокринных (гипертиреоз, сахарный диабет) и электролитных расстройств (гипокалиемия, гипомагниемия), ограничение применения симпатомиметиков, теофиллина являются компонентами профилактики рецидивов НЖТ.

Модификация образа жизни (избегать курения, употребления алкоголя, продуктов, содержащих кофеин, и ситуаций, вызывающих стресс, беспокойство, нарушение режима ночного сна) рекомендуется всем пациентам с НЖТ для предупреждения рецидивов аритмии.

## 1.12.1.4. Атриовентрикулярные реципрокные тахикардии (Пароксизмальные тахикардии при синдромах преждевременного возбуждения желудочков)

### Определение

**Атриовентрикулярные реципрокные тахикардии (АВРТ) возникают при функционировании в сердце одного, реже нескольких аномальных дополнительных проводящих путей (ДПП). Эти пути способны проводить импульсы как из предсердий в желудочки (антероградно), так и из желудочков в предсердия (ретроградно) «в обход» АВ-соединения, опережая, как правило, импульсы, проходящие по нормальной проводящей системе, что создаёт феномен преждевременного возбуждения (предвозбуждения) соответствующего желудочка.**

Наличие ДПП и нормально функционирующего АВ-узла является анатомической и электрофизиологической основой циркуляции возбуждения по кругу макро-ри-ентри, инициируемой предсердной или желудочковой экстрасистолой.

### Распространённость

Наличие аномальных ДПП как причина синдрома предвозбуждения желудочков регистрируется у 1–3 % населения и выявляется чаще всего в молодом возрасте. Это наиболее частая причина наджелудочковых тахикардий у пациентов моложе 40 лет и вторая после АВУРТ причина наджелудочковых тахикардий в общей популяции.

### Этиология и патогенез

Наличие ДПП является результатом нарушения внутриутробного развития фиброзных колец митрального и (или) трикуспидального клапана. При этом сохраняются эмбриональные мышечные соединения между миокардом предсердий и желудочков. В 1893 году S. Kent описал ДПП, представленные мышечными волокнами, проникающими из предсердий в желудочки через дефекты в фиброзном АВ-кольце (пучки Кента). Наличие пучков Кента — самая частая причина предвозбужения желудочков. Более редкой причиной является наличие волокон Махайма — это проводящая ткань, соединяющая АВ-узел в обход ствола пучка Гиса с правой его ножкой, а также АВ-узел с миокардом желудочков. Описаны также атриофасцикулярные тракты, соединяющие предсердия с дистальными отделами ножки пучка Гиса. Теоретически ДПП могут находиться в любом месте вокруг левого или правого АВ-отверстия за исключением области аортально-митрального треугольника.

### Классификация

Классическим примером АВРТ являются тахикардии при синдроме Wolf — Parkinson — White (WPW), возникающем при наличии у пациента пучка Кента. В зависимости от направления проведения по дополнительным путям в рамках макро-ри-ентри возможно возникновение двух видов АВРТ. Если возбуждение проводится по ДПП в ретроградном направлении, а через АВ-узел антероградно, то наблюдается пароксизм ортодромной реципрокной тахикардии. При проведении из предсердий в желудочки через дополнительный путь проведения, а в обратном направлении через АВ-соединение регистрируется пароксизм антидромной реципрокной тахикардии. Отдельно выделяется пароксизмальная фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП) с проведением на желудочки по дополнительным проводящим путям.

### Клиническая картина

АВРТ характеризуется пароксизмами тахикардии с внезапным началом и окончанием. Выявляется, как правило, в молодом возрасте — средний возраст появления симптомов составляет 23 года. Проявления аритмии включают: документированные НЖТ (38 % случаев), ощущения приступообразного сердцебиения (22 %), боли в груди (5 %), обмороки (4 %), фибрилляцию предсердий (0,4 %) и внезапную сердечную смерть (0,2 %). НЖТ влияют на качество жизни, которое зависит от частоты и продолжительности эпизодов аритмии, а также от связи НЖТ с физической нагрузкой. Клиническая симптоматика более выражена при наличии сопутствующих ССЗ (ИБС, кардиомиопатия, пороки сердца, ХСН) и при выраженной тахисистолии более 150 в минуту. Жизнеугрожающей аритмией у пациентов с манифестирующим синдромом WPW является ФП/ТП. Если ДПП имеет короткий антеградный рефрактерный период, то проведение импульсов на желудочки с высокой частотой во время ФП может привести к фибрилляции желудочков. Частота случаев внезапной смерти среди пациентов с синдромом WPW варьируется от 0,15 % до 0,39 % в течение периода динамического наблюдения от 3 до 10 лет.

### Диагностика

Диагноз ставится на основании клинической картины и данных ЭКГ. Характерная электрокардиографическая картина при синдроме WPW формируется в результате сливного характера деполяризации желудочков. Так как скорость проведения по пучку Кента, как правило, выше таковой через АВ- узел, волна возбуждения, распространяясь по ДПП, приводит к преждевременному возбуждению желудочков, что на ЭКГ проявляется появлением Δ-волны (дельта-волны) и укорочением интервала PQ. Импульс, проведенный с задержкой в АВ-узле, охватывает остальную часть миокарда желудочков, в результате чего формируется сливной комплекс QRS с увеличенной продолжительностью (часто более 120 мс). Аномальная деполяризация миокарда желудочков, как правило, приводит к нарушению их реполяризации, что проявляется на ЭКГ депрессией сегмента ST и инверсией зубца Т (рис. 1.12.1.4–1).

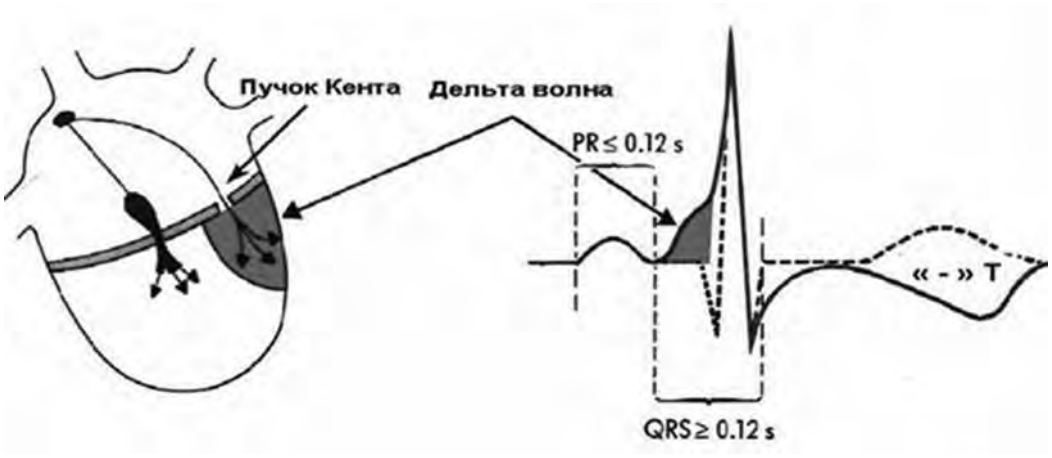



*Рисунок 1.12.1.4-1. Формирование ЭКГ при синдроме WPW за счёт предвозбуждения желудочков*

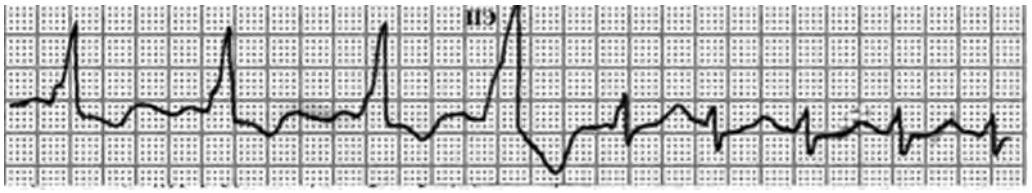


*Рисунок 1.12.1.4-2. Ортодромная АВРТ. Пароксизм тахикардии индуцируется предсердной экстрасистолой (ПЭ), исчезают признаки предвозбуждения желудочков*

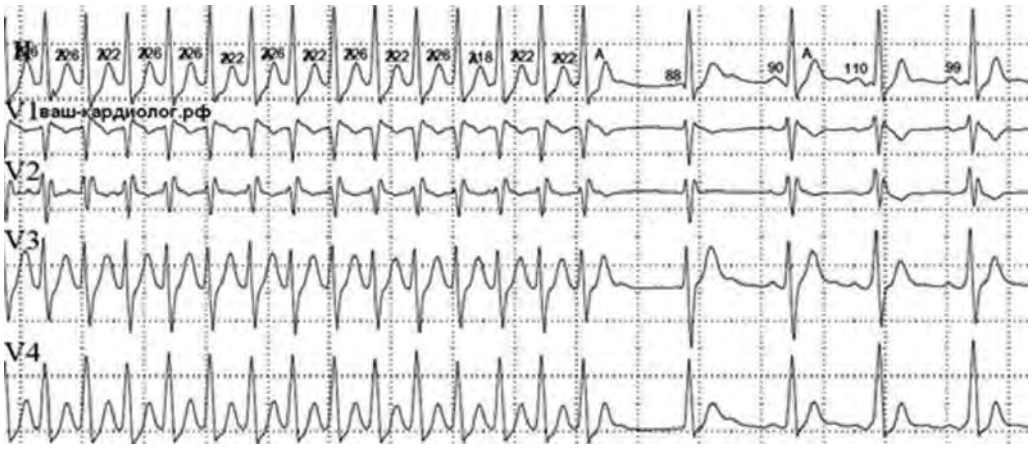



*Рисунок 1.12.1.4-3. Пароксизм ортодромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии*

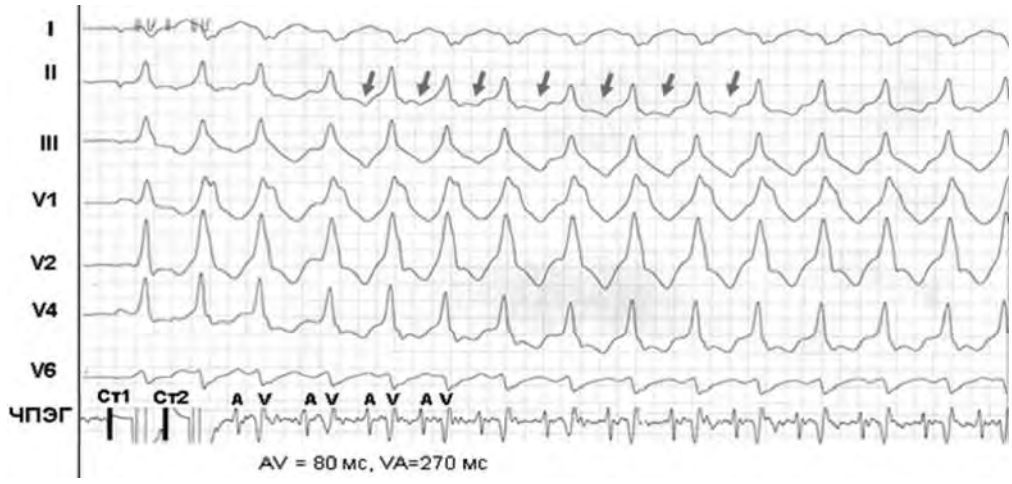



*Рисунок 1.12.1.4-4. Индукция пароксизма антидромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта одиночным стимулом при чреспищеводном элекрофизиологическом исследовании*

Наиболее часто при синдроме WPW встречается ортодромная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия. На ЭКГ при этом исчезают признаки предвозбуждения желудочков. Частота ритма при пароксизмах АВРТ, как правило, высокая, может достигать у некоторых пациентов 220–250 в минуту, что сопровождается выраженными клиническими проявлениями.

ЭКГ признаки ортодромной АВРТ при синдроме WPW:

- правильный ритм с ЧСС 120–240 в минуту;
- рродолжительность QRS < 120 мс (как правило);
- интервал RP' < P'R;
- ретроградный зубец P' за комплексом QRS (лучше всего визуализируется в отведениях II, III, AVF; в ряде случаев накладывается на зубец T и не выявляется на обычной ЭКГ) (рис. 1.12.1.4–2, –3).

При антидромном варианте атриовентрикулярной реципрокной тахикардии, который встречается гораздо реже, движение импульса имеет противоположную направленность. В результате аномальной активации желудочков пароксизмы антидромной АВРТ имеют вид тахикардии с широкими комплексами QRS.

ЭКГ признаки антидромной АВРТ:

- правильный ритм с ЧСС 140–280 в мин;
- продолжительность QRS ≥ 120 мс;
- интервал RP' > P'R;
- ретроградный зубец P располагается за комплексом QRS (лучше всего визуализируется в отведениях II, III, AVF; в ряде случаев накладывается на и не выявляется на обычной ЭКГ) (рис. 1.12.1.4–4).

*Пример формулировки диагноза*

*Синдром WPW. Пароксизмальная атриовентрикулярная ортодромная реципрокная тахикардия. (дата)*

## Дифференциальный диагноз

При наличии только электрокардиографических признаков синдрома WPW и отсутствии парокзизмов тахикардии принято говорить о ***феномене*** WPW.

При условии относительно медленного проведения импульса по пучку Кента и относительно быстрого по АВ-узлу предвозбуждение желудочков может не выявляться на ЭКГ. Такие пучки Кента называют ***латентными***. В этих случаях рекомендуется провокация дополнительной задержки АВ-проведения («вагусные пробы» или частая электростимуляция предсердий). Это неизбежно приводит у больных с синдромом WPW к постепенному увеличению степени предвозбуждения желудочков: укорочению интервала PR, усилению выраженности дельта-волны и расширению комплексов QRS.

Наиболее часто встречается так называемый манифестирующий пучок Кента, когда импульс по дополнительному пути проходит в двух направлениях: антероградно и ретроградно. У 20–25 % пациентов с ДПП выявляется только ретроградное проведение импульсов по дополнительному пути. Такое состояние обозначается как скрытый синдром WPW. При этом на ЭКГ во время синусового ритма признаков преждевременного возбуждения желудочков нет. Формирующийся скрытый синдром WPW проявляется тахиаритмией, а его диагностика возможна при внутрисердечном электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) при электростимуляции желудочков.

## Течение

Течение заболевания зависит от частоты пароксизмов, ЧСС при пароксизмах, а также от наличия сопутствующих заболеваний. Существенное ухудшение качества жизни наблюдается при частых пароксизмах, ЧСС более 150 в минуту во время пароксизма и при наличии ИБС, пороков сердца и ХСН.

Внезапная сердечная смерть может быть первым клиническим проявлением ***синдрома*** WPW. У исходно бессимптомных пациентов с феноменом WPW при 8-летнем наблюдении фибрилляция желудочков отмечалась в 2,4 %, другие злокачественные аритмии — в 8,7 % случаев. Такое развитие событий, главным образом, наблюдалось у больных с антеградным рефрактерным периодом ДПП менее 240 мс и рецидивирующей АВРТ, инициирующей ФП. Злокачественные аритмии в большей степени ассоциируются с неблагоприятными электрофизиологическими свойствами ДПП, чем с наличием или отсутствием симптомов.

## Прогноз

При своевременной диагностике и правильно подобранной терапии прогноз благоприятный. После РЧА в 95 % случаев наступает полное выздоровление. Если ДПП имеют короткий антеградный рефрактерный период, то проведение импульсов на желудочки с высокой частотой во время ФП может привести к фибрилляции желудочков. Таким образом, без лечения могут развиться жизнеугрожающие тахиаритмии и внезапная сердечная смерть.

## Лечение

Для купирования приступов ортодромной и антидромной пароксизмальной тахикардии при выраженных изменениях гемодинамики показано проведение экстренной кардиоверсии.

Катетерная аблация (КА) является основным методом лечения пациентов с симптомной рецидивирующей АВРТ с проведением возбуждения по дополнительному атриовентрикулярному соединению. КА позволяет добиться радикаль-

ного излечения у 90–98 % пациентов. При невозможности проведения КА для предупреждения пароксизмов тахикардий препаратами выбора являются антиаритмические препараты IC класса (пропафенон).

При манифестирующем синдроме WPW, а особенно при наличии или высоком риске ФП противопоказаны препараты, удиняющие АВ-проведение (верапамил, бета-адреноблокаторы, дигоксин, амиодарон).

### Профилактика

Профилактика синдрома WPW носит вторичный характер и заключается в проведении противоаритмической терапии для предотвращения повторных эпизодов аритмий. Важными профилактическими мероприятиями являются предотвращение ТП/ФП и снижение риска внезапной смерти. Неинвазивное или внутрисердечное ЭФИ рекомендуется пациентам с бессимптомным предвозбуждением желудочков для стратификации риска угрожающих жизни аритмических событий.

## 1.12.1.5. Фибрилляция и трепетание предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространённая разновидность наджелудочковой тахиаритмии с хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350–700 в минуту (с отсутствием Р-волны на ЭКГ), исключающей возможность их координированного сокращения, и, как правило, с нерегулярным ритмом желудочков.

Трепетание предсердий — наджелудочковая тахиаритмия, характеризующаяся возбуждением предсердий с частотой 250–350 в минуту («волны трепетания» с отсутствием изолинии на ЭКГ) вследствие процесса макро-ри-ентри вокруг определенного анатомического или функционального препятствия (как правило, с участием трикуспидального клапана).

### Эпидемиология

ФП относится к числу наиболее часто встречающихся устойчивых нарушений ритма, и около 1,5 % взрослого населения развитых стран мира имеет ФП. Распространённость этой аритмии удваивается с каждым десятилетием жизни от 0,5 % в возрасте 40–50 лет до 5–15 % у лиц старше 80 лет. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. ФП независимо ассоциируется с 2-кратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным — у мужчин.

### Этиология и патогенез

Основными причинами развития ФП считаются пожилой возраст, артериальная гипертензия, ожирение, клапанная патология сердца, ИБС, первичные заболевания миокарда, дисфункция синусового узла, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, апноэ сна. ФП может быть обусловлена острой устранимой причиной (тиреотоксикоз, острая алкогольная интоксикация, тромбоэмболия лёгочной артерии, миокардит, операция на сердце). Имеет значение и генетическая предрасположенность.

Для возникновения ФП необходимо наличие аритмогенного субстрата, представленного фиброзом, воспалительной инфильтрацией, гипертрофией и некрозом кардиомиоцитов предсердий. Такой ремоделированный миокард способен обеспечить стойкое поддержание ФП. Пусковым фактором ФП, как правило, является патологическая электрическая активность в устье лёгочных вен. Описан и функциональный компонент: разная скорость проведения импульсов по разным направлениям.

ФП является устойчивым самоподдерживающимся процессом, связанным с одним из двух электрофизиологическими механизмами:

1. функционирование одного или нескольких высокочастотных очагов в предсердиях или устье лёгочных вен с меняющимся проведением на миокард;
2. циркуляция множественных волн микро-ри-ентри в предсердиях по случайному пути.

Важная роль в индукции ФП принадлежит вегетативным влияниям на миокард. Выделяют «вагусную» форму ФП (возникает ночью, провоцируется перееданием, наклонами туловища и т.д.) и «гиперадренергическую» форму (провоцируется стрессом, физической нагрузкой и т.д.). Имеют значение и нарушение электролитного баланса организма (гипокалиемия), ишемия миокарда, лекарственные воздействия.

Возникновение ТП является следствием нарушения проведения электрического возбуждения по миокарду левого или правого предсердия при условии возможности циркуляции импульса по большой петле возбуждения (макро-ри-ентри). Для этого необходимо существование в миокарде протяжённого анатомического барьера, вокруг которого возможна циркуляция импульса и наличие зон замедленного проведения хотя бы в одном участке этой цепи.

Фибрилляция и трепетание предсердий характеризуются нарушением гемодинамики. Ударный объём сердца при ФП и ТП уменьшается на 15–20 % из-за отсутствия систолы предсердий (при ФП) и предсердной добавки в наполнение желудочков. Тахисистолия и нерегулярные сокращения желудочков, свойственные этим аритмиям, также неблагоприятно сказываются на сердечном выбросе. Длительное существование этих аритмий приводит к дилатации полостей сердца, особенно левого предсердия, к сердечной и цереброваскулярной недостаточности. Дилатация предсердий и отсутствие их активного сокращения способствуют замедлению тока крови в предсердиях и создают условия для формирования тромбов и тромбоэмболических осложнений. Также при ФП/ТП наблюдается гиперкоагуляция, чему способствуют и структурные изменения миокарда предсердий, и нарушения реологических свойств крови, особенно стаз форменных элементов в области ушка левого предсердия. Генерализованная гиперкоагуляция отмечается даже при коротких пароксизмах в связи с повреждением

**Таблица 1.12.1.5-1**

**Классификация типов и форм фибрилляции предсердий**

| Впервые диагностированная ФП | ФП, которая не была диагностирована ранее |
|---|---|
| Пароксизмальная ФП | Самостоятельно купирующаяся, в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы ФП могут продолжаться до 7 суток. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней, следует относить к пароксизмальной форме ФП. |
| Персистирующая ФП | ФП, которая длится более 7 дней, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 суток и более. |
| Длительно персистирующая ФП | Длительный эпизод ФП более 1 года, при условии выбора стратегии контроля ритма. |
| Постоянная ФП | Форма ФП, когда совместно пациентом и врачом принято согласованное решение не пытаться восстановить синусовый ритм. |

**Таблица 1.12.1.5-2**

**Шкала оценки симптомности фибрилляции предсердий (EHRA)**

| Класс симптомности | Симптомы | Описание |
|---|---|---|
| 1 | отсутствуют | Фибрилляция предсердий не сопровождается симптомами. |
| 2A | слабые | Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий. |
| 2B | умеренные | Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий, но пациент ощущает проявление аритмии. |
| 3 | тяжёлые | Нормальная повседневная активность нарушена на фоне симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий. |
| 4 | инвалидизирующие | Нормальная повседневная активность невозможна. |

миокарда предсердий и экспрессией протромботических факторов на эндокардиальной поверхности наряду с активацией тромбоцитов и клеток воспаления.

## Морфология

При ФП/ТП происходит непрерывное прогрессирование структурного ремоделирования ткани предсердий. Отличительные черты этого процесса — активация фибробластов, усиленное формирование соединительной ткани и прогрессирование фиброза. При сочетании с коморбидными состояниями могут выявляться жировая инфильтрация клеток ткани предсердий, воспалительная инфильтрация, гипертрофия кардиомиоцитов, некроз и амилоидоз. У многих пациентов структурный процесс ремоделирования предсердий начинается задолго до манифестирования ФП/ТП.

## Классификация

В зависимости от частоты ритма желудочков во время бодрствования различают:

- нормосистолический вариант ФП/ТП (частота от 60 до 100 в 1 минуту);
- тахисистолический вариант ФП/ТП (частота более 100 в 1 минуту), что часто сопровождается дефицитом пульса;
- брадисистолический вариант ФП/ТП (частота менее 60 в 1 минуту.)

В зависимости от длительности и вероятности спонтанного купирования эпизодов аритмии традиционно выделяют пять типов ФП, из которых последние четыре обозначают формы клинического течения (табл. 1.12.1.5–1). Отдельно описывается ФП/ТП при синдроме WPW.

## Клиническая картина

Жалобы при ФП/ТП неспецифичны. Наиболее частые из них — усиленное сердцебиение, «перебои в работе сердца», ощущение нехватки воздуха, тяжесть в груди, слабость, потливость, плохая переносимость физических нагрузок. Приступы, протекающие

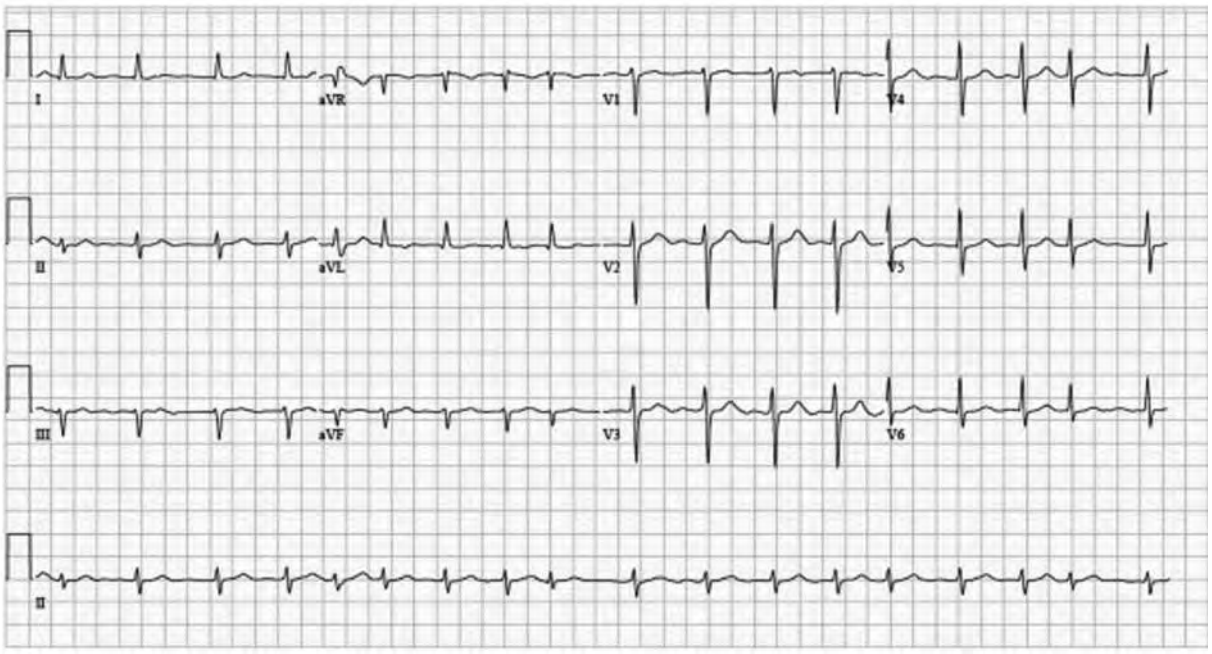



*Рисунок 1.12.1.5-1. Электрокардиограмма при фибрилляции предсердий*

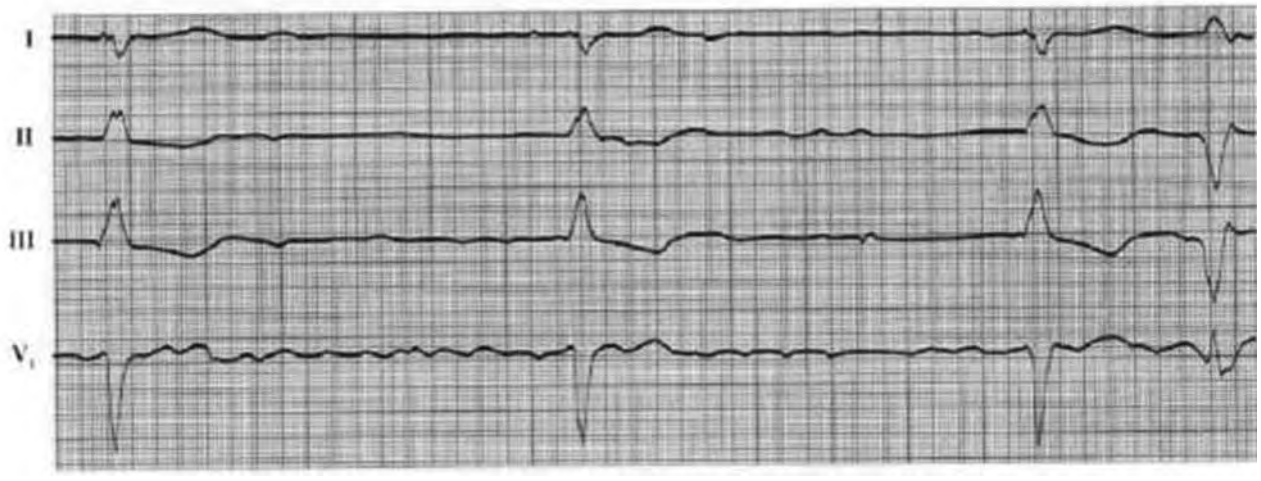



*Рисунок 1.12.1.5-2. ЭКГ при синдроме Фредерика*

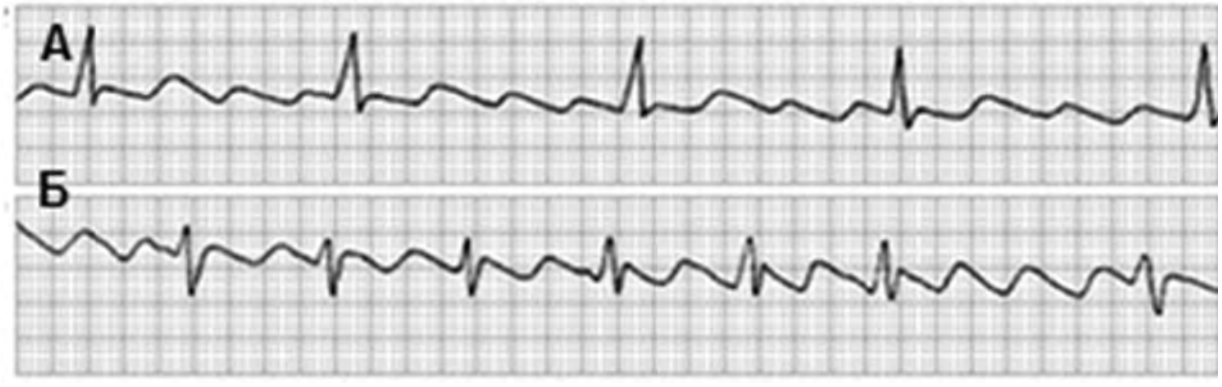



*Рисунок 1.12.1.5-3 (а, б). Типичное трепетание предсердий (истмус-зависимое, против часовой стрелки) с регулярным проведением 4:1 (а) и нерегулярным проведением 2:1 – 4:1 (б)*

с большой частотой сокращений желудочков, особенно у пациентов с тяжёлым заболеванием (ИБС, кардиомиопатия), могут осложняться острой левожелудочковой недостаточностью, коллапсом, пресинкопальным состоянием или синкопе, ангинозными болями, нейровегетативными симптомами, требующими экстренной госпитализации. Увеличивается риск тромбоэмболических осложнений (инсульта, системных эмболий, тромбоэмболии лёгочной артерии), прежде всего при длительно существующей ФП, при ХСН, сахарном диабете, АГ, в пожилом возрасте, при митральных пороках сердца и кардиомиопатиях. Приблизительно в 25 % ФП протекает бессимптомно и выявляется случайно. Выраженность симптоматики и качество жизни пациентов с ФП должно оцениваться согласно шкале оценки симптомности Европейского общества аритмологов (EHRA) (табл. 1.12.1.5–2).

Наиболее опасным осложнением ФП/ТП является кардиоэмболический инсульт (20 % всех ишемических инсультов). Риск инсульта при ФП/ТП возрастает в 5 раз. Кардиоэмболические инсульты характеризуются более тяжёлым течением, более длительной госпитализацией, большей летальностью по сравнению с другими ишемическими поражениями мозга. ФП/ТП могут быть причиной тяжёлых когнитивных расстройств, в генезе которых принимают участие несколько факторов: инсульты, множественные мелкие эмболии с редукцией микроциркуляторного русла («болезнь малых сосудов»), нейровоспаление, расстройства гемодинамики со снижением мозгового кровотока, генетические особенности, сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет и др.).

При объективном исследовании у больных с фибрилляцией предсердий определяется аритмичный пульс разного наполнения, нередко отмечается дефицит пульса. При трепетании предсердий обычно выявляется тахисистолия и возможен аритмичный или правильный пульс. Тоны сердца при ФП всегда аритмичные, при ТП при аускультации могут быть ритмичными.

Пароксизмы ФП/ТП при синдроме WPW имеют крайне тяжёлые клинические проявления: коллапсы, обмороки, клиника остановки кровообращения, что требует неотложных мероприятий. Это определяется функциональными свойствами ДПП: чем короче эффективный рефрактерный период пучка Кента (при антероградном проведении), тем выше частота ритма желудочков, которая может достигать 300 в 1 минуту и более. Описаны случаи трансформации ФП в фибрилляцию желудочков.

## Диагностика, дифференциальная диагностика

Для ранней диагностики показано проведение скрининга ФП/ТП. Тщательный скрининг ФП путем контроля пульса или ЭКГ («ритм полоска») рекомендуется всем пациентам старше 65 лет; следует рассмотреть возможность систематического ЭКГ-скрининга для выявления ФП у лиц в возрасте ≥ 75 лет или у лиц с высоким риском инсульта; при наличии жалоб на эпизоды неритмичного сердцебиения и при отсутствии документированных эпизодов ФП/ТП на ЭКГ показано выполнение суточного мониторирования по Холтеру для исключения коротких пароксизмов ФП/ТП; пациентам с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом необходима регистрация кратковременной ЭКГ с последующим мониторированием ЭКГ в течение как минимум 72 часов для выявления ФП/ТП. Если у пациента имплантирован электрокардиостимулятор или кардиовертер-дефибриллятор, должна проводиться регулярная оценка информации с этих устройств. Возможно использование петлевых регистраторов для долгосрочного контроля ритма.

Диагноз ставится на основании электрокардиографических критериев.

***Электрокардиограмма при фибрилляции предсердий:***

- отсутствие во всех отведениях зубцов ***P*** (ритм не синусовый);
- наличие волн ***f (fibrillation)*** — длительность интервала между двумя последовательными возбуждениями предсердий («f-волнами») обычно изменчива и составляет менее 200 мс, что соответствует частоте импульсов более 300 в 1 минуту;
- нерегулярные интервалы RR, т.е. интервалы RR разные по продолжительности (рис. 1.12.1.5–1).

Мелкие волны f иногда практически не видны на ЭКГ, но абсолютно нерегулярный ритм (разные интервалы RR) позволяет идентифицировать ФП. Ритм при ФП может стать редким и правильным при возникновении полной атриовентрикулярной блокады (так называемый синдром Фредерика) (рис. 1.12.1.5–2).

Трепетание предсердий характеризуется наличием регулярных волн F (Flutter) с частотой 240–350 в 1 минуту, положительные и отрицательные фазы которых в типичных случаях непосредственно переходят одна в другую, напоминая пилообразную кривую.

Типичное ТП («кавотрикуспидальное, истмус-зависимое») — аритмия, которая характеризуется распространённием волны макро-ри-ентри против часовой стрелки (наиболее часто) или по часовой стрелке (существенно реже) вокруг трёхстворчатого клапана. Особенностью данного типа ТП является обязательное повторное прохождение волны возбуждения по так называемому кавотрикуспидальному истмусу (перешейку). На ЭКГ при циркуляции импульсов вокруг трикуспидального клапана против часовой стрелки регистрируются отрицательные волны F (рис. 1.12.1.5–3), а по часовой стрелке — положительные волны F.

Атипичное ТП («кавотрикуспидально-независимое») представляет собой варианты, не включающие в состав петли повторного входа возбуждения область кавотрикуспидального перешейка. Из-за высокой частоты волн деполяризации предсердий (240–350 в 1 минуту) ТП практически всегда сопровождается АВ-проведением 2:1–4:1 (правильная форма ТП) (рис. 1.12.1.5–3а) или изменяющейся кратностью проведения (неправильная форма ТП) (рис. 1.12.1.5–3б).

При ФП и ТП желудочковые комплексы, как правило, имеют суправентрикулярный вид (узкие QRS).

***Лабораторные исследования*** включают: оценку функций щитовидной железы (ТТГ), почек (креатинин, клиренс креатинина), печени (АСТ, АЛТ, билирубин, общий белок); определение содержания электролитов в плазме крови (калий, натрий, магний) и клинический анализ крови (в первую очередь, уровень гемоглобина).

***Трансторакальная эхокардиография*** рекомендуется всем пациентам с ФП для оценки клапанного аппарата, объёмов предсердий, индексированных к площади поверхности тела и функции желудочков.

***Чреспищеводная эхокардиография*** используется для исключения внутрисердечных тромбов, особенно в ушке левого предсердия, с целью принятия решения о возможности кардиоверсии или катетерной абляции.

***Дополнительные методы обследования***:

- ***нагрузочный стресс-тест*** или ***коронарная ангиография*** для исключения ишемии миокарда при наличии показаний;
- ***респираторное мониторирование во время сна*** для пациентов с подозрением на синдром обструктивного или центрального апноэ сна.

*Пример формулировки диагноза*

*Гипертоническая болезнь III стадия. Целевой уровень АД не достигнут. Риск 4 (очень высокий). ХБП 3аА2. Фибрилляция предсердий, персистирующая форма. EHRA IIb, СНнФВ, 1 стадия, IIФК. (дата)*

**Течение** зависит от основного заболевания, степени аритмического, а затем и структурного ремоделирования миокарда, наличия или отсутствия осложнений, эффективности лечения. При длительном существовании ФП/ТП, неадекватном контроле ЧСС, прогрессировании основного заболевания формируется синдром СН.

## Прогноз, исходы

При идиопатической ФП прогноз благоприятный. Основные факторы, определяющие прогноз: наличие или отсутствие органического заболевания сердца, в частности ИБС, порока сердца, а также хроническая сердечная недостаточность. Существенно улучшают прогноз контроль коморбидных заболеваний и коррекция модифицируемых факторов риска. К контрольным показателям здоровья относятся снижение веса, отказ от алкоголя, поддержание целевых значений АД, компенсация ХСН, достижение целевых значений ХС-ЛНП, контроль гликемии у пациентов с СД и т.д.

Прогноз также зависит от своевременного назначения антикоагулянтной терапии и приверженности пациентов к лечению. При неадекватной антикоагулянтной терапии возрастает риск тромбоэмболических осложнений. По последним данным, прогноз улучшается при контроле ритма с помощью катетерных технологий.

При длительном существовании ФП/ТП увеличивается риск возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности.

При сочетании ФП/ТП с наличием дополнительных путей проведения прогноз резко ухудшается и возрастает риск внезапной аритмогенной смерти (ФЖ, ТЖ).

**Лечение** больных с ФП/ТП направлено на улучшение прогноза, в основном за счёт предупреждения тромбоэмболических осложнений и воздействия на причину развития аритмии, сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, а также на уменьшение симптоматики посредством контроля ритма или частоты сокращений желудочков.

***Предупреждение инсульта и системных эмболий***

Терапия оральными антикоагулянтами предупреждает развитие системных эмболий у пациентов с ФП/ТП и способствует увеличению продолжительности жизни. При определении показаний для антикоагулянтной терапии у пациента с ФП используют шкалу CHA2DS2-VASc (табл. 1.12.1.5–3).

**Таблица 1.12.1.5-3**

**Шкала риска инсульта и системных эмболий $CHA_2DS_2$ – VASC**

| Факторы риска | | Баллы |
|---|---|---|
| **C** | **C**ongestive heart failure. Недавняя декомпенсация ХСН, умеренная или тяжёлая систолическая дисфункция левого желудочка по данным визуализирующих методов исследований, гипертрофическая кардиомиопатия. | 1 |
| **H** | **H**ypertension. Артериальная гипертензия или антигипертензивная терапия. | 1 |
| **A** | **A**ge 75 years or older. Возраст 75 лет и старше. | 2 |
| **D** | **D**iabetes mellitus. Сахарный диабет 1 и 2 типа. | 1 |
| **S** | **S**troke. Предшествующий инсульт, системные эмболии, транзиторная ишемическая атака. | 2 |
| **V** | **V**ascular disease. ИБС (ангиографически значимая), инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, атеросклероз аорты. | 1 |
| **A** | **A**ge 65 – 74 years. Возраст 65–74 года. | 1 |
| **Sc** | **S**ex **c**ategory (female). Пол (женский). | 1 |

**Таблица 1.12.1.5-4**

**Шкала клинических факторов риска кровотечений HAS-BLED**

| Клинические факторы риска кровотечений | | Баллы |
|---|---|---|
| **H** | **H**ypertension uncontrolled. Неконтролируемая артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.) | 1 |
| **A** | **A**bdominal renal and/or hepatic function. Нарушение функции почек и печени (гемодиализ, трансплантация почек, креатинин сыворотки крови > 200 мкмоль/л, цирроз печени, билирубин в 2 и более раз выше верхней границы нормы, АСТ/АЛТ/ЩФ в 3 и более раз выше верхней границы нормы). | 1 балл за каждый фактор |
| **S** | **S**troke. Инсульт (предшествующий ишемический или геморрагический) | 1 |
| **B** | **B**leeding history. Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечению (большое кровотечение в анамнезе или анемия, тяжёлая тромбоцитопения). | 1 |
| **L** | **L**abile INR. Лабильное МНО (ВТД < 60 % у пациента, получающего АВК). | 1 |
| **E** | **E**lderly. Пожилой возраст (возраст > 65 лет или «хрупкий» пациент). | 1 |
| **D** | **D**rugs or excessive alcohol drinking. Лекарственные препараты или злоупотребление алкоголем (применение антиагрегантов, НПВП, и (или) злоупотребление алкоголем). | 1 балл за каждый фактор |

*Примечание: АВК – антагонисты витамина К, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВТД – время терапевтического диапазона, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, САД – систолическое артериальное давление, ЩФ – щелочная фосфатаза.*

При сумме балов 0 — у мужчин и 1 — у женщин риск инсульта низкий, антикоагулянтная терапия больному не показана.

При сумме балов 1 — у мужчин и 2 — у женщин риск инсульта умеренный, следует рассмотреть терапию антикоагулянтами при низком риске кровотечений.

При сумме балов 2 и более — у мужчин и 3 и более — у женщин риск инсульта высокий, рекомендуются антикоагулянты при отсутствии абсолютных противопоказаний.

Если у больного с ФП/ТП есть митральный порок сердца, особенно митральный стеноз, гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия, то данная шкала не применяется. Больному, несомненно, показаны антикоагулянты при отсутствии противопоказаний.

Антикоагулянты не только предупреждают риск инсульта, но и могут увеличить риск кровотечений, поэтому перед началом терапии необходимо оценить риск кровотечений по шкале HAS-BLED (табл. 1.12.1.5–4). Риск кровотечения считается высоким, если у пациента суммарный риск 3 и более баллов. Однако высокий риск кровотечений — не противопоказание для назначения антикоагулянтов, его следует оценить для выявления модифицируемых факторов и их своевременной коррекции.

Для профилактики инсульта у пациентов с ФП рекомендуется использовать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан), а не антагонист витамина К (АВК) варфарин. Исключение составляют пациенты с механическими протезами клапанов сердца или митральным стенозом средней и тяжёлой степени — у этих больных следует применять варфарин или другие АВК. Лечение варфарином начинают с дозы 5 мг в сутки и титруют в зависимости от показателя международного нормализованного отношения (МНО), измеряемого при подборе дозы. При неклапанной ФП целевое МНО на фоне применения варфарина 2,0–3,0, однако у больных с механическим протезом клапана в митральной позиции целевое МНО выше: 2,5–3,5. При достижении стабильного целевого МНО контроль этого показателя следует проводить не реже чем 1 раз в месяц. Дозы прямых оральных антикоагулянтов следует назначать в соответствии с инструкцией к препаратам (табл. 1.12.1.5–5).

При лечении пациентов с ФП используются две альтернативные терапевтические стратегии:

1. длительное сохранение синусового ритма средствами лекарственного противоаритмического лечения («контроль синусового ритма»);
2. снижение частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) на фоне сохраняющейся ФП («контроль частоты»).

***Контроль синусового ритма. Восстановление синусового ритма (кардиоверсия) у пациентов с фибрилляцией предсердий***

Экстренная электрическая кардиоверсия показана больным при нестабильной гемодинамике на фоне пароксизма ФП (отёк лёгких, кардиогенный шок, синкопе, ОКС). В остальных случаях вопрос о проведении электрической или фармакологической кардиоверсии должен решаться в плановом порядке. Для медикаментозного восстановления синусового ритма рекомендуются амиодарон, новокаинамид (при пароксизмах ФП до 48 часов) и рефралон (при любой длительности пароксизма ФП) (табл. 1.12.1.5–6). Независимо от методики восстановления ритма требуется профилактика тромбоэмболий, алгоритм которой представлен на рис. 1.12.1.5–4.

**Таблица 1.12.1.5-5**

**Режим дозирования ПОАК для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий**

| Препарат | Дозировка | Комментарии/снижение дозы |
|---|---|---|
| Апиксабан | 5 мг, 2 раза в день | 2,5 мг 2 раза в день у пациентов с ХБП и величиной клиренса креатинина 15–29 мл/мин или в случае наличия у пациента двух или более из следующих признаков: возраста ≥ 80лет, массы тела ≤ 60 кг или величины креатинина крови ≥ 133 мкмоль/л. |
| Дабигатрана этексилат | 150 мг, 2 раза в день / или 110 мг, 2 раза в день | 110 мг х 2 раза в день в случае возраста пациента ≥ 80 лет, сопутствующего приема верапамила, повышенного риска геморрагических осложнений (особенно желудочно-кишечных кровотечений); у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин при повышенном риске кровотечений, сопутствующем приеме амиодарона или хинидина. |
| Ривароксабан | 20 мг, 1 раз в день | 15 мг, 1 раз в день, если КлКр ≤ 15–49 мл/мин. |

После проведения любой кардиоверсии антикоагулянтная терапия продолжается в течение как минимум 4 недель. Если исходно назначались гепарин и его производные, целесообразно перевести пациента на пероральные антикоагулянты. По истечении 4 недель после кардиоверсии принимается решение о необходимости постоянной антикоагулянтной терапии, основываясь на риске тромбоэмболических осложнений (ТЭО) (шкала CHA2DS2-VASc). У пациентов с высоким риском ТЭО (для мужчин 2 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc и для женщин 3 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc), а также у пациентов, имевших когда-либо внутрисердечный тромб, терапию пероральными антикоагулянтами необходимо продолжать неопределенно долго, даже в случае сохранения синусового ритма после кардиоверсии.

***Контроль ЧЖС*** может быть достигнут применением бета-блокаторов, дигоксина, недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (дилтиазема или верапамила), а также с помощью комбинированной терапии этими группами препаратов (рис. 1.12.1.5–5).

Целевая ЧЖС < 110 в 1 минуту. Возможен более жёсткий контроль ЧЖС (менее 80 в 1 минуту) при нарастании сердечной недостаточности или других показаниях, но при этом требуется тщательное исключение возможных брадикардитических эпизодов.

У больных с ХСН и ФВ < 40 % следует использовать только бета-адреноблокаторы, дигоксин или их комбинацию, так как дилтиазем и верапамил могут оказать отрицательный инотропный эффект. В том случае, когда медикаментозный контроль ЧЖС неэффективен или невозможен по причине противопоказаний, с целью контроля ЧЖС выполняется аблация АВ-узла и имплантация, как правило, однокамерного ЭКС в VVI-режиме или ресинхронизирующего кардиостимулятора (при наличии показаний).

Пациентам с постоянной формой ФП и симптомной брадикардией рекомендуется постоянная ЭКС.

Длительное сохранение синусового ритма проводится с целью уменьшения симптомов, ассоциированных с ФП, улучшения гемодинамических показателей и профилактики возможных осложнений. С учётом аритмогенных или экстракардиальных побочных эффектов антиаритмических препаратов выбор лекарственного средства должен прежде всего определяться его безопасностью, а не эффективностью и зависит от отсутствия/наличия ИБС и ХСН (рис. 1.12.1.5–6, табл. 1.12.1.5–7).

***Хирургические методы лечения ФП***

При отсутствии эффекта от медикаментозной антиаритмической терапии и наличии симптомной ФП пациентам для поддержания синусового ритма рекомендована радиочастотная аблация или криоаблация устьев лёгочных вен, левого предсердия. Решение вопроса о методе «контроля ритма» принимается совместно врачом и пациентом.

Терапия антикоагулянтами должна проводиться до процедуры аблации или криоаблации (не менее 3 недель) и после нее не менее 8 недель, а у пациентов с высоким риском инсульта (CHA2DS2-VASc — 2 и более баллов у мужчин и 3 и более баллов у женщин), несмотря на успешное катетерное или хирургическое лечение ФП, прием антикоагулянтов следует продолжать неопределенно долго.

Наиболее эффективным методом лечения для сохранения синусового ритма при ТП является катетерная аблация, которая имеет очевидные преимущества перед медикаментозной антиаритмической терапии. Катетерная аблация (при типичном ТП — аблация каватрикуспидального истмуса) рекомендуется после первого эпизода симптомного типичного ТП, а также может быть применена пациентам с рецидивирующими симптомными эпизодами ТП. Катетерная аблация рекомендована пациентам с персистирующим ТП или при наличии снижения функции левого желудочка вследствие тахикардиомиопатии. При атипичном трепетании эффективность катетерной аблации ниже, чем при типичном. Альтернативой катетерной аблации в этом случае могут быть препараты IC класса (пропафенон, этацизин, аллапинин), однако их применение

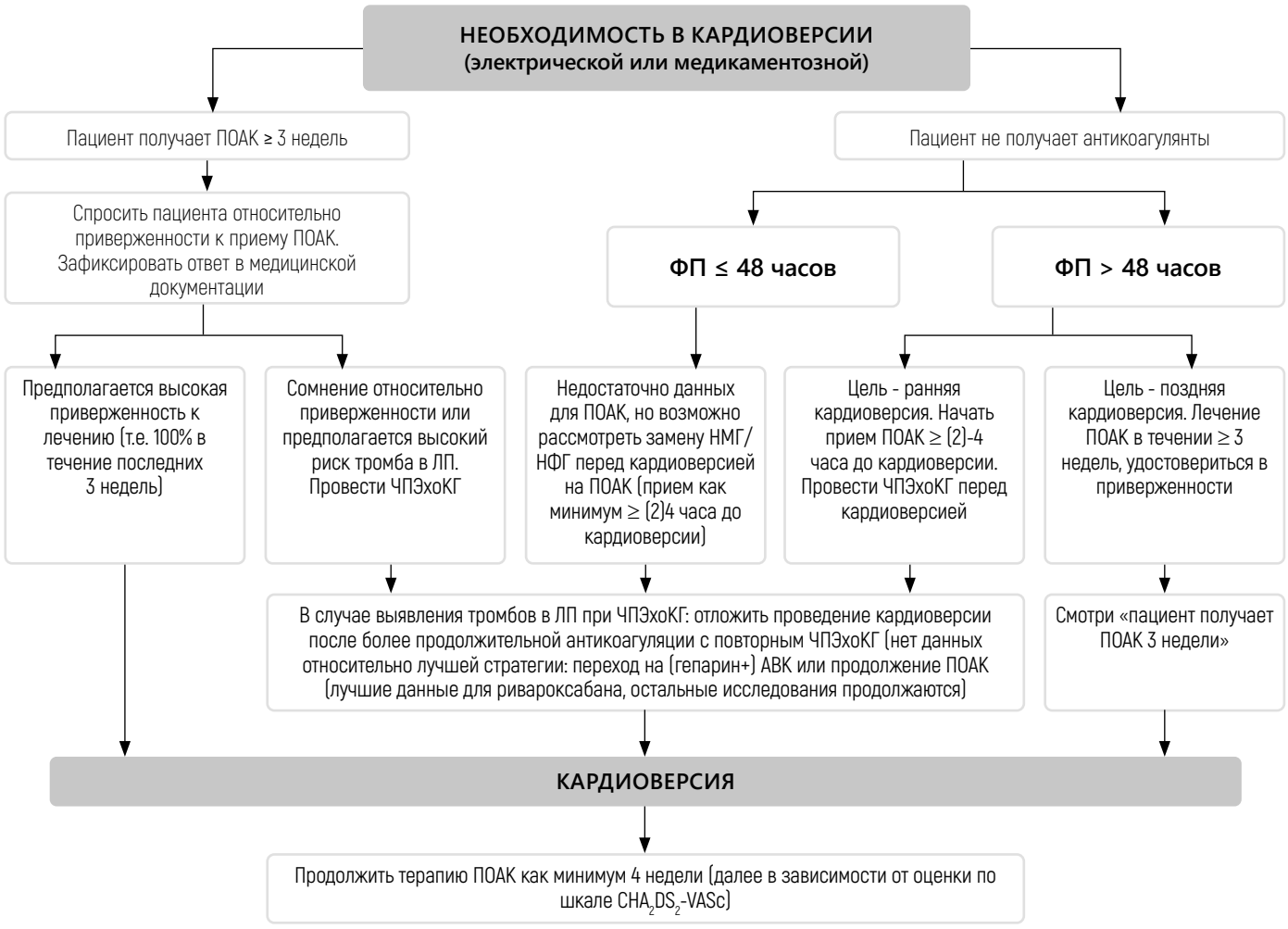



*Рисунок 1.12.1.5-4. Алгоритм ведения пациентов с фибрилляцией предсердий до и после кардиоверсии. АВК – антагонисты витамина К, ЛП – левое предсердие, НМГ/НФГ – низкомолекулярные/нефракционированные гепарины, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография*




*Рисунок 1.12.1.5-5. Алгоритм долгосрочного контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий*

## Таблица 1.12.1.5-6

**Дозировки и схемы применения антиаритмических препаратов для медикаментозной кардиоверсии при фибрилляции или трепетании предсердий**

| Препарат | Способ введения | Дозировка и схема введения | Основные противопоказания и меры предосторожности | Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены препарата |
|---|---|---|---|---|
| **Класс IA** | | | | |
| Прокаинамид | в/в | 500–1000 мг однократно в/в медленно (20–30 мг/мин). | Замедляет АВ- и внутрижелудочковую проводимость, вызывает гипотонию, может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа TdP, фибрилляцию желудочков, асистолию. | АВ-блокада 2-й и 3-й степени, увеличение длительности QRS > 25 % по сравнению с исходной, интервал QT > 500 мс. |
| **Класс IC** | | | | |
| Пропафенон | в/в | 1,5–2 мг/кг в течение 10 минут. При отсутствии терапевтического эффекта данную дозу можно ввести повторно через 90–120 минут; максимальная суточная доза составляет 560 мг. | Гипотония, трепетание предсердий с проведением 1:1, удлинение QRS на ЭКГ (умеренно). Избегать у пациентов с ИБС, ХСН, структурной патологией сердца, дисфункцией ЛЖ. | Увеличение длительности QRS > 25 % по сравнению с исходной. |
| Пропафенон | пероральный | 450–600 мг одномоментно. | | |
| **Класс III** | | | | |
| Амиодарон | в/в предпочтительно через центральный катетер | Перед применением препарат необходимо развести в 20 мл 0,9 %-ного физраствора. Препарат вводится в виде последовательных этапов:<br>1. введение в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела, внутривенно в течение 2–3 минут;<br>2. при отсутствии эффекта (восстановление синусового ритма не произошло) через 15 минут повторное внутривенное введение в дозе 10 мкг на 1 кг. | Введение препарата должно производиться в условиях палаты интенсивной терапии с последующим пребыванием в ней для непрерывного мониторирования ЭКГ с целью своевременного выявления возможных желудочковых аритмий и динамического измерения интервала QT, QTc вплоть до нормализации этих показателей или в течение 24 часов. | Введение препарата прекращается на любом из этапов в случае:<br>• восстановления синусового ритма;<br>• урежения ЧСС < 50 в 1 минуту;<br>• увеличения длительности интервала QT > 500 мс;<br>• развития проаритмических эффектов |

## Таблица 1.12.1.5-6

**Дозировки и схемы применения антиаритмических препаратов для медикаментозной кардиоверсии при фибрилляции или трепетании предсердий**

| Препарат | Способ введения | Дозировка и схема введения | Основные противопоказания и меры предосторожности | Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены препарата |
|---|---|---|---|---|
| 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин4-ил)этил] бензамида гидрохлорид («Рефралон») | | Перед применением препарат необходимо развести в 20 мл 0,9 %-ного физраствора. Препарат вводится в виде последовательных этапов:<br>1. введение в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела внутривенно в течение 2–3 минут;<br>2. при отсутствии эффекта (восстановление синусового ритма не произошло) через 15 минут повторное внутривенное введение в дозе 10 мкг на 1 кг. | Введение препарата должно производиться в условиях палаты интенсивной терапии с последующим пребыванием в ней для непрерывного мониторирования ЭКГ с целью своевременного выявления возможных желудочковых аритмий и динамического измерения интервала QT, QTc вплоть до нормализации этих показателей или в течение 24 часов. | Введение препарата прекращается на любом из этапов в случае:<br>• восстановления синусового ритма;<br>• урежения ЧСС < 50 в 1 минуту;<br>• увеличения длительности интервала QT > 500 мс;<br>• развития проаритмических эффектов |

## Таблица 1.12.1.5-7

**Пероральные антиаритмические препараты, используемые для поддержания синусового ритма у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий**

| Препарат | Дозировка | Основные противопоказания и меры предосторожности | Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены препарата | Замедление АВ-проведения | Необходимая периодичность контроля ЭКГ на фоне лечения |
|---|---|---|---|---|---|
| **Класс IC** | | | | | |
| Пропафенон | 150 мг 3–4 раза в день; максимальная суточная доза – 900 мг в 3 приема. | Противопоказан при ИБС, ХСН, ФВ ЛЖ < 40 %, гипертрофии ЛЖ > 1,4 см. Соблюдать осторожность при нарушении СА- и АВ-проводимости, при почечной и печеночной недостаточности, бронхиальной астме. | Увеличение длительности QRS > 25 % по сравнению с исходной | небольшое | исходно, через 1 день, через 2–3 дня. |

**Таблица 1.12.1.5-7**

**Пероральные антиаритмические препараты, используемые для поддержания синусового ритма у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий**

| Препарат | Дозировка | Основные противопоказания и меры предосторожности | Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены препарата | Замедление АВ-проведения | Необходимая периодичность контроля ЭКГ на фоне лечения |
|---|---|---|---|---|---|
| Диэтиламинпропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин | 50 мг 2–3 раза в день. | Противопоказан при ИБС, ХСН, ФВ ЛЖ < 40 %, гипертрофии ЛЖ > 1,4 см. Соблюдать осторожность при нарушении СА- и АВ-проводимости. | Увеличение длительности QRS > 25 % по сравнению с исходной | да | исходно, через 1 день, через 2–3 дня. |
| Лаппаконитина гидробромид | 25–50 мг 3 раза в день. | Противопоказан при ИБС, ХСН, ФВЛЖ < 40 %, гипертрофии ЛЖ > 1,4 см. Соблюдать осторожность при нарушении СА- и АВ-проводимости. | Увеличение длительности QRS > 25 % по сравнению с исходной | небольшое | исходно, через 1 день, через 2–3 дня. |
| **Класс III** | | | | | |
| Соталол | по 80–160 мг 2 раза в день. | Противопоказан при выраженной гипертрофии ЛЖ, ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, бронхиальной астме, удлинении интервала QT, гипокалиемии, клиренсе креатинина < 50мг/мл. Умеренная почечная дисфункция требует тщательной адаптации дозы. | Интервал QT > 500 мс. Удлинение интервала QT более чем на 60 мс после начала терапии | аналогично высоким дозам бета-адреноблокаторов | исходно, через 1 неделю, через 4 недели. |
| Амиодарон | 600 мг/сут на 4 недели, 400 мг/сут на 4 недели, затем по 200 мг/сут длительно. | Осторожно применять с препаратами, удлиняющими QT-интервал, и у пациентов с нарушением функции СА-узла или АВ-узла. Повышенный риск миопатии при применении со статинами. Осторожность у пациентов с существующим заболеванием печени. Следует снизить дозы антагонистов витамина К и дигоксина. Тиреотоксикоз, гипотиреоз. | Интервал QT > 500 мс | да | исходно, через 1 неделю, через 4 недели. |

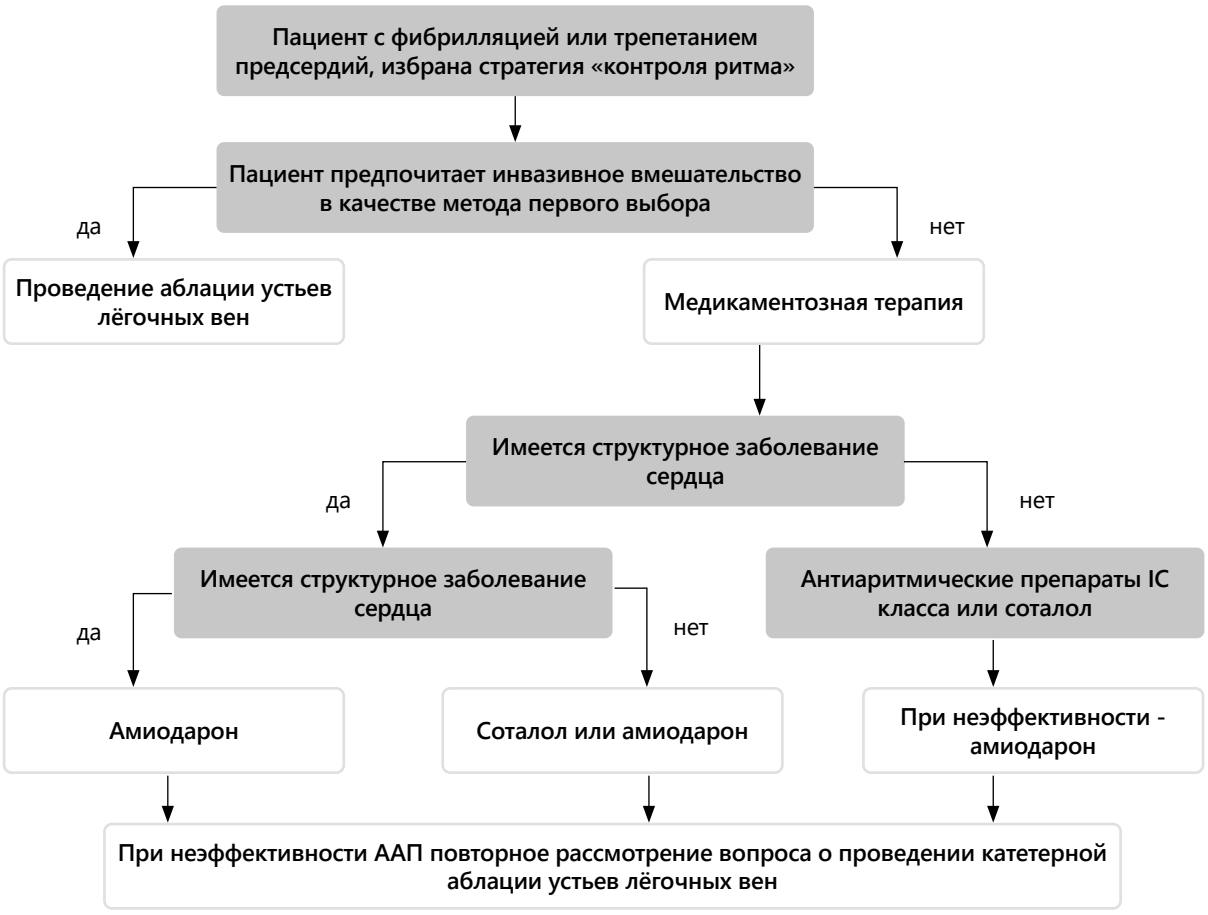



*Рисунок 1.12.1.5-6. Алгоритм выбора антиаритмического препарата для контроля синусового ритма. ААП – антиаритмический препарат*

противопоказано при наличии структурных поражений сердца, в том числе при наличии сердечной недостаточности со снижением фракции выброса до 40 % и менее, а также при гипертрофии миокарда (толщина стенок левого желудочка 1,5 см и более по данным ЭхоКГ). Менее эффективны препараты III класса. Длительная фармакотерапия направлена на контроль ЧЖС с использованием бета-адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов. При невозможности проведения или отказе пациента от катетерной аблации могут быть использованы антиаритмические препараты для сохранения синусового ритма (соталол). Пациентам с ХСН или ИБС и ТП рекомендовано применение амиодарона.

При лечении больных с ФП/ТП и синдромом WPW основным методом является катетерная аблация ДПП. При невоэможности проведения катетерной аблации или при её неэффективности используются предпочтительнее препараты IC или III класса. Верапамил и дигоксин противопоказаны, так как они укорачивают эффективный рефрактерный период ДПП. Также не рекомендуется использовать аденозин.

## Профилактика

Профилактика ФП/ТП в первую очередь предполагает борьбу с модифицируемыми факторами риска: артериальной гипертензией, сахарным диабетом, обструктивным апноэ сна, злоупотреблением алкоголем, курением, ожирением, хронической обструктивной болезнью лёгких и т.д. Профилактика рецидивов нарушения ритма складывается также из контроля факторов риска, диетических и режимных мероприятий (отказ от кофе, крепкого чая, алкоголя, курения, прием пищи небольшими порциями, борьба с метеоризмом и запорами, дозирование физической нагрузки), медикаментозной профилактики пароксизмов антиаритмическими препаратами и профилактики тромбоэмболических осложнений антикоагулянтами.

Несомненно важным аспектом профилактики является предотвращение геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, что осуществляется тщательным контролем, регулярными осмотрами больного с регламентированной кратностью: через месяц после назначения анткоагулянтов, затем ежегодно, если нет особых показаний для более частых визитов (возраст 75 лет и старше, клиренс креатинина менее 60 мл в 1 минуту, серьёзные коморбидные заболевания).

При высоком риске кровотечений показано длительное применение ингибиторов протонной помпы (пантопразол, эзомепразол и т.п.).

## 1.12.1.6. Желудочковые тахикардии, фибрилляция и трепетание желудочков

### Определение

***Желудочковая тахикардия (ЖТ)*** **— ускоренный ритм (как минимум 3 комплекса QRS с частотой сердечных сокращений более 100 в 1 минуту.), источник которого находится в ножках или разветвлениях пучка Гиса, в волокнах Пуркинье или миокарде желудочков.**

***Ускоренный идиовентрикулярный ритм*** **— желудочковый ритм, состоящий из трёх или более последовательных мономорфных (или полиморфных) комплексов с частотой, превышающей физиологическую активность (20–40 в 1 минуту) центра автоматизма: от 60 до 100 в 1 минуту.**

***Трепетание желудочков (ТЖ)*** **— частые ритмичные сокращения желудочков с частотой > 250 в 1 минуту.**

***Фибрилляция желудочков*** **— хаотическая электрическая активность в виде полиморфных осцилляций, постоянно изменяющихся по своей конфигурации, амплитуде, продолжительности и частоте, диапазон которой составляет от 300 и выше в 1 минуту.**

### Распространённость

Точные данные о распространённости ЖТ отсутствуют в первую очередь в связи с тем, что первым проявлением, а иногда и единственным, может быть внезапная смерть. Желудочковая пароксизмальная тахикардия находится на первом месте среди всех аритмий (как желудочковых, так и наджелудочковых), угрожающих жизни больного, так как она не только опасна для гемодинамики сама по себе, но и серьёзно угрожает переходом в трепетание и фибрилляцию желудочков, что приводит к остановке кровообращения.

Распространённость внезапной сердечной смерти в США и странах Европы чрезвычайно высока и достигает 1 ‰ в популяции. Её доля в структуре общей смертности составляет около 13 %, в структуре кардиоваскулярной смертности — до 40 %. Риск ВСС выше у мужчин и увеличивается с возрастом в связи с большей распространённостью ИБС у пожилых людей.

Данные о распространённости ВСС в России ограничены, в том числе особенностями регистрации ВСС, однако по расчётным данным ежегодно в РФ внезапно погибают 200–250 тыс. человек.

### Этиология

Основные причины ЖНР можно разделить на две большие группы:

1. Кардиальные — причины, связанные с заболеваниями сердца (ИБС, кардиомиопатии, в том числе аритмогеннная дисплазия правого желудочка, пороки сердца, миокардиты, синдром удлиненного QT и т.п.).
2. Экстракардиальные, или внесердечные, — функциональные факторы, лекарственные препараты, в том числе антиаритмические препараты (прежде всего I класса, реже — III класса); электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия); инфекционные заболевания; нарушения симпатического и парасимпатического тонуса; физические нагрузки; стресс; алкоголь и наркотические препараты.

В большинстве случаев желудочковые аритмии развиваются у больных с тяжёлыми заболеваниями сердца.

### Патогенез

Патогенез зависит от типа желудочковых нарушений ритма.

При пароксизмальной мономорфной ЖТ основой нарушения ритма является повторный вход возбуждения (ри-ентри). Такая тахикардия может быть индуцирована электрическими стимулами желудочков при проведении внутрисердечного ЭФИ. Спонтанное развитие этого вида тахикардии провоцируется ЖЭ. Петля ри-ентри может функционировать между ножками пучка Гиса (так называемая фасцикулярная ЖТ): одна из ножек является антероградным звеном пути ри-ентри (чаще правая ножка пучка Гиса), а другая — ретроградным (чаще левая ножка пучка Гиса). Возможно функционирование ри-ентри с участием в цепи задненижнего разветвления левой ножки пучка Гиса.

Развитие непрерывно рецивирующей ЖТ (непароксизмальная форма) связано с нарушением образования электрических импульсов: триггерной активностью (инициируется поздними постделяризациями) или патологическим автоматизмом.

Полиморфная желудочковая тахикардия встречается у больных с различными заболеваниями сердца и лиц без явной органической патологии, когда в основе аритмии лежит патология ионных каналов.

Провоцировать аритмию может множество разнообразных факторов, включая лекарственные препараты и физическую активность. К этой группе аритмий относится так называемая ЖЭ типа «torsade de pointes» («пируэт», «двунаправленная веретенообразная»), часто она связана с синдромом удлиненного QT. Инициирующим механизмом развития желудочковой тахикардии в этом случае является триггерная активность, обусловленная ранними постдеполяризациями, а способом поддержания этой аритмии — механизм ри-ентри (из-за неоднородности замедления процессов реполяризации при синдроме удлинённого QT).

Трепетание и фибрилляция желудочков относятся к аритмиям, вызывающим прекращение эффективной гемодинамики, т.е. остановку кровообращения, и они характеризуются дискоординированными и асинхронными сокращениями отдельных мышечных волокон желудочков с частотой 250–450 в 1 минуту. Эти нарушения ритма наиболее часто становятся причиной внезапной смерти. В основе трепетания желудочков (ТЖ), так же как и мономорфной ЖТ, лежит механизм повторного

входа волны возбуждения, но время цикла ри-ентри существенно короче. Механизмом ФЖ также, по-видимому, является ри-ентри, при котором фронты возбуждения изменяют пути своего движения от цикла к циклу.

## Морфология

Желудочковые тахикардии и ФЖ/ТЖ чаще всего возникают на фоне тяжёлого органического поражения миокарда: рубцовых изменений после перенесённого ИМ, гипертрофии, аневризм ЛЖ, кардиосклероза любого происхождения, а также на фоне воспалительных изменений сердечной мышцы. Иногда выявляется феномен «disa***RR***ay» (беспорядочное расположение кардиомиоцитов и мышечных волокон). Одной из важных причин является аритмогенная дисплазия правого желудочка — наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда правого желудочка.

## Классификация

По типу:
1. ускоренный идиовентрикуляный ритм;
2. мономорфная ЖТ (реципрокная);
3. полиморфная ЖТ (в т.ч. «torsado de pointes»);
4. трепетание и фибрилляция желудочков.

По клиническому течению:
1. пароксизмальная;
2. непароксизмальная (непрерывно рецидивирующая).

По категории:
1. неустойчивая желудочковая тахикардия (длительностью до 30 секунд);
2. устойчивая желудочковая тахикардия (длительностью более 30 секунд).

## Клиническая картина

Клиническая картина зависит от состояния миокарда, длительности нарушений ритма, частоты сокращений желудочков, но в любом случае ЖТ по клиническим проявлениям одна из наиболее тяжёлых форм нарушения ритма. При желудочковой тахикардии и устойчивом пароксизме, как правило, наблюдаются гемодинамические нарушения: слабость, одышка, пресинкопальное или синкопальное состояние. При ИБС нередко возникают ангинозные боли. Клинические проявления могут нарастать стремительно с развитием острой левожелудочковой сердечной недостаточности, коллапса, аритмического шока. В крайне тяжёлых случаях наблюдаются потеря сознания, остановка кровообращения, требующие экстренных реанимационных мероприятий.

При ЖТ больной часто возбужден, испытывает страх смерти, пульс частый, ритмичный, нередко нитевидный, отмечаются бледность, холодный липкий пот, артериальная гипотензия, синкопе, анурия (ОПП). Тоны сердца глухие, нередко выслушиваются влажные хрипы в лёгких (отёк лёгких).

ЖТ характеризуется высоким риском трансформации в ФЖ/ТЖ, что является главным механизмом развития внезапной смерти.

Большое значение для клинической практики имеет риск-стратификация внезапной сердечной смерти по J. T. Bigger, 1984 (см. в разделе «Экстрасистолия»).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Электрокардиография.*** Первичная диагностика осуществляется при помощи ЭКГ-исследования. Кроме стандартной ЭКГ в 12 отведениях, используют:
- пробу с дозированной физической нагрузкой, часто в сочетании с визуализацией сердца (стресс-эхокардиография) с целью индукции ишемических изменений ЭКГ и (или) желудочковых аритмий для установки диагноза и определения прогноза;
- холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ);
- портативные амбулаторные мониторы ЭКГ с непрерывной записью одного отведения до 14 суток в ситуациях, когда 24-часовое мониторирование ЭКГ не позволяет зарегистрировать аритмию;
- имплантируемые устройства Reveal с «петлевой памятью» (регистрация ЭКГ до 2–3 лет), современные имплантируемые кардиостимуляторы, кардиовертеры-дефибрилляторы, устройства для кардио-ресинхронизирующей терапии, которые могут включать функцию непрерывной или интермиттирующей регистрации ЭКГ.

Всем пациентам рекомендована ЭхоКГ с целью оценки размеров полостей сердца, состояния миокарда, толщины стенок, выраженности гипертрофии, изменений клапанного аппарата сердца, фракции выброса.

В целях дифференциальной диагностики в ряде случаев необходимо проведение внутрисердечного ЭФИ.

ЭКГ признаки ускоренного идиовентрикулярного ритма:
- ритм не синусовый — как правильный, так и неправильный. Зубцы Р отсутствуют, или ретроградные (после комплекса QRS), или не связаны с комплексом QRS (АВ-диссоциация);
- комплекс QRS деформирован и уширен, его продолжительность в большинстве случаев 0,15–0,18 с. Сегмент ST и зубец Т, так же, как и при ЖЭ и блокадах ножек пучка Гиса, дискордантен по отношению к основному зубцу комплекса QRS;
- ЧСС 60–100 (110) в 1 минуту (рис. 1.12.1.6–1).

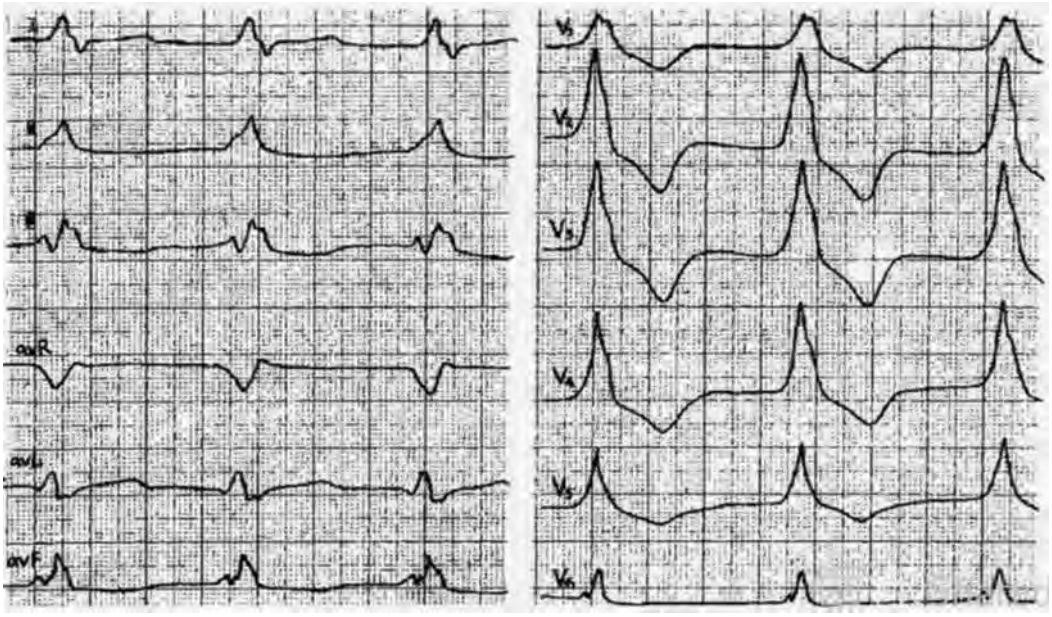


*Рисунок 1.12.1.6-1. ЭКГ при ускоренном идиовентрикулярном ритме*

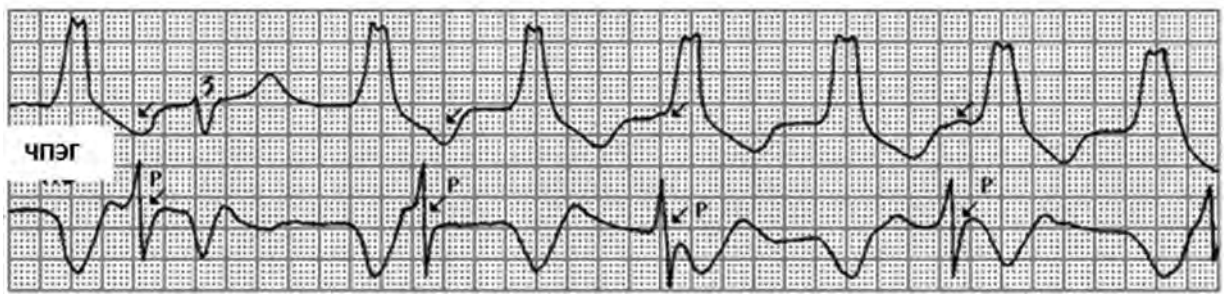



*Рисунок 1.12.1.6-2. Мономорфная желудочковая тахикардия и АВ-диссоциация: чреспищеводная ЭГ (ЧПЭГ) видны зубцы Р в своем, более редком, ритме; узкий комплекс **QRS** (3) – «желудочковый захват»*

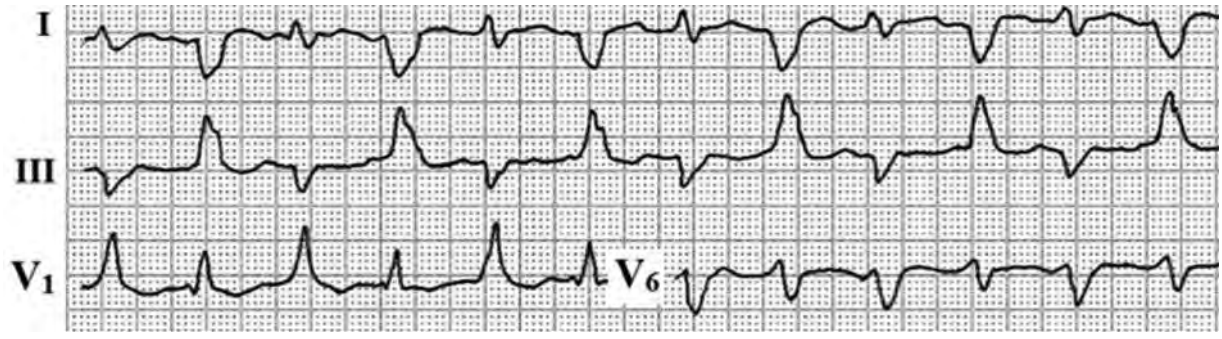



*Рисунок 1.12.1.6-3. Полиморфная катехоламинергическая двунаправленная желудочковая тахикардия*

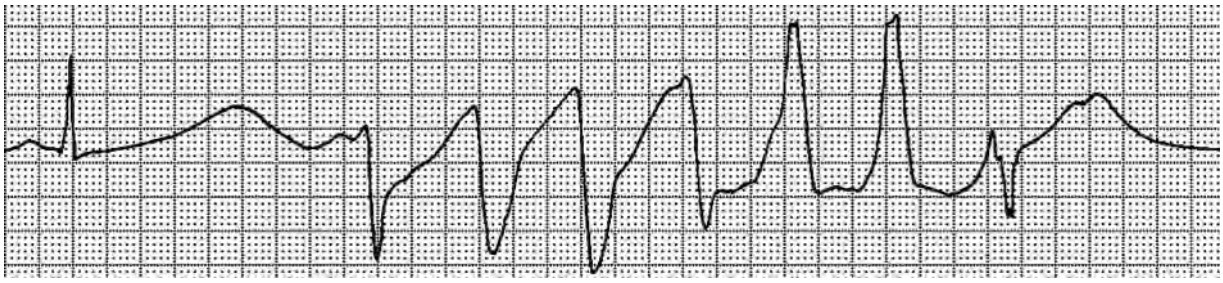


*Рисунок 1.12.1.6-4. Пируэтная желудочковая тахикардия (Torsade de pointes) у пациента с удлиненным интервалом QT*

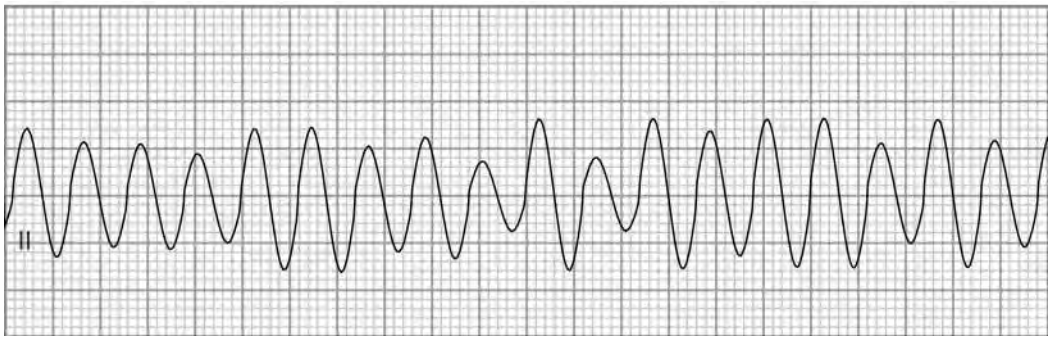


*Рисунок 1.12.1.6-5. Трепетание желудочков*

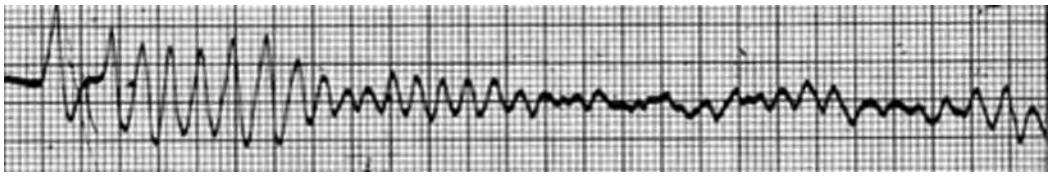


*Рисунок 1.12.1.6-6. Фибрилляция желудочков после эпизода желудочковой тахикардии*

ЭКГ признаки мономорфной желудочковой тахикардии:

- Короткие интервалы RR с ЧСЖ до 130–220 в 1 минуту, ритм правильный, разница между RR от 0,02 до 0,03 с.
- Комплекс QRS деформирован и уширен, его продолжительность в большинстве случаев 0,15–0,18 с. Сегмент ST и зубец Т, так же как и при ЖЭ и блокадах ножек пучка Гиса, располагаются дискордантно по отношению к основному зубцу комплекса QRS.
- АВ-диссоциация, обусловленная независимым друг от друга возбуждением предсердий и желудочков, что связано с тем, что эктопические импульсы, возникающие в желудочках, не проводятся ретроградно через АВ-узел к предсердиям. Предсердия возбуждаются обычным путем, и положительные зубцы Р наслаиваются на различные моменты систолы и диастолы желудочков и следуют друг за другом через равные промежутки времени.
- Синусовый импульс может достигать АВ-узла в тот момент, когда тот не находится в рефрактерной фазе. В этом случае синусовый импульс может быть проведен к желудочкам и вызвать их одиночное возбуждение. На ЭКГ в этом случае регистрируется одиночный нормальный узкий комплекс QRS, который связан с предшествующим положительным зубцом Р и следует за ним через обычный интервал PQ. Это так называемый «желудочковый захват» (рис. 1.12.1.6–2).

***Желудочковая полиморфная пароксизмальная тахикардия*** отличается от мономорфной ЖТ изменяющейся в течение приступа морфологией комплексов QRS (рис. 1.12.1.6–3).

***Полиморфная желудочковая тахикардия типа torsade de pointes*** (TdP) возникает при синдроме удлиненного интервала QT, инфаркте миокарда, выраженной гипокалиемии, хинидиновой и дигиталисной интоксикации и характеризуется следующими ЭКГ критериями:

- ЧЖС — 200–250 ударов в 1 минуту, интервалы RR неодинаковые.
- Желудочковые комплексы высокоамплитудные, заметно уширены, амплитуда и полярность комплексов постоянно меняются, создавая картину винтового вращения вокруг изолинии.
- Приступ прекращается спонтанно, но может рецидивировать через несколько секунд или минут. Часто переходит в ФЖ (рис. 1.12.1.6–4).

***Трепетание и фибрилляция желудочков***. Частота ритма обычно составляет 250 в 1 минуту и более. На ЭКГ регистрируют ритмичные, высокоамплитудные, электрические возбуждения желудочков с широкими комплексами QRS, зубцы Т не определяются. Чем выше частота и шире желудочковые комплексы, тем менее различима изоэлектрическая линия. ЭКГ-кривая может приобретать форму правильной синусоиды, что обычно наблюдается на этапе трансформации ЖТ в фибрилляцию желудочков (ФЖ), являющуюся закономерным исходом (рис. 1.12.1.6–5).

ФЖ представляет собой частые некоординированные сокращения мышечных волокон. На ЭКГ регистрируется нерегулярная хаотическая электрическая активность в виде полиморфных осцилляций, постоянно изменяющихся по своей конфигурации, амплитуде и продолжительности (рис. 1.12.1.6–6).

*Пример формулировки диагноза*

*ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Перенесенный ИМ в 2017 г. Пароксизмальная мономорфная реципрокная желудочковая тахикардия. ХСНнФВ 1 стадия, II ФК. (дата)*

## Дифференциальный диагноз

Электрокардиографическая картина ЖТ требует проведения дифференциального диагноза с суправентрикулярными тахикардиями с широкими комплексами QRS: предсердная, АВ-узловая, ортодромная тахикардия, протекающие с блокадой одной из ножек пучка Гиса, а также антидромная тахикардия и правильная форма трепетания предсердий при WPW-синдроме при условии активации желудочков через пучок Кента.

Решающим дифференциально-диагностическим признаком является выявление на ЭКГ предсердно-желудочковой диссоциации при ЖТ. Однако при электрокардиографии этот феномен выявляется далеко не всегда (в 50 %), особенно при высокой частоте ритма тахикардии. В этих случаях требуется проведение внутрисердечного электрофизиологического исследования с записью эндокардиальных потенциалов предсердий и желудочков.

## Течение. Прогноз. Исходы

Течение заболевания зависит от наличия или отсутствия у пациента органического поражения миокарда, от типа ЖТ, частоты пароксизмов и их гемодинамической значимости. Все желудочковые аритмии подразделяются на доброкачественные, потенциально злокачественные и злокачественные (см. риск-стратификацию по T. Bigger, 1984) с точки зрения влияния на прогноз и риск внезапной сердечной смерти. Важнейшим фактором риска ВСС при любых формах проявления желудочковой эктопической активности является дисфункция левого желудочка. Риск ВСС наиболее высок при сниженной ФВ левого желудочка. Каждое снижение ФВ на 5 % (в диапазоне от 40 % до 20 %) сопряжено с возрастанием риска ВСС на 19 %. Клинические данные, свидетельствующие о формировании хронического аритмогенного субстрата (нет потенциально обратимых сердечных или несердечных факторов), сопряжены с высоким риском (до 80 % в течение года) рецидива угрожающих жизни желудочковых аритмий.

## Лечение

Выбор антиаритмической терапии основан на оценке прогностической значимости желудочковой аритмии и характера основного заболевания.

У большинства пациентовбез структурной патологии сердца или дисфункции левого желудочка медикаментозное лечение желудочковой эктопической активности не рекомендовано, так как у этих пациентов низкий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) и не требуется её профилактика.

Для лечения желудочковой эктопической активности у пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции ЛЖ рекомендованы бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (верапамил), а также антиаритмические препараты I и III классов.

У пациентов со структурной патологией сердца риск ВСС зависит от характера желудочковой эктопической активности и выраженности дисфункции ЛЖ. Для лечения пациентов со структурным поражением миокарда / дисфункцией ЛЖ, имеющих повышенный риск ВСС и нуждающихся в её первичной или вторичной профилактике, рекомендованы препараты группы бета-адреноблокаторов. Бета-адреноблокаторы особенно показаны при ЖНР, связанных с физической нагрузкой и у пациентов с ИБС. Другая антиаритмическая терапия не рекомендуется.

Критерии эффективного лечения ЖНР: полное устранение ЖТ (100 %); уменьшение парных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) на 90 % и более; уменьшение общего количества одиночных ЖЭК на 50 % и более.

В случае если желудочковые тахикардии сопровождаются нарушениями гемодинамики (отёк лёгких, гипотензия, ишемия миокарда, обморок), показана электрическая кардиоверсия. Начальный заряд выбирается в зависимости от формы устойчивой ЖТ: меньший — при мономорфной ЖТ (100–200–360 Дж монофазного или 100–150–200 Дж бифазного разряда), а при полиморфной ЖТ с риском ФЖ кардиоверсию начинают с максимального бифазного разряда 200 Дж. При неэффективности трёх разрядов перед применением следующих разрядов рекомендуется внутривенное болюсное введение 300 мг амиодарона. При отсутствии эффекта от четвертого разряда перед последующими попытками дефибрилляции дополнительно вводится еще 150 мг амиодарона. При наличии признаков остановки кровообращения проводится комплекс реанимационных мероприятий.

Если желудочковая тахикардия не является гемодинамически значимой, то для купирования пароксизма может применяться амиодарон в/в струйно 5 мг/кг в течение 15–20 минут, далее в/в капельно: 1 мг/мин — 6 ч, 0,5 мг/мин — 18 ч (до 1200 мг в сутки) или лидокаин 1–2 мг/кг в/в струйно (100–200 мг) в течение 3–5 мин, при необходимости далее в/в капельно 1–4 мг/мин. При отсутствии структурной патологии миокарда и ХСН возможно применение прокаинамида в/в струйно 10–17 мг/кг в течение 20–50 мин, затем при необходимости в/в капельно 1–4 мг/мин, суммарная доза 1 г.

При тахикардии типа TdP первоначально следует устранить все причины удлинения интервала QT, в том числе отменить все лекарственные препараты, удлиняющие QT, однако быстрого результата, как правило, не бывает. Для предупреждения приступов этой тахикардии целесообразно внутривенное введение сульфата магния, даже при нормальном уровне магния в крови. Для лечения сернокислая магнезия вводится внутривенно быстро в дозе 8 мл 25 % раствора (2 г). При отсутствии эффекта через 10–15 мин повторно вводят внутривенно ту же дозу препарата. После чего переходят к капельному введению

со скоростью от 3 до 20 мг/мин, длительностью от 7 до 48 часов. Поскольку фактором риска является гипокалиемия, то дополнительно параллельно назначаются препараты калия. В ряде случаев возможно применение бета-адреноблокаторов. При отсутствии эффекта рекомендуется проведение временной электрокардиостимуляции с частотой 100 и больше импульсов в минуту, что способствует укорочению интервала QT. Если в основе удлинения интервала QT лежит полная атриовентрикулярная блокада, то для профилактики тахикардии TdP целесообразна постоянная ЭКС. Применение антиаритмических препаратов (особенно III класса) абсолютно противопоказано из-за возможности усугубления аритмии.

Для профилактики эпизодов пароксизмальной мономорфной ЖТ показаны препараты I и III классов при соблюдении всех правил безопасности.

РЧА рекомендуется, в первую очередь, для устранения рецидивов пароксизмальной желудочковой тахикардии из выходного тракта правого желудочка, при непрерывно рецидивирующей желудочковой тахикардии, фасцикулярных ЖТ, так как при этих вариантах есть ограниченный анатомический субстрат. РЧА в этих случаях очень эффективна, и последующего антиаритмического лечения не требуется. РЧА может применяться при идиопатических ЖТ и другой локализации в случае неэффективности терапии препаратами IC класса или при выборе пациента этого вида лечения. Катетерная абляция рекомендуется пациентам с ИБС и частыми разрядами имплантированного кардиовертера-дефибриллятора в связи с рецидивами ЖТ.

### Профилактика

Желудочковые нарушения ритма сердца, за редким исключением (идиопатическая желудочковая экстрасистолия), относятся к угрожающим жизни аритмиям.

Всем пациентам с рисками ВСС показано регулярное выполнение ЭКГ в 12 отведениях, а также ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ. Помимо приема антиаритмических препаратов, одним из методов профилактики желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти является имплантация кардиовертера-дефибриллятора — устройства, предназначенного для прерывания жизнеугрожающих аритмий с целью предотвращения ВСС. Восстановление синусового (или подлежащего) ритма происходит с помощью нанесения электрического разряда в несколько десятков джоулей, либо серии электрических стимулов, которые являются безболезненными для пациента и энергетически менее затратными.

Имплантация ИКД рекомендована пациентам с документированной фибрилляцией желудочков или желудочковой тахикардией с выраженными изменениями гемодинамики, при условии отсутствия обратимых причин их развития.

Рекомендуется и первичная, и вторичная профилактика ВСС при помощи ИКД.

С целью первичной профилактики вопрос об ИКД следует рассмотреть в отношении следующих пациентов, перенесших ИМ более 4 недель назад, имеющих симптомы хронической сердечной недостаточности не тяжелее III класса по классификации NYHA и все из нижеперечисленного:

- неустойчивую ЖТ при амбулаторном мониторировании ЭКГ;
- ЖТ, индуцированную при электрофизиологическом исследовании;
- ФВЛЖ < 35 % или ФВ ЛЖ < 30 % при продолжительности QRS > 120 мс.

С целью вторичной профилактики вопрос об ИКД следует рассмотреть в отношении следующих пациентов при условии, что аритмия не связана с ОИМ или устранимой причиной:

- пациенты, пережившие внезапную сердечную смерть, вызванную ФЖ или ЖТ;
- пациенты, перенесшие устойчивую ЖТ, сопровождавшуюся синкопальным состоянием или выраженными нарушениями гемодинамики;
- пациенты, перенесшие устойчивую ЖТ, не сопровождавшуюся синкопальным состоянием или остановкой кровообращения, у которых ФВ ЛЖ < 35 %, но при условии, что проявления хронической сердечной недостаточности не превышают III класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA);
- пациенты с обмороками неясного происхождения, если при проведении ЭФИ достигается индукция ФЖ или ЖТ с острыми и тяжёлыми нарушениями гемодинамики;
- пациенты с органическим поражением сердца и устойчивыми пароксизмами ЖТ, независимо от тяжести их гемодинамических проявлений.

Назначение амиодарона или комбинации амиодарона с бета-адреноблокаторами рекомендовано при наличии приступов ЖТ/ФЖ у пациентов со структурной патологией сердца или дисфункцией ЛЖ, если они отказываются от имплантации ИКД, либо эта операция не может быть выполнена по каким-либо другим причинам.

## 1.12.2. Нарушения проводимости

### Определение

**Нарушение проводимости сердца — это нарушение распространения электрического импульса вследствие анатомического или функционального повреждения проводящих путей в любом участке проводящей системы. Нарушения проводимости сердца включают: дисфункцию синусового узла (ДСУ), атриовентрикулярные блокады (АВБ) и внутрижелудочковые блокады (ВЖБ).**

**Таблица 1.12.2-1**

**Основные причины развития нарушений проводимости**

| | |
|---|---|
| **Внутренние причины** | |
| Дегенеративные | Дегенеративно-склеротические изменения внутрижелудочковой проводящей системы (синдром Ленегра); фиброз и кальцификация проводящих структур, исходящих из соединительнотканного каркаса сердца (синдром Лева). |
| Ишемическая болезнь сердца | Хроническая ишемия миокарда, инфаркт миокарда, атеросклеротическое, тромботическое или иное поражение артерии синусового узла. |
| Инфильтративные процессы | Амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, лимфогрануломатоз и другие лимфомы, множественная миелома, последствия лучевой терапии. |
| Инфекционные заболевания | Дифтерия, болезнь Чагаса, болезнь Лайма, токсоплазмоз, сифилис. |
| Коллагенозы | Ревматизм, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит. |
| Нейромышечные заболевания | Миотоническая мышечная дистрофия, миопатия при синдроме Кернса – Сейра, миопатия Эрба и наследственная перонеальная мышечная атрофия. |
| Воспалительные заболевания | Миокардит, перикардит. |
| Хирургическая травма | Коррекция врождённых пороков сердца, протезирование аортального и митрального клапанов, осложнение радиочастотной катетерной аблации наджелудочковых тахикардий, аблация АВ-соединения. |
| **Внешние причины** | |
| Лекарственные препараты | Бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты. |
| Нейро-кардиальные рефлекторные влияния | Гиперчувствительность каротидного синуса, вазовагальные обмороки, рефлекторные реакции на кашель, рвоту, мочеиспускание, дефекацию. |
| Электролитные нарушения | Гипокалиемия и гиперкалиемия. |
| Эндокринные нарушения | Гипотиреоз, редко – гипертиреоз. |
| Гипоксия | Синдром ночного апноэ. |

## Распространённость

Распространённость ДСУ не может быть оценена адекватно из-за невозможности учёта бессимптомных случаев. Частота выявления ДСУ увеличивается с возрастом и в категории старше 50 лет составляет 5 на 3000 человек (0,17 %). На долю ДСУ приходится около половины случаев имплантации ЭКС. Постоянная форма приобретенной АВБ I степени у взрослых старше 20 лет встречается в 1 %, а у лиц старще 65 лет может достигать 30 %. Частота возникновения приобретенной АВ-блокады II и III степени — 200 случаев на 1 миллион человек в год.

## Этиология и патогенез

Причины приобретённых нарушений проводимости могут быть обратимыми: рефлекторными, на фоне электролитных нарушений, приема лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, сердечных гликозидов и ряда других), при хирургических вмешательствах на сердце. Необратимые причины связаны с ИБС, воспалительными или склеродегенеративными процессами в зоне проводящей системы сердца (табл. 1.12.2–1).

На проведение импульсов по проводящей системе сердца влияет большое количество факторов: электрофизиологических, структурных, факторов автономной регуляции сердца. При повреждении клеток синусового узла нарушаются процессы выработки импульсов пейсмекерными (Р) клетками или проведение импульса по транзиторным (Т) клеткам через синоатриальную зону. Имеют значение и изменения вегетативной иннервации, и лекарственные воздействия. Важную роль в проявлении дисфункции синусового узла играет феномен overdrive suppression — подавление автоматизма водителей ритма более частой внешней импульсацией. Это проявляется в момент прерывания предсердных тахикардий при синдроме тахикардии-брадикардии (см. ниже). Так же как и СУ, АВ-узел подвержен влиянию симпатической и парасимпатической нервной системы: симпатическая система улучшает проведение по АВ-узлу и проведение по системе Гиса–Пуркинье, укорачивая её рефрактерный период. Парасимпатическая система угнетает проведение импульса по АВ-узлу, не влияя на внутрипредсердную и внутрижелудочковую проводимость. При поражении проводящей системы сердца парасимпатические влияния усиливаются, а симпатические влияния не способны улучшить проведение. Имеет значение и снижение пропускной

способности АВ-узла при его поражении. При повреждении внутрижелудочковой проводящей системы сердца (ПСС) возможно формирование блокады проведения импульсов при изменении частоты импульсации: при критическом урежении ритма инициируется спонтанная диастолическая деполяризация в волокнах Пуркинье, а при критическом учащении ритма удлиняется их рефрактерный период.

## Морфология

Характер структурных изменений в различных отделах проводящей системы отличается большим разнообразием и характеризуется увеличением доли жировой и соединительной ткани и, соответственно, уменьшением доли проводящих кардиомиоцитов, что является морфологической основой нарушения функции ПСС и, в частности, описано при ОИМ. Дегенеративно-склеротические изменения внутрижелудочковой проводящей системы наблюдаются при болезни Ленегра, фиброз и кальцификация проводящих структур, исходящие из соединительнотканного каркаса сердца, — при болезни Лева.

При пороках аортального и митрального клапанов выявляются фиброз и кальциноз клапанных колец, распространяющиеся на ПСС. При ДСУ происходит замещение ткани синусового узла фиброзной и жировой тканью, причём дегенеративный процесс, как правило, распространяется на перинодальную зону, миокард предсердий и зачастую на атриовентрикулярный узел.

## Классификация

***Дисфункция синусового узла (ДСУ).*** ДСУ объединяет спектр аритмий:

- синусовая брадикардия;
- отказ синусового узла;
- синоатриальная блокада (САБ), которую разделяют на:
  - САБ I степени (удлинение времени синоатриального (СА) проведения);
  - САБ II степени тип I — прогрессивное увеличение времени СА проведения с последующей блокадой импульса в СА зоне;
  - САБ II степени тип II — блокирование каждого второго или нескольких синусовых импульсов подряд;
  - САБ III степени — полная блокада проведения импульса из синсового узла на предсердия;
  - синдром тахи-брадикардии — чередование пароксизмов наджелудочковой тахиаритмии (ФП или ТП) с эпизодами синусового или замещающего ритма с низкой частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) и (или) асистолией желудочков;
  - хронотропная несостоятельность (недостаточность) — неспособность к адекватному ускорению ЧСС под влиянием симпатоадреналовой стимуляции.

***Атриовентрикулярные блокады (АВБ)***

По этиологии различают приобретённые и врождённые АВБ.

По степени выраженности нарушений различают:

- АВБ I степени — замедление проведения импульса от предсердий к желудочкам с проведением каждого импульса;
- АВБ II степени — периодические прерывания проведения предсердных импульсов на желудочки.

АВБ II степени имеет три разновидности:

- мобитц тип I — блокирование импульса с предшествующим прогрессивным замедлением проведения от предсердий к желудочкам (периодика Самойлова — Венкебаха);
- мобитц тип II — блокирование импульса без предшествующего удлинения времени предсердно-желудочкового проведения;
- далеко зашедшая АВБ II степени — блокирование каждого второго или нескольких подряд предсердных импульсов.
- АВБ III степени — полная блокада проведения предсердных импульсов на желудочки.

По локализации нарушений проведения по АВ-соединению выделяют блокады:

- на уровне предсердий (внутрипредсердная);
- на уровне артиовентрикулярного узла;
- ниже АВУ;
- на уровне пучка Гиса — интрагиссиальные;
- на уровне ветвления ножек пучка Гиса.

Изолированные блокады разветвлений пучка Гиса обозначают как фасцикулярные (пучковые) блокады:

- блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ);
- передневерхняя фасцикулярная блокада (ПВФБ);
- заднениженяя фасцикулярная блокада (ЗНФБ);
- комбинации из двух указанных блокад обозначают как двухпучковые (бифасцикулярные) блокады: БПНПГ в сочетании с ПВФБ, БПНПГ в сочетании с ЗНФБ и блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ);
- трёхпучковая (трифасцикулярная) блокада — альтернирующая внутрижелудочковая блокада (истинная трёхпучковая блокада), когда чередуются две разновидности двухпучковых блокад или имеет место сочетание двухпучковой блокады с АВБ I–II степени.

По характеру течения АВБ разделяют на преходящие (интермиттирующие) и постоянные (персистирующие).

***Дисфункция синусового узла (ДСУ)***, ***синдром слабости синусового узла (СССУ)***. Под ДСУ понимают все состояния, в том




*Рисунок 1.12.2-1 (а, б). Синоатриальная блокада II степени 1 типа (а); II степени 2 типа с проведением 3:1, 2:1 (б)*

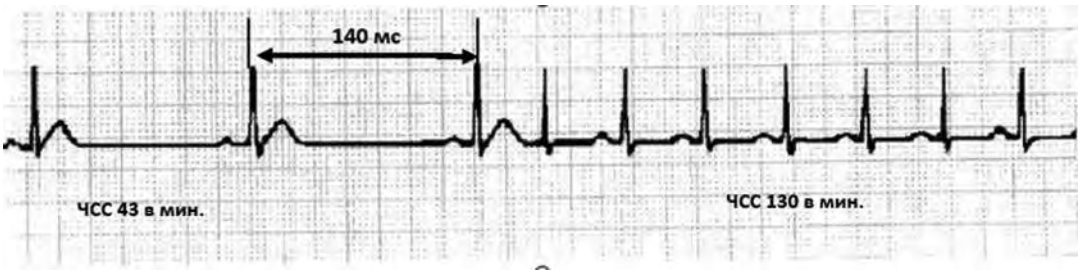



*Рисунок 1.12.2-2. Синдром брадикардии-тахикардии: ЧСС при брадикардии 43 в 1 минуту, при тахикардии ЧСС 130 в 1 минуту.*

числе обратимые, когда частота сокращений предсердий не соответствует физиологическим потребностям организма. В основе ДСУ могут лежать как функциональные изменения, так и органические. СССУ — более узкое понятие и представляет собой сочетание клинических и электрофизиологических признаков, отражающих структурные повреждения СУ, его неспособность нормально выполнять функцию водителя ритма сердца и обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям. Таким образом, СССУ входит в широкое понятие ДСУ, но предполагает тяжёлое и необратимое поражение СУ, что требует особой врачебной тактики.

## Клиническая картина

Основные клинические проявления ДСУ — эпизоды головокружений и синкопальные состояния, выраженность которых зависит от степени брадикардии и продолжительности пауз. Брадикардия ухудшает течение основного заболевания, в частности ИБС, приводя к появлению и прогрессированию стенокардии и (или) сердечной недостаточности. Наиболее распространённым вариантом ДСУ является синдром брадикардии-тахикардии (синдром Шорта), который характеризуется прогрессирующим, связанным с возрастом, дегенеративным фиброзом синусового узла и миокарда предсердий. При этом на фоне брадикардии возникают пароксизмы ФП (в 70–80 % случаев) или, значительно реже, пароксизмы ТП либо наджелудочковой тахикардии. Приступ тахиаритмии ещё больше подавляет автоматизм синусового узла (феномен «overdrive suppression»), и при окончании пароксизма возможна длительная асистолия с нарастанием клинических проявлений вплоть до потери сознания (синдром тахикардии-брадикардии). Иногда у больных с СССУ устанавливается постоянная форма ФП. В этих случаях для постановки диагноза ДСУ очень важно тщательно собирать анамнез, анализировать ЭКГ и клиническую картину до появления фибрилляции. Обращает на себя внимание незначительное учащение ритма при нагрузке, обычно не более 70 в 1 минуту, что называется хронотропной недостаточностью.

Постоянная и длительно существующая брадикардия может сопровождаться усталостью, снижением толерантности к физическим нагрузкам, вялостью, апатией, снижением настроения и когнитивных функций.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика ДСУ и СССУ основывается на клинических и электрокардиографических данных.

***ЭКГ исследование*** в покое с записью 12 стандартных отведений показано всем пациентам. Если проявления брадикардии не постоянны, то используется длительное мониторирование ЭКГ, что даёт возможность оценить нарушения проводимости в естественных условиях. Стратегия лабораторной диагностики предполагает применение различных провокационных тестов для выявления нарушений, что ускоряет диагностический процесс. Очень важно подтвердить связь клинической симптоматики с изменениями на ЭКГ. При ежемесячных симптомах возможно использование наружного петлевого регистратора в течение 15–30 суток, при более редких симптомах используется имплантируемый петлевой регистратор (возможна регистрация до трёх лет).

Наиболее специфичные изменения на ЭКГ при ДСУ наблюдаются при возникновении САБ и зависят от степени выраженности блокады.

СА блокада I степени характеризуется удлинением времени проведения импульса по предсердиям, что никак не проявляется на ЭКГ, кроме возможной брадикардии.

СА блокада II степени характеризуется тем, что часть импульсов не проводится на предсердия. Тип 1 (периодика Самойлова–Венкебаха) — это прогрессивное увеличение времени проведения импульсов по предсердиям с последующей их

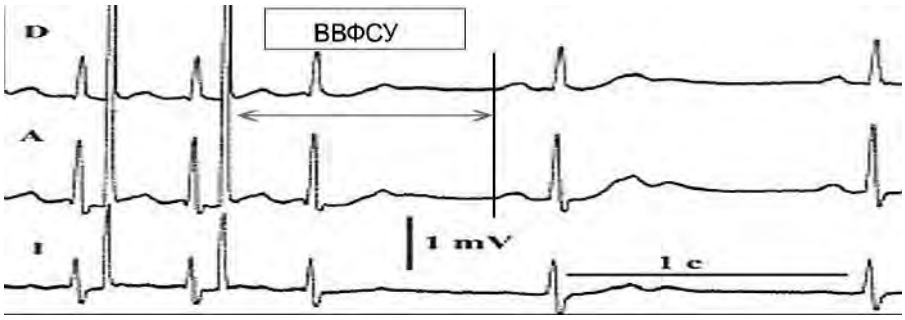



*Рисунок 1.12.2-3. Определение ВВФСУ*

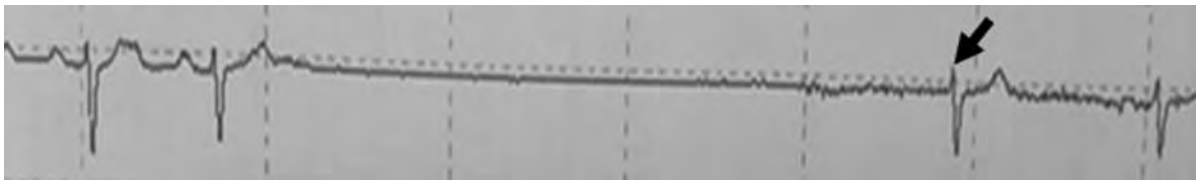


*Рисунок 1.12.2-4. Выскальзывающий комплекс из АВ-соединения*

блокадой, что на ЭКГ проявляется постепенным укорочением интервалов РР и выпадением зубца Р. Длительность паузы с выпадением зубца Р меньше удвоенного интервала РР. Тип 2 характеризуется периодическим блокирование импульсов без предшествующего увеличения времени проведения по предсердиям, что на ЭКГ проявляется выпадением одного или более зубцов Р, в результате чего появляются длинные паузы, равные одному или двум интервалом РР (рис. 1.12.2–1 (а, б)).

СА блокада III степени — это полная блокада проведения импульсов по предсердиям с отсутствием возбуждений в синусовом узле. При этом может установиться любой несинусовый ритм, например, из атриовентрикулярного соединения, фибрилляция предсердий и др. На ЭКГ III степень блокады, как и I, распознать нельзя.

Синдром тахикардии-брадикардии, или брадикардии-тахикардии, — это чередование пароксизмов наджелудочковой тахиаритмии с эпизодами синусового или замещающего ритма с низкой частотой желудочковых сокращений (рис. 1.12.2–2).

Важную информацию можно получить при ***пробе с физической нагрузкой.*** Рекомендуется использовать «хронотропный индекс» (ХИ): отношение разности между пиковой частотой сердечных сокращений на максимуме нагрузки и частотой сердечных сокращений покоя (хронотропный ответ) к разности между предсказанной по возрасту максимальной частотой сердечных сокращений (вычисляется по формуле: 220 — возраст имп./мин) и частотой сердечных сокращений покоя (хронотропный резерв). Считается, что в норме величина хронотропного индекса составляет более 80 %, а при ДСУ — меньше 80 %.

Используются также функциональные и фармакологические пробы: пассивная длительная ортостатическая проба, проба с атропином, проба с аденозином и др.

***Пассивная длительная ортостатическая проба***, или head-up-tilt-table-test, проводится пациентам с синкопальными состояниями, генез которых неясен, для выявления вазовагальных обмороков (при отсутствии риска внезапной смерти). Используется специальный поворотный стол, который позволяет пассивно переводить больного в вертикальное положение, как правило под углом 60–70$^0$. Длительность пробы от 10 минут до 1 часа. Проба продолжается до развития потери сознания или в течение 45 минут при отрицательном результате.

Проба с атропином основана на блокаде холинергических рецепторов и позволяет оценить роль парасимпатических влияний при ДСУ, нарушений атриовентрикулярной проводимости. Доза атропина обычно 1–2 мг (до 0,04 мг/кг). Увеличение частоты синусового ритма более чем на 35 % от исходной или более 90 имп. в 1 минуту свидетельствует о вагусной природе ДСУ.

В сложных случаях перед имплантацией ЭКС назначается ***электрофизиологическое исследование (ЭФИ)*** сердца. Этот метод состоит в регистрации локальной электрической активности разных отделов сердца и его проводящей системы. Возможно использование электростимуляции различных отделов сердца. Электрофизиологическое исследование проводят с введением зондов-электродов в камеры сердца, но в некоторых случаях достаточную информацию можно получить при помощи электрода, вводимого в пищевод (чреспищеводное ЭФИ). При оценке функции синусового узла предсердия стимулируются частыми импульсами, затем стимуляцию прекращают и измеряют время до восстановления синусового ритма (постстимуляционная пауза) — время восстановления функции СУ (ВВФСУ). Вычитая из этого времени длительность кардиоцикла до стимуляции, получают корригированное ВВФСУ (КВВФСУ). Для ДСУ характерно увеличение КВВФСУ более 600 мс, а при величине более 800 мс вполне вероятно брадикардитическое происхождение клинической симптоматики (рис. 1.12.2–3). Во время ЭФИ также оценивается атриовентрикулярная проводимость (определение «точки Венкебаха»), так как нарушения функции СУ и АВ-соединения часто сочетаются.




*Рисунок 1.12.2-5. Атриовентрикулярная блокада I степени*

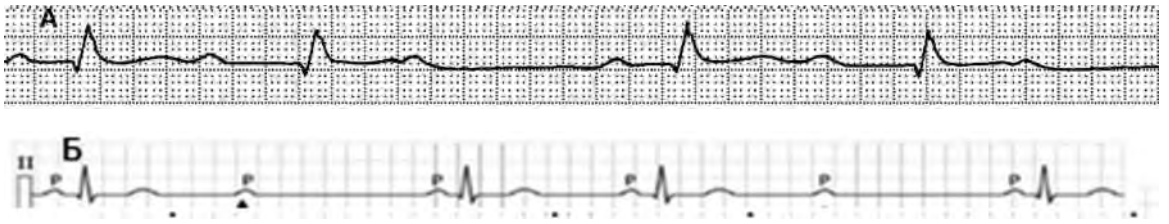



*Рисунок 1.12.2-6 (а, б). Атриовентрикулярная блокада II степени: а – 1 типа (периодика Самойлова–Венкебаха); б – 2 типа*

Нередко при ДСУ первым после прекращения стимуляции или пароксизма тахикардии появляются так называемые выскальзывающие импульсы из нижележащих водителей ритма (АВ-соединения, желудочков) (рис. 1.12.2–4). В этих случаях целесообразно определить общее время восстановления функции водителей ритма (ВВФВР) для оценки состоятельности выскальзывающего ритма и прогноза в условиях остановки синусового узла.

У ряда пациентов при наличии соответствующей клинической картины, при сопутствующем ожирении рекомендуется исключить синдром обструктивного апноэ сна, особенно при ночной брадиаритмии. Появление нарушений сердечной проводимости в детстве и молодом возрасте, особенно у пациентов с семейным анамнезом, должно быть показанием для проведения генетического тестирования.

Всем пациентам с брадикардией проводятся трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и другие визуализирующие методы для исключения структурных изменений сердца.

Из лабораторных методов обследования пациентам с брадикардией рекомендуется исследование уровней тиреотропного гормона, натрия и калия для исключения гипотиреоза и электролитных нарушений.

*Пример формулировки диагноза*

*ИБС. Стенокардия напряжения IФК. СССУ. Синусовая брадикардия.ХСНнФВ 1 стадия, II ФК. (дата)*

***Атриовентрикулярные блокады (АВБ)*** — это замедление или прекращение проведение импульса от предсердий к желудочкам. АВ-блокады могут локализоваться на уровне АВ-узла и пучка Гиса, их называют проксимальными. Если же блокады формируются в области ножек пучка Гиса и их ветвей, их называют дистальными. Локализация важна для определения прогноза блокады.

## Клиническая картина

Клинические проявления при АВБ зависят от степени блокады и, соответственно, от выраженности брадикардии, характера и активности основного заболевания и степени изменения миокарда. При редких и относительно коротких паузах больные могу жаловаться только на «перебои» в работе сердца или чувство «замирания» сердца. Выраженная брадикардия, приводя к снижению минутного объёма кровообращения, сопровождается нарушением перфузии мозга, развитием коронарной и сердечной недостаточности. Больные жалуются на слабость, утомляемость, головокружение, приступы стенокардии, одышку, плохую переносимость физической нагрузки. Смерть пациентов с нелеченной АВБ является результатом не только СН, связанной с низким сердечным выбросом, но и результатом ВСС вследствие продолжительной асистолии или желудочковой тахиаритмии, вызванной брадикардией.

При неполной АВ-блокаде пульс часто аритмичный, для полной АВ-блокады характерен редкий и правильный пульс, не изменяющийся по частоте при физической нагрузке.

При аускультации сердца у больного с полной АВБ выслушивается разный по интенсивности I тон, периодически возникает усиление I тона («пушечный» тон Стражеско) при одновременном сокращении предсердий и желудочков. На фоне брадикардии увеличивается ударный объём сердца, что может сопровождаться систолической артериальной гипертензией. Достаточно быстро формируется застойная сердечная недостаточность.

При снижении ЧСС до 20 и менее в 1 минуту, а также при осложнении полной блокады фибрилляцией желудочков или асистолией развивается клиника острой ишемии мозга с потерей сознания — синдром Морганьи-Эдемса-Стокса (МЭС). Приступ возникает внезапно, без предвестников, с побледнения кожных покровов, головокружения и через 10–20 с больной теряет сознание. Вскоре, через 20–45 с, развиваются генерализованные эпилептиформные судороги, происходят непроизвольное мочеиспускание и дефекация. К концу первой минуты может остановиться дыхание и появиться цианоз, пульс и артериальное давление не определяются. При восстановлении сердечной деятельности больной быстро приходит в сознание, однако затянувшийся приступ МЭС может окончиться летально.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика АВ-блокад основывается, так же как и ДСУ, на данных ЭКГ, а при необходимости — данных длительной регистрации ЭКГ (суточное мониторирование, многосуточное мониторирование, в том числе с использованием петлевых регистраторов) (см. ДСУ). При синкопальных состояниях проводится ортостатическая проба.

При проведении пробы с атропином исчезновение нарушений АВ-проводимости и уменьшение степени их выраженности указывают на локализацию нарушения на уровне АВ-узла. При ЭФИ оценка функционального состояния предсердно-желудочковой проводящей системы сердца основана на измерении интервалов, характеризующих прохождение импульсов по различным её отделам, на определении локализации блокирования импульсов и частоты стимуляции, при которой это происходит. В норме ПСС проводит импульсы с частотой не ниже 140–150 в 1 минуту. Снижение проведения до 100 импульсов в 1 минуту и ниже свидетельствует о серьёзных нарушениях в предсердно-желудочковом проведении.

При ЭКГ возможна диагностика всех степеней АВ-блокады, в отличие от ДСУ.

АВ-блокада I степени — замедление проведения импульса от предсердий к желудочкам, что на ЭКГ проявляется удлинением интервала PR (***PQ***) более 0,2 с (рис. 1.12.2–5).

АВ-блокада II степени представляет собой периодические прерывания проведения предсердных импульсов на желудочки, в результате чего отдельные возбуждения желудочков выпадают (рис. 1.12.2–6 (а, б)). Она имеет две разновидности:

- Мобитц тип 1 — на ЭКГ проявляется нарастающим увеличением интервала PR с последующим выпадением QRS;
- Мобитц тип 2 — на ЭКГ выпадение желудочковых комплексов QRS наступает внезапно, без предшествующего нарастания интервала PQ.

Далеко зашедшая АВ-блокада II степени представляет собой блокирование каждого второго или нескольких подряд предсердных импульсов (рис. 1.12.2–7 а). При АВ-блокаде II степени предсердных зубцов всегда больше, чем желудочковых комплексов, и проведение можно обозначить как 3:2, 4:3 и т.д.

АВ-блокада III степени — это полная блокада проведения предсердных импульсов на желудочки (рис. 1.12.2–7б).

***Признаки АВБ III степени на ЭКГ:***

- отсутствие какой-либо закономерности во взаиморасположении зубцов Р и комплексов QRS: зубцы Р располагаются на различных расстояниях от QRS, наслаиваются на любые элементы желудочкового комплекса;
- интервалы PP и RR постоянны, но предсердия сокращаются в своём ритме, а желудочки в своём, как правило более редком;
- водителем ритма предсердий обычно остается синусовый узел, однако полный поперечный блок может сочетаться с различными нарушениями ритма предсердий, в том числе с фибрилляцией предсердий (синдром Фредерика);
- ширина комплекса QRS может быть различной, так как желудочки возбуждаются под влиянием импульсов из различных центров: центров автоматизма II или III порядков в АВ-соединении, а также центров, расположенных в ножках пучка Гиса или их разветвлениях (идиовентрикулярный ритм).

*Пример формулировки диагноза*

*ИБС. Безболевая ишемия миокарда. Перенесенный ИМ неизвестной давности. Атриовентрикулярная блокада II степени 2 типа. ХСНнФВ 1 стадия, IIФК.*

### Внутрижелудочковые блокады (блокады ножек пучка Гиса)

Внутрижелудочковые блокады характеризуются удлинением времени внутрижелудочкового проведения импульса более 100 мс и проявляются расширением комплекса QRS или увеличением времени внутреннего отклонения. При блокадах

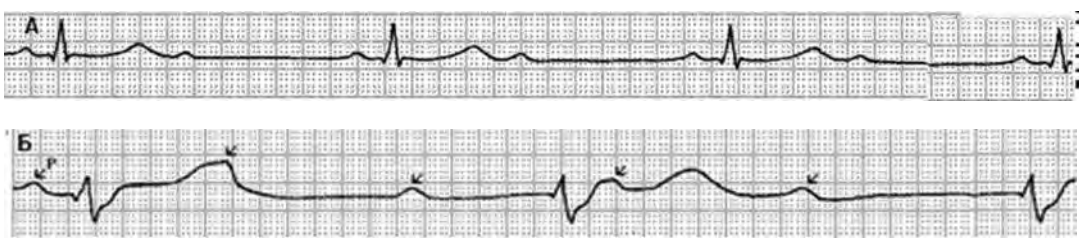



*Рисунок 1.12.2-7 (а, б). Далеко зашедшая АВ-блокада II степени (а) и полная АВ-блокада (б)*

ветвей левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) характерно отклонение электрической оси сердца. Время внутреннего отклонения (ВВО) — интервал (в мс) от начала комплекса QRS до перпендикуляра, опущенного из вершины зубца R. Увеличение ВВО в отведениях $V_1$–$V_2$ свыше 30 мс указывает на блокаду правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), а более 50 мс в отведениях $V_5$–$V_6$ свидетельствует о блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Если ширина комплекса QRS ≥ 120 мс, диагностируется полная блокада соответствующей ножки. В отведениях с увеличением ВВО регистрируются изменения реполяризации дискордантного характера (смещение сегмента ST в сторону, противоположную доминирующему зубцу комплекса QRS). При ПБЛНПГ в левых грудных отведениях отмечается депрессия сегмента ST и отрицательный зубец T, а в правых грудных отведениях — элевация сегмента ST, переходящая в положительный зубец T.

Для полной блокады левой ножки пучка Гиса характерно:

- комплекс QRS уширен и деформирован, ширина QRS ≥ 0,12 с;
- в отведениях $V_5$ и $V_6$, в I и aVL регистрируется уширенный деформированный зубец R, а также расщепление комплекса QRS, в этих же отведениях отмечаются депрессия сегмента ST и отрицательный зубец T;
- в отведениях $V_1$ и $V_2$ регистрируются уширенный глубокий зубец S, приподнятый сегмент ST и высокий зубец T.

Для полной блокады правой ножки пучка Гиса характерно:

- комплекс QRS уширен и составляет 0,12 с и больше;
- в правых грудных отведениях $V_1$, $V_2$ ЭКГ имеет вид rsR; зубец $RV_1$ обычно широкий и часто высокий, изредка на восходящем колене $RV_1$ наблюдается зазубрина или утолщение кривой;
- часто комплекс QRS в отведениях $V_1$, $V_2$ имеет M-образный вид;
- сегмент ST в $V_1$, $V_2$ обычно расположен ниже изолинии, дуга его обращена выпуклостью вверх;
- зубец T $V_1$, $V_2$ отрицательный; вершина зубца T обычно расположена близко к его концу, иногда отрицательный зубец T наблюдается не только в отведениях $V_1$, $V_2$, но и в $V_1$–$V_3$, а изредка даже с $V_1$ по $V_4$;
- в левых грудных отведениях $V_5$, $V_6$ обычно регистрируется комплекс QRS типа QRS.

Для блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса характерны:

- резкое отклонение электрической оси сердца влево, угол α от $45^0$ до $90^0$, иногда более, общая длительность комплекса QRS не превышает 0,1–0,11 с;
- высокий зубец R в отведениях I, aVL и глубокий S в отведениях III, aVF;
- комплекс QRS в отведениях I, aVL типа qR, а в отведениях III, aVF, II — типа qS.

Для блокады задней ветви левой ножки пучка Гиса характерны:

- резкое отклонение электрической оси сердца вправо (угол α ≥ $120^0$);
- высокие R в отведениях III, aVF;
- в отведениях I, aVL комплексы QRS типа rS;
- продолжительность QRS иногда увеличена до 110 мс.

Электрокардиографические особенности различных внутрижелудочковых блокад представлены на рис. 1.12.2–8.

Выделяют двухпучковую блокаду — БЛНПГ или сочетание БПНПГ с блокадой передней или задней ветвей ЛНПГ.

Описана альтернирующая блокада НПГ. Это состояние относится к ситуациям, когда представлены данные ЭКГ, подтверждающие наличие блокады в трёх пучках; например, наличие БЛНПГ и БПНПГ на последовательных сериях ЭКГ или БПНПГ с передней ветви ЛНПГ на одной ЭКГ и задней ветви ЛНПГ на другой ЭКГ. Этот феномен связан со значимой инфранодальной патологией и очень быстро приводит к развитию АВБ.

## Клиническая картина

Клиническое значение внутрижелудочковых блокад определяется выраженностью заболевания, вызвавшего нарушения проводимости, а также собственно их влиянием на сократительную функцию сердца. Так, отмечается высокая частота смертности, в том числе ВСС, у пациентов с БНПГ и СН, перенесённым ИМ и низкой ФВ.

Полные блокады могут существенно снижать фракцию выброса за счёт развития внутрижелудочкового диссинхронизма, что наиболее значимо для больных с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ и приводит к быстрому нарастанию симптомов сердечной недостаточности.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при брадиаритмиях предполагает, в первую очередь, дифференцирование вариантов ДСУ и степени АВ-блокад на основании результатов ЭКГ исследования и результатов ЭКГ мониторирования, пробы с атропином и ЭФИ.

Дифференцирование причин нейрорефлекторных обмороков проводится с использованием ортостатических проб.

Необходимо чётко дифференцировать «функциональные» нарушения проводимости от «органических», связанных со структурными нарушениями в проводящей системе. Описанные выше диагностические методы, включая медикаментозные пробы и визуализирующие миокард методики, позволяют ответить на эти вопросы.

Брадикардию при персистирующей ФП следует рассматривать как возможное следствие ДСУ или сопутствующей АВБ. При таком варианте ФП восстановление синусового ритма возможно только при профилактической имплантации ЭКС.

АВБ III степени необходимо дифференцировать с АВ-диссоциацией. АВБ III степени характеризуется полным отсутствием проведения импульсов от предсердий к желудочкам, но иногда с возможностью ретрогадного проведения. Для защиты

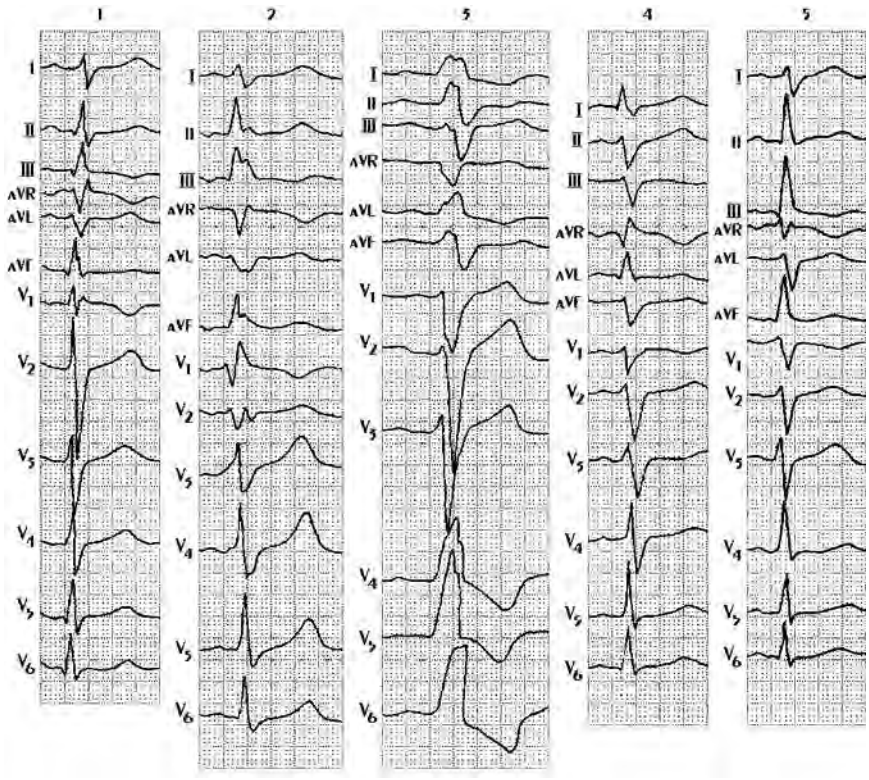



*Рисунок 1.12.2-8. Внутрижелудочковые (продольные) блокады:*
*1 – неполная блокада правой ножки пучка Гиса;*
*2 – полная блокада правой ножки пучка Гиса;*
*3 – полная блокада левой ножки пучка Гиса;*
*4 – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса,*
*5 – блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса*

сердца от асистолии желудочков расположенные ниже резервные очаги автоматизма берут на себя функцию водителя ритма. При этом частота ритма желудочков меньше частоты ритма предсердий. АВ-диссоциация — вторичное состояние, при котором, как и при полной АВБ, есть два водителя ритма. В отличие от АВБ III степени, при АВ-диссоциации имеется возможность антероградного проведения импульса при отсутствии ретроградного проведения. При этом частота ритма желудочков практически всегда выше частоты ритма предсердий.

Блокада левой ножки пучка Гиса ввиду резкого изменения пути проведения импульса затрудняет выявление на ЭКГ изменений миокарда желудочков. Для диагностики очаговых поражений миокарда в этом случае используются другие диагностические критерии (уровень биомаркеров повреждения миокарда, ЭхоКГ и т.д.).

## Течение, прогноз, исходы

Естественное течение ДСУ непредсказуемо. Возможны длительные периоды нормального синусового ритма и практически отсутствие какой-либо клинической симптоматики. Однако ДСУ имеет тенденцию к прогрессированию, и в среднем через 13 лет, возможно развитие выраженной брадикардии с остановками СУ и развитием полной СА блокады. Смертность, непосредственно связанная с ДСУ, не превышает 2 % за 6–7-летний период наблюдения. Ситуация существенно ухудшается при наличии ИБС или сердечной недостаточности. При этом «добавочная» смертность при сочетании этих состояний и ДСУ составляет 4–5 %. Присоединение нарушений предсердно-желудочковой проводимости возможно в процессе эволюции болезни, но они, как правило, не бывают тяжёлыми и существенно не влияют на прогноз. Значительно большее значение имеет присоединение ФП (до 17 % в год), особенно при развитии тромбоэмболических осложнений, что существенно ухудшает прогноз. Если ДСУ сопровождается синдромом тахикардии-брадикардии, то прогноз этих пациентов также хуже по сравнению с прогнозом при других формах ДСУ.

Прогноз при АВБ зависит от степени нарушения проводимости и тяжести поражения миокарда. При АВБ I степени прогноз в целом благоприятный. Исключение составляют пациенты с нейромышечными заболеваниями и пациенты с сопутствующей БНПГ, когда возможно быстрое прогессирование степени блокады. Прогноз при постоянной форме блокады II и III степени зависит в первую очередь от причины блокады, от частоты ритма и степени нарушения гемодинамики. Самая тревожная ситуация складывается при присоединении синкопальных состояний: годичная выживаемость после возникновения синкопального состояния составляет от 50 % до 70 % по отношению к контрольной популяции, сопоставимой по возрасту и полу. Развитие АВБ у пациентов с ОИМ характеризуется неблагоприятным прогнозом.

Прогноз при БПНПГ в целом относительно благоприятный, но зависит от течения основного заболевания, вызвавшего блокаду. ПБЛНПГ всегда сопровождается выраженной асинхронией возбуждения желудочков и в конечном итоге проводит к серьёзной систолической дисфункции миокарда, требующей ресинхронизирующей терапии. Остро возникшие АВ-блокады высокой степени могут быть причиной длительной асистолии желудочков с клинической картиной внезапной смерти.

### Лечение

При ДСУ и АВБ лечение должно начинаться с выяснения обратимости вызывающих их причин. Проводится коррекция гипоксии, электролитных нарушений, в первую очередь гиперкалиемии, отмена лекарственных препаратов, ухудшающих проводимость. При подозрении на воспалительный процесс в миокарде показано лечение НПВП и т.д. При острых состояниях, возможно обратимых, рекомендованы отмена препаратов, вызвавших брадикардию, и проведение медикаментозной терапии атропином и допамином (при низкой вероятности ИБС) (табл. 1.12.2–2). В случаях нарушения гемодинамики и критической брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, решается вопрос о временной чреспищеводной, трансвенозной, трансторакальной (длительность стимуляции не более 30 минут), или постоянной ЭКС. Временная стимуляция используется как промежуточный этап перед имплантацией постоянного ЭКС или до разрешения острой ситуации.

Больным с хроническими нарушениями проводимости с умеренной синусовой брадикардией при ДСУ (ЧСС ≥ 50 в 1 минуту) и при АВ-блокадах I и II степени (Мобитц тип 1) функционального или органического происхождения без клинических симптомов не требуется специальное лечение, но они должны находиться под диспансерным наблюдением и получать лечение основного заболевания. Однако следует рассмотреть имплантацию постоянного ЭКС пациентам с сохраняющимися симптомами (слабость, недомогание, снижение толерантности к физической нагрузке, головокружение, пресинкопе), если доказана их связь с АВ-блокадой I степени (PR > 0,3 с).

Постоянная ЭКС может быть одно-, двух- или трёхкамерной. Электроды имплантируются трансвенозно или эпикардиально (миниторакотомия или во время операции на открытом сердце). В международной практике используется 5-буквенный номенклатурный код, характеризующий тип стимуляции:

1. стимулируемая камера (A – предсердие, V — желудочек, D — предсердия и желудочек);
2. детектируемая камера (A-, V-, D -, 0- асинхронный режим);
3. способ ответной реакции на детектированный сигнал;
   - I — ингибирующий (стимуляция сигналом от сердца запрещается);
   - T — триггерный (стимуляция происходит синхронно с сигналом от сердца);
   - D — двойной;
   - 0 — сигнал от сердца не воспринимается аппаратом;
4. программируемость аппарата и наличие частотной адаптации — R; например, VVIR или DDDR;
5. антитахикардитические или ресинхронизирующие функции ЭКС.

В настоящее время методом выбора при ДСУ признается двухкамерная стимуляция сердца с частотной адаптацией и управляемой АВ-задержкой (DDDR+AVM). При отсутствии сопутствующих нарушений АВ-проводимости используют однокамерную стимуляцию предсердий (AAIR).

ЭКС показана пациентам с ДСУ, если симптомы могут быть объяснены брадиаритмией.

При сочетании ДСУ с пароксизмами ФП/ТП ситуация усложняется, так как антиаритмические препараты могут подавлять автоматизм синусового узла и усугублять брадикардию и посттахикардитическую асистолию. В этих случаях также показана ЭКС. Наличие кардиостимулятора позволит проводить адекватную терапию, как аритмий, так и проявлений сердечной недостаточности и лечение основного заболевания. Рекомендуется режим DDD стимуляции, который имеет явные преимущества перед однокамерной желудочковой стимуляцией, особенно в отношении уменьшения эпизодов ФП.

У пациентов с хронотропной недостаточностью и симптомами во время физической нагрузки следует рассмотреть режим DDD стимуляции с частотно-адаптивным режимом. У пациентов с обмороками ЭКС может быть рассмотрена для уменьшения рецидивирующих обмороков, если документирована бессимптомная пауза > 6 с на фоне синус-ареста.

**Таблица 1.12.2-2**

**Тактика экстренного медикаментозного лечения брадикардии**

| | |
|---|---|
| Атропин | • Внутривенно;<br>• начало с 0,5–1 мг;<br>• повторное введение каждые 3–5 минут до максимальной дозы 3 мг |
| Допамин | • Внутривенно 5–20 мкг/кг/в 1 минуту капельно;<br>• Начало с 5 мкг/кг/мин с увеличением на 5 мкг/кг/мин<br>• Каждые 2 минуты |

ЭКС показана пациентам с постоянной или транзиторной АВБ III степени, АВБ II степени 2-го типа, далеко зашедшей АВБ независимо от симптомов.

Для профилактики ВСС пациентам с БНПГ и ФВ ЛЖ < 35 % показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) или сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) с функцией дефибрилляции (СРТ-Д). При синусовом ритме в режиме СРТ стимулируется одно предсердие и два желудочка; при ФП проводится стимуляция двух желудочков.

ЭКС показана пациентам с альтернирующей БНПГ даже при отсутствии симптомов.

У пациентов с АВБ следует рассмотреть режим стимуляции DDD вместо однокамерной желудочковой стимуляции для улучшения качества жизни и предотвращения развития пейсмекерного синдрома или синдрома электрокардиостимулятора, при котором при синусовом ритме с ретроградным проведением возбуждения на предсердия наблюдается АВ-диссинхронизация и сокращение предсердий происходит при закрытых атриовентрикулярных клапанах, что приводит к неблагоприятным гемодинамическим последствиям и появлению клинической симптоматики (слабость, недомогание, снижение толерантности к физической нагрузке, головокружение, пресинкопе).

### Профилактика

Пациенты, которым при постановке диагноза ДСУ или АВБ I или II степени не показана имплантация ЭКС, должны регулярно наблюдаться в поликлинике. Им рекомендуется избегать применения или применять с осторожностью лекарственные препараты, влияющие на функцию синусового узла или атривентрикулярное соединение (блокаторы медленных кальциевых каналов недигидроперидинового ряда, бета-адреноблокаторы, психоаналептики и т.д.).

Пациентам с ЭКС рекомендуются тщательное динамическое наблюдение, индивидуальное программирование и тестирование работы ЭКС дважды в течение полугода после имплантации кардиостимулятора, затем ежегодно. Пациентам с двухкамерным ЭКС тестирование проводится дважды в течение первых шести месяцев, затем не менее одного раза в год.

При ведении пациентов с ДСУ и имплантированным ЭКС рекомендуется регулярное наблюдение для раннего выявления ФП, в том числе бессимптомной, в связи с необходимостью своевременного назначения антикоагулянтов.

## 1.13. Тромбоэмболия лёгочных артерий

### Определение

**Тромбоэмболия лёгочных артерий (ТЭЛА) — синдром, вызванный обструкцией лёгочного артериального русла тромботическими эмболами из вен большого круга кровообращения.**

### Распространённость

Заболеваемость ТЭЛА составляет 29–78 на 100 тыс. населения. Это третье по частоте кардиоваскулярное расстройство, которое может привести к смерти. При этом треть смертей, вызванных ТЭЛА, — внезапные. Отмечены существенные трудности диагностики ТЭЛА, вызванные дефицитом специфичных клинических симптомов и значительной вариабельностью течения: от малосимптомных до молниеносных форм. Данные факторы при отсутствии настороженности у врача могут стать причиной несвоевременного или пропущенного диагноза ТЭЛА либо гипердиагностики ТЭЛА в обстоятельствах, предполагающих течение другого заболевания.

### Этиология

Основной источник тромбов, эмболизирующих лёгочные артерии — глубокие вены нижних конечностей. Существенно реже источником эмболии становятся вены малого таза, почечные вены, вены верхних конечностей. Тромбоз глубоких вен как минимум в половине случаев сопровождается ТЭЛА.

Склонность к образованию венозных тромбов может быть врождённой или приобретенной, а чаще — следствием комбинации этих причин. В соответствии с триадой Вирхова факторы тромбообразования можно объединить в 3 большие категории: факторы гиперкоагуляции, повреждения сосудистой стенки и замедления кровотока. К факторам, способствующим гиперкоагуляции, можно отнести генетические (варианты генов фактора свертывания V и протромбина, дефицит антитромбина III, протеинов C и S) и приобретенные аномалии свертывания (антифосфолипидный синдром, прием эстрогенов, некоторых противоопухолевых средств и др.). К факторам повреждения сосудистой стенки относятся травмы, операции, катетеризация, системные воспалительные процессы и пр. К факторам, провоцирующим венозный стаз, — длительные иммобилизация или постельный режим, длительные переезды или перелёты, хроническая сердечная недостаточность, беременность, ожирение. Многие факторы воздействуют на несколько механизмов одновременно. Так, активные злокачественные новообразования повышают риск тромбозов за счёт гиперкоагуляции (паранеопластической и лекарственной), повреждения сосудистой стенки в результате частых венепункций, катетеризаций, оперативных вмешательств и прорастания опухоли, а также создания стаза при компрессии образованием венозных стволов. Важную роль в создании тромботической готовности играет общий высокий

**Таблица 1.13-1**

**Факторы риска ТЭЛА (по Dr F. A. Andersen, F. A. Spencer, 2003)**

| | |
|---|---|
| Большой риск (отношение шансов > 10) | • Перелом (бедра или голени);<br>• Протезирование тазобедренного или коленного сустава;<br>• Большая общехирургическая операция;<br>• Серьёзная травма;<br>• Травма спинного мозга. |
| Умеренный риск (отношение шансов 2–9) | • Артроскопическая операция на коленном суставе;<br>• Центральный венозный катетер;<br>• Химиотерапия;<br>• Сердечная/дыхательная недостаточность;<br>• Менопаузальная гормональная терапия;<br>• Терапия оральными контрацептивами;<br>• Злокачественное новообразование активное;<br>• Паралитический инсульт;<br>• Беременность / послеродовый период;<br>• Перенесённая венозная тромбоэмболия;<br>• Тромбофилия наследственная. |
| Слабый риск<br>(отношение шансов < 2) | • Постельный режим > 3 дней;<br>• Неподвижность в транспорте (длительное путешествие в машине, самолете);<br>• Пожилой возраст;<br>• Лапароскопическая хирургия;<br>• Ожирение;<br>• Беременность/ дородовый период;<br>• Варикозное расширение вен. |

кардиоваскулярный риск (пожилой возраст, ограниченная мобильность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий). Более детальный перечень возможных факторов ТЭЛА представлен в табл. 1.13–1.

Причиной эмболии не всегда становятся тромбы. Редко и в специфических обстоятельствах возможны: жировая эмболия (переломы трубчатых костей, ортопедические вмешательства и липосакция, токсические модификации парентеральных жировых смесей и др.), газовая эмболия (операции, ошибки катетеризации и инфузионной терапии, кессонная болезнь), инфекционная эмболия (септическая, паразитарная), опухолевая эмболия, эмболия инородным телом (тальк при внутривенном введении героина наркоманами, цемент после вертебропластики и т.д.).

## Патогенез

Тромботическая обструкция лёгочных артерий вызывает внезапное увеличение сопротивления изгнанию для правого желудочка (ПЖ) — увеличение постнагрузки. Массивная ТЭЛА приводит к резкому росту напряжения стенки и дилатации тонкостенного ПЖ с одновременной нейрогормональной активацией и выбросом провоспалительных цитокинов. Острое расширение ПЖ приводит к развитию относительной трикуспидальной недостаточности, которая еще больше увеличивает потребность миокарда в кислороде. Всё это приводит к ишемии ПЖ, усугубляющейся компрессией субэндокардиального слоя высоким давлением в полости. Ишемия ПЖ сопровождается угнетением его сократимости и снижением выброса. Недостаточное поступление крови в малый круг снижает преднагрузку и выброс левого желудочка (ЛЖ), что приводит к развитию гипотензии и гипоперфузии коронарных артерий, усугубляющей ишемию ПЖ. Дополнительным фактором ишемии может выступать гипоксемия, вызванная нарушением перфузионно-вентиляционных отношений вследствие окклюзии лёгочных артерий. При неблагоприятном развитии событий у пациента может развиться кардиогенный шок или внезапная смерть, вызванная обструктивным шоком и (или) фатальными нарушениями ритма.

## Морфология

В просвете крупных и средних ветвей лёгочных артерий обнаруживаются червеобразные тромбы (рис. 1.13–1, см. QR-Code), иногда тромбы локализуются и в самом лёгочном стволе, а также в полости ПЖ. В зависимости от объёма выключенного лёгочного артериального русла выделяют малую (25 %), субмассивную (до 50 %), массивную (более 50 %) и фатальную ТЭЛА (более 75 %). Нарушение кровообращения в лёгких приводит к развитию инфаркта, обычно субплевральной локализации, который сопровождается кровоизлияниями и вторичными воспалительными изменениями, получившими, при инфицировании, название «инфаркт-пневмония».

При тяжёлой ТЭЛА лёгочная артерия расширена, сердце развёрнуто правым желудочком кпереди, ПЖ дилатирован, а ЛЖ уменьшен в объёме. Правое предсердие расширено, расширены полые вены, яремные и печёночные вены. Могут выявляться остаточные тромботические массы в глубоких венах нижних конечностей, реже — в венах малого таза или нижней полой вене.

**Таблица 1.13-2**

**Индекс тяжести ТЭЛА – PESI (Pulmonary Embolism Severity Index).
Отражает риск смерти в течение 30 дней.**

| Параметр | Оригинальная версия (PESI) | Упрощенная версия (sPESI) |
|---|---|---|
| Возраст | Число лет | 1 (если > 80 л) |
| Мужской пол | 10 | |
| Активная опухоль | 30 | 1 |
| ХСН | 10 | 1 |
| Хроническое заболевание лёгких | 10 | |
| ЧСС ≥ 110 в мин. | 20 | 1 |
| Систолическое АД < 100 мм рт. ст. | 30 | 1 |
| ЧДД > 30 в мин. | 20 | |
| Температура тела < 36 °С | 20 | |
| Изменения сознания | 60 | |
| SaO2 < 90 % | 20 | 1 |
| Класс I – ≤ 65,<br>Класс II – 66–85,<br>Класс III – 86–105,<br>Класс IV – 106–125,<br>Класс V – >125 | | 0 – риск ≈ 1 %,<br>≥ 1 – риск ≈ 10,9 % |

При микроскопии определяются: участки инфаркта лёгкого с геморрагическим пропитыванием, признаки венозного полнокровия печени, дистрофических изменений миокарда ПЖ.

## Классификация

***По объёму поражения ТЭЛА разделяют на:***

1. Массивную ТЭЛА. Определяется как «лёгочная эмболия достаточного объёма, чтобы вызвать системную артериальную гипотензию». Требует немедленной реваскуляризации (тромболизиса или эмболэктомии). 30-дневная смертность у таких пациентов может достигать 20–40 %.
2. Субмассивную ТЭЛА. Гипотензии нет, но налицо дисфункция ПЖ или признаки повреждения миокарда (повышенный уровень тропонина); тромболизис или тромбэктомия могут быть рассмотрены при ухудшении состояния и при высоком риске осложнений.
3. ТЭЛА «низкого риска»: Все остальные варианты лёгочной эмболии, требующие только назначения антикоагулянтов.

***По степени риска смертельного исхода ТЭЛА разделяют на:***

1. ТЭЛА высокого риска. Сопровождается гипотензией или шоком. Необходима экстренная реваскуляризация.
2. ТЭЛА промежуточного риска:
   2.1. ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Гемодинамика стабильна, однако имеются признаки дисфункции ПЖ и повышение уровня сердечного тропонина. Экстренная реваскуляризация может быть рассмотрена при ухудшении состояния. Больных до стабилизации состояния наблюдают в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).
   2.2. ТЭЛА промежуточно-низкого риска. Гемодинамика стабильная. Может наблюдаться либо дисфункция ПЖ либо повышение уровня тропонина, либо ни того ни другого, но повышен упрощенный Индекс тяжести ТЭЛА (sPESI) ≥ 1,0 (табл. 1.13–2). Показана антикоагулянтная терапия. Необходима госпитализация.
3. ТЭЛА низкого риска. Стабильная гемодинамика без признаков дисфункции ПЖ или повреждения миокарда, sPESI = 0. Показаны антикоагулянты. Возможна ранняя выписка для продолжения лечения амбулаторно.

***Осложнения ТЭЛА***

Ранние:

1. внезапная сердечная смерть;
2. внезапная остановка сердца (успешная реанимация);

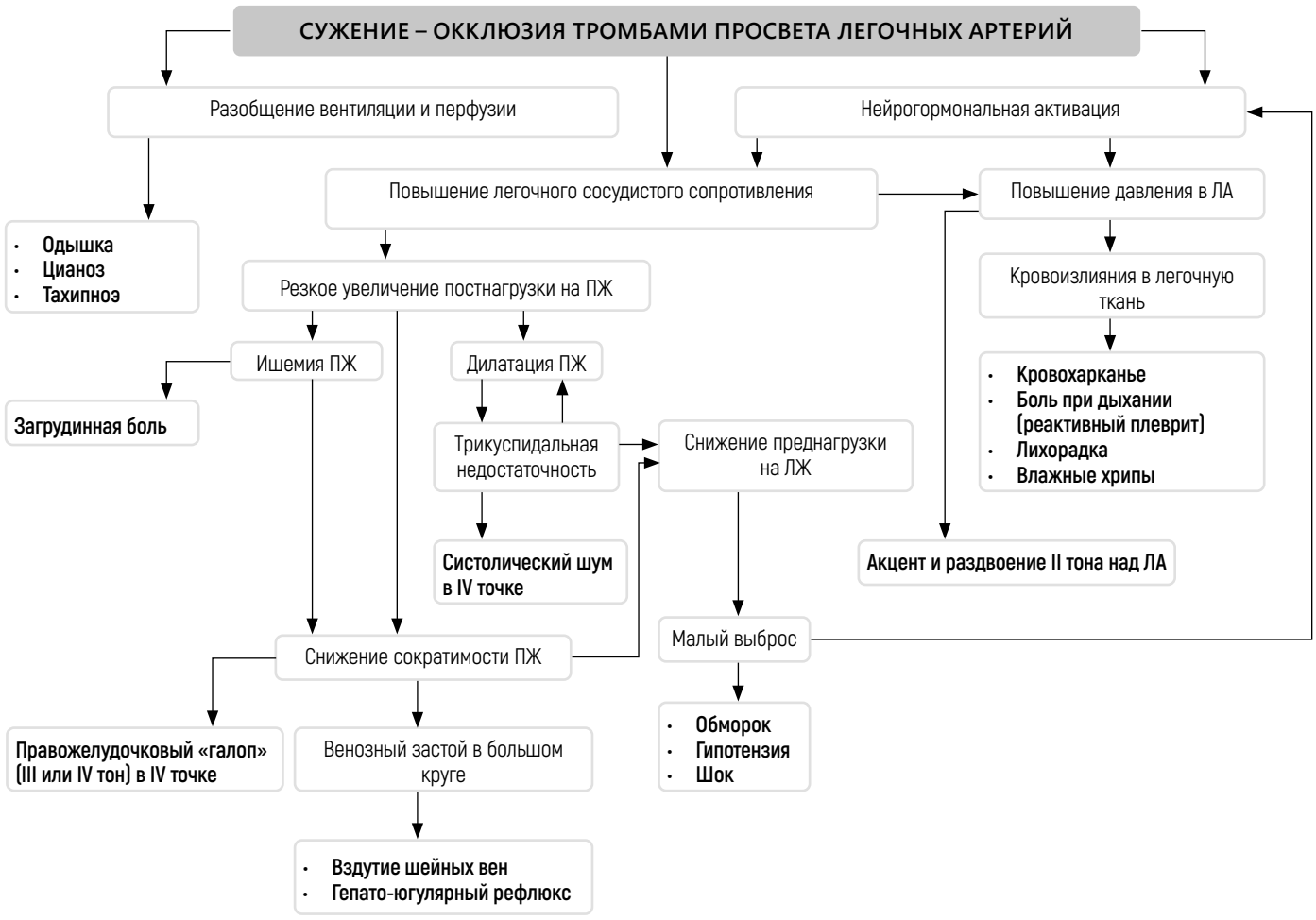



*Рисунок 1.13-2. Семиотика ТЭЛА*

3. кардиогенный шок;
4. инфаркт-пневмония.

Отсроченные:

1. хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия (ХТЛГ);
2. рецидивирующая ТЭЛА;
3. посттромботический синдром (венозная недостаточность в зоне первичного тромбоза глубоких вен).

## Клиническая картина

Клинические проявления ТЭЛА варьируются от ярких и драматичных, включающих внезапную смерть, до едва заметных симптомов и даже стёртого течения заболевания. Выраженность клинической картины зависит от объёма эмболии, исходного состояния кардиоваскулярной и дыхательной систем, провоцирующего фактора, а также от времени обращения за медицинской помощью.

Целесообразно рассмотреть происхождение основных симптомов ТЭЛА (рис. 1.13–2).

Нарушения перфузии лёгких, вызванные массивной тромботической окклюзией лёгочных артерий, приводят к вентиляции неперфузируемых участков лёгких и к внутрилёгочному артерио-венозному шунтированию крови. Возникает артериальная гипоксемия, что клинически проявляется ***одышкой, тахипноэ, цианозом, снижением SpO2***. Повышение лёгочного сосудистого сопротивления приводит к позднему завершению систолы ПЖ, что проявляется ***раздвоением и усилением II тона над лёгочной артерией***. Нейрогормональная активация с высоким симпатическим тонусом и выбросом катехоламинов вызывает ***тахикардию***. Это один из самых частых симптомов ТЭЛА.

Ишемия ПЖ, вызванная чрезмерным напряжением его стенки, может проявляться ***загрудинной болью***, напоминающей стенокардию. Дилатация и снижение сократимости ПЖ проявляются ***ослаблением I тона*** и ***правожелудочковым галопом*** (появление патологического III тона) в ***4-й точке аускультации***. Нередко здесь же можно услышать систолический шум острой трикуспидальной недостаточности, вызванный дилатацией ПЖ и дисфункцией его сосочковых мышц, шум регургитации усиливается на вдохе. Контрактильная слабость ПЖ приводит к росту конечно-диастолического давления в его полости и давления в правом предсердии, что затрудняет приток крови по полым венам. Это можно наблюдать по

**Таблица 1.13-3**

**Симптомы тромбоза глубоких вен**

| |
|---|
| Распирающая боль в области икроножных мышц; |
| Отёк мышц стопы и голени, иногда распространяющийся до паха; |
| Цианоз кожи (выраженные отёк, цианоз и боль при полной обструкции кровотока в конечности – «синяя флегмазия»); |
| Переполнение подкожных вен стопы; |
| Повышение локальной температуры; |
| Боль по ходу сосудистого пучка; |
| Резкая боль в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы из-за натяжения мышц и сдавления вен (симптом Хоманса); |
| Болезненность голени при переднезаднем сдавлении (симптом Мозеса); |
| Боль в икроножных мышцах при давлении манжетки сфигмоманометра до 150 мм рт. ст. (симптом Ловенберга). |

***вздутым венам шеи***. Кроме того, могут выявляться: ***положительная абдоминально-югулярная проба*** (уст. ***гепато-югулярный рефлюкс***) и ***положительный симптом Куссмауля***. Возникающее в результате снижения выброса ПЖ уменьшение преднагрузки на ЛЖ способно привести к ***гипотензии*** или ***шоку***, что нередко проявляется ***обмороком***. Обморок может стать клиническим «дебютом» ТЭЛА.

Кровоизлияние в лёгких, вызванное артериальной обструкцией, может проявляться ***кровохарканьем***, при типичной субплевральной локализации возможна ***боль в груди при дыхании*** с соответствующей стороны и ***сухой кашель***, вызванные воспалительной реакцией плевры. В более поздний период отмечается ***повышение температуры тела***.

Разнообразие клинических проявлений ТЭЛА целесообразно представить в виде нескольких клинических вариантов:

1. ***Синкопальный***. Заболевание дебютирует с обморока различной продолжительности. Неблагоприятным вариантом такого течения может стать внезапная сердечная смерть. При обследовании отмечают тахикардию или тахиаритмию, гипотензию или шок, снижение SpO2.
2. ***Пневмонический***. В клинической картине преобладают симптомы инфаркт-пневмонии: одышка, слабость, сухой кашель, боль в грудной клетке при дыхании, притупление перкуторного звука, усиление голосового дрожания, ослабленное везикулярное дыхание и шум трения плевры над областью поражения. Может возникать кровохарканье, а также появляться гнойная мокрота при присоединении бактериальной инфекции. Одышка — преобладающий симптом и, как правило, её выраженность не соответствует степени распространённости очаговых изменений при рентгенологическом исследовании лёгких.
3. ***Псевдоангинозный***. Среди жалоб на первый план выходит боль или дискомфорт за грудиной, как правило, в сочетании с одышкой при физической нагрузке.
4. ***Смешанный***. Сочетание симптомов двух или трёх предыдущих вариантов.
5. ***Малосимптомный***. Преобладает один или несколько слабо выраженных симптомов: «необъяснимые» слабость и (или) одышка, лихорадка, тахикардия, ухудшение переносимости физических нагрузок. Возможно и латентное клиническое течение заболевания.

Важной подсказкой на пути к клиническому диагнозу могут стать признаки тромбофлебита или тромбоза глубоких вен при исследовании нижних конечностей (табл. 1.13–3). Однако следует помнить, что венозный тромбоз может быть бессимптомным. Для его исключения требуются дополнительные методы исследования.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторные данные малоспецифичны для ТЭЛА, однако весьма характерным проявлением тромбоза является повышение уровня D-димера крови выше референтных значений для данного возраста (< 500 нг/мл; для лиц старше 50 лет: возраст*10 нг/мл). Этот показатель чувствителен, но может изменяться при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, активных злокачественных новообразованиях, кровотечениях и пр. Однако нормальный уровень D-димера позволяет исключить ТЭЛА в сомнительных случаях. Массивная и субмассивная ТЭЛА могут приводить к повреждению миокарда, сопровождающемуся ростом концентрации сердечного тропонина в сыворотке. Высокое давление в правых камерах сердца — причина повышения сывороточной концентрации натрийуретических пептидов (BNP и NTproBNP). При развитии вторичных воспалительных изменений в лёгких возникает лейкоцитоз с сегментоядерным сдвигом, повышение уровня СРБ и СОЭ. Гипотензия и шок могут вызывать преренальное острое повреждение почек (ОПП), проявляющееся повышением уровня мочевины и креатинина.

Наиболее доступными в повседневной практике и малоинвазивными инструментальными методами исследования являются: ***электрокардиография (ЭКГ)*** и ***эхокардиография (ЭхоКГ).***

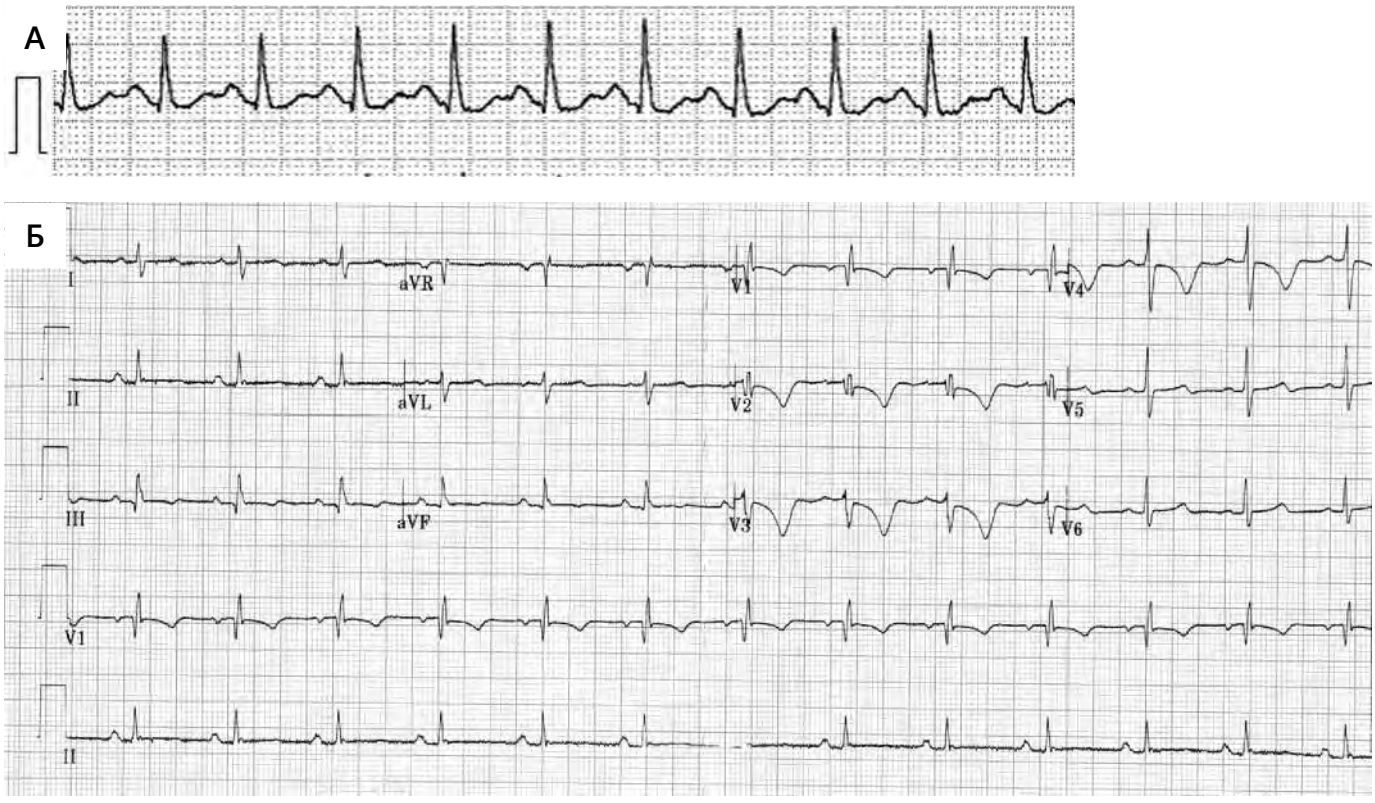



*Рисунок 1.13-3. ЭКГ при ТЭЛА (25 мм/с).*
*А – синусовая тахикардия 118 в минуту у больной ТЭЛА (отведение II);*
*Б – остроконечный P-pulmonale в отведениях II, III, aVF, феномен $S_IQ_{III}T_{III}$ QR в отведении V1, депрессия ST в V1-V3, глубокие отрицательные зубцы T в V1-V4*

Изменения ЭКГ при ТЭЛА можно разделить на 3 категории:

1. признаки, отражающие пространственные изменения сердца;
2. признаки ишемии и повреждения ПЖ;
3. прочие возможные изменения ЭКГ.

К признакам первой категории необходимо отнести изменения электрической оси, отражающие поворот сердца увеличенным правым желудочком кпереди: признак $S_I$-$Q_{III}$ в сочетании с двухфазным или отрицательным $T_{III}$ (рис. 1.13–3), вертикальная электрическая ось сердца или отклонение её вправо, поворот оси по часовой стрелке (смещение переходной зоны влево и глубокие зубцы S в грудных отведениях $V_5$, $V_6$). Возможны также поворот сердца верхушкой кзади — низкий вольтаж QRS в отведениях от конечностей и (или) феномен «3-х S».

Ко второй категории признаков следует отнести: синусовую тахикардию и наджелудочковые аритмии, в том числе фибрилляцию и трепетание предсердий, наличие отрицательных T в $V_1$-$V_4$, появление QR в $V_1$, возникновение фрагментации QRS, полной блокады правой ножки пучка Гиса, элевацию ST в aVR, депрессию или элевацию ST в «правых» грудных отведениях.

К третьей категории можно отнести появление остроугольного высокого P-pulmonale, Бругада-подобные изменения ЭКГ, нарушения АВ-проведения и пр.

ЭКГ-признаки весьма специфичны, но недостаточно чувствительны для диагностики. Поэтому отсутствие значимых изменений ЭКГ не исключает ТЭЛА, в том числе субмассивную. Ряд ЭКГ-симптомов имеют предиктивную ценность, например: синусовая тахикардия > 100 в мин или вновь возникшая фибрилляция предсердий, признак $S_IQ_{III}T_{III}$, QR в V1, вновь возникшая блокада правой ножки пучка Гиса, отрицательные зубцы T в V1-V4, элевация или депрессия ST в V1-V4, а также подъём ST в aVR повышают риск неблагоприятного исхода.

При ЭхоКГ у больных массивной ТЭЛА могут выявляться: дилатация лёгочной артерии, дилатация правого желудочка и уплощение межжелудочковой перегородки, вызванные повышением диастолического давления в ПЖ (рис. 1.13–4), расширение и недостаточное спадение нижней полой вены на вдохе. Могут выявляться признаки ухудшения функции ПЖ в виде снижения амплитуды и (или) скорости систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца, а также гипокинезия свободной стенки ПЖ при сохраненной подвижности верхушки (признак McConnell). Появление тромба в правых камерах сердца прямо указывает на вероятную ТЭЛА и наряду с признаками дисфункции ПЖ является маркером неблагоприятного прогноза.

Эхокардиографические критерии могут отсутствовать при ТЭЛА низкого риска или субмассивной эмболии. Между тем, эхокардиография необходима большинству пациентов, как минимум для классификации ТЭЛА по степени риска.

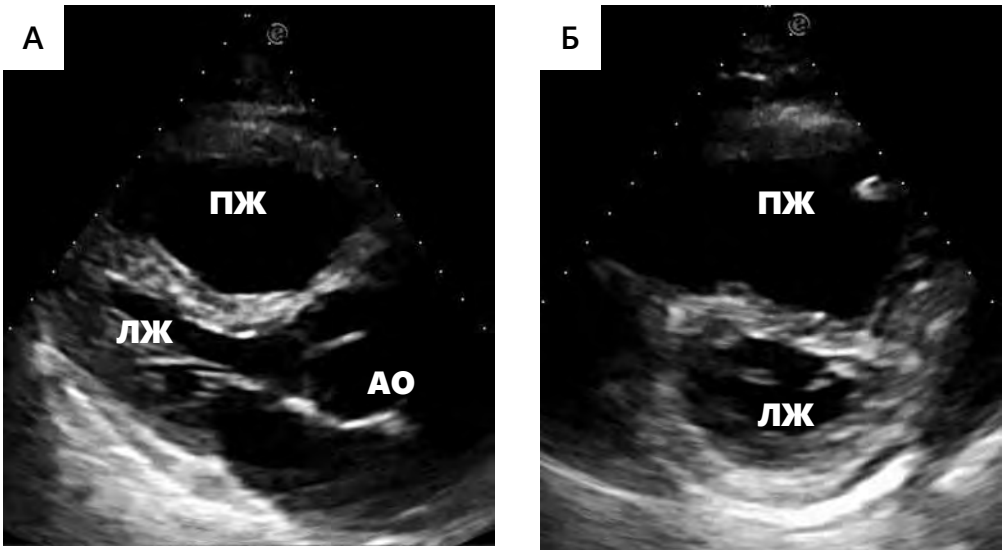



*Рисунок 1.13-4. Изменения правого и левого желудочка при ТЭЛА*
*а – резкое увеличение правого желудочка и уменьшение левого желудочка (парастернальное сечение по длинной оси).*
*б – уплощение межжелудочковой перегородки в диастолу – «D-форма» левого желудочка (парастернальное сечение по короткой оси).*
*Сокращения: ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, АО – аорта, ЛП – левое предсердие*




*Рисунок 1.13-5. Тромб в подколенной вене при ультразвуковом исследовании (ТР — тромб, П.В. —подколенная вена)*

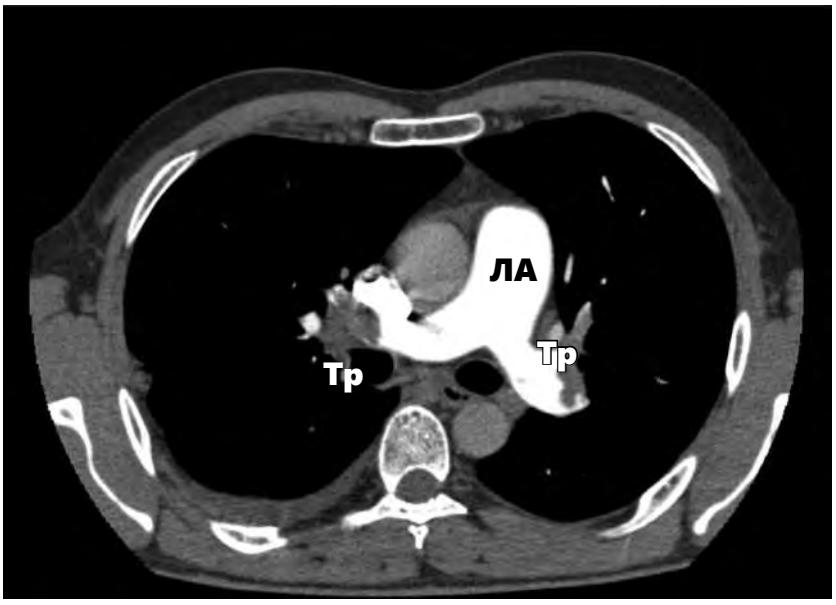



*Рисунок 1.13-6. Тромбы в главных ветвях лёгочной артерии при КТ-ангиографии (Тр. – тромбы, ЛА – главный ствол лёгочной артерии)*

Более того, фокусированное ультразвуковое исследование сердца приобретает особую ценность в ургентной ситуации для подтверждения диагноза и исключения других причин коллапса/шока.

***Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей*** помогает выявить латентный тромбоз глубоких вен (рис. 1.13–5). Часто прибегают к фокусированному варианту исследования, включающему осмотр области подколенных вен и сафено-феморальных соустий с оценкой реакции сосудов на компрессию датчиком. Вена, заполненная тромбом, не спадается при надавливании даже если тромб очень низкой эхогенности. Между тем, отсутствие тромбов в глубоких венах не является основанием для исключения ТЭЛА.

***Рентгеновское исследование*** грудной клетки может быть малоинформативным, но при массивной ТЭЛА заметен обрыв крупного артериального сосуда в области корня лёгкого (симптом Fleischner) и локальное расширение сосуда выше места его «ампутации», резкое уменьшение количества и размера сосудистых теней в зоне ветвления пораженной артерии, что проявляется «обеднением» лёгочного рисунка. Могут наблюдаться: гидроторакс, высокое стояние купола диафрагмы и «дисковидные» ателектазы в нижних отделах с пораженной стороны. При развитии инфаркт-пневмонии выявляются треугольные участки уплотнения лёгочной ткани, широким основанием прилежащие к плевре. Исследование чрезвычайно полезно при дифференциальном диагнозе ТЭЛА с другими заболеваниями лёгких.

***Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия*** лёгких позволяет выявить характерные конусовидные дефекты кровоснабжения ткани лёгких, вызванные тромботической обструкцией лёгочных артерий, при минимальной дозе облучения. Метод обладает умеренной чувствительностью, но недостаточно специфичен, кроме того, итоговое заключение сильно зависит от интерпретируемости полученных изображений. К числу недостатков метода следует также отнести тот факт, что большинство центров выполняют только перфузионную сцинтиграфию, а это существенно снижает корректность получаемых результатов.

***КТ-ангиография*** лёгких стала стандартом малоинвазивной диагностики ТЭЛА, так как обладает высокой чувствительностью и специфичностью (рис. 1.13–6). К числу её недостатков следует отнести: относительно высокую дозу облучения, риск возникновения аллергических реакций и контраст-индуцированной нефропатии.

***Рентгеновская ангиопульмонография*** относится к инвазивным методикам с использованием контраста, её чаще применяют не для диагностики, а с лечебной целью при эндоваскулярном удалении тромбов из лёгочного русла.

## Диагностические критерии

Очевидный критерий диагностики ТЭЛА — визуализация тромбов в лёгочных артериях при наличии явных или потенциальных источников эмболии. Хотя существует вероятность возникновения тромбоза in situ, она сравнительно невелика.

До широкого внедрения КТ-ангиографии лёгких стандартом диагностики ТЭЛА была «прямая» рентгеновская ангиография. Но сегодня диагностическая точность КТ-ангиографии лёгких не вызывает сомнений, она позволяет надёжно визуализировать тромбы в просвете крупных, долевых и сегментарных лёгочных артерий. Вопрос о выявляемости и значимости субсегментарных тромбов — предмет дискуссий. В ряде ситуаций (непереносимость контраста, острое повреждение почек) альтернативной рентгеновским методам может выступать вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия лёгких, при условии её доступности и удовлетворительной интерпретируемости полученных изображений.

В диагнозе, помимо указания на ТЭЛА и степень риска летального исхода в течение ближайших 30 суток, отмечают локализацию тромбов, возможные осложнения, а также источник эмболии, если идентифицирован.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Тромбоэмболия лёгочных артерий высокого риска (data). Тромб-наездник в области бифуркации лёгочного ствола, тромбы в правой и левой главных ветвях с распространением на долевые и сегментарные ветви с обеих сторон. Кардиогенный шок (data). Системный тромболизис стрептокиназой (data). Проксимальный тромбоз глубоких вен левой нижней конечности (data).*
2. *Тромбоэмболия лёгочных артерий промежуточно-высокого риска (data). Тромбы в правой главной ветви с распространением на верхне- и нижнедолевую ветви, сегментарные А1, А3, А6, А9 ветви справа. Инфаркт-пневмония в нижней доле (S6) правого лёгкого. Проксимальный тромбоз глубоких вен правой нижней конечности от (data).*
3. *Тромбоэмболия лёгочных артерий низкого риска (data). Тромбы в сегментарных А3, А5 ветвях слева. Дистальный тромбоз глубоких вен правой нижней конечности (data).*

## Дифференциальный диагноз

Главная проблема диагностики ТЭЛА — отсутствие специфических клинических симптомов. Поэтому круг дифференциального диагноза весьма широк и в первую очередь он касается неотложных состояний. По некоторым данным, лишь у 1 из 10 внезапно умерших пациентов ТЭЛА была корректно диагностирована при жизни.

Проявления ***острого коронарного синдрома***, включающие загрудинную боль, изменения ЭКГ в грудных отведениях, симптомы острой сердечной недостаточности, включающие кардиогенный шок и внезапную сердечную смерть, могут встречаться и при ТЭЛА. Помочь в дифференциальном диагнозе может указание в анамнезе на факторы риска ТЭЛА, обнаружение признаков тромбоза глубоких вен при клиническом или ультразвуковом исследовании, эхокардиография

## Таблица 1.13-4

**Оценка клинической вероятности ТЭЛА по модифицированной женевской шкале (GENEVA)**

| Фактор | Баллы | |
|---|---|---|
| | Оригинальная версия | Упрощенная версия |
| ТЭЛА или ТГВ в анамнезе | 3 | 1 |
| ЧСС:<br>• 75–94 в мин<br>• ≥ 95 в мин | <br>3<br>5 | <br>1<br>2 |
| Хирургическое вмешательство или перелом в течение последнего месяца | 2 | 1 |
| Кровохарканье | 2 | 1 |
| Рак в активной стадии | 2 | 1 |
| Односторонняя боль в нижней конечности | 3 | 1 |
| Боль при пальпации и односторонний отёк нижней конечности | 4 | 1 |
| Возраст ≥ 65 лет | 1 | 1 |
| Клиническая вероятность | | |
| По 3-уровневой шкале:<br>• низкая;<br>• средняя;<br>• высокая | <br>0–3<br>4–10<br>≥ 11 | <br>0–1<br>2–4<br>≥ 5 |
| По 2-уровневой шкале:<br>• ТЭЛА маловероятна;<br>• ТЭЛА вероятна | <br>0–5<br>≥ 6 | <br>0–2<br>≥ 3 |

## Таблица 1.13-5

**Оценка клинической вероятности ТЭЛА по правилу WELLS**

| Фактор | Баллы | |
|---|---|---|
| | Оригинальная версия | Упрощенная версия |
| ТЭЛА или ТГВ в анамнезе | 1,5 | 1 |
| ЧСС ≥ 100 в мин | 1,5 | 1 |
| Хирургическое вмешательство или иммобилизация в течение последних 4-х недель | 1,5 | 1 |
| Кровохарканье | 1 | 1 |
| Активная злокачественная опухоль | 1 | 1 |
| Клинические признаки ТГВ | 3 | 1 |
| Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА | 3 | 1 |
| Клиническая вероятность | | |
| По 3-уровневой шкале:<br>• низкая;<br>• средняя;<br>• высокая | <br>0–1<br>2–6<br>≥ 7 | <br>-<br>-<br>- |
| По 2-уровневой шкале:<br>• ТЭЛА маловероятна;<br>• ТЭЛА вероятна | <br>0–4<br>≥ 5 | <br>0–1<br>≥ 2 |

**Таблица 1.13-6**

**Критерий исключения ТЭЛА – PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria)**

| Показатель | Балл |
|---|---|
| Возраст ≥ 50 лет | 1 |
| $SaO_2$ < 95 % (атмосферный $O_2$) | 1 |
| ЧСС ≥ 100 в мин | 1 |
| Кровохарканье | 1 |
| Односторонний отёк голени | 1 |
| Травма или операция, потребовавшие общей анестезии в течение последних 4-х недель | 1 |
| ТЭЛА или тромбоз глубоких вен в анамнезе | 1 |
| Пероральные контрацептивы или гормонозаместительная терапия | 1 |
| Вероятность ТЭЛА по сумме баллов:<br>• низкая (< 2 %);<br>• исключить ТЭЛА нельзя. | <br>0<br>≥ 1 |

при ИБС выявит нарушения локальной сократимости левого желудочка, а при ТЭЛА — увеличение и нарушение кинетики правого желудочка.

***Расслоение или разрыв аорты*** могут проявляться острой болью в грудной клетке, обмороком и коллапсом. При внимательном обследовании могут обратить на себя внимание другие возможные «аортальные» симптомы: асимметрия пульса на лучевых артериях, отсутствие пульса и похолодание нижних конечностей, появление шума острой аортальной регургитации в точке Боткина — Эрба. При исследовании крови можно выявить снижение уровня гемоглобина и гематокрита. Важнейшую роль в дифференциальном диагнозе играют методы визуализации: эхокардиография и КТ-ангиография, выявляющие прямые признаки расслоения аорты.

При ***острой митральной недостаточности*** также могут встречаться одышка, тахипноэ, гипотензия, вздутие шейных вен и акцент II тона. Однако в ходе физикального обследования можно выявить ортопноэ, ослабленный I тон и громкий систолический шум над верхушкой с проведением в левую подмышечную область. Диагноз верифицируется при эхокардиографии.

Острая боль в грудной клетке, тахипноэ и цианоз характерны для ***пневмоторакса***. В отличие от ТЭЛА для этого состояния характерны: ограничение экскурсии соответствующей половины грудной клетки при дыхании, тимпанический перкуторный звук и ослабление дыхания над пораженным лёгким, нередко выявляется подкожная эмфизема в области шеи. Воздух в плевральной полости надёжно выявляется при рентгенографии грудной клетки.

Инфаркт-пневмонию как осложнение ТЭЛА трудно дифференцировать с ***пневмонией***, вызванной первичным инфицированием лёгких. Для последней нехарактерно кровохарканье, наличие признаков тромбоза глубоких вен, несоответствие между выраженной дыхательной недостаточностью и ограниченными изменениями в лёгких, имеющих преимущественно субплевральную локализацию и «треугольную» форму.

Кровохарканье может быть симптомом таких состояний ***рак бронха*** или ***туберкулез лёгких***, они могут сопровождаться одышкой и болью в груди. Принципиальную роль в дифференциальном диагнозе имеет рентгенография или компьютерная томография грудной клетки.

Еще один предмет для дифференциального диагноза — обморок и гипотензия, вызванные ***гиповолемией, действием лекарств*** или ***кровопотерей.*** Внимательный расспрос пациента укажет на обстоятельства, предшествующие обмороку: повторную обильную рвоту, понос, выраженную лихорадку, приём нитратов, диуретиков, гипотензивных средств, гематемезис, мелену. При осмотре будет обращать на себя внимание выраженная бледность, но не цианоз. Сухие слизистые оболочки при обезвоживании, бледные конъюнктивы при кровопотере. Данные клинического анализа крови укажут на снижение гемоглобина и гематокрита в случае, если обморок и гипотензия обусловлены кровопотерей.

Доступность визуализирующих методик в современной клинике упрощает проведение дифференциального диагноза ТЭЛА, однако это же обстоятельство приводит к неоправданному увеличению количества выполненных лучевых исследований. В итоге на один случай диагностированной ТЭЛА приходится до 10 выполненных КТ-ангиографий с негативным результатом. Залогом эффективного применения лучевых методов служит тщательный анализ клинических данных. Кроме того, для облегчения диагностики предложены клинические шкалы, оценивающие претестовую вероятность ТЭЛА у конкретного пациента, такие как GENEVA, WELLS и PERC (табл. 1.13–4–6).

Рекомендуемые алгоритмы диагностики ТЭЛА предполагают первоначальную оценку её вероятности клинически, в том числе с использованием вышеперечисленных шкал. При низкой вероятности обследование направлено на дифференциальный диагноз с другими состояниями, при средней вероятности и стабильной гемодинамике для исключения ТЭЛА

## Таблица 1.13-7

**Варианты и режимы системной тромболитической терапии у больных ТЭЛА высокого риска**

| Препарат | Схема введения |
|---|---|
| Стрептокиназа | 250 000 МЕ за 30 мин, затем 100 000 МЕ/ч в течение 12–24 ч. Ускоренный режим: 1 500 000 МЕ за 2 ч. |
| Урокиназа | 4 400 МЕ/кг за 10 мин, затем 4 400 МЕ/кг/ч за 12–24 ч. Ускоренный режим: 3 000 000 МЕ за 2 ч. |
| Альтеплаза | 100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг за 15 мин (максимальная доза – 50 мг). |

## Таблица 1.13-8

**Варианты и режимы назначения парентеральных антикоагулянтов при ТЭЛА**

| | |
|---|---|
| Гепарин (НФГ) | При АЧТВ < 35 с (или < 1,2 от контроля) – 80 ед/кг болюсом, с последующей инфузией со скоростью 15–18 ед/кг/ч. Целевое удлинение АЧТВ – 1,5–2,5 раза от верхней границы нормы АЧТВ в данной лаборатории. |
| Эноксапарин | 1 мг (100 МЕ) /кг п/к каждые 12 ч. |
| Надропарин | 86 МЕ/кг п/к каждые 12 ч. |
| Дальтепарин | 100 МЕ/кг п/к каждые 12 ч. |
| Фондапаринукс натрия | 5 мг 1 раз в сутки п/к (при массе тела < 50 кг);<br>7,5 мг/сут/ п/к (при массе тела 50–100 кг);<br>10 мг/сут при (массе тела > 100 кг) |

используют исследование крови на D-димер, при положительном результате диагноз верифицируют КТ-ангиографией лёгких. В случае, если вероятность ТЭЛА высокая, КТ-ангиографию лёгких выполняют сразу. Если состояние больного критическое или условия в клинике не позволяют выполнить это исследование, верифицировать диагноз помогает эхокардиография или фокусированное исследование сердца у постели больного.

### Течение

Заболевание чаще протекает остро или подостро. Примерно треть смертей от тромбоза глубоких вен — внезапные. Однако при стертых формах ТЭЛА время обращения за медицинской помощью и диагностика часто запаздывают. Иногда диагноз заболевания устанавливают уже на этапе, когда возникают отсроченные осложнения: рецидивирующая ТЭЛА или хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия.

Выделяют 4 основных варианта клинического течения тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА): «молниеносный», острый, подострый (затяжной), хронический рецидивирующий.

Наиболее острое — «молниеносное» течение наблюдается при полной блокаде эмболом основного ствола или обеих главных ветвей лёгочной артерии.

Тяжёлая клиническая симптоматика связана с глубокими нарушениями жизненно важных функций (коллапс, острая дыхательная недостаточность, остановка дыхания, нередко фибрилляция желудочков), заболевание протекает катастрофически быстро и в считанные минуты приводит к смерти. Инфаркты лёгких в этих случаях, как правило, не успевают развиться.

Острое течение (у 30–35 % больных) наблюдается при быстро нарастающей обструкции основных ветвей лёгочной артерии с вовлечением в тромботический процесс большего или меньшего числа долевых или сегментарных ветвей. Нарастание симптомов происходит в течение нескольких часов или дней. Развитие инфаркта лёгкого для этого варианта не типично, но встречается.

Подострое течение наблюдается у 45–50 % больных с эмболией крупных и средних ветвей лёгочной артерии и часто сопровождается развитием множественных инфарктов лёгких. Заболевание длится от одной до нескольких недель. Острые проявления начального периода несколько ослабевают, заболевание принимает медленно прогрессирующий характер с нарастанием правожелудочковой и дыхательной недостаточности. На этом фоне могут возникать повторные эмболические эпизоды, характеризующиеся обострением симптоматики или появлением признаков инфаркта лёгкого, которые могут привести к «внезапному» летальному исходу.

Хроническое рецидивирующее течение (наблюдается у 15–25 % больных) с повторными эмболиями долевых и сегментарных ветвей лёгочной артерии, клинически проявляется повторными инфарктами лёгких под маской пневмоний и (или) рецидивирующих плевритов и постепенно нарастающей гипертензией малого круга с развитием

**Таблица 1.13-9**

**Режимы назначения пероральных антикоагулянтов при лечении ТЭЛА (ТГВ)**

| Антикоагулянт | Дозирование |
|---|---|
| Варфарин | Если исходно назначен НФГ, НМГ или фондапаринукс натрия, следует начать прием варфарина одновременно с парентерально вводимыми антикоагулянтами. Дозы варфарина: начальная – 5 мг/сутки с последующей коррекцией дозы по уровню МНО (при ежедневном контроле МНО). НМГ, НФГ или фондапаринукс отменяют, когда МНО достигнет 2,0, если двойная терапия продолжалась не менее 4 суток. |
| Дабигатрана этексилат | Если исходно был назначен НФГ, НМГ или фондапаринукс натрия в течение не менее 5 суток. Прием парентерального антикоагулянта прекращается, вместо его очередной дозы внутрь принимают первую дозу дабигатрана и продолжают прием далее в той же дозе каждые 12 часов. Дозы: по 150 мг × 2 р/сут не менее 6 мес. |
| Эдоксабана тозилат | Если исходно был назначен НФГ, НМГ или фондапаринукс натрия в течение не менее 5 суток. Прием парентерального антикоагулянта прекращается, вместо его очередной дозы внутрь принимают первую дозу эдоксабана и продолжают прием далее в той же дозе каждые 24 часа (1 р/сут). Доза на прием составляет 60 мг/сут (30 мг/сут у лиц с клиренсом креатинина 15–50 мл/мин, при массе тела ≤ 60 кг, при одновременном приеме циклоспорина, амиодарона, дронедарона, хинидина, верапамила, эритромицина, кетоконазола). |
| Ривароксабан | Если не выполняли реперфузию. Дозы: 3 недели – по 15 мг × 2 р/ сут, затем – 20 мг × 1 р/ сут не менее 3 мес*. |
| Апиксабан | Если не выполняли реперфузию. Дозы: 7 дней – 10 мг × 2 р/сут, затем 5 мг × 2 р/сут не менее 6 мес. |

**Снижение дозы в соответствии с инструкцией.*

**Таблица 1.13-10**

**Варианты и режимы назначения пероральных антикоагулянтов для профилактики рецидивов ТЭЛА в отдалённом периоде (более 3–6 мес)**

| Антикоагулянт | Дозирование |
|---|---|
| Дабигатрана этексилат | 150 мг × 2 р/сут. |
| Эдоксабана тозилат | 60 мг × 1 р/сут (30 мг/сут у лиц с клиренсом креатинина 15–50 мл/мин, при масссе тела ≤ 60 кг, приеме ряда лекарств). |
| Ривароксабан | 20 мг × 1 р/сут (15 мг/сут* у лиц с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин). |
| Апиксабан | 2,5 мг × 2 р/сут;<br>(после 6 мес лечения в дозе 5 мг × 2 р/сут). |

**Снижение дозы в соответствии с инструкцией.*

правожелудочковой недостаточности. Рецидивирующая ТЭЛА часто возникает на фоне активных злокачественных новообразований.

У части пациентов может развиваться хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия (ХТЛГ), которая проявляется одышкой, сохраняющейся через 3 месяца антикоагулянтной терапии, стойким повышением давления в лёгочной артерии, дилатацией правых камер сердца, посттромбоэмболическим поражением лёгочных артерий при КТ-ангиографии. Возникновению ХТЛГ способствуют рецидивы ТЭЛА с поражением крупных ветвей, активный онкологический процесс, антифосфолипидный синдром, полицитемия, гомозиготное носительство мутации V фактора и др. Диагноз ХТЛГ верифицируют в специализированном центре.

### Прогноз.

Летальность при ТЭЛА определяется выраженностью нарушений гемодинамики и степенью дисфункции правого желудочка. До недавнего времени 90-дневная летальность при массивной ТЭЛА достигала 58 %, при субмассивной — 15 %, а при ТЭЛА низкого риска — 2 %. Отсроченная летальность тоже высока и по некоторым данным достигает 19,7 %

*[1] К «неспровоцированной»ТЭЛА относят пациентов, у которых не удалось выявить преходящий фактор риска венозной тромбоэмболии. К таким факторам относят, например: хирургическое вмешательство, травму, ограничение подвижности (постельный режим, неспособность ходить без посторонней помощи, пребывание большую часть дня в постели или в кресле), беременность или послеродовой период, гормональную терапию (оральные контрацептивы или гормональная заместительная терапия у женщин).*

в течение первого года наблюдения и 37,1 % — в течение 5 лет. Основные факторы, её определяющие: наличие активного злокачественного новообразования, хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст и анемия. Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия развивается примерно у 4 % больных, перенесших ТЭЛА.

## Лечение

Главные задачи лечения ТЭЛА — скорейшее освобождение лёгочного артериального русла от тромбов (реваскуляризация) и профилактика повторных эмболий. При острых нарушениях гемодинамики (гипотензия, шок) реваскуляризацию выполняют немедленно, метод выбора — системный тромболизис (табл. 1.13–7). В случае неэффективности тромболизиса или наличии противопоказаний используют эндоваскулярные методы удаления тромбов либо хирургическую эмболэктомию. В некоторых ситуациях единственной возможностью помочь пациенту может стать экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Для эффективного, индивидуализированного и своевременного принятия решений при лечении ТЭЛА высокого и промежуточно-высокого риска создается мультидисциплинарная команда, включающая врача скорой помощи или анестезиолога-реаниматолога, врача-кардиолога, эндоваскулярного хирурга, кардиохирурга, специалиста, владеющего ЭКМО.

Всем больным ТЭЛА при отсутствии противопоказаний немедленно назначают антикоагулянты (табл. 1.13–8). Режим и путь введения антикоагулянтов зависят от конкретной клинической ситуации. При ТЭЛА высокого риска лечение начинают с немедленного внутривенного введения нефракционированного гепарина (НФГ) в дозе, рассчитанной на массу тела (80 ЕД/кг болюсом), одновременно решается вопрос о методе экстренной реваскуляризации.

Больным с промежуточным риском можно начинать антикоагулянтную терапию с низкомолекулярных гепаринов (табл. 1.13–8) или новых оральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан). Новые оральные антикоагулянты (НОАК) сравнимы по скорости развития эффекта с низкомолекулярными гепаринами (НМГ), удобны для дозирования и длительного приема, имеют преимущество перед пероральными антагонистами витамина К с позиций безопасности и отсутствия необходимости «терапии моста» (табл. 1.13–9, –10). Между тем, НОАК не применяют при выраженном снижении функции почек, беременности, лактации и антифосфолипидном синдроме. В этом случае для длительного лечения используют антагонисты витамина К или НМГ. Альтернативой НМГ в острый период ТЭЛА является фондапаринукс натрия, особенно, если есть указания на непереносимость НМГ или развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Лечение больных низкого риска можно начинать с пероральной терапии НОАК.

## Профилактика

Лечение антикоагулянтами должно продолжаться не менее 3 месяцев, а у больных с высоким риском рецидива ТЭЛА — неопределенно долго, особенно если риск кровотечения невысок. К этой категории больных относят пациентов с антифосфолипидным синдромом и лиц с повторным эпизодом «неспровоцированной» ТЭЛА[1]. Такой же подход можно рассмотреть и для больных с первым эпизодом «неспровоцированной» ТЭЛА, а также для больных с постоянно действующим известным значимым фактором риска, например — активной злокачественной опухолью. Лица с активным онкологическим заболеванием должны получать антикоагулянты не менее 6 месяцев, а затем решение о продлении терапии принимается с учётом эффективности лечения опухоли.

Основными антикоагулянтами для длительного применения являются НОАК. Их назначают либо после краткосрочного (5–21 день) применения НМГ, либо вместо НМГ у больных ТЭЛА промежуточно-низкого или низкого риска. При необходимости продленной антикоагулянтной терапии (более 3-х месяцев) можно использовать уменьшенные дозы НОАК. Исключением являются больные антифосфолипидным синдромом, у которых для профилактики ТЭЛА применяют пероральные антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол).

Важным элементом профилактики выступает диагноз и лечение заболевания, создавшего предпосылки для ТЭЛА.

# Глава II. Заболевания органов дыхания

## 2.1. Пороки развития лёгких

### Определение

**Пороки развития лёгких — это аномалии строения лёгких, возникающие вследствие эмбриональных или постнатальных нарушений развития.**

### Распространённость

Имеются большие различия данных о распространённости пороков лёгких. По современным данным, они составляют существенную часть лёгочной патологии — до 10 % и более. У ряда больных пороки развития лёгких являются основной причиной возникновения воспалительного процесса или дыхательной недостаточности.

### Этиология

Причины возникновения пороков развития лёгких до настоящего времени полностью не выяснены. В этиологии пороков развития лёгких придается большее значение вредным воздействиям на организм матери внешних факторов (травмы, алкоголь, радиация, вирусные заболевания, включая корь, краснуху, опоясывающий лишай, грипп, особенно в первые два месяца беременности), нежели наследственным факторам. Вид порока зависит от времени, когда воздействует вредный фактор внешней среды. Так, прекращение роста эмбриональных зачатков главных бронхов, так называемых бронхолёгочных почек, на ранних стадиях (4-я неделя) приводит к агенезии обоих или одного лёгкого. Задержка развития бронхолёгочных почек на 5-й неделе обусловливает гипоплазию обоих или одного лёгкого, а на 6–7-й неделе — появление агенезии или гипоплазии долей лёгкого.

### Патогенез

Единого взгляда на патогенез пороков развития органов дыхания нет. В качестве возможных молекулярных механизмов развития пороков лёгких рассматривается изменённая экспрессия белков, контролирующих ранний морфогенез лёгкого в норме (факторы роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF), сигнальные молекулы SHH (Sonic Hedgehog), сигнальный путь Wnt). Считается, что определённую роль играют бронхиальные маркеры и маркеры альвеолоцитов 2-го типа.

Обсуждается роль лёгочной нейроэндокринной системы (апудоцитов и нейроэпителиальных телец), влияние транскрипционных факторов и микроРНК, влияющих на формирование дыхательных путей.

Пороки развития лёгких чрезвычайно разнообразны, возникновение их у плода обусловлено нарушением процесса эмбриогенеза на одной из двух стадий: между 3-й и 6-й неделей гестации (появление, дивертикула трахеи) и между 6-й и 16-й неделями гестации, когда происходит быстрое деление бронхов дистальнее субсегментарного уровня. При этом возраст плода, в котором он подвергался влиянию каких-либо тератогенных факторов, определяет степень нарушения развития лёгкого. Чем раньше произошло поражение, тем больше вероятность появления более тяжёлых пороков.

### Классификация

Общепринятой классификации пороков развития лёгких нет. Для практической работы удобна следующая классификация пороков лёгких (Н. В. Путов, Ю. Н. Левашов, 1990):

1. Пороки, связанные с недоразвитием органа в целом или его анатомических, структурных тканевых элементов:
   - 1.1. агенезия лёгкого;
   - 1.2. аплазия лёгкого;
   - 1.3. гипоплазия лёгкого простая;
   - 1.4. гипоплазия лёгкого кистозная (поликистоз);
   - 1.5. трахеобронхомегалия (синдром Мунье — Куна);
   - 1.6. синдром Вильямса — Кемпбелла;
   - 1.7. врождённая долевая эмфизема;
   - 1.8. врождённая односторонняя эмфизема (синдром Маклеода).
2. Пороки, связанные с наличием избыточных (добавочных) дизэмбриогенетических формирований:
   - 2.1. добавочное лёгкое (доля) с обычным кровоснабжением;
   - 2.2. добавочное лёгкое (доля) с аномальным кровоснабжением (внедолевая секвестрация);
   - 2.3. киста лёгкого;
   - 2.4. кисты лёгкого с аномальным кровоснабжением (внутридолевая секвестрация);
   - 2.5. гамартома и другие врождённые опухолевидные образования.

3. Необычное расположение анатомических структур лёгкого, иногда имеющее клиническое значение:
   3.1. «зеркальное» лёгкое;
   3.2. обратное расположение лёгких;
   3.3. трахеальный бронх;
   3.4. доля непарной вены;
   3.5. прочие.
4. Локализованные (ограниченные) нарушения строения трахеи и бронхов:
   4.1. стенозы трахеи и бронхов;
   4.2. дивертикулы трахеи и бронхов;
   4.3. трахео- и бронхопищеводные свищи;
   4.4. сочетания перечисленных аномалий.
5. Аномалии кровеносных и лимфатических сосудов лёгких:
   5.1. стенозы лёгочной артерии и её ветвей;
   5.2. аневризмы лёгочной артерии и её ветвей;
   5.3. варикозные расширения лёгочных вен;
   5.4. артериовенозные свищи (аневризмы) локализованные;
   5.5. артериовенозные свищи множественные, без чёткой локализации (синдром Ослера — Рандю);
   5.6. лимфангиэктазии и прочие аномалии лимфатической системы лёгких.

К наиболее частым порокам развития лёгких относятся: гипоплазия лёгких (простая и кистозная), агенезия и аплазия лёгких, врождённая долевая эмфизема, трахеобронхомегалия. 60–80 % всех пороков составляет кистозная гипоплазия. Пороки лёгких почти в 1,5 раза чаще встречаются у мужчин, причем молодого возраста (до 30 лет). Левое лёгкое поражается наиболее часто (в 1,4 раза), симптомы присоединяющегося нагноительного процесса обычно возникают в детском возрасте. До присоединения инфекции большинство пороков развития лёгких не диагностируется, а ошибки диагностики достигают 80 %.

Методика клинического исследования больных с подозрением на пороки развития лёгких мало отличается от общепринятой, однако имеют значение тщательность собранного анамнеза и оценка динамики процесса. Порокам развития лёгких свойственно вялое, медленно прогрессирующее, почти всегда хроническое течение воспаления или нагноения.

Основными методами диагностики считаются различные рентгенологические методы, включая томографию, бронхографию, ангиопульмонографию, а также другие методы исследования, такие как бронхоскопия, радиоизотопное сканирование лёгких, исследование гемодинамики большого и малого круга кровообращения с помощью 131I, измерения давления в лёгочной артерии.

## 2.2. Кистозная гипоплазия лёгкого

Кистозная гипоплазия лёгкого — наиболее частый и имеющий наибольшее практическое значение порок развития лёгких. Характеризуется антенатальным недоразвитием как респираторного отдела, так и стенок воздухоносных путей с формированием множественных кистоподобных расширений на различных уровнях бронхиального дерева. Синонимы: поликистоз, сотовое или ячеистое лёгкое, множественные воздушные кисты лёгких, врождённые кистозные бронхоэктазии, кистозная дисплазия лёгкого.

Как у детей, так и у взрослых кистозная гипоплазия лёгкого сочетается с внелёгочными аномалиями развития с частотой до 30 %.

Морфология кистозной гипоплазии лёгкого достаточно характерна. Чаще всего кистозные изменения наблюдаются в верхней доле правого лёгкого или же поражают всё левое лёгкое. Изменённая доля или лёгкое уменьшены в размерах и плотны на ощупь. Висцеральная плевра тонкая, бледная, лишена угольного пигмента. Поверхность лёгкого мелкобугриста из-за большого количества различных по величине тонкостенных полостей (с диаметром от 0,5 до 2 см) без выраженного воспалительного или рубцового процесса вокруг. Иногда полости тесно прилегают друг к другу, почти не оставляя места для лёгочной паренхимы и придавая срезу «сотовый» вид.

При гистологическом исследовании обнаруживают множественные тонкостенные полости, выстланные бронхиальным эпителием. Характерным признаком является отсутствие в стенках мелких и крупных кист хрящевых пластинок.

Когда изменения, характерные для кистозной гипоплазии, занимают верхние отделы лёгких, в бронхах нижележащих отделов (средняя доля, базальные сегменты) обнаруживаются изменения, характерные для вторичного хронического бронхита, а при длительном течении нагноительного процесса развиваются типичные приобретенные бронхоэктазии.

### Клиническая картина

Кистозной гипоплазии свойственна относительная доброкачественность течения, а в 10 % случаев — полное отсутствие жалоб. У большинства больных длительность анамнеза к моменту установления диагноза составляет 5–10 лет. Начало заболевания нередко связывают с пневмонией или острыми респираторными инфекциями, после которых не наступает полного

выздоровления. Больные жалуются на кашель, сухой или с выделением умеренного количества слизистой или слизисто-гнойной мокроты, субфебрильную температуру. В дальнейшем с течением времени обострения воспалительного процесса становятся всё более выраженными, появляются признаки дыхательной недостаточности. В целом, симптоматика кистозной гипоплазии определяется вторичным бронхитом и воспалительным процессом в изменённых отделах лёгочной ткани.

Объективное исследование больных выявляет мало характерных симптомов. Лишь при далеко зашедших вторичных изменениях в бронхах и лёгких наблюдаются деформации пальцев («барабанные палочки»), цианоз губ и слизистых оболочек, бледность или землисто-желтоватый цвет лица, снижение массы тела, физикально над поражённой частью лёгкого отмечается укорочение перкуторного звука, а при аускультации — жёсткое или ослабленное дыхание с сухими и влажными хрипами.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

При лабораторном исследовании крови может быть выявлен лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. Однако наиболее информативным методом, позволяющим диагностировать кистозную гипоплазию лёгкого, является рентгенологическое исследование. На прямых и боковых рентгенограммах в проекции поражённой доли или сегмента можно видеть деформацию или усиление лёгочного рисунка, который в типичных случаях приобретает ячеистый характер. При томографии хорошо видны множественные тонкостенные полости диаметром от 1 до 5 см, которые перемежаются с участками лёгочной паренхимы или почти полностью занимают весь объём поражённой части лёгкого. Размеры гипоплазированных отделов лёгкого обычно меньше здоровых, поэтому органы средостения смещаются в «больную» сторону.

Бронхография позволяет установить протяженность гипоплазии, её вид, вторичные изменения. При ангиопульмонографии обнаруживают недоразвитие сосудов малого круга кровообращения в поражённом лёгком или доле. Бронхоскопическое исследование выявляет катаральный или гнойный эндобронхит, причём распространённость воспалительных изменений в бронхиальном дереве обычно больше, чем область гипоплазии.

Исследование функции внешнего дыхания выявляет снижение ЖЕЛ и показателей бронхиальной проходимости (ОФВ1, МВЛ и их отношение к ЖЕЛ), причем это снижение более выражено, чем при приобретённых бронхоэктазиях с аналогичным объёмом поражения.

### Диагноз

Диагностика кистозной гипоплазии лёгких основывается, прежде всего, на данных рентгенологического исследования и бронхографии. Опорными моментами для подтверждения врождённости заболевания являются:

- наличие значительных изменений в лёгких полостного характера при отсутствии в анамнезе тяжёлого острого воспаления (абсцессы, пневмонии);
- относительная доброкачественность течения, не соответствующая выраженности морфологических изменений (большие по объёму множественные полости и т.д.);
- множественные тонкостенные кисты или же характерные чёткообразные или пузырьковые расширения субсегментарных бронхов и их ветвлений при отсутствии выраженной перибронхиальной инфильтрации, склероза, ателектаза;
- сочетание выявленных изменений с другими несомненно врождёнными аномалиями лёгких или других органов.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику кистозной гипоплазии лёгкого следует проводить с приобретёнными мешотчатыми (кистовидными) бронхоэктазами, хотя разграничение этих состояний не всегда имеет практическое значение, тем более что абсолютных дифференциально-диагностических признаков не имеется.

Окончательная верификация диагноза во многих случаях возможна лишь после патоморфологического исследования ткани, удалённой во время операции. Довольно трудной задачей также является дифференциальная диагностика кистозной гипоплазии от таких приобретённых заболеваний, как кистоподобные эпителизированные полости после абсцессов, посттуберкулёзные изменения. В этих случаях важна достоверная связь начала заболевания с той или иной конкретной причиной, например, с рентгенологически верифицированной массивной пневмонией детского возраста, туберкулёзным процессом, аспирацией инородного тела и т.д.

Формулируя диагноз, необходимо указывать название порока развития лёгких, его локализацию, наличие инфекционных и других осложнений, степень функциональной недостаточности лёгких.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Кистозная гипоплазия нижней доли правого лёгкого. Дыхательная недостаточность 0 ст.*
2. *Хронический необструктивный бронхит, фаза обострения, поликистоз верхней доли правого лёгкого. Дыхательная недостаточность I ст.*
3. *Гипоплазия нижней доли левого лёгкого кистозная (поликистоз). Полисегментарная пневмония нижней доли левого лёгкого. Дыхательная недостаточность II ст.*

### Течение

При кистозной гипоплазии лёгкого наблюдается относительно благоприятное течение инфекционно-нагноительных осложнений, длительные ремиссии и относительно доброкачественно протекающие обострения при наличии выраженных полостных изменениях в лёгких.

### Прогноз. Исходы

Прогноз и исходы зависят от наличия осложнений (инфицирование кист и бронхов, лёгочных кровотечений, спонтанного пневмоторакса) и адекватного и своевременного выбора лечебной тактики, включая, как правило, оперативное лечение.

### Лечение

Лечение кистозной гипоплазии в большинстве случаев оперативное, которое заключается в удалении лёгкого или его доли. При необратимых вторичных нагноительных изменениях в бронхах соседних долей приходится осуществлять пульмонэктомию. Результаты оперативного лечения в большинстве случаев хорошие, операционная летальность не превышает 1–4 %.

***Консервативное лечение*** (эндобронхиальные санации, постуральный дренаж, ингаляции и др.) может лишь задержать и облегчить течение вторичного воспаления и создать ложное впечатление о благополучии. Как самостоятельный метод применяется лишь при противопоказаниях к оперативному вмешательству.

### Профилактика

Первичная профилактика кистозной гипоплазии лёгких не разработана. Пренатальный УЗИ-скрининг позволяет своевременно выявить аномалии развития плода. Больной с кистозной гипоплазией лёгких подлежит диспансерному наблюдению у врача-пульмонолога, ежегодной сезонной вакцинации против респираторных инфекций.

## 2.3. Наследственно обусловленные заболевания лёгких

До недавнего времени наследственно обусловленные заболевания изучались преимущественно педиатрами, однако благодаря успехам в диагностике и лечении этих заболеваний увеличилась продолжительность жизни больных. Среди больных пульмонологического стационара наследственно обусловленные заболевания лёгких выявляются в 17 % случаев. Из них наиболее часто (всего описано около 40 наследственных заболеваний и патологических состояний, при которых могут поражаться лёгкие) встречаются муковисцидоз, первичная эмфизема и другие неспецифические заболевания лёгких с дефицитом α1-ингибитора протеаз, первичная эмфизема с дефицитом α2-макроглобулина, синдром Картагенера, альвеолярный протеиноз и целый ряд других.

У большинства больных наследственные заболевания ошибочно принимают за те или иные формы приобретенной лёгочной патологии, а иногда вообще не диагностируют.

### Первичная цилиарная дискинезия

Первичная цилиарная дискинезия — наследственная гетерогенная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования. Относится к группе цилиопатий. В основе патологии лежит наследственно обусловленный дефект структуры двигательных ресничек эпителия респираторной системы и идентичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. При одновременном диагностировании транспозиции органов, хронического синусита и бронхоэктазов говорят о синдроме Зиверта — Картагенера (половина всех случаев первичной цилиарной дискинезии).

### Распространённость

Встречается редко (1:20–30 тысяч обследованных), относится к орфанным заболеваниям. Первичная цилиарная дискинезия выявляется у более, чем 10 % пациентов с бронхоэктазами.

### Этиология и патогенез

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Возможны иные (аутосомно-доминантный, Х-сцепленный) варианты наследования патологии.

Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежат микроструктурные изменения ресничек, сочетающиеся с недостаточностью синтеза в них АТФ, ведущие к тяжёлым нарушениям очистительной функции всего респираторного тракта, включая верхние дыхательные пути, а также полость среднего уха, слуховую трубу и придаточные пазухи носа. Заболевание, как правило, имеет системный характер и может сопровождаться неподвижностью спермий у мужчин.

Облигатными признаками патологии являются отсутствие или недоразвитие динеиновых ручек, которые обеспечивают переход химической энергии АТФ в механическую, за счёт которой и обеспечивается движение микроресничек, отсутствие радиальных спиц, нексиновых связок, нарушение числа дуплетов и синглетов. Данные структурные аномалии обусловливают нарушение биения микроресничек, проявляющееся в замедлении, хаотичности их движений, что непосредственно приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, застою слизи. Указанные изменения предрасполагают к присоединению инфекции и формированию респираторных заболеваний (частые ОРВИ, рецидивирующих бронхитов, пневмонии, бронхоэктазий).

Таким образом, мерцательный эпителий, находящийся в респираторном тракте, среднем и внутреннем ухе, эпендиме желудочков, маточных трубах, теряет основную функцию — эвакуаторную.

## Клиническая картина

Клинические проявления первичной цилиарной дискинезии, как правило, начинаются в раннем детстве. Больные жалуются на кашель с гнойной мокротой, подверженность частым респираторным вирусным заболеваниям. Встречаются случаи длительного бессимптомного течения.

В большинстве случаев наблюдается классическая триада Зиверта — Картагенера (синдром Картагенера): обратное расположение внутренних органов (situs viscerum inversus), бронхоэктазы и пансинусит. Полная триада Зиверта — Картагенера или составляющие её компоненты могут встречаться у нескольких членов семьи.

Физикальные изменения ярко выражены. Как правило, с двух сторон у детей прослушивается множество сухих и разнокалиберных влажных хрипов, которые могут исчезать после откашливания. Перкуторный звук над патологически измененными участками лёгких укорочен. Сердечный толчок и верхушечный тон определяются в пятом межрёберном промежутке справа от грудины. При перкуссии выявляется смещение кардиальной тупости вправо. Тоны сердца прослушиваются в правой половине грудной клетки. Печень пальпируется слева.

Многие дети с синдромом Картагенера отстают в физическом развитии. У наиболее тяжёлых больных отмечается утолщение ногтевых фаланг пальцев («барабанные палочки»),

В клинической картине заболевания большое значение имеет поражение носоглотки. Наиболее часто при синдроме Картагенера поражаются верхнечелюстные полости (гайморовы пазухи). У таких больных уже с первых дней жизни отмечаются гнойные выделения из носа, постоянные затруднения носового дыхания.

Одним из характерных проявлений этой патологии является хронический отит. Нередко встречается снижение и даже полная потеря слуха.

При синдроме Картагенера наблюдалось иногда поражение глаз — хронический блефароконъюнктивит.

Тяжесть состояния больных с синдромом Картагенера в значительной степени определяется выраженностью дыхательной недостаточности. У многих больных с этой патологией имеет место одышка в покое или при небольшой физической нагрузке.

У большинства пациентов мужского пола снижена подвижность сперматозоидов, что ведет к бесплодию. У женщин с первичной цилиарной дискинезией повышен риск эктопических (внематочных) беременностей.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При наличии клинических признаков первичной цилиарной дискинезии с целью уточнения диагноза применяются следующие специальные исследования:

- ***nNO*** — определение уровня назального оксида азота (уровень у большинства пациентов значительно снижен);
- ***HSVA*** или ***HSVMA*** (High-Speed Video Microscopy Analysis) — высокоскоростной видеомикроскопический (ВСВМ) анализ — оценка функциональной активности ресничек в щеточных биоптатах слизистой оболочки носа/бронхов (частота биения в сочетании с паттерном биения ресничек).

Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используют обычные методы лабораторной и инструментальной диагностики, применяющиеся в пульмонологической клинике, включая рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа.

В бронхах клинически, рентгенологически и эндоскопически обнаруживается картина тяжёло протекающих бронхоэктазов при обратном расположении лёгких и сердца (расположение брюшных органов нередко бывает нормальным).

***При рентгенографии*** костей черепа выявляются недоразвитость придаточных пазух носа и картина хронического их воспаления.

Патология собственно мерцательного эпителия может быть установлена путем ***бронхоскопической биопсии*** слизистой бронхиального дерева с последующей электронной микроскопией препарата, выявляющей недоразвитие и аномальную микроструктуру ресничек.

При функциональном исследовании выявляются признаки вентиляционных нарушений обструктивного и рестриктивного характера. В тяжёлых случаях отмечается гипоксемия. ***Радиологическое исследование*** регионарной вентиляции выявляет двусторонние функциональные нарушения с преимущественной локализацией в зоне расположения бронхоэктазов. В этих областях определяется уменьшение объёма вентилируемых альвеол, жизненной ёмкости, увеличен остаточный объём, нарушено время накопления и вымывания радиоизотопа.

Функциональные нарушения дыхания при синдроме Картагенера неспецифичны и аналогичны наблюдаемым у больных хронической пневмонией с двусторонними бронхоэктазами.

Методом современной диагностики является проведение генотипирования. В настоящее время выявлено уже более 40 генов, ассоциированных с первичной цилиарной дискинезией.

## Диагноз, дифференциальная диагностика

В настоящее время нет единого метода, золотого стандарта диагностики ПЦД.

При установлении диагноза учитываются:

- характерная клиническая картина;
- результаты скрининга — исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с ПЦД он снижен);

- анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии;
- электронная микроскопия (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха).

Для подтверждения диагноза рекомендовано сочетание исследования паттерна и частоты биения ресничек с электронной микроскопией у пациентов с поражением верхних и нижних дыхательных путей в состоянии ремиссии не менее 4–6 недель.

Диагноз синдрома Картагенера основывается на типичной клинической симптоматике.

Характер лёгочных изменений определяется по результатам рентгено-бронхологического обследования.

При дифференциальном диагнозе необходимо учитывать бронхолёгочную патологию, сопровождающуюся декстрапозицией. Такая ситуация отмечается при агенезии, аплазии или гипоплазии правого лёгкого, когда сердце смещается в правую половину грудной клетки. Декстрапозиция возможна и при левосторонней лобарной эмфиземе.

Дифференциальный диагноз первичной цилиарной дискинезии требует также исключения широкого спектра патологий: врождённых пороков развития бронхолёгочной системы, муковисцидоза, иммунодефицитных состояний, бронхоэктатической болезни, пороков развития сердца и сосудов, других наследственных заболеваний и синдромов (синдром Вильямса — Кэмпбелла и др.), бронхиальной астмы.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Первичная цилиарная дискинезия: Синдром Картагенера. Полное обратное расположение внутренних органов. Хронический бронхит. Пневмосклероз 4 и 5 сегментов левого лёгкого. Двусторонний гнойный эндобронхит. Двусторонний хронический синусит.*
2. *Назальный полипоз. Двусторонний хронический экссудативный средний отит. Гипертрофия аденоидов 2–3 степени. Двусторонняя кондуктивная тугоухость 1 степени.*

## Течение

Течение и прогноз заболевания зависят от характера и распространённости бронхолёгочных изменений. У больных хроническим бронхитом без бронхоэктазов при систематическом лечении с возрастом, как правило, наступает стабилизация воспалительного процесса.

У больных с распространёнными бронхоэктазами сохраняются активные воспалительные изменения в лёгких и носоглотке, однако прогрессирования клинических проявлений заболевания, нарастания тяжести дыхательной недостаточности, развития осложнений не отмечено.

## Прогноз. Исходы

Прогноз зависит от объёма и характера поражения лёгких и, как правило, при правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий относительно благоприятный.

Последствия болезни разнообразны. Хроническое воспаление среднего уха приводит к тугоухости или глухоте. Риносинуситы, полипозные разрастания в носу и его придаточных пазухах вызывают резкое снижение обоняния. Бронхоэктазы являются очагом хронической инфекции и провоцируют развитие грозных осложнений. Нередко случаются эпизоды кровохарканья. Нередко развивается системный амилоидоз, формируется лёгочно-сердечная и почечная недостаточность.

Для взрослых пациентов мужского пола характерна сниженная фертильность вследствие недостаточности (отсутствия) подвижности сперматозоидов. Женщины могут обладать нормальной фертильностью, однако в некоторых случаях способность к деторождению снижена, при этом вероятность развития внематочной беременности более высока, по сравнению со средними значениями в популяции.

## Лечение

Терапия при первичной цилиарной дискинезии не носит специфического характера и направлена на ликвидацию воспалительных изменений и улучшение дренажной функции слизистой оболочки респираторного тракта. Применяется антибиотикотерапия, муколитическая терапия, кинезитерапия (ЛФК, массаж, дренаж с использованием специального оборудования), повторные санации трахеобронхиального дерева, в том числе с использованием лечебной фибробронхоскопии.

Хирургическое лечение показано только в редких случаях. При хорошо локализованных мешотчатых бронхоэктазах показано оперативное лечение в виде удаления поражённых долей и сегментов, а затем диспансерное наблюдение с целью вторичной профилактики.

При соблюдении строгих показаний к операциям и постоянном наблюдении за оперированными результаты хирургических вмешательств считаются удовлетворительными.

Больным с синдромом неподвижных ресничек (триада Зиверта — Картагенера) необходимо систематическое диспансерное наблюдение.

## Профилактика

Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с синдромом неподвижных ресничек при планировании последующих беременностей с целью минимизации риска рождения больного ребенка.

Для улучшения общего состояния пациента следует соблюдать меры профилактики обострений, а лечебные мероприятия должны проводиться комплексно и в полном объёме, включать регулярные курсы реабилитации.

Вакцинация у пациентов с синдромом неподвижных ресничек проводится в соответствии с Национальным календарем прививок. Рекомендуется активная иммунизация против пневмококка и гемофильной инфекции, а также ежегодная вакцинация от гриппа.

## 2.3.1. Болезнь Рандю — Ослера — Вебера

### Определение

**Болезнь Рандю — Ослера — Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия, геморрагический телеангиэктатический синдром, геморрагический ангиоматоз) — это редкое наследственное заболевание, характеризующееся трансформацией мелких сосудов в множественные телеангиэктазии, располагающиеся на коже, слизистых и серозных оболочках, артериовенозные шунты во внутренних органах и аневризмы, что проявляется кровоточивостью.**

### Распространённость

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия относится к редким заболеваниям с частотой встречаемости от 1:5000 до 1:10000–100 000 человек. Частота заболевания не зависит от пола.

### Этиология. Патогенез. Классификация

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение ангиогенеза. Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Общепринятой классификации наследственной геморрагической телеангиэктазии в настоящее время не разработано. Описано пять генетических форм заболевания, обусловленных мутациями разных генов. Все эти мутации связаны с TGFβ-сигнальным путем (трансформирующий фактор роста бета) и выявляются у 90 % больных с клинически подтверждённым диагнозом согласно диагностическим критериям Curasao.

Наиболее часто встречаются два варианта мутаций. Первый вариант (53 % больных) связан с мутацией гена эндоглина (мембранный белок, расположенный на клеточной поверхности, играет ключевую роль в ангиогенезе), у этих больных чаще наблюдаются лёгочные артериовенозные мальформации. Второй вариант вызван мутацией гена активин-рецептороподобной киназы 1-го типа. Эту мутацию обнаруживают у 47 % больных, у которых чаще наблюдаются поражения печени.

Мутация этих генов приводит к нарушению структуры мышечного и эластического слоя сосудов, а также периваскулярной соединительной ткани. Возможны дефекты межклеточных соединений и дегенерация эндотелиальных клеток. Наличие участков с отсутствием мышечного слоя приводит к дилатации капилляров и посткапиллярных венул.

Нарушение ангиогенеза проявляется образованием аневризм, наличием телеангиэктазий и артериовенозных шунтов.

Кровоточивость связана с чрезвычайно лёгкой ранимостью сосудистой стенки в месте ангиоэктазии, а также повышением фибринолитической активности крови.

Процесс образования патологических сосудистых структур возможен на протяжении всей жизни больного.

### Морфология

Для генерализованной формы болезни характерно расположение телеангиэктазий на слизистых и серозных оболочках, коже, во внутренних органах (лёгких, печени, селезенке, почках), в костях (чаще в позвонках). При гистологическом исследовании обнаруживают неправильной формы синусообразные расширения сосудов, истончённые стенки которых образованы эндотелиальными клетками и рыхлой соединительной тканью.

### Клиническая картина

Заболевание проявляется множественными телеангиэктазиями на коже и видимых слизистых оболочках, склонностью к носовым, желудочным, кишечным и почечным кровотечениям.

Характерны частые, профузные, не связанные с внешними причинами носовые кровотечения, которые наблюдаются у 80 % больных. Реже отмечаются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, лёгких, почек, мочевыводящих путей, кровоизлияния в мозг, оболочки мозга, сетчатку.

Телеангиэктазии могут быть обнаружены у больных любого возраста, но наиболее отчётливо проявляются в возрасте 40–50 лет. Они имеют вид небольших (1–3 мм) плоских непульсирующих пурпурно-фиолетового цвета образований, бледнеющих при надавливании, часто кровоточащих при незначительном механическом воздействии.

Телеангиэктазии могут локализоваться на слизистой оболочке носа, губ, дёсен, языка, щёк, на коже волосистой части головы, лица (особенно патогномоничны телеангиэктазии на крыльях носа и ушных мочках), конечностей, туловища, а также на конъюнктиве и под ногтями.

Характерна гипохромная, микроцитарная, железодефицитная анемия, а после обильных кровопотерь — гиперплазия эритроидных элементов костного мозга, ретикулоцитоз, тромбоцитоз.

Тесты, отражающие состояние коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, не изменены.

Болезнь часто сочетается с сосудистыми аномалиями (аневризмы и ангиомы в лёгких), приводящими к образованию лёгочных артериовенозных анастомозов, которые рентгенологически обнаруживаются у 15 % больных и членов их семей.

Клиническая картина при этом своеобразна — наблюдается сочетание симптомов кровопотери (анемии) и гипоксемии (цианоза) в связи со смешением артериальной и венозной крови.

При преобладании явлений гипоксемии у больных нередко развивается вторичный эритроцитоз.

При поражении лёгких наблюдается кровохарканье и лёгочные кровотечения. В результате гипоксемии, связанной с шунтированием крови, отмечаются цианоз, одышка, изменение концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек, то есть проявления, характерные для пороков сердца синего типа.

Физикальная картина поражения лёгких нехарактерна. Рентгенологические изменения также могут не наблюдаться. Лишь при формировании крупных артериовенозных аневризм выявляются ограниченные затенения с расширением приводящих и отводящих сосудов. В последнем случае характер поражения может быть уточнён с помощью ангиопульмонографии, при которой в области тени обнаруживается патологический сброс крови.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

***Лабораторные методы*** выявляют только анемию разной степени тяжести.

***Коагулологические тесты*** после острой кровопотери обнаруживают реактивную гиперкоагуляцию. В редких случаях при множественных телеангиэктазиях развивается типичная коагулопатия потребления с тромбоцитопенией.

Уменьшение уровня ангиопоэтина-2 и растворимого эндоглина в крови свидетельствует в пользу данной патологии.

***Эндоскопические исследования*** (ларингоскопия, бронхоскопия, ЭГДС) выявляют сосудистые нарушения в гортани и трахее, желудочно-кишечном тракте.

Важная роль в диагностике артериовенозных свищей принадлежит ***ангиопульмонографии***. Контрастное исследование сосудов лёгких позволяет достоверно определить локализацию, число, размеры и распространённость патологического образования.

Используется также селективная и суперселективная ***ангиография*** ветвей лёгочной артерии. Кроме этого, используется магнитно-резонансная ангиография и мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография.

Рекомендуется консультация генетика. Применение генетических методов диагностики показано у детей с отсутствием клинических проявлений заболевания при наличии у родителей наследственной геморрагической телеангиэктазии.

### Диагностические критерии

Согласно критериям Curasao, диагноз наследственной геморрагической телеангиэктазии является: определённым при наличии трёх из следующих критериев, возможным или подозреваемым при наличии двух, маловероятным при наличии менее двух:

- Спонтанные, повторяющиеся носовые кровотечения.
- Телеангиоэктазии — множественные паутинистые пятна вен на характерных участках: губах, внутри рта, на пальцах и на носу.
- Внутренние телеангиоэктазии и пороки развития: телеангиоэктазии желудочно-кишечного тракта (с кровотечением или без него) и артериовенозные мальформации (лёгкие, печень, головной и спинной мозг).
- Семейный анамнез: родственник первой степени с наследственной геморрагической телеангиэктазией.

### Диагноз

Диагностика не представляет трудностей при видимых телеангиэктазиях. Диагноз устанавливают по данным анамнеза, осмотра, иногда по результатам эндоскопического исследования (бронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, цистоскопия), а также рентгенологическими методами.

*Пример формулировки диагноза*

*Болезнь Рандю — Ослера — Вебера. Вторичный хронический деформирующий бронхит, непрерывно рецидивирующее течение, ДН II. Артериовенозные аневризмы лёгких. Лёгочное сердце. Лёгочная гипертензия, СН I.*

### Дифференциальный диагноз

Врождённая телеангиэктазия может наблюдаться при таких заболеваниях, как синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия), энцефалотригеминальный ангиоматоз. Во всех случаях необходимо исключить симптоматическую телеангиэктазию при беременности, системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит), патологии печени, эндокринных нарушениях, хронической венозной недостаточности.

Дифференциальный диагноз также проводят с рядом наследственных, мягко протекающих коагулопатий, для которых характерны изменения коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, например, с болезнью Виллебранда.

Артериовенозные мальформации в лёгких дифференцируют с новообразованиями, туберкулёмой, кистами, саркоидозом.

### Течение

Течение наследственной геморрагической телеангиэктазии относительно благоприятное, но встречаются формы с тяжёлым течением, неконтролируемыми кровотечениями.

Телеангиэктазии начинают образовываться обычно на 6–10-м году жизни и локализуются сначала на слизистых оболочках носа и полости рта, на коже лица и волосистой части головы. С возрастом количество и размеры телеангиэктазий увеличиваются, и они могут возникать на любом участке кожи, а также на слизистых оболочках гортани, бронхов, пищеварительного канала, мочевых путей, женских половых органов. Поражаются и паренхиматозные органы: лёгкие, печень, селезенка, почки. Первым проявлением кровоточивости бывают обычно упорные носовые кровотечения. Позже к ним присоединяются бронхолёгочные, желудочные, кишечные кровотечения, макрогематурия. Повторные кровопотери вызывают развитие постгеморрагической анемии. Острая кровопотеря может привести к летальному исходу.

### Прогноз. Исходы

При условии прохождения регулярного профилактического лечения заболевание имеет относительно благоприятный прогноз. При этом прогноз зависит от степени тяжести, уровня поражения сосудов и выраженности симптомов. Чем раньше удалось обнаружить признаки наследственной геморрагической телеангиэктазии, тем выше шансы на их устранение.

Наиболее тяжёлыми осложнениями заболевания, приводящими к смертельному исходу, являются: большая кровопотеря с анемической комой, слепота, параличи, развитие лёгочной гипертензии, цирроз, тромбоэмболия лёгочной артерии.

### Лечение

В лечении наследственной геморрагической телеангиэктазии руководствуются двумя основными принципами: контроль местных и общих симптомов (кровотечений различной локализации и их последствий) и предотвращение осложнений, связанных с наличием АВМ в различных органах.

С открытием генетической основы разрабатывается лекарственная терапия, направленная на ангиогенез. Применяется бевацизумаб, который ингибирует биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

При наличии крупных артериовенозных аневризм лёгочных сосудов возможна операция (удаление соответствующей доли лёгкого) или эндоваскулярное вмешательство с эмболизацией патологического сосудистого сообщения.

### Профилактика

- Консультация генетика при планировании беременности в семьях, знающих об отягощенной наследственности в отношении наследственной геморрагической телеангиэктазии.
- Устранение провоцирующих факторов, таких как частые риниты, травмы слизистой (даже самые незначительные).

Не рекомендуется назначать лекарственные препараты, нарушающие функциональные свойства тромбоцитов (нестероидные противовоспалительные средства и др.), а также антикоагулянты, фибринолитики, способные ухудшить течение геморрагического диатеза.

## 2.4. Поражение лёгких при муковисцидозе

### Определение

**Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (cystic fibrosis) — одна из наиболее часто встречающихся наследственных полиорганных болезней, отличающаяся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. МВ — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжёлое течение и прогноз.**

### Распространённость

МВ распространён среди населения всей Земли, но чаще среди европеоидов: в среднем с частотой 1 на 2500 новорождённых. Результаты популяционных исследований, регистров и скрининга новорождённых показали, что средняя распространённость МВ составляет 0,737 на 10 тыс. населения в 27 странах ЕС, что аналогично значению 0,797 в США. Только в Ирландии показатель выше — 2,98. С 2006 года в России в рамках Национального проекта «Здоровье» осуществляется обязательный скрининг новорождённых на МВ. В РФ частота МВ составляет, по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», 1:9000 новорождённых, в различных регионах РФ — от 1:8000 до 1:12000 новорождённых.

### Этиология

Ген МВТР (CFTR) расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 тыс. пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию одноимённого белка. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом.

Белок МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желёз внешней секреции (потовых, слюнных, желёз в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью.

Со времени открытия в 1989 году гена МВТР описано более 2000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности (генетических вариантов), из которых, по данным веб-сайта CFTR2 (https://cftr2.org/) на 31 июля 2000 году, представлено 360 патогенных генетических вариантов гена МВТР, ответственных за развитие симптомов МВ. Они препятствуют синтезу белка МВТР, его транспорту к апикальной мембране клетки, или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка МВТР мутации гена CFTR подразделяют на 7 классов: блок синтеза белка; нарушение процессинга белка; нарушение регуляции белка; снижение проводимости ионов хлора; уменьшение количества нормального белка; изменение свойств других ионных каналов; отсутствие мРНК.

Один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка. В РФ наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (51,5 %), CFTRdele2,3 (6,11 %), E92K (3,46 %), 1677delT>A(2.25 %), 3849+10kbC>T (2,22 %), 2143delT (1,98 %), 2184insA (1,94 %), W1282X (1,72 %), L138ins (1,64 %), N1303K (1,52 %).

## Патогенез

При нарушении транспорта ионов хлора через апикальную мембрану клеток эпителия увеличивается реабсорбция ионов натрия железистыми клетками, нарушается электролитный состав секрета и выделяется секрет повышенной вязкости. В протоках потовых желез это приводит к увеличению концентрации хлора в поте, что получило применение в диагностике МВ — определении хлоридов потовой жидкости. Поражаются железы и органы внешней секреции: бронхиальные железы, пожелудочная железа, печень и т.д. Азооспермия у мужчин с МВ связана с врождённым отсутствием, атрофией или обструкцией семенного канатика. Снижение фертильности у женщин обусловлено повышением вязкости отделяемого цервикального канала матки, что затрудняет миграцию сперматозоидов.

Сгущение секрета поджелудочной железы формирует обструкцию её протоков ещё до рождения ребёнка. В результате панкреатические ферменты не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов вызывает аутолиз ткани поджелудочной железы, формирование кист и фиброза, отсюда другое название заболевания — кистофиброз. Вследствие этого нарушаются процессы переваривания и всасывания (прежде всего жиров и белков), развивается дефицит жирорастворимых витаминов (A, D, E и K). При отсутствии соответствующего лечения это приводит к хронической панкреатической недостаточности и задержке физического развития ребёнка.

Нарушения транспорта натрия, хлора и воды в тонкой кишке может приводить к закупорке дистальных отделов густым и вязким меконием — мекониальному илеусу. Также может возникать острая, подострая или хроническая обструкция дистальных отделов тонкой и проксимальных отделов толстой кишки каловыми массами, приводящая к развитию кишечной непроходимости.

Фиброз печени, развивающийся в той или иной степени в более 80 % случаев у больных МВ, в 5–10 % наблюдений прогрессирует до тяжёлого заболевания печени с билиарным циррозом и портальной гипертензией.

Железы слизистой дыхательных путей вырабатывают большое количество вязкого секрета, который скапливается в просвете бронхов и приводит к полной обтурации мелких бронхиол. В этих условиях в НДП проникает большое количество различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В условиях нарушения мукоцилиарного клиренса обструкция нарастает, что ведёт к интенсификации инфекционного процесса и формированию порочного круга «обструкция-инфекция-воспаление».

## Классификация

Классификация муковисцидоза рекомендуется Клиническими рекомендациями «Муковисцидоз — кистозный фиброз» МЗ РФ на основании классификации, принятой ВОЗ, Международной Ассоциацией Муковисцидоза и Европейской Ассоциацией Муковисцидоза.

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) применяются следующие коды:

E84 — кистозный фиброз:

E84.0 — кистозный фиброз с лёгочными проявлениями;

E84.8 — кистозный фиброз с другими проявлениями;

E84.9 — кистозный фиброз неуточнённый.

Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или лёгочно-кишечная форма) и классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно лёгочная форма заболевания) кодируются как E84.8.

## Клиническая картина муковисцидоза

Классический фенотип больного является результатом наличия 2 мутантных аллелей гена CFTR и характеризуется хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и придаточных пазух носа, стеатореей вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, а также повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости.

В подавляющем большинстве случаев (до 85 %) при классическом фенотипе МВ с панкреатической недостаточностью клинические проявления (признаки тяжёлой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы) появляются рано, в первые дни жизни. С внедрением скрининга на МВ с 2007 года число случаев поздней диагностики снизилось.

Исключение составляют пациенты с преимущественно лёгочной формой болезни, составляющие приблизительно 9–10 % от всех больных, где поражение лёгких диагностируется как бронхоэктазы.

Проявления со стороны дыхательной системы: обструкция соустий околоносовых пазух, застой слизи в пазухах, колонизация околоносовых пазух патологической микрофлорой (в т.ч. ***P. aeruginosa***), формирование полипов в околоносовых пазухах, бронхообструкция, колонизация дыхательных путей ***Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)*** и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы лёгких.

Системное проявление болезни: синдром псевдо-Барттера (синдром потери солей) — гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз.

Взросление пациентов связано с увеличением числа осложнений муковисцидоза.

## Диагностика муковисцидоза

Диагностика МВ у детей и взрослых практически не отличается, за исключением диагностики репродуктивной функции и некоторых инструментальных и функциональных методов, детализирующих представления о поражении органа.

Диагностика основывается на наличии характерной клинической картины и доказательстве нарушения функции хлорного канала. Потовый тест является золотым стандартом диагностики муковисцидоза, повторные повышения хлоридов пота убедительно говорят о наличии диагноза. Необходимо помнить, что есть состояния, для которых характерны как ложноотрицательные, так и ложноположительные показатели потовой пробы. Например, некоторые варианты гена MBTP сопровождаются в трети случаев отрицательными или сомнительными показателями потовой пробы. Это вносит дополнительные сложности в диагностику муковисцидоза. Поэтому проведение генетического исследования с целью обнаружения двух патогенных вариантов гена MBTP является обязательным.

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ и выявлением клинически значимых мутаций гена MBTP.

Хроническая панкреатическая недостаточность у пациентов с муковисцидозом определяется активностью панкреатической эластазы-1 в фекалиях: 100 до 200 мкг/г кала — умеренной степени экзокринная недостаточность, снижение менее 100 мкг/г кала — тяжёлая степень панкреатической недостаточности.

## Лабораторные и инструментальные диагностические критерии

1. Проведение скрининга новорождённых на муковисцидоз.
2. Потовая проба. В РФ используется две методики потового теста:
   - Классический прямой метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону — Куку (1959 г). Норма — до 30 ммоль/л, пограничные значения — 30–59 ммоль/л, положительный результат — выше 60 ммоль/л (навеска пота не менее 100 мг).
   - Определение проводимости пота с помощью потовых анализаторов, при количестве пота в образце 3–10 мкл. Положительный результат — выше 80 ммоль/л, нормальный — до 50 ммоль/л, пограничный — 50–80 ммоль/л.
3. Проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена MBTP. Стратегия этого исследования может включать несколько этапов, вплоть до полноэкзомного секвенирования.
4. Исследование функции поджелудочной железы — копрограмма.
5. Микробиологическая диагностика и определение чувствительности микроба к антибиотикам. Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения (лечения).
6. Компьютерная томография (КТ) лёгких и ППН пациентам с подозрением на муковисцидоз и пациентам с муковисцидозом для определения объёма поражения лёгочной ткани, разрабатываются методы МРТ-визуализации.
7. Определение функции внешнего дыхания: спирометрия, бодиплетизмография.

## Дифференциальная диагностика муковисцидоза

Дифференциальная диагностика муковисцидоза проводится с хроническим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, бронхоэктазами, эмфиземой лёгких, первичной цилиарной дискинезией, диссеминированными процессами и некоторыми врождёнными заболеваниями (синдром Вильямса — Кэмпбелла). Абсолютно надёжным критерием, не встречающимся ни при одном из перечисленных заболеваний, является положительный потовый тест и детекция гена муковисцидоза.

### *Примеры формулировки диагноза*

*Основной: Классический муковисцидоз, смешанная форма (с панкреатической недостаточностью), МКБ-10 — E84.8, генотип: W1310X/3849+10kbc> T, тяжёлое течение, обострение. Двусторонние распространённые бронхоэктазы. Вторичный хронический обструктивный гнойный бронхит, обострение, с высевом Achromobacter xylosoxidans, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus. Хроническая колонизация Ps. Aeruginosa с 2008 г. Осложнения: Дыхательная недостаточность II.*
*Сопутствующий: Пролапс митрального клапана. Хронический рефлюкс — эзофагит, вне обострения.*

## Течение. Прогноз. Исходы

МВ — тяжёлое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, существенно снижающее продолжительность и качество жизни больных. Ещё совсем недавно больные МВ умирали в детском и подростковом возрасте от пневмонии и истощения, обусловленного мальабсорбцией. В последние годы, благодаря достижениям в организации системы помощи больным МВ и созданию совершенно новых технологий терапии болезни, ситуация значительно изменилась. В РФ доля взрослых больных увеличилась от 24,95 % в 2011 году до 27,4 % в 2021 году (в ЕС доля взрослых — 53 %). Средний возраст смерти больных МВ в РФ — 23,7, +10,3 года в 2021 году. Расчётная продолжительность жизни пациентов с МВ на 2021 год — 37 лет, в США — до 55 лет. Значимым стимулом для дальнейшего поиска максимально эффективных схем лечения МВ стала патогенетическая таргетная терапия МВ, необходимым условием которой является верификация генотипа пациента.

## Лечение

В лечении муковисцидоза следует выделить несколько основных направлений:

- подавление инфекционного процесса в бронхах и лёгких;
- восстановление воздухопроводящей и очистительной функции бронхиального дерева;
- коррекция ферментативной недостаточности поджелудочной железы и диетотерапия;
- патогенетическая терапия.

Лечение должно быть строго индивидуальным, адекватным и постоянным.

В борьбе с инфекцией дыхательных путей основное внимание уделяется антибактериальным препаратам, направленным на причинно значимую микрофлору бронхиального секрета. Преимущество отдается ингаляционному введению: тобрамицин 300 мг 2 раза в день курсами по 28 дней с перерывом в 1 месяц постоянно, колистиметат натрия 1–2 млн. ЕД постоянно ингаляционно 2 раза в день самостоятельно или в перерывах между курсами тобрамицина. По необходимости — курсы в/в терапии: противосинегнойные β-лактамы, фторхинолоны и аминогликозиды. Длительность курса антибактериальной терапии составляет обычно 2–3 недели. Во время обострений используют комбинации из двух-трёх препаратов под контролем чувствительности микрофлоры.

Для очищения бронхов от вязкого секрета у больных муковисцидозом используют целый комплекс мероприятий. Муколитическая терапия:

- Дорназа-альфа — фермент, расщепляющий ДНК погибших микроорганизмов и нейтрофилов, которая является основным фактором вязкости мокроты: 2,5 мг в 2,5 мл через небулайзер 1 (по необходимости 2) раза в день, при пансинусите — дополнительные ингаляции через специальный небулайзер (ПАРИ-Синус) в ППН.
- Гипертонический раствор хлорида натрия (3 % или 7 %) с добавлением 0,1 % гиалуроновой кислоты, которая устраняет раздражающее действие основного препарата: 1 ампула 2 раза в день через небулайзер постоянно.

Особое место в комплексе мер для восстановления дренажной функции бронхов занимает респираторная кинезитерапия, которая подразумевает постуральный и аутогенный дренаж, мануальную перкуссию, упражнения с применением техники форсированного выдоха, работе с PEP-маской и флаттером, дающим возможность производить выдох с сопротивлением, что помогает отторжению секрета и открывает доступ воздуха в обтурированные ранее участки лёгких, увеличивая тем самым число функционирующих альвеол. Мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов необходимо проводить регулярно, ежедневно и постоянно. В комплекс лечебных упражнений входят занятия лечебной физкультурой и спортом, что помогает увеличить выносливость и сопротивляемость организма, улучшить координацию движений.

Заместительная терапия микросферическими препаратами панкреатина предполагает приём препарата во время каждого приёма пищи, чтобы обеспечить полную компенсацию мальабсорбции. Критерием достаточности служит нормализация стула, отсутствие метеоризма и болей в животе, увеличение массы тела. Рекомендуется высококалорийная пища, с содержанием белка не менее 2,5–3,0 г/кг и обеспечивающая 80–130 ккал/кг в сутки. Учитывая дефицит жирорастворимых витаминов, рекомендуется принимать их в дополнение к основному рациону.

В настоящее время приоритет отдается лечению больных муковисцидозом в амбулаторных условиях: оно создает возможность разобщения больных, что исключает перекрестную инфекцию. Обязательная госпитализация предполагается только при активации воспалительного процесса с нарастанием интоксикации и дыхательной недостаточности, острых осложнениях, а также для проведения сложных диагностических исследований.

Генная терапия — введение нормальной копии гена в клетки — остается пока в стадии клинических испытаний.

### *Патогенетическая терапия*

В настоящее время самым перспективным направлением лечения являются таргетные препараты — патогенетическая терапия, направленная на воздействие на сам белок МВТР. Найдены вещества:

- способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации (мутации I класса);
- корректоры — лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса);
- потенциаторы — мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III–IV классов).

В настоящее время используются препараты моно- (ивакафтор), ди- (люмакафтор/ивакафтор, тезакафтор/ивакафтор) и трикомпонентной (элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор) терапии. Данная терапия позволяет достичь прироста ОФВ1 до 14 %, прироста ИМТ, снижения частоты лёгочных обострений на 60 %, регресса муковисцидоз-зависимого сахарного диабета, поражения печени и нарушений в кишечнике.

### Профилактика

Вторичная профилактика по отношению к уже существующей болезни у пациента: ранняя диагностика МВ, организация современного лечения, профилактика внутрибольничного заражения пациента патогенной флорой.

Организация первичной профилактики МВ, т.е. невозможность зачатия больного МВ ребёнка: преконцепционный (до зачатия) скрининг — генетическое исследование на носительство распространённых наследственных болезней, которое проводят парам, планирующим рождение ребенка. Такое тестирование позволяет выявить у будущих родителей скрытое носительство генетических нарушений и определить риск передачи мутаций ребенку.

Когда оба супруга являются носителями патогенных мутаций, специалисты рекомендуют процедуру экстракорпорального оплодотворения с последующим преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов, что гарантирует рождение здорового потомства.

## 2.5. Острые респираторные заболевания

### Определение

**Острые респираторные заболевания (ОРЗ) — группа острых инфекционных заболеваний, возбудители которых (вирусы, хламидии, микоплазмы и др.) проникают в организм через верхние дыхательные пути, колонизируют и репродуцируются преимущественно в клетках слизистых оболочек респираторной системы, повреждают их, определяя тем самым возникновение общих инфекционных синдромов и синдромов поражения респираторного тракта.**

### Распространённость

ОРЗ занимают значительную долю в структуре заболеваемости человечества и занимают лидирующее место среди инфекционных заболеваний. В России число ежегодно болеющих ОРЗ и гриппом достигает более 30 млн. человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд. рублей, составляя около 80 % ущерба от всех инфекционных болезней и достигая до 90 % и выше в структуре инфекционной заболеваемости. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 простуд в течение года, ребенок болеет от 6 до 9 раз.

Следует отметить, что цифры официальной статистики не вполне отражают реальную картину заболеваемости ОРЗ. Часто за ОРЗ принимаются заболевания респираторного тракта аллергической и другой этиологии. Кроме того, значительное количество случаев заболеваний не регистрируются, поскольку пациенты не обращаются в лечебно-профилактические учреждения, перенося болезнь «на ногах».

Наибольшее эпидемиологическое значение среди ОРЗ имеет заболеваемость гриппом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

30 января 2020 года в связи со вспышкой эпидемии SARS-CoV-2 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила чрезвычайную ситуацию международного значения в области здравоохранения. 11 марта 2020 года эпидемия была признана пандемией. По состоянию на 01 марта 2023 года зарегистрировано свыше 680 млн. случаев заболевания по всему миру; подтверждено более 6,9 млн. летальных исходов заболевания, что делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории.

### Этиология

ОРЗ могут быть обусловлены большим числом различных этиологических агентов. К ним относятся вирусы (вирусы гриппа различных антигенных типов и вариантов, парагриппа 4 типов, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, риновирусы свыше 100 серотипов, энтеровирусы 60 серотипов, реовирусы 3 серотипов, аденовирусы 32 серотипов и аденоассоциированные вирусы, вирусы простого герпеса), бактерии (стрептококки, стафилококки, легионеллы и др.), хламидофилы — ***C. psittaci, C. pneumoniae***, микоплазмы — ***M. Pneumoniae***.

Возбудителями гриппа являются РНК-содержащие вирусы, которые входят в семейство ортомиксовирусов (Orthomyxoviridae). Семейство включает несколько родов, в том числе поражающие человека:

1. род Influenzavirus A — вирусы гриппа типа А,
2. род Influenzavirus B — вирусы гриппа типа В,
3. род Influenza C — представлен вирусом гриппа типа С.

Основные поверхностные белки вируса гриппа представлены гемагглютинином и нейраминидазой. В настоящее время на основе свойств гемагглютинина выделяют 18 подтипов вируса гриппа А (обозначаемые как H1, H2, …, H18). Белок нейраминидазы имеет 11 вариантов (N1, N2, …, N11).

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжёлые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. В период с 2002 по 2004 год коронавирус SARS-CoV из рода Betacoronavirus (резервуар — летучие мыши, промежуточный резервуар — циветты) впервые стал причиной развития эпидемии так называемой атипичной пневмонии (ТОРС) и подтверждённой причиной смерти 774 человек в 37 странах мира. С 2004 году новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано.

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с центром в городе Ухань (провинция Хубэй). ВОЗ 11 февраля 2020 года определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 — оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus.

## Патогенез

Воротами инфекции для большинства ОРЗ являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Возбудители ОРЗ колонизируют клетки тропных тканей, оказывают цитопатическое действие, что проявляется синдромами поражения респираторного тракта на различных его уровнях. Микроорганизмы и их метаболиты, а также продукты распада клеток и тканей проникают во внутренние среды организма с развитием явлений общей инфекционной интоксикации и общей реакции в ответ на инфекцию (лихорадки). В зависимости от тропности тех или иных возбудителей к различным органам и тканям могут развиваться другие проявления болезни (нереспираторные синдромы).

Возбудители ОРЗ прямо или опосредованно оказывают иммуносупрессирующее действие на иммунокомпетентные клетки, вызывая угнетение местной и общей защиты, что может привести к присоединению бактериальной суперинфекции и активации хронических очагов инфекции (осложнениям). Активация факторов неспецифической защиты и формирование специфического иммунитета приводит к элиминации возбудителя. Вслед за этим восстанавливаются нарушенные структуры и функции макроорганизма, происходит выздоровление. Иммунитет после перенесённого ОРЗ строго типоспецифический. Поэтому возможны повторные заболевания ОРЗ, но уже вызванные другими возбудителями или другими серотипами того же возбудителя.

Вирус гриппа избирательно поражает эпителиальные клетки респираторного тракта (преимущественно трахеи). Ведущее значение в патогенезе гриппа имеют эпителиотропные и токсические свойства вирусов гриппа, а также аллергизация макроорганизма антигенами возбудителя. В основе поражения различных органов и систем при тяжёлом гриппе ведущую роль играет тропность вирусов к эндотелию сосудов, в результате развиваются нарушения тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров и, как результат, циркуляторные расстройства.

Входные ворота возбудителя SARS-CoV-2 — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение вируса в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку.

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, при котором развивается патологическая активация врождённого и приобретённого (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов.

## Классификация

1. По течению:
   - типичное (манифестное);
   - атипичное (бессимптомное, стёртое).
2. По тяжести:
   - Лёгкая степень тяжести ОРЗ (до 30 % всех случаев) характеризуется невыраженными проявлениями синдрома общей инфекционной интоксикации в виде недомогания, незначительной слабости. Аппетит и сон сохранен, миалгии и артралгии отсутствуют, температура субфебрильная (до 38,0 °С) на протяжении всего заболевания, сопровождается познабливанием, воспаление носит катаральный характер и распространено на 1–2 отдела респираторного тракта (например, ринофарингит). Осложнения и неотложные состояния не развиваются.
   - Средняя степень тяжести ОРЗ (до 60 % всех случаев) характеризуется умеренно выраженными проявлениями синдрома общей инфекционной интоксикации в виде слабости и головокружения, головной болью, снижением аппетита и нарушением сна, ломотой в мышцах и суставах, тошнотой, может быть однократная или повторная рвота. Лихорадка фебрильная (38,0–38,9 °С) сопровождается ознобом, жаром и потливостью. Воспаление носит экссудативный (слизистый) характер и распространено на 3 и более отделов (например, ринофаринготрахеит, ринофаринготрахеобронхит и т.д.). Могут наблюдаться единичные осложнения (например, синусит, отит, мелкоочаговая пневмония), которые не приводят к развитию неотложных состояний.
   - Тяжёлая степень тяжести ОРЗ (до 10 % всех случаев) характеризуется выраженными проявлениями общей инфекционной интоксикации вплоть до инфекционно-токсической энцефалопатии, гиперпиретической лихорадкой (39,0–40,0 °С и больше), распространённым поражением дыхательных путей (например, ринофарин-

готрахеобронхит) некротического характера. Характерны множественные осложнения и развитие синдромов неотложных состояний.
- Крайне тяжёлое (фульминантное) течение ОРЗ характеризуется острейшим началом, инфекционно-токсической энцефалопатией, тотальным поражением органов дыхательной системы, быстрым развитием осложнений и критических состояний, приводящих к летальному исходу.

Степень тяжести течения заболевания определяют по простому большинству критериев, которые соответствует той или иной степени тяжести. При равенстве количества критериев, характерных для разных степеней тяжести, выставляют более тяжёлую степень тяжести течения.

***Классификация COVID-19 по степени тяжести:***

A. Лёгкое течение (температура тела < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле; отсутствие критериев среднетяжёлого и тяжёлого течения).

B. Среднетяжёлое течение (температура тела > 38 °С; частота дыхательных движений (ЧДД) > 22/мин, одышка при физических нагрузках; изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; $SpO_2$ < 95 %; С-рективный белок сыворотки крови > 10 мг/л).

C. Тяжёлое течение (ЧДД > 30/мин; $SpO_2 \leq 93$ %; PaO2 / $FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.; снижение уровня сознания, ажитация; нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час); изменения в лёгких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; qSOFA (шкала динамической оценка органной недостаточности) > 2 балла).

D. Крайне тяжёлое течение (стойкая фебрильная лихорадка; острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляции лёгких); септический шок; полиорганная недостаточность; изменения в лёгких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС).

3. По характеру течения:
   - неосложнённое;
   - осложнённое (специфические осложнения, осложнения, вызванные вторичной микрофлорой, обострение хронических заболеваний).
4. По длительности течения:
   - острое (5–10 дней);
   - подострое (11–30 дней);
   - затяжное (более 30 дней).

## Клиническая картина

Проявления ОРЗ, вызванных различными возбудителями, бывают настолько схожими, что клинически поставить этиологический диагноз (т.е. определить нозологическую форму) чрезвычайно трудно, особенно в спорадических случаях. Однако для всех ОРЗ характерны следующие синдромы:
- синдром общей инфекционной интоксикации;
- синдром лихорадки;
- синдромы поражения респираторного тракта на различных его уровнях («респираторные синдромы») — ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит;
- нереспираторные синдромы — конъюнктивит, тонзиллит, экзантема, энантема, лимфаденопатия, увеличение печени и (или) селезенки, энтерит, геморрагический синдром;
- синдромы осложнений;
- синдромы критических состояний, развивающиеся при тяжёлой степени тяжести и (или) при осложнениях ОРЗ.

Пневмония в зависимости от той или иной нозологической формы может выступать как осложнение или как один из синдромов ОРЗ (вирусные, орнитозные, микоплазменные пневмонии).

Инкубационный период при острых респираторных вирусных инфекциях, вызванных наиболее распространёнными инфекционными агентами, составляет от 1 до 14 суток. Заболевание, как правило, начинается остро с появления синдрома интоксикации (повышения температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр, общей слабости, головной боли, боли в мышцах и суставах), а также катарального (катарально-респираторного) синдрома — развитие кашля, насморка, в некоторых случаях конъюнктивита. Возможно развитие лимфопролиферативного синдрома, который проявляется лимфаденопатией, реже развивается гепатомегалия (аденовирусная инфекция).

Осложнения при ОРЗ подразделяются на специфические и вторичные, вызванные активизацией вторичной микрофлоры.

***Специфические осложнения:***
- Менингизм — повышение давления ликвора без выраженных изменений его состава. Характеризуется появлением общемозговой симптоматики (сильная головная боль, тошнота, рвота), общей гиперестезии и характерных менингеальных синдромов.
- Острая дыхательная недостаточность. Чаще развивается при парагриппе (при формировании ложного крупа). Клинически проявляется в виде тяжёлой одышки, цианоза, тахикардии, беспокойства больного.

- Отёк и набухание головного мозга (редко). Проявления: сильная головная боль, тошнота, рвота, возможно психомоторное возбуждение, брадикардия, повышение артериального давления, судороги, расстройство дыхания, нарастающие менингеальная и очаговая симптоматика, расстройство сознания от оглушения до развития комы.
- Инфекционно-токсический шок (ИТШ). Клинические проявления: на ранних стадиях — лихорадка, затем снижение температуры тела, бледность кожи, появление мраморной окраски кожи, цианотичных пятен, быстрое снижение артериального давления, тахикардия, одышка, возможны тошнота и рвота, геморрагический синдром (как проявление синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания), резкое снижение диуреза (мочевыделения), прогрессирующее расстройство сознания.
- ОРДС взрослых. Характеризуется стремительным нарастанием признаков острой дыхательной недостаточности на высоте клинических проявлений инфекции. Клинические симптомы: быстро нарастающая одышка свыше 30 дыхательных движений в минуту с присоединением шумного дыхания, диффузный цианоз, тахикардия, беспокойство больного, быстро сменяющееся апатией, возможна потеря сознания, падение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. Кашель со скудной кровянистой мокротой (в мокроте — мононуклеарный цитоз). При аускультации в начальном периоде — сухие свистящие хрипы над всей поверхностью лёгких, далее крепитация, влажные мелкопузырчатые хрипы, гипоксемия. В ряде случаев развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (геморрагический отёк лёгких).
- Острая сердечно-сосудистая недостаточность (редко). Может протекать по типу преимущественно острой сердечной либо острой сосудистой недостаточности. Острая сердечная недостаточность развивается чаще у больных гипертонической болезнью и заболеваниями сердца. Она протекает по типу левожелудочковой недостаточности и проявляется отёком лёгких. Острая сосудистая недостаточность является следствием падения сосудистого тонуса, а сосудистый коллапс — проявлением ИТШ.

Среди осложнений, вызванных активацией вторичной бактериальной микрофлоры, выделяют острый синусит, острый отит, острый бронхит, пневмонию. Также ОРЗ являются самой частой причиной обострения хронической обструктивной болезни лёгких и бронхиальной астмы.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

В плане лабораторной и инструментальной диагностики гриппа и других ОРЗ обязательными являются общий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, при возможности — этиологическая диагностика. По показаниям: биохимическое исследование крови, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки и околоносовых пазух, люмбальная пункция и исследование спиномозговой жидкости, консультации врачей-специалистов.

При вирусных инфекциях в клиническом анализе крови характерны лейкопения или нормоцитоз, увеличение процентного соотношения различных форм лейкоцитов в пользу лимфоцитов и моноцитов. Однако возможно наличие изменений, схожих с бактериальными инфекциями (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ).

При неосложнённом течении ОРЗ в общем анализе мочи патологических изменений нет; при выраженной лихорадке и интоксикационном синдроме возможно увеличение плотности мочи, невыраженные лейкоцитурия, протеинурия, цилиндрурия, носящие транзиторный характер, которые исчезают при нормализации температуры тела и купировании проявлений общей инфекционной интоксикации.

***Специфическая лабораторная диагностика***

Пациентам с симптомами ОРЗ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования методом ПЦР на возбудителя COVID-19 для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших, а также выполнение молекулярно-генетического исследования методом ПЦР на вирусы гриппа типа А и В и других возбудителей ОРЗ (ОРВИ-скрин) на амбулаторном этапе по клинико-эпидемиологическим показаниям (эпидемический очаг, тяжёлое течение, пожилой возраст, угроза развития ОРДС), в стационаре — всем заболевшим.

***Инструментальные диагностические исследования***

Пациентам с ОРВИ рекомендовано выполнение ***пульсоксиметрии*** с измерением $SpO_2$ для ранней диагностики респираторных нарушений с целью выявления пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценке её эффективности. Выполнение ***рентгенографии*** органов грудной клетки показано больным с явлениями бронхита (для исключения очаговой пневмонии) и при наличии физикальных признаков поражения лёгочной ткани (верификация пневмонии). В случае подозрения на синусит рекомендуется рентгенография придаточных пазух для своевременной консультации отоларинголога и оказания специализированной помощи.

***Электрокардиография***, при необходимости — эхокардиография, показана больным при подозрении на поражение сердца, а также больным с хроническими заболеваниями сердца и тяжёлым течением ОРЗ (особенно лицам пожилого и старческого возраста).

## Диагноз

При формулировке окончательного диагноза указывают нозологическую форму (при лабораторном или клинико-эпидемиологическом подтверждении), клиническую форму, клинический вариант, при необходимости — степень тяжести течения заболевания, осложнения и неотложные состояния (при наличии последних). При лабораторном подтверждении диагноза после нозологической формы в скобках указывают метод, которым был подтверждён диагноз, и значение показателя.

*Пример формулировки диагноза*

*Грипп (ПЦР на грипп A(H1N1)+(пол)), типичная форма, ринофаринготрахеит, тяжёлой степени. Внебольничная бактериальная (S. aureus) пневмония с локализацией поражения в нижней доле правого лёгкого в 8–9 сегментах, тяжёлого течения, без дыхательной недостаточности. (дата)*

## Дифференциальный диагноз

Необходимо дифференцировать острые респираторные вирусные инфекции, вызываемые риновирусами, аденовирусами, РС-вирусом, метапневмовирусами человека, вирусом парагриппа с гриппом и коронавирусной инфекцией COVID-19. Длительность инкубационного периода COVID-19 может колебаться от 2 до 14 дней, однако в среднем составляет 5–7 дней, тогда как длительность инкубационного периода гриппа и ОРВИ, как правило, не превышает 3 дней. При гриппе заболевание начинается резко, при COVID-19 и ОРЗ, как правило, постепенно. Как при COVID-19, так и при гриппе может отмечаться высокая лихорадка, кашель, слабость. При течении ОРЗ другой этиологии высокая лихорадка, слабость встречаются реже. В случае гриппа и других ОРЗ одышка и затруднённое дыхание отмечаются значительно реже, чем при COVID-19. При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клинические симптомы и их динамику. Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-COV-2 и возбудителей респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы.

## Течение. Прогноз. Исходы

В большинстве случаев течение ОРЗ благоприятное. Важно своевременное выявление и терапия осложнений.

## Лечение

Принципы лечения больных с ОРВИ предусматривают решение следующих задач:

- предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, обусловленного заболеванием, достижение полного и стойкого выздоровления;
- профилактика развития возможных осложнений заболевания.

### *1. Этиотропная (противовирусная терапия)*

Пациентам с симптомами ОРЗ рекомендовано назначение противовирусных препаратов для прекращения репликации вирусов.

При лечении лёгких и среднетяжёлых неосложнённых форм гриппа в амбулаторных условиях рекомендуется использование селективного ингибитора нейраминидазы вирусов гриппа А и В — осельтамивира. В случаях резистентности вируса A(H1N1) к осельтамивиру, при отсутствии препарата, беременным и пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью назначают занамивир.

Госпитализированным пациентам с подозрением на грипп рекомендуется начать эмпирическое лечение гриппа до получения результатов лабораторного обследования на вирус гриппа.

При лечении COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения в амбулаторных условиях с этиотропной целью возможно использование фавипиравира или молнупиравира или умифеновира или нирматрелвир+ритонавир в сочетании с интерфероном-альфа. В случае госпитализации пациента, помимо вышеперечисленных препаратов, возможно использование ремдесивира, иммуноглобулина человека против COVID-19, вирус-нейтрализующих моноклональных антител, синтетической малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты (двуцепочечная миРНК).

В случае невозможности этиологической диагностики или исключения гриппа и COVID-19 целесообразность назначения противовирусных препаратов определяется врачом индивидуально для каждого пациента. Рекомендовано использование препаратов с прямым противовирусным действием: умифеновир, энисамия йодид, риамиловир. Возможно назначение индукторов интерферона (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, кагоцел, тилорон, меглюмина акридонацетат), их применение целесообразно в первые сутки заболевания. Интерферон альфа 2b и интерферон гамма, вводимые интраназально, обладают опосредованным противовирусным действием на вирусы ОРЗ.

Антибактериальная терапия при ОРЗ лёгкой и средней степени тяжести с неосложнённым течением противопоказана. Показаниями для назначения антибиотиков являются: бактериальные ОРЗ, респираторный микоплазмоз, пневмохламидиоз; ОРЗ в сочетании с микоплазменной, хламидийной и бактериальной инфекциями; бактериальные осложнения ОРЗ; активация хронической бактериальной инфекции на фоне течения ОРЗ.

Признаками развившегося осложнения являются: отсутствие положительной динамики от терапии заболевания, лихорадка более 5 дней без тенденции к снижению, вторая волна лихорадки, длительно сохраняющиеся или нарастающие симптомы интоксикации, присоединение потливости, изменение характера кашля, возвращение респираторных симптомов, присоединение новых симптомов, характерных для риносинусита, бронхита, пневмонии и других заболеваний.

### *2. Патогенетическая и симптоматическая терапия*

Базисная терапия включает в себя постельный режим, диету и обильное питьё. В рацион включают легкоусвояемые продуты, богатые витаминами (нежирные сорта мяса, рыбы, молочные продукты, фрукты, овощи, соки, компоты). Запрещается алкоголь в любых видах.

Всем пациентам с симптомами ОРВИ рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии для купирования синдрома интоксикации.

Нестероидные противовоспалительные препараты назначают пациентам с гипертермией выше 38,5 °С, мышечными и суставными болями, с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью.

Пациентам с выраженным затруднением носового дыхания в комплексной терапии ринита, риносинусита для облегчения заложенности носа и восстановления проходимости слуховой трубы рекомендуется местное применение сосудосуживающих средств продолжительностью не более 5 дней.

Возможно применение местных средств в виде полосканий, инсуфляций, ингаляций, таблеток и пастилок для рассасывания целью уменьшения местного воспаления, выраженности болевого синдрома, профилактики вторичного инфицирования повреждённой слизистой ротоглотки.

Пациентам с продуктивным кашлем для разжижения и улучшения отхождения мокроты назначают муколитические средства.

Пациентам с сухим непродуктивным надсадным кашлем, значительно ухудшающим качество жизни пациента, при лечении ОРЗ рекомендуется назначение противокашлевых средств.

***Особенности патогенетической терапии у пациентов с COVID-19***

Не рекомендуется использовать глюкокортикостероиды (ГКС) для перорального и внутривенного введения при лечении лёгких форм COVID-19.

Для терапии в амбулаторных условиях пациентам с лёгким течением COVID-19 в качестве дополнительной терапии возможно назначение ингаляционного будесонида до момента выздоровления, но не более 14 суток. Применение будесонида позволяет снизить частоту обращения за неотложной медицинской помощью, риск госпитализации и уменьшить время до выздоровления.

На амбулаторном этапе при среднетяжёлом течении заболевания возможно назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба или тофацитиниба или упадацитиниба). В течение первых 7 дней болезни и (или) при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 и (или) антигены SARS-CoV-2 терапия ингибиторами янус-киназ проводится в сочетании с этиотропными препаратами (фавипиравиром и интерфероном-альфа), а также с пероральным приёмом антикоагулянтов.

Патогенетическое лечение среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19 дополнительно включает применение антикоагулянтов, в т.ч. прямых пероральных антикоагулянтов, блокаторов янус-киназ, генно-инженерных биологических препаратов и (или) ГКС. ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом, они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и риском развития ОРДС и сепсиса при COVID-19.

### Профилактика

С целью профилактики ОРЗ может быть использован ряд мер:

- недопущение переохлаждений;
- недопущение тесного контакта с больными ОРЗ, отказ от использования общих столовых принадлежностей с ними;
- ношение маски в общественных местах;
- промывание носоглотки и ротоглотки водой после посещения общественных мест;
- химиопрофилактика;
- вакцинация.

Из всего спектра возбудителей ОРЗ только в отношении гриппа и COVID-19 разработаны вакцины. Основная цель вакцинопрофилактики состоит в снижении рисков инфицирования, развития осложнений и смертности как у привитых, так и контактных лиц. Кроме того, вакцинация ограничивает риск формирования нового варианта возбудителя.

## 2.6. Острый бронхит

### Определение

**Острый бронхит — это остро или подостро возникшее воспаление нижних отделов дыхательных путей преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный), продолжающийся не более двух недель, в сочетании с характерными признаками инфекции нижних отделов респираторного тракта (хрипы, дискомфорт в грудной клетке, одышка) без возможности их альтернативного объяснения в рамках острого или хронического процесса (пневмония, хронический бронхит / хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма).**

**Таблица 2.6-1**

**Инфекционные агенты и неинфекционные триггеры развития ОБ**

| | |
|---|---|
| Вирусы | Вирусы гриппа, аденовирус, коронавирусы, коксакивирус, энтеровирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус. |
| Бактерии | *Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Branhamella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Moraxella catarrhalis.* |
| Неинфекционные причины | Аэрополлютанты, вулканическое загрязнение воздуха, аммиак, табак, металлические микроэлементы и др. |

## Распространённость

Заболеваемость острым бронхитом (ОБ) достигает 3–4 % ежегодно. ОБ — одна из наиболее частых причин обращения в амбулаторной практике. Заболеваемость ОБ зависит от времени года (пик приходится на осенне-зимний период) и эпидемиологической ситуации (подъём заболеваемости гриппом). Истинные масштабы распространённости ОБ у взрослых оценить сложно, так как часто больные не обращаются к врачу.

## Этиология

В подавляющем числе случаев этиологическими агентами ОБ у взрослых являются респираторные вирусы, приведённые в табл. 2.6–1.

В среднем у 30 % пациентов с ОБ диагностируется сочетанная инфекция, обусловленная более чем одним возбудителем, что в конечном итоге и объясняет нередкое сочетание признаков воспаления бронхов при ОБ с признаками поражения верхних отделов респираторного тракта. Наиболее часто сочетанная этиология ОБ отмечается при гриппе и риновирусной инфекции, при которых дополнительным этиологическим фактором могут выступать другие респираторные вирусы (парагрипп, аденовирус и др.). Бактериальная этиология острых бронхитов наблюдается не более чем у 10–15 % пациентов. Сочетанная вирусно-бактериальная инфекция встречается редко.

## Факторы риска

В развитии ОБ играют роль переохлаждение, наличие очагов хронической инфекции в ротоглотке, пожилой или детский возраст, различные иммунодефицитные состояния, курение, рефлюкс-эзофагит, алкоголизм, проживание в загрязнённой окружающей среде, контакт с ингаляционными химическими агентами (пары аммиака, серы и пр.).

## Патогенез

Инфекционные или токсические агенты вызывают отёк слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, гибель и слущивание эпителия, повышение продукции слизи, нарушение мукоцилиарного клиренса. Обнажение ирритантных рецепторов сопровождается повышением чувствительности бронхов к воздействию холодного или горячего воздуха, дыма и других факторов, появлением кашля. Воспалительный процесс обычно носит нисходящий характер, поражая отделы от носоглотки до бронхов, отёк слизистой оболочки которых ведёт к нарушению их проходимости.

## Морфология

Вирусы вызывают очаговую или диффузную дегенерацию цилиндрического эпителия в первые дни болезни. Присоединение бактерий влечёт инфильтрацию нейтрофилами, лимфоцитами и повреждение подслизистого слоя.

## Классификация

В зависимости от этиологического фактора выделяют:

- острый бронхит инфекционного происхождения (вирусный, бактериальный, вызванный вирусно-бактериальной ассоциацией);
- острый бронхит, обусловленный воздействием химических или физических факторов.

В формулировке диагноза принят этиологический подход в классификации острого бронхита (например: острый бронхит, вызванный ***Mycoplasma pneumoniae***; острый бронхит, вызванный стрептококком; острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа и др.), однако этиология верифицируется редко (формулировка — острый бронхит неуточнённый).

По патогенезу различают первичные и вторичные бронхиты на фоне предшествующих заболеваний в верхних дыхательных путях — синуситов, тонзиллитов.

## Клиническая картина

Клиническая картина острого бронхита характеризуется, как правило, острым началом, ассоциированным с острым респираторным заболеванием, наличием симптомов, обусловленных поражением верхних и нижних дыхательных путей, симптомами интоксикации различной степени выраженности и зависит от возбудителя.

Симптомы ОБ, обусловленные поражением дыхательных путей:

- Основной симптом — кашель, как правило, сначала сухой, а затем — продуктивный с отделением небольшого количества слизистой, а иногда и гнойной мокроты (при присоединении бактериальной инфекции). В ряде случаев кашель приобретает надсадный мучительный характер, боль за грудиной может указать на поражение трахеи.
- Дискомфорт в грудной клетке.
- При аускультации выслушивается дыхание с удлинённым выдохом, диффузные сухие свистящие и жужжащие хрипы.
- В тяжёлых случаях пациента беспокоит одышка.

Нередко наблюдаются симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта (заложенность носа, ринорея, нарушение носового дыхания, гиперемия тканей ротоглотки). При инфекции, вызванной вирусом парагриппа, нередко наблюдается осиплость голоса. Для аденовирусной инфекции характерно развитие конъюнктивита.

Симптомы интоксикации: повышение температуры тела (как правило, до 38 °С, но иногда и выше), познабливание, головная боль, общая слабость, мышечные боли и пр. Наиболее частые симптомы и изменения данных физикального обследования при остром бронхите приведены в табл. 2.6–2 и табл. 2.6–3 соответственно.

Диагноз ОБ формируется синдромально на основании наличия характерных клинических симптомов острого поражения бронхов, данных лабораторных и инструментальных исследований при условии исключения хронической патологии бронхолёгочной системы и острого инфекционного процесса с поражением лёгочной ткани. Клинически острый бронхит характеризуется остро возникшим кашлем, продолжающимся менее 14 дней, в сочетании по крайней мере с одним из таких симптомов, как отделение мокроты, одышка, свистящие хрипы в лёгких или дискомфорт в груди. Для ОБ не существует патогномоничных симптомов, поэтому чаще всего предварительный диагноз ставится на основании клинической картины и анамнеза заболевания, поэтому ОБ — диагноз исключения. Сбор анамнеза, оценка симптомов и данных физикального обследования позволяют исключить серьёзные, жизнеугрожающие заболевания (внебольничная пневмония).

При формулировке диагноза ОБ учитывают особенности клинического течения заболевания (степень тяжести, период болезни). При наличии осложнений и сопутствующих заболеваний запись делается отдельной строкой для каждого из пунктов. Этиологический диагноз считают установленным при наличии характерных клинических симптомов ОБ и лабораторного подтверждения любым регламентированным нормативно-методическими документами методом этиологии ОБ. При обосновании диагноза следует указать эпидемиологические, клинические, лабораторные, инструментальные данные и результаты специальных методов исследования, на основании которых подтверждён этиологический диагноз. Учитывая клинические проявления (продуктивный кашель нередко с выделением гнойной мокроты, интоксикация, дискомфорт в грудной клетке), дифференциальная диагностика должна проводиться, прежде всего, в отношении внебольничной пневмонии (ВП). Так, остро возникший кашель, у пациента с субфебрильной температурой тела (температура тела менее 38 ºС), с симптомами инфекции верхних дыхательных путей (боль в горле, насморк), при отсутствии тахикардии (пульс менее 100 уд. в мин), тахипноэ и локальной физикальной симптоматики является характерной клинической картиной, присущей ОБ вирусной этиологии. Напротив, при наличии у пациента фебрильной лихорадки (более 38 °С), ознобов, гнойного характера откашливаемой мокроты, сопровождающейся болью, в груди, усиливающейся на вдохе/кашле, тахипноэ, а также наличие локальной симптоматики (укорочения перкуторного звука, бронхиального дыхания, феномена крепитации, влажных хрипов и др.) следует склониться в пользу диагноза ВП. Однако большинство пациентов демонстрирует усреднённую клиническую картину. Кроме всего прочего, кашель с отделением гнойной мокроты не является адекватным свидетельством бактериальной инфекции. Так, частота выделения гнойной мокроты при ОБ составляет порядка 48 %, а при пневмонии — 65 %. В этих условиях важно полноценно осмотреть больного, проанализировать аускультативную картину и доступность рентгенологических методов исследования. Целесообразно выполнять рентгенологическое обследование у больных пациентов пожилого и старческого возраста в случае сохранения у них лихорадки более трёх суток.

При новой коронавирусной инфекции, в отличие от других респираторных вирусов, как правило, не наблюдается поражение эпителия трахеобронхиального дерева (отсутствует продуктивный кашель), однако клинические проявления, такие как температура, надсадный сухой кашель, общая слабость могут быть обусловлены вирусом SARS-CoV-2. Для уточнения диагноза целесообразно выполнение иммунохроматографического экспресс-теста и вирусологическое исследование (ПЦР-тест).

Дифференциальная диагностика в случае затяжного течения заболевания, протекающего с явлениями бронхообструкции и (или) длительным кашлем должна проводиться с обострением хронического бронхита / ХОБЛ, обострением бронхиальной астмы (БА). Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику с обострением хронического бронхита ввиду того, что наличие ряда критериев (гнойная мокрота) при обострении ХБ требует решения вопроса о назначении антибиотиков, тогда как при ОБ наличие гнойной мокроты не свидетельствует в пользу бактериальной инфекции. Под хроническим бронхитом в настоящее время понимают хроническое воспалительное заболевание бронхов, характеризующееся морфологической перестройкой их слизистой оболочки, и проявляющееся кашлем с выделением мокроты в течение трёх месяцев и более в году на протяжении двух последовательных лет.

## Лабораторная диагностика

Больным ОБ рекомендуется развёрнутый клинический анализ крови с определением уровня лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. Данные клинического анализа крови не являются специфичными, однако при ОБ вирусной этиологии в клиническом анализе крови как правило не отмечается лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига

**Таблица 2.6-2**

**Симптомы острого бронхита**

| Симптомы | Частота встречаемости, % |
|---|---|
| Кашель | 92 |
| Выделение мокроты | 62 |
| Ринорея | 50 |
| Боль в горле | 50 |
| Слабость | 48 |
| Головная боль | 46 |
| Затекание слизи из носа в дыхательные пути | 42 |
| Одышка | 42 |
| Озноб | 38 |
| Свистящее дыхание | 35 |
| Гнойные выделения из носа | 33 |
| Мышечные боли | 32 |
| Лихорадка | 30 |
| Повышенная потливость | 29 |
| Боль в придаточных пазухах носа | 28 |
| Боль в грудной клетке | 17 |
| Затруднение дыхания | 14 |

**Таблица 2.6-3**

**Данные объективного обследования, характерные для острого бронхита**

| Симптомы | Частота встречаемости, % |
|---|---|
| 1. Гиперемия глотки | 45 |
| 2. Увеличение шейных лимфатических узлов | 19 |
| 3. Дистанционные хрипы | 18 |
| 4. Сухие свистящие хрипы при аускультации | 17 |
| 5. Болезненность придаточных пазух при пальпации | 16 |
| 6. Гнойные выделения из носа | 15 |
| 7. Заложенность ушей | 15 |
| 8. Увеличение миндалин | 11 |
| 9. Температура тела более 37,8 °С | 9 |
| 10. Экспираторная одышка | 9 |
| 11. Ослабление дыхательных шумов | 7 |

в сторону юных форм. Напротив, лейкоцитоз > 10–12×10⁹/л с повышением уровня нейтрофилов и (или) палочкоядерный сдвиг > 10 %, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение > 20, указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции, что требует дальнейшего обследования пациента с целью исключения пневмонии. Госпитализированным больным с ОБ рекомендуется биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин). Биохимический анализ крови не даёт специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний, а также имеют определённое прогностическое значение при выборе медикаментозной терапии и (или) режима их дозирования. Исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови рекомендуется при дифференциальной диагностике с пневмонией и для определения показаний к антибактериальной терапии. Определение СРБ при ОБ направлено на исключение бактериальной инфекции. Так, при пороговом значении С-реактивного белка менее 20 мг/л в подавляющем числе случаев ОБ можно предположить вирусную этиологию заболевания и отказаться от применения антибиотиков. Напротив, уровень СРБ более 50 мг/л подтверждает подозрение в пользу бактериальной инфекции (концентрация СРБ более 100 мг/л свидетельствует в пользу пневмонии), в связи с чем рекомендовано обследование, направленнное на исключение бактериального процесса (клинический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки). В случае промежуточных значений (уровень СРБ от 20 до 50 мг/л), рекомендованы динамическое наблюдение и обследование, направленное на исключение бактериального процесса. Микробиологическая диагностика при ОБ включает культуральное исследование мокроты, экспресс-тесты по выявлению гриппа, ПЦР-диагностику для выявления респираторных вирусов, иммуносерологические исследования на основании клинической картины заболевания. При ОБ микробиологические исследования рутинно не проводятся. При неосложнённом ОБ микробиологические исследования, направленные на верификацию этиологического диагноза, не оказывают существенного влияния на тактику лечения. Цитологическое исследование мокроты может выявить слизь, большое количество слущенного эпителия, макрофаги, единичные эритроциты, при присоединении бактериальной инфекции мокрота становится слизисто-гнойной, содержит умеренное количество нейтрофилов (до 50 %). Исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки и др.) на грипп методом ПЦР во время эпидемии гриппа в регионе или наличии соответствующих клинических и (или) эпидемиологических данных играет важную роль при выборе режима эмпирической терапии. Основным методом идентификации вирусов гриппа в настоящее время является ПЦР и её модификации. Существуют экспресс-тесты для выявления антигенов гриппа А и Б в респираторных образцах, основанные на иммуноферментном анализе (ИФА) или иммунохроматографическом методе. Их основным преимуществом является возможность выполнения «у постели больного» и скорость получения результата. Однако они характеризуются вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем могут использоваться только в качестве скрининговых тестов с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования более точными методами, в частности — ПЦР. При ОБ не рекомендуется рутинное использование методов идентификации ***M. pneumoniae, C. pneumoniae*** и других респираторных вирусов (кроме вирусов гриппа). Их необходимость должна определяться клиническими показаниями для конкретного пациента («семейный» анамнез, затяжное течение заболевания, бронхообструктивный синдром и пр.). Основной метод диагностики ***M. pneumoniae*** — ПЦР, для выявления ***C. pneumoniae*** используются молекулярные и серологические методы исследования. Предпочтительно исследовать клинический материал из нижних дыхательных путей (мокрота), при невозможности получения — мазок из носоглотки и задней стенки глотки. Современные методы обнаружения респираторных вирусов основаны на выявлении РНК/ДНК возбудителей с помощью ПЦР и антигенов методами иммунохроматографии, ИФА, иммунофлюоресценции. В настоящее время доступны мультиплексные ПЦР тест-системы, предусматривающие одновременное выявление РНК/ДНК нескольких респираторных вирусов, в частности, РС-вируса, метапневмовируса и бокавируса человека, вирусов парагриппа, аденовирусов, коронавирусов, риновирусов.

## Инструментальная диагностика

Инструментальная диагностика при ОБ включает лучевые методы исследования (рентгенография органов грудной полости), пульсоксиметрию, электрокардиографическое исследование (ЭКГ).

Показаниями для проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки амбулаторным больным с жалобами на остро возникший кашель с целью исключения диагноза пневмонии является выявление в ходе осмотра пациента увеличения частоты сердечных сокращений более 100 в минуту, одышки с ЧДД более 24 в минуту, или температуры тела > 38 °С, либо выслушивание при аускультации влажных хрипов на стороне поражения. У пациента с ОБ каких-либо изменений при рентгенографии органов грудной клетки не наблюдается. Всем пациентам с ОБ рекомендуется пульсоксиметрия с измерением $SpO_2$ для выявления дыхательной недостаточности (ДН). Острый бронхит, как правило, не сопровождается ДН. Диагностические исследования с целью исключения постназального затёка, бронхиальной астмы, эзофаго-гастрального рефлюкса следует проводить в тех случаях, когда по результатам проведённого врачебного осмотра выявляются особенности клинической картины заболевания, либо при наличии у пациента кашля, продолжительностью более 4 недель.

**Течение** ОБ инфекционной этиологии в основном лёгкое. Постепенно в течение 2–3 недель кашель исчезает, температура нормализуется. Иногда заболевание принимает затяжной характер, продолжаясь более трёх недель. Прогноз при ОБ, как правило, благоприятный.

## Лечение

Лечение больных ОБ чаще всего проводится в домашних условиях и включает следующие мероприятия:

- изоляция пациента;
- соблюдение масочного режима;
- домашний режим в течение острого периода болезни;
- индивидуальные и одноразовые средства по уходу;
- гигиеническая обработка слизистых полости рта и носа;
- борьба с вирусной интоксикацией (обильное тёплое питьё с использованием антипиретических и способствующих потоотделению средств, таких как мёд и малина).

***Медикаментозная терапия***

Применение антимикробных препаратов при ОБ не рекомендовано. Применение антибактериальных препаратов при неосложнённом ОБ не оказывает влияния на улучшение состояния пациентов, но связано с высокой частотой нежелательных явлений, которые сопутствуют антибиотикотерапии. Другой проблемой является рост устойчивости актуальных респираторных патогенов к антибактериальным препаратам. Единственной ситуацией, при которой оправдано стартовое назначение антибиотиков пациенту с острым кашлем, является вероятная инфекция, вызванная ***Bordetella pertussis***. В таком случае рекомендуется назначать макролиды — кларитромицин. Показания к антибактериальной терапии при установленном диагнозе ОБ: кашель с гнойной мокротой (грязно-жёлто-зелёной) в сочетании с выраженной интоксикацией (снижение аппетита, недомогание, слабость при отсутствии другой диагностической альтернативы), в анализе периферической крови число лейкоцитов ≥ $12{,}0\times10^9$/л и (или) нейтрофилов ≥ $5{,}5\times10^9$/л, палочкоядерных ≥ 10 % и (или) СРБ > 50 мг/л.

Рутинное применение бронхолитиков при ОБ не рекомендовано. Рассмотреть необходимость их применения целесообразно у пациентов с длительным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности.

Применение ингаляционных кортикостероидов у пациентов с ОБ не рекомендовано.

Рекомендовано назначение осельтамивира у пациентов с симптомами гриппа, имеющих факторы риска (пожилой возраст, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и др.). Целесообразность назначения осельтамивира и других противовирусных препаратов при гриппе определяется врачом индивидуально для каждого пациента. В случае COVID-19 тактика ведения больного определяется в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями.

Мукоактивные препараты применяются при наличии продуктивного кашля (амброксол, бромгексин, N-ацетилцистеин, ингаляции 3 % или 7 % гипертоническим раствором с гиалуроновой кислотой, эрдостеин, комбинированные препараты, содержащие амброксол или бромгексин/сальбутамол/гвайфенезин, комбинированные растительные средства, содержащие плющ, тимьян, первоцвет, гвайфеназин).

Пациентам пожилого возраста с нарушениями кашлевого рефлекса целесообразно применение различных методов удаления бронхиального секрета. Постуральный массаж, инструментальные методы (в условиях дневного стационара) — виброакустическая терапия (ВАТ). ВАТ сочетает в себе акустическое и вибрационное воздействие волнами высокой интенсивности, усиленных резонансным эффектом как источник механических вибраций. Данный метод оказывает существенное положительное влияние на дренажную функцию дыхательных путей.

При ОБ, протекающем с продуктивным кашлем, назначение противокашлевых средств не рекомендовано, так как их назначение может сопровождаться нарушением мукоцилиарного клиренса. В отдельных случаях, при сухом мучительном кашле, значительно нарушающем качество жизни (болевой синдром, нарушение сна), рекомендовано рассмотреть назначение противокашлевого средства с симптоматической целью (леводропропизин, бутамират).

Рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов пациентам с гипертермией выше 38 °С, мышечными и суставными болями, с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью. Назначение их длительным курсом нецелесообразно. Кроме того, с практической точки зрения следует помнить о том, что назначение НПВС может дезориентировать врача в оценке эффективности проводимой терапии. Рекомендованы к применению: парацетамол 325 мг до 3 раз в сутки (максимальная суточная доза — 1500 мг); ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза — 1200 мг); комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол/ибупрофен, парацетамол и ибупрофен. Не рекомендуется назначение салициловой кислоты и её производных у пациентов младше 18 лет, назначение селективных НПВС вследствие возможных побочных явлений.

# 2.7. Пневмония

## Определение

**Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов лёгких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации, выявляемой при физикальном и (или) инструментальном исследовании, а также выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией.**

## Распространённость

Пневмония является одним из наиболее широко распространённых заболеваний. Согласно расчётным данным, заболеваемость внебольничной пневмонией в России составляет 14–15 ‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек. В США ежегодно диагностируется более 5 млн. случаев внебольничной пневмонии, из которых более 1,2 млн. человек нуждаются в госпитализации, причем более 60 тыс. больных умирают непосредственно от пневмонии.

Летальность при внебольничной пневмонии оказывается наименьшей у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний (1–3 %). Напротив, у пациентов старше 60 лет при наличии серьёзной сопутствующей патологии различных органов и систем этот показатель достигает 15–30 %.

## Классификация

Классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмонии и позволяющая обосновать этиотропную терапию, построена по этиологическому принципу. В связи с этим выделяют следующие основные виды пневмоний:

1. бактериальные;
2. вирусные;
3. микоплазменные;
4. хламидийные;
5. легионеллезные;
6. грибковые;
7. паразитарные;
8. смешанные;
9. пневмонии без уточнения возбудителя.

К сожалению, на практике осуществление своевременной этиологической диагностики пневмоний затруднено из-за недостаточной информативности и значительной продолжительности традиционных микробиологических исследований. Поэтому с учётом условий, в которых развилось заболевание, особенностей инфицирования лёгочной ткани, а также состояния иммунологической реактивности организма больного, предложена классификация пневмоний.

1. внебольничная (первичная, домашняя), приобретённая;
2. госпитальная (вторичная, внутрибольничная, нозокомиальная);
3. аспирационная пневмония;
4. пневмония у лиц с тяжёлыми дефектами иммунитета (врождённый иммунодефицит, ВИЧ–инфекция, ятрогенная иммуносупрессия).

По распространённости и локализации пневмонии делят на:

1. лобулярные;
2. субсегментарные;
3. сегментарные;
4. долевые;
5. односторонние;
6. двусторонние.

По степени тяжести на:

1. лёгкую;
2. тяжёлую.

По характеру течения на:

1. острую;
2. затяжную.

Выделяют также наиболее частые осложнения пневмоний:

- инфекционно-токсический шок;
- экссудативный плеврит;
- дистресс-синдром;

**Таблица 2.7-1**

**Классификация с указанием условий возникновения пневмоний**

| Внебольничная | Нозокомиальная |
|---|---|
| 1. Типичная (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета):<br>• бактериальная;<br>• вирусная;<br>• грибковая;<br>• микобактериальная;<br>• паразитарная.<br>2. У пациентов с выраженным нарушением иммунитета:<br>• синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД);<br>• прочие заболевания и патологические состояния.<br>3. Аспирационная пневмония / абсцесс лёгкого.<br>4. Связанная с оказанием медицинской помощи.<br>5. Пневмония у жителей домов престарелых.<br>6. Прочие категории пациентов:<br>• антибактериальная терапия в предшествующие 3 месяцев;<br>• госпитализация (по любому поводу) в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней;<br>• пребывание в других учреждениях длительного ухода;<br>• хронический гемодиализ в течение ≥ 30 суток;<br>• обработка раневой поверхности в домашних условиях;<br>• иммунодефицитные состояния / заболевания. | 1. Собственно нозокомиальная.<br>2. Вентиляторо-ассоциированная.<br>3. Нозокомиальная пневмония у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:<br>• у реципиентов донорских органов;<br>• у пациентов, получающих цитостатическую терапию. |

- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- инфекционная деструкция;
- инфекционно-аллергический миокардит;
- бронхоспастический синдром.

В 2006 году предложена классификация с более подробным указанием условий возникновения пневмоний (табл. 2.7–1).

Согласно отечественным рекомендациям от 2021 года, пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи, относится к группе внебольничных пневмоний.

В практике врача чаще всего встречается внебольничная пневмония, под которой следует понимать острое заболевание, возникающее во внебольничных условиях, т.е. вне стационара, или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 часа от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода отделения длительного медицинского наблюдения ≥ 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно, гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в лёгких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

## Этиология

Различные инфекционные агенты могут вызывать пневмонию. Этиология первичных пневмоний непосредственно связана с нормальной микрофлорой «нестерильных» отделов верхних дыхательных путей (полости рта, носа, рото- и носоглотки). Из множества видов микроорганизмов, колонизующих верхние дыхательные пути, лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при проникновении в респираторные отделы лёгких вызвать воспалительную реакцию даже при минимальных нарушениях защитных механизмов. Типичными возбудителями бактериальных пневмоний являются:

- ***Streptococcus pneumoniae*** (пневмококк) — грамположительные кокки, самые частые возбудители пневмонии во всех возрастных группах.
- ***Haemophilus influenzae*** (гемофильная палочка) — грамотрицательные палочки, вызывающие пневмонию у 5–18 % взрослых, чаще у курильщиков и больных хроническим обструктивным бронхитом.
- ***Moraxella (Branhamella) catarrhalis*** — грамотрицательные коккобактерий, относительно редко вызывающие пневмонию у пациентов с сопутствующим хроническим бронхитом (1–2 % больных).
- ***Mycoplasma pneumoniae*** — микроорганизм, лишенный внешней мембраны, — вызывает пневмонию у 20–30 % лиц моложе 35 лет и 1–9 % больных в старших возрастных группах. Для этого микроорганизма характерна мембранотропность, а также возможна внутриклеточная локализация.

- ***Chlamidophila pneumoniae*** — микроорганизм, являющийся исключительно внутриклеточным паразитом, близким по строению к грамотрицательным бактериям. Вызывает пневмонию в 2–8 % случаев, как правило, нетяжёлого течения.

Некоторые микроорганизмы в норме редко встречаются в составе микрофлоры верхних дыхательных путей. Они обнаруживаются и могут служить причиной развития пневмонии у лиц старших возрастных групп с сопутствующими тяжёлыми хроническими заболеваниями других органов и систем. К таким микроорганизмам относятся:

- ***Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*** — возбудители первичной пневмонии у больных сахарным диабетом, почечной, печеночной недостаточностью и др. (менее 5 % случаев).
- ***Staphylococcus aureus*** — относительно редко (менее 5 % случаев) вызывает пневмонию у пожилых лиц, наркоманов, находящихся на хроническом гемодиализе, переносящих грипп.

К возбудителям первичных пневмоний обычно относят микроорганизмы рода Legionella — грамотрицательные палочки, являющиеся облигатными патогенами. ***Legionella spp.*** (прежде всего, ***Legionella pneumoniae***) — относительно редкий возбудитель пневмонии (2–10 % случаев), однако легионеллезная пневмония занимает второе место после пневмококковой по частоте смертельных исходов заболевания.

Респираторные вирусные инфекции, такие как эпидемический грипп (A/H1N1), новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2) COVID-19, являются основными факторами риска развития пневмонии у детей и взрослых, нередко тяжёлого течения. У части больных может иметь место вирусно-бактериальная пневмония.

При вторичных (госпитальных) пневмониях велика роль грамотрицательных микроорганизмов и условно-патогенной флоры. Это прежде всего ***Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Proteus vulgaris***, которые встречаются от 3 % до 30 % случаев. Весьма существенное значение имеют в последние годы синегнойная палочка (***Pseudomonas aeruginosa***) и ***Legionella pneumoniae*** — 17 % — 33 % случаев.

Для этиологии аспирационной пневмонии характерно участие неклостридиальных анаэробов (***Bacteroides spp., Micoplasma spp., Candida spp.***), нередко в сочетании с аэробной грамотрицательной микрофлорой (***Haemophilus influenzae, Enterobacteriоceae***).

В развитии пневмонии у лиц с тяжёлыми иммунологическими нарушениями участвуют цитомегаловирусная инфекция, Pneumocystis carinii, патогенные грибы, микобактерии туберкулёза наряду с прочими микроорганизмами, встречающимися при других пневмониях.

## Патогенез

Можно выделить четыре основных пути проникновения в лёгкие возбудителей пневмонии:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелёгочного очага инфекции;
- непосредственное распространение инфекции из соседних поражённых тканей (например, абсцесс печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Аспирация содержимого ротоглотки — основной путь инфицирования респираторных отделов лёгких и, следовательно, основной патогенетический механизм развития пневмонии. Необходимо отметить, что микроаспирация секрета ротоглотки является физиологическим феноменом, который наблюдается у 70 %, здоровых индивидов во время сна. Однако в нормальных условиях кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию (удаление) инфицированного секрета из нижних дыхательных путей. В случае же повреждения механизмов «самоочищения» трахеобронхиального дерева, например, при респираторной вирусной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития пневмонии. После проникновения бактерий в нижние дыхательные пути происходит их адгезия на поверхности эпителиальных клеток, проникновение в цитоплазму и размножение. Факторами адгезии служат фибронектин и сиаловые кислоты, содержащиеся в эпителиальных клетках щек.

Первой линией защиты нижних дыхательных путей против бактериальной флоры являются альвеолярные макрофаги, привлекающие в очаг воспаления полиморфно-ядерные лейкоциты и моноциты крови путем хемотаксиса при участии комплемента и Fc-рецепторов. Затем происходит активация комплементарного каскада после повреждения эпителиальных и эндотелиальных клеток, что приводит к усилению миграции в очаг воспаления полиморфно-ядерных лейкоцитов и эритроцитов. Факторы комплемента (C5a и C3b) способствуют транссудации иммуноглобулинов, альбумина и других сывороточных факторов. Все это сопровождается повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, энзимов, прокоагулянтов, усилением экссудации жидкой части плазмы в альвеолы и заканчивается формированием очага воспаления.

Ингаляция аэрозоля, содержащего микроорганизмы, — менее часто наблюдающийся путь развития пневмонии.

Гематогенный путь проникновения инфекции наблюдается при сепсисе, септическом эндокардите, некоторых инфекционных заболеваниях.

## Морфология

Для разных видов возбудителей характерны свои особенности макро- и микроскопической картины пневмонии.

При пневмококковой пневмонии, как правило, развиваются лобарные плевропневмонии, в классическом варианте — с наличием стадий прилива, красного и серого опеченения (крупозная пневмония). В начальной стадии развиваются гиперемия

и серозная экссудация, причем в экссудате находятся пневмококки. Затем следует стадия миграции эритроцитов с развитием красного опеченения, вслед за которой наблюдается миграция лейкоцитов (серое опеченение), фагоцитоз пневмококков и выпадение фибрина. В дальнейшем, после гибели микробов, происходит рассасывание экссудата. Однако на практике в лёгких обнаруживают сочетание морфологических признаков всех стадий. При пневмококковых пнемониях редко развиваются гангрены и абсцессы, но часты очаги пневмосклероза (карнификации). Микроскопически в первые две стадии преобладают эритроциты и фибрин в альвеолах, в последующем появляются полиморфно-ядерные лейкоциты, а затем макрофаги.

Гемолитический стрептококк приводит к развитию вторичных послевирусных пневмоний, часто сочетающихся с сепсисом или являющихся его проявлением. Пневмония носит, как правило, фокальный (лобулярный) характер, реже процесс распространяется на целую долю. Микроскопически определяются гиалиновые мембраны в альвеолах в ранней стадии процесса, в инфильтрате преобладают полиморфно-ядерные лейкоциты, часто лизированные бактериальными энзимами, что придает экссудату альвеол пылевидный характер. Нередко образуются некрозы центральной части воспалительного инфильтрата с последующим абсцедированием и развитием эмпиемы плевры.

Золотистый стафилококк вызывает первичную и вторичную пневмонию, часто связанную с эпидемией гриппа А и В, развивающуюся у больных: после нейрохирургических операций, находящихся в коматозном состоянии, страдающих муковисцидозом. Гистологически в инфильтрате преобладают полиморфно-ядерные лейкоциты, при окраске по Грамму в нём выявляется множество бактерий. Эмпиема плевры встречается у взрослых в 20 % случаев, у детей — в 75 %.

Пневмонии, вызванные грамположительными бактериями (аэробами), носят в основном вторичный характер и развиваются у больных с ослабленным иммунитетом (при альвеолярном протеинозе, лимфосаркоме), редко бывают первичными при попадании с аэрозолем почв. Типичным для этого вида пневмоний является наличие очагов некроза, абсцессов диаметром 1–10 мкм. По периферии абсцессов наблюдаются скопления эпителиоидных клеток. Такие пневмонии могут быть как лобулярными, так и лобарными.

Грамотрицательные бактерии (энтеробактерии) вызывают пневмонию у больных алкоголизмом, сахарным диабетом, хроническим обструктивным бронхитом. Пневмония носит, как правило, очаговый характер, часты абсцессы и эмпиема плевры.

Клебсиеллезные пневмонии чаще бывают вторичными, по распространённости — лобарными, для них характерна карнификация. В 60–70 % наблюдений обнаруживают абсцессы и гангрены. Гистологически клеточный инфильтрат на 50 % состоит из полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Гемофильная палочка вызывает вторичную пневмонию, чаще встречается у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких после перенесённой вирусной инфекции. Такая пневмония может быть лобарной, очаговой или полисегментарной. В просвете альвеол обнаруживают скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов и (или) макрофагов, фибрина; возбудитель встречается редко. Характерна деструкция межальвеолярных перегородок и фибропластическая пролиферация. Эмпиема плевры и абсцессы развиваются редко.

Синегнойная палочка вызывает вторичную пневмонию у больных муковисцидозом, лейкозами, ВИЧ-инфекцией. При этом виде пневмоний характерны бактериемия, развитие некрозов, кровоизлияний, фокальное поражение висцеральной плевры. Макроскопически пневмония определяется в виде жёлтых перибронхиальных очагов. Микроскопически в альвеолах обнаруживают скопления эритроцитов, небольшое число полиморфно-ядерных лейкоцитов и деструкцию межальвеолярных перегородок, отсутствие тромбоза сосудов и некроза стенок альвеол.

При гриппе A/H1N1 и COVID-19 основным морфологическим субстратом является диффузное интерстициально-альвеолярное повреждение, поражение лёгких одновременно с тяжёлым поражением сосудистого русла и, у ряда больных, поражением различных органов и систем. Тяжёлое диффузное альвеолярное поражение лёгких клинически проявляется «острым респираторным дистресс синдромом» (ОРДС).

## Клиническая картина

Клинические признаки пневмонии отличаются значительным разнообразием в зависимости от степени выраженности симптомов поражения лёгких и бронхов, а также тяжести течения болезни.

Наиболее ярко клиническая картина проявляется при тяжёлом течении болезни. Возникновение крупозной пневмонии в большинстве своем связано с переохлаждением, хотя в некоторых случаях видимая причина болезни остается невыясненной.

Заболевание начинается остро: внезапно появляется боль, чаще в боковых отделах грудной клетки, усиливающаяся при вдохе; выраженный озноб с последующим повышением температуры до 39 °С и выше; чувство заложенности в груди; ощущение «разбитости», общей слабости; появляются одышка и сухой кашель. На вторые сутки при кашле начинает отделяться мокрота слизисто-гнойного характера, которая нередко имеет «ржавую» окраску из-за содержащихся в ней эритроцитов. При осмотре больного обращает на себя внимание его бледное, осунувшееся лицо с раздувающимися при дыхании крыльями носа; через 1–2 дня после начала заболевания возможно появление герпеса на носу и (или) губах, учащение дыхания, отставание одной половины грудной клетки при дыхании из-за болей (иногда больной щадит ее, придерживая рукой, стараясь лежать на «больном» боку). На стороне поражения определяется выраженное укорочение перкуторного тона (притупление) различной протяженности, усиленная бронхофония и голосовое дрожание. Здесь же выслушивается бронхиальное дыхание и звучная крепитация на высоте вдоха, которая в период разрешения воспалительного процесса сменяется влажными мелко- и среднепузырчатыми хрипами.

У лиц старческого возраста тяжёлая пневмония может быть «замаскирована» церебральными нарушениями (бред, галлюцинации, дезориентация).

Температурная реакция при нелеченой тяжёлой пневмонии имеет постоянный характер на уровне 39–40 °С в течение нескольких дней. Продолжительность лихорадочного периода зависит от адекватности антибактериальной терапии, под влиянием которой иногда отмечается критическое снижение температуры, которое может сопровождаться развитием коллапса. Однако чаще температура снижается в течение 2–3 дней. Параллельно со снижением температуры исчезают симптомы интоксикации (головная боль, общая слабость), появляется аппетит.

Внебольничная пневмония чаще всего имеет нижнедолевую локализацию, хотя нередко наблюдается поражение верхних и средней долей.

При своевременной диагностике и рациональном лечении внебольничная пневмония, как правило, течёт благоприятно, особенно у лиц молодого возраста, и к концу 3–4-й недели заканчивается выздоровлением.

Клинические проявления внебольничной пневмонии могут быть различными. В одних случаях они достаточно типичны для пневмонии. После нескольких дней недомогания, чаще связанного с вирусной инфекцией, небольшого озноба (познабливания), повышается температура до 38–39 °С, появляется (или усиливается бывший ранее) кашель с трудно отделяемой слизисто-гнойной мокротой, отмечается чувство «заложенности» в груди, симптомы интоксикации (головная боль, общая слабость, исчезновение аппетита). Больные нередко указывают на сторону поражения, отмечая там чувство «заложенности» или боли при глубоком вдохе. Степень выраженности физикальных изменений зависит от локализации и распространённости процесса: могут отмечаться укорочение перкуторного тона, выслушиваться влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Жёсткое дыхание и сухие хрипы свидетельствуют о наличии бронхита.

При лёгком течении заболевания в клинической картине преобладают симптомы острого бронхита или обострения хронического бронхита. У этих пациентов наряду с повышением температуры и другими симптомами интоксикации появляются признаки бронхита: выраженный кашель, с небольшим (в начале болезни) количеством мокроты, одышка, затруднение дыхания, чаще с затруднением выдоха, свидетельствующим о развитии синдрома бронхиальной обструкции, при этом выслушивается большое количество сухих рассеянных хрипов.

Госпитальная (нозокомиальная) пневмония определяется как пневмония, развивающаяся через 48 часов и более после госпитализации, при условии отсутствия какой-либо инфекции в инкубационном периоде на момент поступления больного в больницу. В механизмах развития пневмонии большую роль играет аспирация в дыхательные пути колонизирующих патогенных микроорганизмов из ротоглотки или желудка. Клиническая картина чаще всего свидетельствует о тяжело протекающей пневмонии: выражены интоксикационный синдром и дыхательная недостаточность. Характерна высокая температура (более 38 °С), выраженная одышка, тахикардия, может развиться коматозное состояние. В большом проценте случаев развиваются такие осложнения, как пиопневмоторакс, эмпиема плевры, экссудативный плеврит, ателектаз.

Близко к группе нозокомиальных пневмоний стоят аспирационные пневмонии, которые чаще всего возникают у лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией. Следует отметить, что аспирационные пневмонии часто протекают как деструктивные процессы, при этом нередко имеет место большое количество очагов распада лёгочной ткани, образование абсцессов.

Особую группу составляют больные, у которых пневмония возникает на фоне измененного иммунологического статуса. В основном это больные с острыми и хроническими миело- и лимфопролиферативными заболеваниями, лица, инфицированные вирусом СПИДа. Очень широк спектр возбудителей, вызывающих пневмонии у этой категории больных: вирусы (герпеса, цитомегаловирусы), грамположительные и грамотрицательные бактерии, микобактерии туберкулёза, пневмоцисты, грибы. Нередко такая пневмония протекает атипично с неяркой клинической картиной, что затрудняет её диагностику.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Ведущую роль в диагностике пневмоний, помимо клинической картины, играет ***рентгенологическое исследование*** больных. Обзорная рентгенограмма лёгких (в прямой и боковой проекциях) в первые дни заболевания позволяет выявить у 90–95 % больных затенение без чётких контуров, очаговое или сливное, которое может распространяться на сегмент, несколько сегментов, долю, иногда две-три доли в одном или обоих лёгких (рис. 2.7–1, 2, 3).

Наиболее частой локализацией пневмоний являются нижние доли, средняя доля правого лёгкого, реже — верхние доли. Наряду с поражением респираторного отдела лёгких обнаруживаются изменения в интерстициальной ткани, что рентгенологически проявляется нечёткостью лёгочного рисунка контуров бронхов и сосудов. Корень лёгкого на стороне поражения обычно расширен, но увеличенных лимфатических узлов чаще всего выявить не удаётся. Нередко можно обнаружить реакцию плевры (междолевой, диафрагмальной) или жидкость в плевральной полости (плеврит). Дополнительным методом диагностики плеврального выпота может служить ультразвуковое исследование грудной клетки, которое позволяет определить даже небольшое количество жидкости в плевральной полости (от 10 мл).

При необходимости проводится томографическое исследование с целью детализации внутренней структуры инфильтрата, характера изменений в корнях лёгких, дифференциальной диагностики с опухолью и другими заболеваниями.

Показанием к дополнению рентгенографии компьютерной томографией являются: локализация изменений в наружных отделах лёгких, на границе средостение — лёгкие, значительная протяжённость воспалительного процесса с вовлечением плевры, дифференциация с параканкрозной пневмонией, поиск туберкулёзных кальцинатов на фоне лёгочной инфильтрации, длительное (более 4 недель) сохранение инфильтрации.

Рентгенологическое исследование проводится в динамике (через 10–14 дней) с целью контроля эффективности лечения.

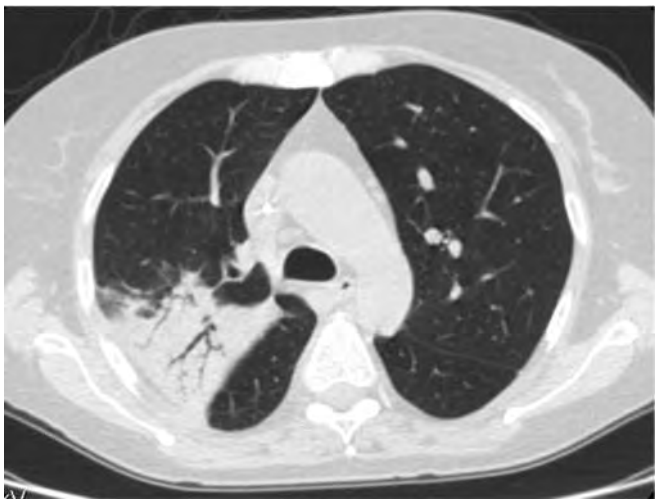


*Рисунок 2.7-1. Компьютерная томограмма пациента с признаками плевропневмонии. Участок консолидации лёгочной ткани, широким основанием прилежащий к костальной плевре. На фоне лишённой воздушности лёгочной ткани определяются воздушные бронхограммы*

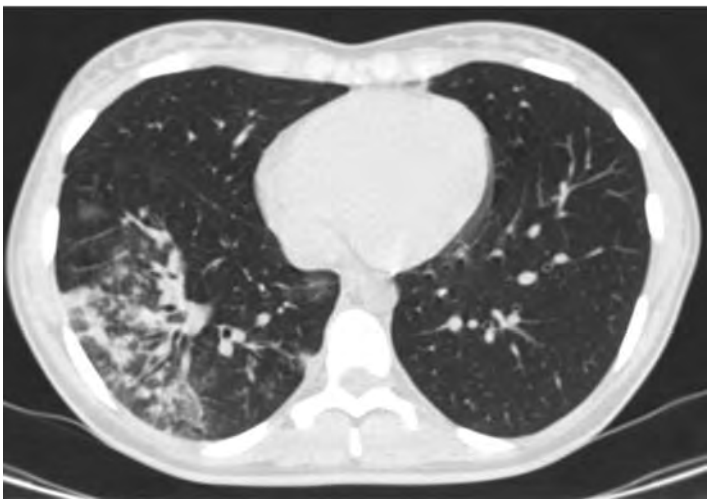


*Рисунок 2.7-2. Контрольная компьютерная томограмма пациента (14 дней с начала заболевания) с признаками разрешения плевропневмонии. Множественные участки консолидации линейной формы, воздушные бронхограммы множественные центрилобулярные очаги*

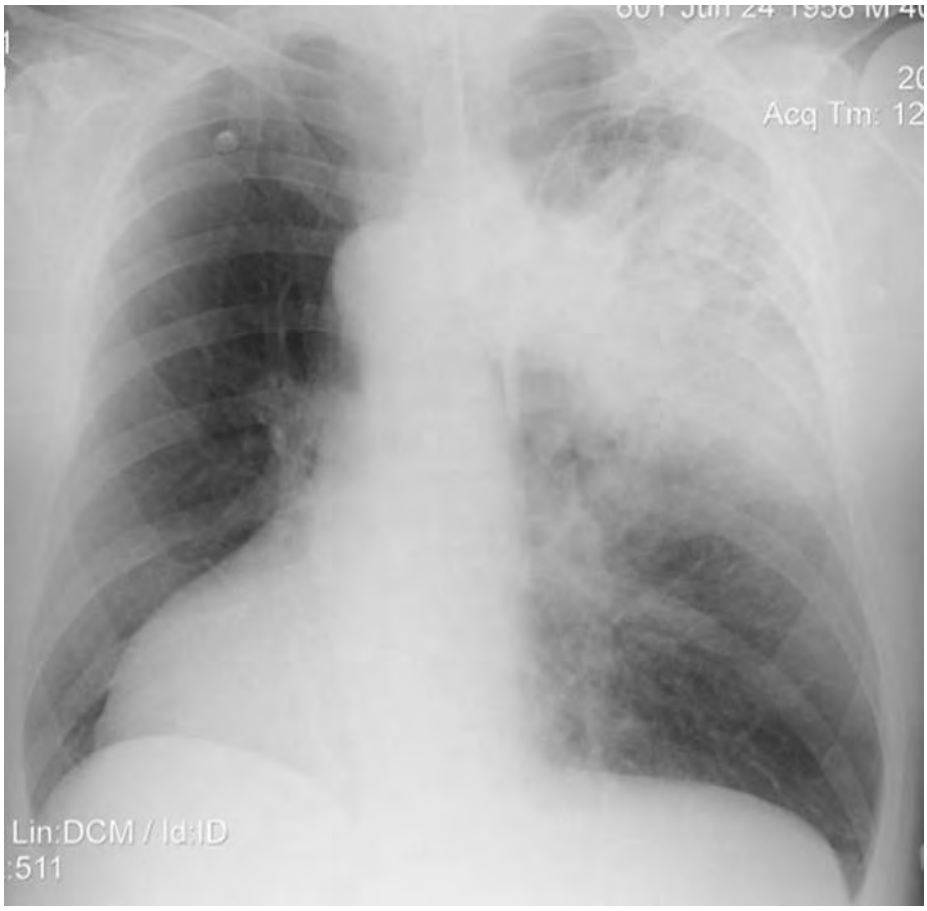



*Рисунок 2.7-3. Рентгенограмма лёгких в прямой проекции. Участок затенения лёгочной ткани в верхней доле правого лёгкого, средней и высокой интенсивности с нечёткими контурами*

В клиническом анализе крови при пневмонии чаще отмечается лейкоцитоз (от $10\times10^9$/л до $20\times10^9$/л и выше), реже лейкопения (менее $4\times10^9$ л). Характерным является сдвиг лейкоцитарной формулы влево до юных форм и даже миелоцитов. Нередко снижено количество эозинофилов и базофилов в крови. Может быть увеличение СОЭ до 30–40 мм/ч.

Микробиологизеским методам принадлежит ведущая роль в диагностике этиологии пневмоний. В комплексное микробиологическое исследование больных при пневмониях входят:

- Микроскопия (бактериоскопия) мазков мокроты, окрашенных по Грамму, для дифференциации грамположительной и грамотрицательной микрофлоры (ориентировочный экспресс-метод).
- Микроскопия мазков по Цилю — Нильсену или люминесцентным методом (для исключения туберкулёза).
- Посев материала (бактериологический метод) на питательные среды для выделения, идентификации и определения чувствительности к антибиотикам бактериальных возбудителей.
- Обнаружение специфических антител (и антигенов) в сыворотке крови серологическими методами. В настоящее время используются иммунохроматографические тесты с определением в моче антигенов легионеллы (серогруппа I) и пневмококка.
- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) может использоваться для диагностики внутриклеточных возбудителей внебольничной пневмонии: хламидий, микоплазмы, легионеллы.

Материалами для исследования служат: мокрота, транстрахеальный аспират, браш-биоптаты, лаважная жидкость, плевральный экссудат, пунктат инфильтрата (абсцесса) лёгкого, кровь (посев). Посевы необходимо проводить в первые 1–4 дня от начала заболевания, до назначения антибиотиков (что не всегда удаётся).

Диагноз основывается на результатах клинического, инструментального и лабораторного обследования больных. По выраженности клинических проявлений, распространённости процесса, изменениям лабораторных показателей следует различать лёгкую и тяжёлую пневмонию.

Пневмония лёгкого течения характеризуется удовлетворительным общим состоянием, повышением температуры до 38–38,5 °С, частотой дыхания не более 20 в минуту, нерезко выраженной тахикардией (частота пульса соответствует температуре тела: увеличение примерно на 10 уд./мин при повышении температуры на 1 °С выше нормы). Рентгенологические изменения свидетельствуют о наличии инфильтрации очагового или сливного характера в пределах 1–2 сегментов. Количество лейкоцитов в периферической крови не превышает $10\times10^9$/л, с незначительным палочкоядерным сдвигом.

Тяжёлая пневмония проявляется выраженной общей интоксикацией: тяжёлым общим состоянием, адинамией или, наоборот, возбуждением, цианозом, спутанностью сознания, бредом, повышением температуры тела выше 39 °С, выраженной одышкой (более 30 дыханий в минуту), тахикардией (частота пульса превышает 120 уд./мин и часто не соответствует уровню температуры), сухостью кожных покровов, олигоурией, тенденцией к артериальной гипотонии (снижение систолического давления ниже 100, диастолического ниже 60 мм рт. ст.), вплоть до коллапса. Количество лейкоцитов в крови превышает $25\times10^9$/л или, наоборот, составляет менее $4\times10^9$/л. Парциальное давление кислорода ($PO_2$) снижается до 60 мм рт. ст. и ниже, парциальное давление углекислого газа ($PCO_2$) превышает 50 мм рт. ст., при рентгенологическом исследовании выявляется поражение более одной доли лёгкого, быстрая отрицательная динамика рентгенологических данных, наличие плеврального выпота, появление очагов распада лёгочной ткани.

Клиническая картина больных пневмонией средней степени тяжести является «промежуточной» между лёгким и тяжёлым течением заболевания.

При формулировке диагноза пневмонии необходимо учитывать этиологию (по возможности), клинические особенности заболевания, локализацию, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний.

К сожалению, этиологическая диагностика пневмоний в настоящее время затруднена из-за недостаточной оснащенности наших лабораторий.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Внебольничная пневмония в IV–V сегментах правого лёгкого, лёгкое течение.*
2. *Внебольничная (пневмококковая) пневмония нижней доли правого лёгкого (VIII–X сегменты), тяжёлое течение. Осложнения: инфекционно-токсический шок, правосторонний выпотной плеврит.*
3. *Нозокомиальная (вызванная S. aureus) бронхопневмония в VIII–X сегментах левого лёгкого, средней тяжести, затяжного течения. Сопутствующий диагноз: состояние после холецистэктомии. Хронический обструктивный бронхит. Хроническое компенсированное лёгочное сердце.*
4. *СПИД. Пневмония (пневмоцистная?) в нижней доле правого лёгкого (VIII–X сегменты) и в VI сегменте левого лёгкого, тяжёлое течение.*

## Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходимо проводить дифференциальный диагноз пневмонии с туберкулёзом лёгких в связи с повсеместным ростом заболеваемости населения туберкулёзом. Казеозная пневмония туберкулёзной этиологии характеризуется острым тяжёлым течением с выраженными явлениями интоксикации и отсутствием ответа на антибактериальную терапию. Следует помнить, что инфильтративный туберкулёз нередко (около 1/3 больных) локализуется в нижних долях и может длительное

время протекать латентно, без выраженных проявлений общей интоксикации. В диагностике помогает правильно собранный анамнез (наличие контакта с больными туберкулёзом, асоциальный образ жизни, пребывание в местах заключения, сахарный диабет, длительная гормональная терапия), повторное рентгенологическое обследование, обнаружение БК в мокроте, серологические тесты (РНГА с туберкулёзным антигеном, реакция Манту и др.).

Пневмонию также необходимо дифференцировать от параканкрозной пневмонии, особенно в случаях повторного появления инфильтратов в лёгком одной локализации, наличия в анамнезе длительного курения, вредных профессиональных факторов.

Нередко приходится дифференцировать пневмонию от тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) с развитием инфаркт-пневмонии. Для нее характерны наличие тромбофлебита вен нижних конечностей и (или) малого таза. Возможны: мерцательная аритмия, одышка, изменения ЭКГ (признаки перегрузки правых отделов сердца), кровохарканье.

Определённым своеобразием отличаются в ряде случаев пневмонии, вызванные атипичными возбудителями, что позволяет иногда дифференцировать их от пневмонии, вызванной типичной микрофлорой. Так, в диагностике атипичных пневмоний важное значение имеет эпидемиологический анамнез:

- цикличность заболеваемости с пиком каждые 3–5 лет, юношеский и молодой возраст больных, эпидемические вспышки в тесно взаимодействующих коллективах (школьники, военнослужащие) — характерны для микоплазменной пневмонии:
- земляные работы, строительство, проживание вблизи открытых водоемов, контакты с кондиционерами, увлажнителями воздуха, групповые вспышки остролихорадящего заболевания в тесно взаимодействующих коллективах заставляют заподозрить легионеллезную инфекцию;
- профессиональный или бытовой контакт с домашней (декоративной) птицей, семейные или групповые вспышки острого лихорадочного заболевания требуют исключения хламидиозной инфекции.

Для клинической картины микоплазменной пневмонии характерны: начало заболевания с фарингита, трахеобронхита; стойкая тахикардия; тенденция к гипотонии; мелкопузырчатые влажные хрипы и незвучная крепитация над зоной поражения при отсутствии укорочения перкуторного тона (при перкуссии) и усиления голосового дрожания; шейная, реже генерализованная лимфоаденопатия; кожная сыпь; гепатоспленомегалия. При рентгенологическом исследовании выявляется неоднородная инфильтрация преимущественно нижних долей лёгких, типичен медленный регресс инфильтративных изменений в лёгких. Крайне редко обнаруживаются массивные поражения лёгких и плевральный выпот. В анализах крови — незначительный лейкоцитоз или нормоцитоз, умеренное повышение СОЭ, увеличение титра холодовых агглютининов, признаки гемолиза (положительная проба Кумбса, увеличение свободной фракции билирубина, умеренный лейкоцитоз).

При легионеллезной пневмонии чаще всего имеют место: острое начало заболевания, высокая лихорадка, одышка, сухой кашель, плевральные боли, цианоз, преходящая диарея, нарушения сознания, миалгии, артралгии. По данным физикального обследования обнаруживаются относительная брадикардия, влажные хрипы над зоной поражения, шум трения плевры. Рентгенологическое обследование позволяет выявить слабо отграниченные округлые инфильтраты, прогрессирование процесса от одностороннего к билатеральному поражению, длительное разрешение рентгенологических изменений (до 3 месяцев и более) после клинического выздоровления. В клиническом анализе крови обращают на себя внимание относительная или абсолютная лимфопения на фоне умеренного лейкоцитоза со сдвигом влево, нередко значительное увеличение СОЭ до 50–60 мм/ч.

При хламидиозной инфекции также характерно острое начало, как правило, без поражения верхних дыхательных путей. Данные физикального обследования лёгких обычно скудны — относительная брадикардия. При рентгенологическом обследовании: инфильтрация лёгочной ткани носит обычно очаговый или очагово-сливной характер, нередко обнаруживается реакция плевры. Лабораторные исследования: нередко лейкопения, выраженный палочкоядерный сдвиг, значительное увеличение СОЭ.

К сожалению, в подавляющем большинстве случаев не удается, основываясь на анализе клинико-рентгенологической картины, высказаться с определённостью о вероятной этиологии пневмонии.

## Течение

При пневмонии выздоровление наступает в сроки до 4 недель. Клиническими критериями выздоровления принято считать нормализацию самочувствия и состояния больного, исчезновение физикальных и рентгенологических признаков воспаления, нормализацию показателей крови. Однако часто динамика клинических признаков выздоровления не сочетается с рентгенологической картиной лёгких. Для восстановления структуры лёгочной ткани может потребоваться от 3 недель до 6 месяцев. Затяжное течение пневмонии характеризуется отсутствием нормализации клинико-рентгенологической картины в течение 4 недель.

## Прогноз и исходы

Прогноз пневмонии зависит от возраста больного, тяжести течения заболевания, распространённости инфильтративного процесса, сопутствующих заболеваний и оперативных вмешательств, развития осложнений. Более 90 % больных внебольничной пневмонией выздоравливают в сроки до 4 недель, однако в последние годы выросло число затяжных форм пневмонии. Смертность колеблется от 1 до 5 %. Менее благоприятным является прогноз при нозокомиальных пневмониях: смертность больных колеблется от 19 до 70 %, причем особенно велик риск развития нозокомиальных пневмоний и смертности у больных реанимационных отделений, находящихся на искусственной вентиляции лёгких. Весьма неблагоприятным остается прогноз при аспирационных пневмониях и при пневмониях, развившихся у больных с иммунодефицитом: смертность при этих формах пневмоний достигает 50–70 %.

### Лечение

Этиотропная терапия пневмонии должна начинаться немедленно после установления диагноза, на основании эмпирических представлений о наиболее вероятном возбудителе. Пневмония лёгкого течения может лечиться амбулаторно, а больные с пневмонией средней степени тяжести и тяжёлой должны госпитализироваться в стационар.

При внебольничной пневмонии лёгкой и средней степени тяжести рекомендуются аминопенициллины: амоксициллин по 0,5–1,0 г через рот 3 раза в день, ампициллин по 1,0–2,0 г 4 раза в день внутривенно или внутримышечно; защищённые аминопенициллины: амоксиклав по 0,625 г 3 раза в день через рот или макролиды через рот: кларитромицин по 0,25–0,5 г 2 раза в день, рокситромицин по 0,15 г 2 раза в день, азитромицин по 0,5 г 1 раз в день в течение 3 дней. Адекватность выбора начального антимикробного препарата оценивается через 48–72 часа после начала лечения. Основным критерием эффективности следует считать снижение температуры, уменьшение выраженности синдрома интоксикации, отсутствие прогрессирования лёгочной симптоматики. При неэффективности начальной антибактериальной терапии проводят смену антибиотика. При лёгком течении пневмонии можно заменить аминопенициллины макролидными антибиотиками. При нетяжёлой пневмонии в стационаре рекомендуется парентеральное введение цефалоспоринов: цефтриаксона (внутривенно, внутримышечно), цефотаксима (внутривенно) или респираторных фторхинолонов через рот: левофлоксацина, моксифлоксацина, гемифлоксацина. При тяжёлых пневмониях рекомендуется внутривенное введение двух антибиотиков: амоксициллин / клавунат + макролид; цефотаксим + макролид; эртапенем + макролид; левофлоксацин + цефтриаксон.

Для лечения нозокомиальных (госпитальных) пневмоний препаратами выбора являются цефалоспорины 3–4-го поколений, особенно цефепим при синегнойной инфекции в сочетании с аминогликозидами (амикацин, гентамицин). В качестве дополнительных препаратов рекомендуются карбапенемы (тиенам, меронем, эртапенем).

В качестве основных препаратов для лечения пневмоний, развившихся на фоне иммунодефицита, должны использоваться карбапенемы, цефалоспорины 3–4-го поколения, аминогликозиды, гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), при необходимости — противогрибковые препараты (амфотерицин В, флуконазол).

Для лечения аспирационных пневмоний показаны антибиотики широкого спектра действия, с включением в схему лечения антианаэробных препаратов (карбапенемов, цефокситина, метронидазола).

Лечение пневмоний, вызванных атипичными возбудителями, проводится в основном макролидами и доксициклином.

Лечение пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, проводится в соответствии с международными и российскими рекомендациями.

Продолжительность антибактериальной терапии при неосложнённой внебольничной пневмонии составляет обычно 7–10 дней, при микоплазменной или хламидийной пневмонии она должна составлять 14 дней, при легионеллезной пневмонии — 21 день. При госпитальных пневмониях длительность лечения определяется индивидуально. Основным критерием для прекращения антибактериальной терапии является стойкая нормальная температура тела в течение 3–4 дней.

Кроме антибактериальной терапии, больным проводится лечение отхаркивающими средствами (ацетилцистеин, лазолван, бромгексин), бронхолитическими препаратами (эуфиллин, атровент), кардиостимулирующими препаратами при артериальной гипотонии (сульфокамфокаин), симптоматическая, иммуномодулирующая терапия по показаниям, кислородотерапия, дезинтоксикационная терапия (гемодез, реополиглюкин). В период разрешения воспалительного процесса больным показаны физиотерапевтическое лечение и лечебная физкультура. В программу реабилитации больного пневмонией должно быть включено санаторно-курортное лечение. Все больные, перенесшие пневмонию с клиническим выздоровлением, должны наблюдаться участковым терапевтом не менее 3 раз на протяжении 6 месяцев.

## 2.8. Хронический бронхит

### Определение

**Хроническим бронхитом называют заболевание бронхов, которое проявляется хроническим продуктивным кашлем, то есть кашлем с мокротой, на протяжении не менее 3 месяцев в году не менее 2 лет подряд при условии исключения других заболеваний, симптомом которых может быть хронический кашель. В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации хронический бронхит определяется как самостоятельная нозология, не ассоциированная с каким-либо другим заболеванием, при которой имеет место хроническая гиперпродукция бронхиального секрета, клинически проявляющаяся продуктивным кашлем.**

### Распространённость

Распространённость хронического бронхита в Российской Федерации колеблется от 10 до 20 %, и считается, что хронический бронхит является наиболее распространённым заболеванием из группы хронических неспецифических заболеваний лёгких.

### Этиология

В этиологии заболевания необходимо указать внешние (экзогенные) факторы, которые могут привести к развитию хронического бронхита при условии наличия предрасполагающих внутренних особенностей организма. К ним необходимо отнести искривление носовой перегородки и другие состояния, приводящие к нарушению носового дыхания: патологию носоглотки, изменяющую необходимые функции увлажнения, согревания вдыхаемого воздуха и его очищения, очаговую инфекцию верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа, повторные острые респираторные вирусные инфекции, нарушения системного и местного иммунитета, а также все состояния, которые этому способствуют, например, ожирение.

К внешним факторам риска развития хронического бронхита относятся поллютанты (бытовые, профессиональные), которые могут оказать вредное раздражающее и повреждающее действие на слизистую оболочку бронхов. Среди таких веществ необходимо отметить табачный дым, профессиональные вредности, воздействие паров топлива при приготовлении пищи, а также различные пыли — органические, неорганические и недифференцированные. Всё вышеперечисленное предопределяет необходимость тщательного сбора профессионального анамнеза и анамнеза вредных привычек для выявления факторов риска развития хронического бронхита.

Прежде всего, необходимо собрать анамнез табакокурения. Поскольку заболеваемость хроническим бронхитом прямо пропорциональна числу выкуриваемых сигарет, важной является информация о длительности и интенсивности курения с расчётом индекса курящего пациента, который определяется умножением числа выкуриваемых сигарет (в долях от пачки из 20 сигарет) на продолжительность курения в годах и выражается индексом пачка/лет. Также необходимо определить степень никотиновой зависимости пациента, поскольку от этого показателя будет во многом зависеть успешность отказа от курения табака и применяемые вспомогательные методы. Для оценки никотиновой зависимости применяют тест Фагерстрема, который состоит из 6 вопросов с заранее предложенными ответами, оцениваемыми в баллах. Степень никотиновой зависимости определяется по сумме баллов (максимально — 10) и оценивается следующим образом: 0–2 — очень слабая зависимость, 3–4 — слабая зависимость, 5 — средняя зависимость, 6–7 — высокая зависимость и 8–10 — очень высокая зависимость (табл. 2.8–1).

**Таблица 2.8-1**

**Тест Фагерстрема (оценка степени никотиновой зависимости)**

| № | Вопрос | Варианты ответов | Баллы |
|---|---|---|---|
| 1 | Как скоро после пробуждения Вы выкуриваете первую сигарету? | В течение первых 5 минут | 3 |
| | | В течение 6–30 минут | 2 |
| | | В течение 21–60 минут | 1 |
| | | Через 1 час | 0 |
| 2 | Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено? | Да | 1 |
| | | Нет | 0 |
| 3 | От какой сигареты Вы не можете легко отказаться? | Первая сигарета утром | 1 |
| | | Все остальные | 0 |
| 4 | Сколько сигарет Вы выкуриваете в день? | 10 или меньше | 0 |
| | | 11–20 | 1 |
| | | 21–30 | 2 |
| | | 31 и больше | 3 |
| 5 | Вы курите более часто в первые часы утром, после того как проснетесь, или в течение остального дня? | Да | 1 |
| | | Нет | 0 |
| 6 | Курите ли Вы, если так больны, что вынуждены находиться в постели целый день? | Да | 1 |
| | | Нет | 0 |

*Результат тестирования:*

*0–2 балла – очень слабая зависимость*
*3–4 балла – слабая зависимость*
*5 – средняя зависимость*
*6–7 – высокая зависимость*
*8–10 – очень высокая зависимость*

## Патогенез

В патогенезе хронического бронхита особую роль играют структурно-функциональные изменения слизистой оболочки и подслизистого слоя, которые проявляются гиперплазией и гиперфункцией бокаловидных клеток и бронхиальных желез, вследствие чего изменяются свойства слизи (она становится густой, вязкой) и увеличивается её секреция. Это приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, вследствие чего нарушается функция очищения бронхов. Кроме гиперсекреции слизи и нарушения мукоцилиарного клиренса дренажная функция бронхов нарушается и вследствие других факторов, а именно спазма гладких мышц бронхов из-за воздействия ирритантов, воспалительного отёка и инфильтрации слизистой оболочки бронхов. Воспаление слизистой оболочки бронхов, развивающееся в ответ на воздействие раздражающих веществ, приводит к снижению выработки секреторного иммуноглобулина А, уменьшению концентрации лизоцима и лактоферрина в слизи, что снижает местный иммунитет и, при воздействии инфекции, способствует обострению хронического бронхита. Из-за нарушения мукоцилиарного клиренса у пациентов развивается кашель.

Под кашлем мы понимаем физиологический рефлекс в виде толчкообразного форсированного выдоха при мгновенном открытии замкнутой голосовой щели с характерным звуком, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Цель кашля — защита слизистой дыхательных путей от воздействия факторов, приводящих к её повреждению, а именно удаление избыточного количества слизи, патологических выделений, инородных тел. Поскольку кашлевые рецепторы локализуются не только в трахее, гортани и бронхах, но и наружном слуховом проходе, барабанной перепонке, в плевре, перикарде, диафрагме, а также в пищеводе и желудке, кашель может быть симптомом не только хронического бронхита, но и возникать при поражении других органов и систем, что предопределяет в дальнейшем проведение дифференциального диагноза хронического бронхита.

Регуляция со стороны центральной нервной системы осуществляется через кашлевой центр, который располагается в спинном мозге и в ядре одиночного пути в продолговатом мозге, откуда поступают сигналы на дыхательные мышцы через двигательные нейроны, в диафрагму — через диафрагмальный нерв, и в гортань, трахею и бронхи — через nervus vagus.

## Клиническая картина

Клиническая картина заболевания представлена основным симптомом хронического бронхита, которым является кашель с продукцией мокроты. Критерии установления диагноза основываются на наличии кашлевого анамнеза (малопродуктивный или продуктивный кашель в течение не менее 3-х месяцев в году не менее 2-х лет подряд), отсутствии другой патологии бронхолёгочного аппарата, котороя может обусловить кашлевой анамнез. Таким образом, дифференциальный диагноз хронического бронхита проводится с заболеваниями, при которых имеет место синдром хронического кашля — бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), интерстициальные заболевания лёгких, туберкулёз, рак лёгкого, метастазы опухолей другой локализации в лёгкие. Основные заболевания, которые сопровождаются хроническим кашлем, приведены в клинических рекомендациях по хроническому бронхиту в отдельной таблице с указанием клинико-анамнестических данных, типичных для каждого заболевания (табл. 2.8–2).

Наиболее частыми причинами развития хронического кашля, кроме ХОБЛ, кашля, связанного с заболеваниями верхних дыхательных путей, и кашлевого варианта бронхиальной астмы, являются кашель при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ятрогенный кашель при приёме некоторых лекарственных препаратов (например, ингибиторов ангиотезинпревращающего фермента (АПФ)).

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз хронического бронхита и ХОБЛ проводится на основании наличия или отсутствия стойкой обструкции, выявляемой клинически и подтверждённой функционально. У пациентов с хроническим бронхитом вне обострения обструктивный синдром отсутствует и отношение объёма форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости лёгких (ФЖЕЛ) ≥ 0,7. Основным диагностическим критерием ХОБЛ является стойкое ограничение воздушного потока, подтверждённое спирографически, а именно ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7 после бронходилатационного теста. При хроническом бронхите обструктивный синдром может появляться только во время обострения заболевания.

Кашель, наблюдаемый у пациентов с бронхиальной астмой, является эквивалентом приступов удушья. В этом случае будут присутствовать другие признаки, типичные для бронхиальной астмы, которая относится к болезням атопического марша. В группу заболеваний, которые определяются как атопический марш, кроме бронхиальной астмы входят атопический дерматит и аллергический ринит. Пациенты будут демонстрировать отягощенную наследственность по бронхиальной астме и другим аллергическим заболеваниям, атопическую конституцию, отягощенный аллергологический анамнез. Кашель, как правило сухой или малопродуктивный, возникает в ранние утренние часы, провоцируется холодным воздухом, резкими запахами, контактами с аллергенами. Могут быть изменения потоковых показателей функции внешнего дыхания, в том числе положительный бронходилатационный тест (прирост ОФВ1 ≥ 12 % и ≥ 200 мл от исходного уровня), хотя отсутствие изменений спирограммы не является основанием для исключения бронхиальной астмы. Если кашель является симптомом бронхиальной астмы, он будет уступать базисной терапии бронхиальной астмы, назначенной в соответствии с клиническими рекомендациями.

Кашель при синдроме «постназального стекания» также имеет свои особенности: преобладает в ночное время и утренние часы, усиливается в положении лёжа на спине, сопровождается чувством «стекания» в глотке, по характеристике является сухим, малой или средней интенсивности. Причинами такого кашля могут быть хронический синусит, полипозная риносинусопатия, хронический ринит различного генеза. Верификации диагноза помогает описание ЛОР-статуса. В дополнительное обследование кроме ЛОР-статуса, как правило, включают рентгенографию или компьютерную томографию придаточных пазух носа.

**Таблица 2.8-2**

**Перечень заболеваний, сопровождающихся хроническим кашлем**

| Заболевание | Клинико-анамнестические данные |
|---|---|
| Бронхиальная астма | «Свистящее» дыхание, приступообразная одышка, удушье, вызываемые в том числе физической нагрузкой, вдыханием холодного воздуха |
| Туберкулез | Лихорадка, потеря веса, ночная потливость, кровохарканье |
| Рак легкого | Преклонный возраст, история табакокурения, потеря веса, кровохарканье |
| Метастатическая болезнь легких | Ранее диагностированное солидное злокачественное новообразование |
| Хроническая сердечная недостаточность | История сердечно-сосудистого заболевания, одышка, ортопноэ, периферические отеки |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | История табакокурения (индекс курения ≥ 10 пачка/лет), хроническая продукция мокроты |
| Интерстициальное заболевание легких | Одышка, возможная экспозиция факторов внешней среды, звучная инспираторная крепитация |

Кашель при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни встречается достаточно часто. Примерно в 30% случаев гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь проявляется внепищеводной симптоматикой, среди которой на первом месте — респираторная, проявляющаяся кашлем и одышкой. Кашель при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни имеет свои особенности. Он сухой, усиливается поле еды, при переходе из горизонтального положения в вертикальное, часто утром при пробуждении, минимален в ночное время, часто сочетается с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, а именно — на изжогу, отрыжку и дискомфорт в эпигастральной области. Кашель часто сочетается с симптомами фарингита, ощущением кома в горле и дисфонией. В генезе появления кашля важно, помимо микроаспирации желудочного содержимого, отметить вагусный рефлекс. В диагностике помогает стандартная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни согласно клиническим рекомендациям, а также консультация оториноларинголога, который заподозрит рефлюкс-индуцированный ларингит на основании описания ЛОР-статуса.

Ятрогенный кашель, обусловленный приёмом ингибиторов АПФ, может развиваться в 5–20% случаев и является группоспецифическим осложнением для всех ингибиторов АПФ. Важно подчеркнуть, что возникновение кашля не связано ни с дозой, ни с длительностью приёма препарата, но после его отмены кашель прекращается в течение 1–4 недель.

Поскольку кашель является основным симптомом хронического бронхита, существуют специальные вопросы, которые позволяют идентифицировать кашель и провести дифференциальный диагноз.

При проведении дифференциального диагноза пациенту с кашлем рекомендуется задавать следующие вопросы:

- Как давно появился кашель?
- Каков характер кашля — сухой или с мокротой?

Если кашель с мокротой, необходимо задать следующие уточняющие вопросы:

- Каков характер выделяемой мокроты?
- Какое количество мокроты выделяется за сутки?
- Есть ли примесь крови в мокроте?
- Есть ли выделения из носа?

К обязательным вопросам для уточнения генеза кашля также относятся сбор данных о вредных привычках, профессиональных вредностях и сопутствующей терапии по коморбидной патологии (приём ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов и других лекарственных препаратов, которые могут вызывать кашель).

В рубрикаторе Министерства здравоохранения Российской Федерации нет зарегистрированных клинических рекомендаций по кашлю. Однако, существуют клинические рекомендации по хроническому кашлю у взрослых и детей Европейского респираторного общества от 2020 года, где указано, что при диагностике кашля у взрослых и детей, в том числе в амбулаторных условиях, необходимо исключать «красные флаги». К ним относятся кровохарканье, впервые возникший или изменившийся кашель, изменение голоса у курильщика старше 45 лет, 30-летний стаж курения у пациентов 55–80 лет и старше, выраженная одышка в покое или ночью, охриплость голоса, нарушение глотания твердой или жидкой пищи, рвота, системные симптомы (лихорадка, потеря веса и периферические отёки), повторная пневмония одной и той же локализации и патологические результаты исследований, совпадающие с длительностью кашля.

Следует отметить, что в начале заболевания у пациента с хроническим бронхитом кашель, как правило, утренний,

**Таблица 2.8-3**

**Кашель при хроническом бронхите**

| Вопросы | Ответы |
|---|---|
| Вы кашляете, когда у вас нет простуды? | Да |
| Бывают ли месяцы в течение года, когда вы кашляете большинство дней? | Да |
| Вы кашляете в течение большинства дней на протяжении 3-х месяцев в году? | Да |
| Сколько лет у вас длится кашель? | ≥ 2 года |

*Положительные ответы на все вопросы позволяют диагностировать хронический бронхит*

с выделением слизистой мокроты. Затем кашель начинает беспокоить больного в течение суток, усиливается в холодную погоду и с годами становится постоянным.

В клинических рекомендациях по хроническому бронхиту приведен опросник специалистов Американского торакального колледжа по клинической практике, который включает в себя 4 простых вопроса, приведенных в табл. 2.8–3.

Под обострением хронического бронхита мы понимаем состояние, которое связано с ухудшением самочувствия стабильного пациента с симптомами в виде увеличения объёма мокроты, появления гнойной мокроты или одышки. Обострению хронического бронхита часто предшествуют симптомы острой респираторной вирусной инфекции, которые у пациентов с хроническим бронхитом встречаются достоверно чаще, чем у пациентов без бронхита.

Таким образом, критериями наличия у пациентов инфекционного обострения являются:

1. увеличение объёма мокроты;
2. появление гнойности мокроты;
3. появление или усиление одышки.

Наличие всех 3-х критериев относят к I типу обострения, двух критериев — ко II типу, одного критерия — к III типу хронического бронхита, однако тяжесть обострения будет базироваться на выраженности общей симптоматики.

## Диагностика

При объективном исследовании пациентов без обострения хронического бронхита физикальные симптомы могут отсутствовать. Со временем могут появиться изменения при аускультации в виде жёсткого дыхания, сухих диффузных хрипов, чаще жужжащих на вдохе и выдохе. Если клинически определяются признаки бронхиальной обструкции, признаки эмфиземы (выбухание верхушек лёгких, низкое стояние диафрагмы, горизонтальный ход рёбер, коробочный оттенок перкуторного тона, уменьшение подвижности лёгочного края) или клинические признаки стойкой бронхиальной обструкции (жёсткое дыхание, удлинение выдоха, сухие свистящие хрипы на выдохе), то данные изменения свидетельствуют о наличии ХОБЛ.

У пациентов с хроническим бронхитом признаков гиперинфляции и эмфиземы лёгких быть не должно. Бронхообструктивные нарушения могут появляться во время обострения хронического бронхита, однако стойкая бронхиальная обструкция не характерна.

Поскольку всем пациентам с хроническим продуктивным кашлем на протяжении не менее 3-х месяцев в году не менее двух лет подряд рекомендуется устанавливать диагноз после исключения всех респираторных или кардиальных причин хронического кашля, лабораторное и инструментальное обследование пациентов с подозрением на хронический бронхит имеет существенное значение для проведения дифференциального диагноза, установления характера воспаления и уточнения клинической формы заболевания.

Обследование пациентов с хроническим бронхитом зависит от фазы заболевания (ремиссия или обострение), выраженности обострения и наличия или отсутствия осложнений.

В фазе ремиссии всем пациентам с хроническим кашлем рекомендовано исследование клинического анализа крови, при этом необходимо обращать внимание не только на наличие или отсутствие нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево (как признака активности инфекционного обострения), но и на уровень эозинофилов (важный диагностический маркер аллергического воспаления, в том числе при бронхиальной астме). Рекомендуется выполнение рентгенограммы лёгких в двух проекциях (обзорной и правой боковой) для исключения патологических изменений в лёгких. При наличии патологических изменений в лёгких у длительно курящих пациентов, отвечающих скринингу рака лёгких и наличии симптоматики, укладывающейся в «красные флаги», требуется рассмотреть вопрос о выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки. Больным с хроническим кашлем показано выполнение спирометрии с бронходилатационным тестом для исключения или выявления стойкой обструкции как диагностического критерия ХОБЛ.

Поскольку диагноз хронического бронхита ставится методом исключения других причин хронического кашля, в международных рекомендациях по хроническому кашлю рекомендовано включение ЛОР-статуса (эндоскопическое исследо-

вание ЛОР-органов и консультация оториноларинголога), проведение видеоэзофагогастродуоденоскопии для исключения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта и исследование аллергологического статуса. В амбулаторной рутинной практике как микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты, так и микробиологическое исследование мокроты не выполняются.

Обследование пациентов при обострении хронического бронхита зависит от тяжести обострения и наличия осложнений, а также типа обострений. Кроме клинического анализа крови, выполняют биохимический анализ крови на острофазовые реакции (С-реактивный белок). При госпитализации пациента выполняют микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты и микробиологическое исследование мокроты на посев и чувствительность к антибиотикам, а также фибробронхоскопию. Всем пациентам с обострением хронического бронхита рекомендовано проведение пульсоксиметрии.

Формулировка диагноза включает в себя собственно нозологию: «хронический бронхит», фазу процесса (обострение, затихающее обострение, ремиссия), форму заболевания по характеру выделяемого секрета (катаральный, катарально-гнойный, гнойный). Поскольку стойкая обструкция является основанием для установления диагноза ХОБЛ и для хронического бронхита не характерна, в клинических рекомендациях обращено особое внимание, что термин «необструктивный бронхит» писать не следует. Также в диагноз выносятся осложнения (при их наличии).

*Пример формулировки диагноза*

*Хронический бронхит, катарально-гнойный, фаза обострения. (дата)*

## Лечение

Лечение хронического бронхита направлено на уменьшение избыточного образования бронхиального секрета, улучшение его эвакуации путем улучшения мукоцилиарного клиренса и уменьшения вязкости слизи, уменьшения выраженности воспаления и модификации кашля.

Лечение начинается с формирования здорового образа жизни, а именно прекращения контакта пациента с известными аэроирритантами, прежде всего — отказ от курения табака, который, как правило, сопровождается прекращением кашля или уменьшением его интенсивности.

Отказ от табакокурения у курящих пациентов с хроническим бронхитом следует проводить согласно методическим рекомендациям по борьбе с курением табака, в том числе с применением психотерапевтической (групповая психотерапия, индивидуальные беседы с пациентом) и фармакологической поддержки (при средней и высокой степени никотиновой зависимости).

Медикаментозная терапия хронического бронхита включает в себя назначение мукоактивных препаратов. Все мукоактивные препараты можно разделить на несколько групп:

1. препараты, влияющие преимущественно на гель-слой бронхиального секрета (мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики);
2. препараты, влияющие преимущественно на золь-слой бронхиального секрета (экспекторанты);
3. препараты, стимулирующие мукоцилиарный клиренс (мукокинетики и бета-2-агонисты адренергических рецепторов).

Классификация мукоактивных препаратов представлена на рис. 2.8–1.

Всем пациентам с хроническим бронхитом и продуктивным кашлем рекомендуется симптоматическая терапия муколитическими препаратами (амброксол, бромгексин, карбоцистеин, ацетилцистеин, эрдостеин), принимаемым в общепринятых дозах. Муколитики облегчают экспекторацию мокроты, изменяют объём и состав бронхиального секрета, что способствует уменьшению кашля и связанных с ними симптомов. Кроме того, муколитики обладают не только противовоспалительной, но и антиоксидантной активностью, что снижает частоту и продолжительность обострений.

Первый представитель тиоловых муколитиков, N-ацетилцистеин, был разработан в 1966 году и имеет свободную сульфгидрильную группу. В 1975 году был создан карбоцистеин, а в 1986 году — эрдостеин, последний представитель из тиоловых муколитиков. Поскольку эрдостеин не имеет свободной сульфгидрильной группы, он демонстрирует более высокий профиль безопасности по сравнению с другими муколитиками.

Профиль безопасности N-ацетилцистеина, карбоцистеина и эрдостеина может быть представлен в виде таблицы (табл. 2.8–4).

Пациентам со стабильным течением хронического бронхита, несмотря на отсутствие бронхообструктивного синдрома, даже в стабильном состоянии может быть рекомендован приём ингаляционных бета-2-агонистов адренергических рецепторов и ингаляционных антихолинергических препаратов короткого действия для облегчения кашля. При этом назначение бета-2-агонистов адренергических рецепторов короткого и длительного действия может уменьшать экспекторацию мокроты за счёт улучшения функции мерцательного эпителия, а также гидратации мокроты и уменьшения вязкости бронхиального секрета. Доказан положительный эффект на эпизоды кашля и количество экспекторируемой мокроты при назначении ингаляционных антихолинергических препаратов короткого действия (ипратропия бромид), при назначениии тиотропия бромида подобного эффекта не отмечалось.

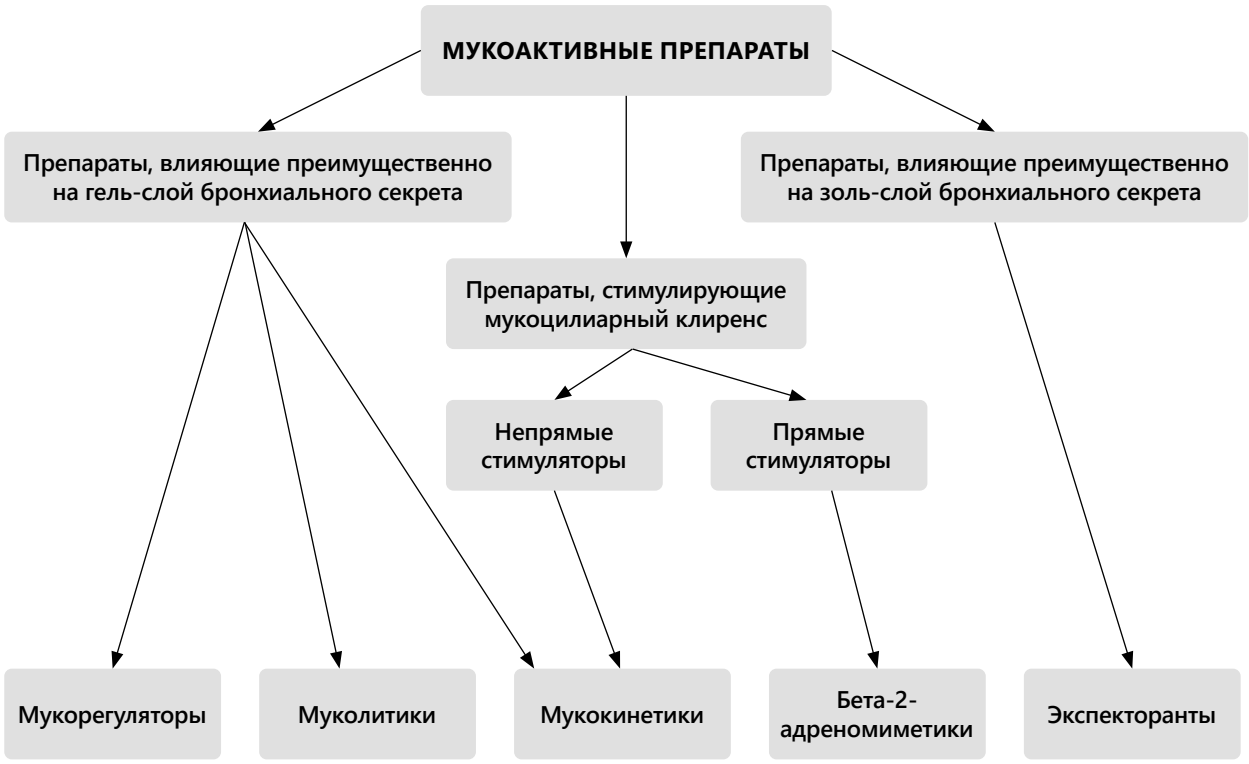



*Рисунок 2.8-1. Классификация мукоактивных препаратов по влиянию на мукоцилиарный клиренс и состав бронхиального секрета*

**Таблица 2.8-4**

**Профиль безопасности эрдостеина, карбоцистеина и N-ацетилцистеина (переносимость в течение 1 года лечения препаратами)**

| | Эрдостеин | Карбоцистеин | N-ацетилцистеин |
|---|---|---|---|
| Число обследованных лиц | 354 | 557 | 553 |
| Частота всех нежелательных явлений | 1,32 (+++) | 2,28 (+++) | 18,28 (++++) |
| Респираторные инфекции | Н/Д | 0,58 (+++) | 10,85 (++++) |
| Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта | 0,44 (++) | 1,13 (++) | 4,16 (+++) |

Пациентам со стабильным течением хронического бронхита не рекомендовано назначение антибактериальной терапии вне обострения заболевания, а также системных глюкокортикостероидных гормонов и теофиллина.

При обострении хронического бронхита у пациентов с I и II типами обострения по N. Anthonisen назначается антибактериальная терапия, оптимальная продолжительность которой составляет 5–7 суток.

При обострении хронического бронхита у пациентов без факторов риска рекомендовано назначение амоксициллина или пероральных цефалоспоринов III поколения (цефдиторен, цефподоксим, цефиксим).

При наличии осложнённого обострения хронического бронхита у пациентов с факторами риска, а именно: возраст старше 65 лет, коморбидная патология, инфекционные обострения, требовавшие госпитализации более 2-х раз в год, тяжёлое обострение хронического бронхита за прошедший год, приём противомикробных препаратов более двух дней в предшествующие 3 месяца, применение системных глюкокортикостероидных гормонов в течение предшествующих трёх месяцев, показано назначение защищённых аминопенициллинов или респираторных фторхинолонов.

У пациентов с факторами риска синегнойной инфекции (хроническим отделением гнойной мокроты, выделением ***Pseudomonas aeruginosa*** из мокроты, наличием бронхоэктазов, частыми курсами системных глюкокортикостероидных

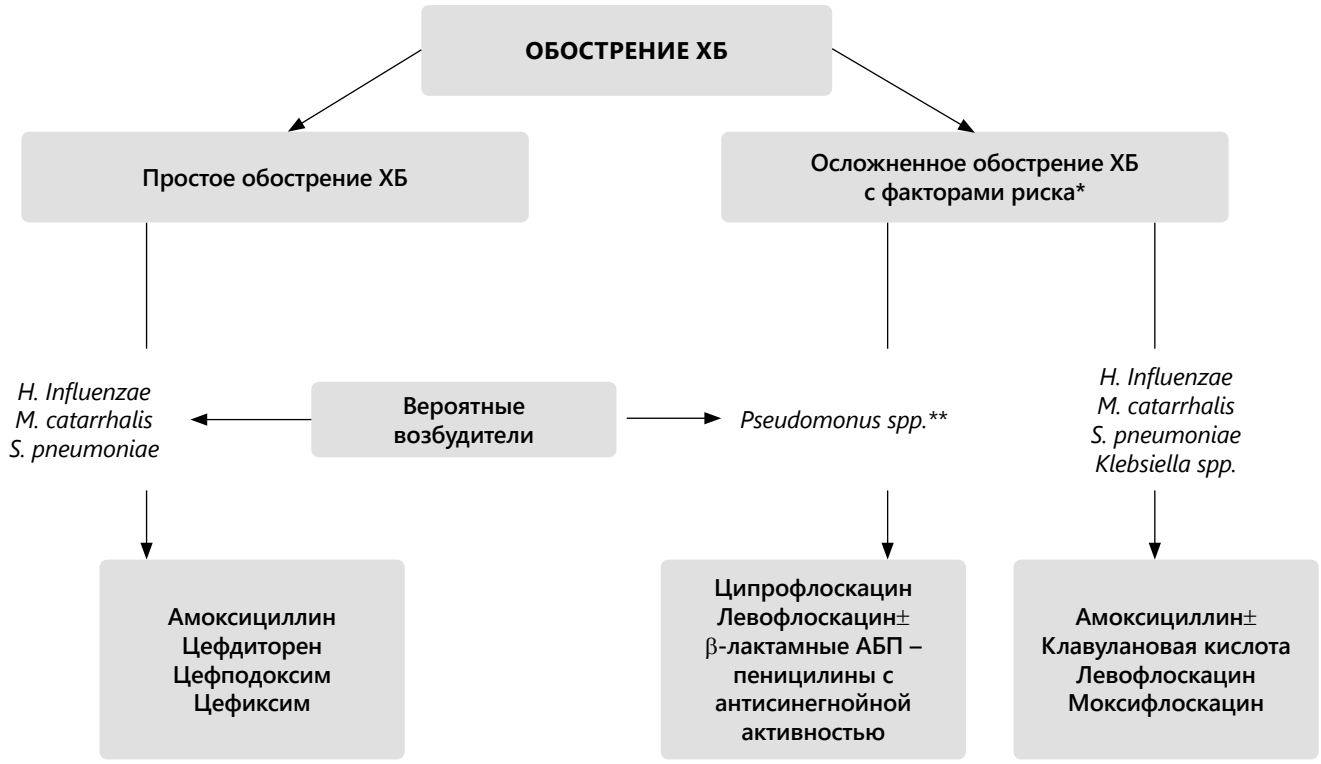



*Рисунок 2.8-2. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционного обострения хронического бронхита*
*Примечание: ХБ – хронический бронхит; АБП – антибактериальные препараты.*

** Возраст ≥ 65 лет; ≥ 2 обострений в течение 1 года; сопутствующие заболевания; длительный приём глюкокортикостероидных гормонов внутрь; тяжёлое обострение хронического бронхита в предшествующие 12 месяцев, приём антибактериальных препаратов в предшествующие 3 месяца.*

*** Факторы риска Pseudomonas aeruginosa: хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение Pseudomonas aeruginosa из мокроты.*

гормонов и антибактериальных препаратов) показана терапия антибактериальными препаратами с антисинегнойной активностью. Эмпирическая антибактериальная терапия обострения хронического представлена в клинических рекомендациях по хроническому бронхиту в виде схемы, указанной на рис. 2.8–2.

Стойкая обструкция для хронического бронхита нетипична, типична для ХОБЛ. В случае, если обострение хронического бронхита сопровождается транзиторным обструктивным синдромом, к терапии добавляются бронхолитические препараты короткого действия (сальбутамол) или антихолинергические препараты короткого действия (ипратропия бромид) в виде аэрозольного ингалятора или через небулайзер. Эффективность обеих групп препаратов для пациентов с хроническим бронхитом примерно одинакова.

При выраженном бронхообструктивном синдроме при обострении хронического бронхита к терапии могут быть добавлены системные глюкокортикостероидные гормоны (внутривенно или per os), либо ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны через небулайзер.

Всем пациентам с обострением хронического бронхита показана мукоактивная терапия (N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин, бромгексин и комбинированные препараты), а также другие методы, улучшающие эвакуацию секрета из бронхиального дерева (постуральный дренаж).

Медицинская реабилитация пациентов с хроническим бронхитом включает в себя психологическую поддержку, обучение, нутритивную поддержку и физические тренировки.

Тренировочные программы требуют индивидуального подхода в зависимости от мотивации и преморбидного фона пациентов. Рекомендованы тренировка дыхательной мускулатуры с помощью различных видов тренажеров и аэробные нагрузки в зависимости от состояния пациента.

Для профилактики обострений пациентам с хроническим бронхитом рекомендовано проведение вакцинации противогриппозной и противопневмококковой вакцинами. Противогриппозная вакцинация включена в Национальный календарь профилактических прививок.

### Организация оказания медицинской помощи

Пациент с хроническим бронхитом курируется, как правило, амбулаторно, врачами первичного звена здравоохранения: терапевтом и врачом общей практики (семейной медицины). В клинических рекомендациях указана необходимость

## Таблица 2.8-5

**Критерии оценки качества медицинской помощи пациентам с хроническим бронхитом**

| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|---|---|---|
| **Этап постановки диагноза** | | | |
| 1 | Выполнен общий физикальный осмотр | 1 | A |
| 2 | Выполнена оценка индекса курящего человека (пачек/лет) | 1 | A |
| 3 | Выполнена оценка характера кашля в соответствии с клиническими рекомендациями | 1 | A |
| 4 | Выполнена оценка характера кашля в соответствии с клиническими рекомендациями | 1 | A |
| 5 | Выполнена пульсоксиметрия | 2 | A |
| 6 | Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков (спирометрия) с бронходилатационным тестом (по показаниям, при дифференциальном диагнозе с хронической обструктивной болезнью лёгких) | 1 | A |
| 7 | Выполнена рентгенография лёгких | 2 | B |
| 8 | Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый | 3 | C |
| 9 | Проведена регистрация электрокардиограммы пациентам с хроническим бронхитом нестабильного течения | 3 | C |
| 10 | Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови (при обострении хронического бронхита) | 2 | B |
| **Лечение стабильного течения хронического бронхита** | | | |
| 1 | Даны рекомендации по отказу от курения | 1 | A |
| 2 | Назначены селективные бета-2-адреномиметики и (или) антихолинергические средства с коротким периодом действия для применения по потребности | 1 | A |
| 3 | Назначена терапия, соответствующая клиническим рекомендациям | 1 | A |
| 4 | Рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции | 1 | A |
| 5 | Проведена оценка симптомов через 3 месяца | 3 | C |
| **Этап обострения хронического бронхита** | | | |
| 1 | Выполнена пульсоксиметрия | 3 | C |
| 2 | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый | 2 | B |
| 3 | Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови | 2 | B |
| 4 | Выполнена рентгенография лёгких | 3 | C |
| 5 | Проведена терапия лекарственными препаратами группы селективные бета-2-адреномиметики и (или) антихолинергические средства с коротким периодом действия | 1 | A |
| 6 | Проведена соответствующая терапия антибактериальными лекарственными препаратами пациентам с факторами риска осложнённого течения обострения хронического бронхита | 1 | A |
| 7 | Проведена соответствующая терапия антибактериальными лекарственными препаратами пациентам без факторов риска осложнённого течения обострения хронического бронхита | 1 | B |

контроля эффективности лечения хронического бронхита через 1, 3 и 12 месяцев в первый год установления диагноза, далее рекомендован ежегодный осмотр пациента с хроническим бронхитом.

Показания для консультации врачом-пульмонологом следующие:

- необходимость уточнения диагноза хронического бронхита и проведения дифференциального диагноза;
- подбор алгоритма ведения пациента с хроническим бронхитом;
- смена терапевтической стратегии при отсутствии эффекта.

Пациенты с обострением хронического бронхита также в основном лечатся амбулаторно, плановые и неотложные госпитализации в круглосуточный стационар не предусмотрены.

Показания для направления в дневной стационар:

- проведение дополнительных методов обследования и дифференциального диагноза;
- появление новых симптомов, нехарактерных для хронического бронхита;
- неэффективность начальной амбулаторной терапии в течение трёх суток после её назначения;
- пожилой возраст и наличие коморбидной патологии;
- тяжёлые сопутствующие заболевания и состояния, требующие коррекции.

Критерии оценки качества медицинской помощи разработаны для всех этапов ведения пациентов (для этапа постановки диагноза и для этапа лечения стабильного течения хронического бронхита и для этапа лечения хронического бронхита с обострением) и приведены в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по хроническому бронхиту (табл. 2.8–5).

## 2.9. Эмфизема лёгких

### Определение

**Эмфизема лёгких — синдром, характеризующийся необратимым увеличением воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, ассоциированным с деструкцией стенок ацинусов и не связанным с фиброзом.**

### Распространённость

Встречаемость эмфиземы лёгких составляет от 0,5 до 5,7 % взрослого населения. Согласно данным Европейского лёгочного фонда, распространённость дефицита альфа-1-антитрипсина, как одной из существенных причин развития эмфиземы, в европейских странах составляет примерно 125 тыс. человек (1 больной на 1800–2500 новорождённых). Среди пациентов с ХОБЛ частота дефицита альфа-1-антитрипсина, по данным единичных наблюдений, составляет 1–5 % (Журкова Н. В. и др., 2008; Abboud R. T. et al., 2001).

### Этиология

Заболевание эмфиземой лёгких полиэтиологично. Существует первичная (врождённая) и вторичная (приобретённая) эмфизема лёгких. Выделяют несколько групп этиологических причин:

- ингаляционно-бронхитические (исход различных видов бронхита и бронхиолита),
- сосудистые (лёгочные и системные васкулиты и васкулопатии),
- паренхиматозно-фиброзные (на фоне интерстициальных заболеваний лёгких),
- ферментные (в частности, на основе дефицита альфа-1-антитрипсина),
- смешанные,
- идиопатические.

Примерами врождённой эмфиземы лёгких могут служить врождённая долевая эмфизема, а также эмфизема, обусловленная дефицитом альфа-1-антитрипсина.

Необходимо помнить также о синдроме Суайра — Джеймса — Маклеода — постинфекционном осложнении облитерирующего бронхиолита, перенесённом в детстве, который проявляется односторонней эмфиземой лёгких. Он характеризуется гипоплазией и (или) агенезией лёгочных артерий, приводящей к гипоперфузии лёгочной паренхимы, и обычно диагностируется в детском возрасте (Fregonese L., 2002).

### Патогенез

Ключевым звеном патогенеза развития эмфиземы лёгких является дисбаланс в системе «протеазы-антипротеазы» с увеличением протеолитической активности, что обычно возникает вследствие нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации соединительной ткани. Это приводит к медленной деструкции экстрацеллюлярного матрикса, потере эластичности лёгочной ткани и развитию эмфиземы.

К протеолитическим ферментам относят сериновые протеазы (наиболее известна нейтрофильная эластаза), цистеиновые протеазы и матриксные металлопротеиназы, которые под воздействием различных цитокинов (ИЛ-8, ФНОα), липополисахаридов и фрагментов бактериальной стенки вызывают протеолиз экстрацеллюлярного матрикса.

Сериновые протеазы (или сериновые эндопептидазы) — это широко распространённые ферменты, расщепляющие пептидные связи в белках. Серин служит нуклеофильной аминокислотой в активном центре фермента. Сериновые протеазы делятся на две широкие категории в зависимости от их структуры: химотрипсиноподобные (трипсиноподобные) и субтилизиноподобные.

В качестве уравновешивающего механизма служат ингибиторы протеаз. Среди них наиболее известен альфа-1-антитрипсин — ингибитор протеаз, преимущественно влияющий на нейтрофильную эластазу и регулирующий противовоспалительную активность. Дефицит ингибиторов протеаз может развиваться вследствие генетически обусловленного дефекта их синтеза или секреции, а также в связи с превалированием продуктов оксидативного стресса. К примеру, фенотип гена SERPINA1 (или Pi), кодирующего альфа-1-антитрипсин, определяется двумя аллелями, т.е. различными формами одного и того же гена, расположенными в одинаковых участках гомологичных хромосом, и определяющими направленность развития конкретного признака, в данном случае — ингибитора протеаз альфа-1-антитрипсина.

В норме 95 % европеоидного населения имеют типичный фенотип гена (фенотип MM). Развитие врождённого дефицита альфа-1-антитрипсина обусловлено одновременным наличием двух дефицитных аллелей (Z, S или Null), при этом гетерозиготное носительство дефицитного аллеля рассматривается в качестве прогностически неблагоприятного фактора развития эмфиземы.

К другим патогенетическим звеньям развития эмфиземы относят снижение ангиогенеза, аутоиммунные реакции, ускорение апоптоза, повышение внутриацинарного давления, снижение регенерации лёгочной паренхимы. Так, ограничение воздушного потока на выдохе, характерное для пациентов с бронхообструкцией, приводит к формированию так называемой «воздушной ловушки» вследствие неполного опорожнения альвеол при выдохе. Данное нарушение проявляется лёгочной гиперинфляцией — патологическим состоянием, при котором повышается воздушность лёгких после спокойного выдоха, что приводит к повышению внутриацинарного давления и увеличению нагрузки на дыхательную систему. Различают статическую (вследствие снижения эластической тяги лёгких) и динамическую (на фоне физической нагрузки) лёгочную гиперинфляцию. Указанное патофизиологическое нарушение способствует развитию и прогрессированию эмфизематозной деструкции.

Особую роль в развитии эмфиземы лёгких играет курение, вследствие которого усиливается воспалительный процесс, и ещё в большей степени нарушается синтез эластина в лёгких. Поэтому даже при отсутствии ХОБЛ у 52 % курильщиков может наблюдаться эмфизема лёгких.

## Классификация

Выделяют 3 морфологических типа эмфиземы лёгких, которые основаны на особенностях поражения ацинуса:

1. Центриацинарная — характеризуется поражением центральной зоны ацинуса (респираторных бронхиол и межальвеолярных ходов), локализуется преимущественно в верхних долях лёгких и центральных отделах, обычно тесно связана с воздействием сигаретного дыма.
2. Панацинарная — поражается весь ацинус, проявляется деструкцией межальвеолярных перегородок с сохранением респираторных бронхиол, преимущественно в нижних долях или диффузно во всех отделах лёгких, может быть обусловлена как сигаретным дымом, так и дефицитом альфа-1-антитрипсина.
3. Парасептальная — поражается периферия ацинуса, наблюдается диффузное расширение ацинуса вследствие слияния внутридольковых структур, локализуется преимущественно субплеврально (вдоль костальной и междолевой плевры), возникает идиопатически или под воздействием сигаретного дыма.

Отдельно выделяется буллёзная форма, которая характеризуется очагами деструкции размером более 10 мм и является исходом вышеперечисленных форм. Очаг деструкции, занимающий более 1/3 объёма лёгкого, относят к гигантской булле.

## Клиническая картина

Симптомы эмфиземы лёгких неспецифичны. Наиболее часто пациентов беспокоит одышка и сниженная толерантность к физическим нагрузкам, что обусловлено рестриктивными изменениям лёгких. При этом одышка носит преимущественно экспираторный характер. Возможно развитие спонтанного пневмоторакса в качестве первого проявления эмфиземы лёгких, при котором пациент будет отмечать характерную боль в груди на стороне пневмоторакса, иррадиирующую в плечо, появление и нарастание одышки, сухой (рефлекторный) кашель.

Учитывая, что эмфизема, как правило, носит вторичный характер, возможно наличие и иных симптомов, связанных с основным заболеванием. Так, у пациентов с врождённым дефицитом альфа-1-антитрипсина поражение дыхательной системы может включать не только клинику эмфиземы лёгких, но и ХОБЛ, и хронического бронхита. В такой ситуации часто развивается кашель, продукция мокроты, стеснение в груди, снижение массы тела. Также возможно поражение гепатобилиарной системы с клинической картиной цирроза печени.

## Диагностика

***Физикальное обследование.*** Обращает на себя внимание сниженный индекс массы тела, бочкообразная грудная клетка, широкий эпигастральный угол, горизонтальный ход рёбер, сглаженность или даже выбухание межрёберных промежутков и надключичных областей, снижение дыхательных экскурсий. Перкуторно выслушивается коробочный звук, уменьшение границ сердечной тупости, уменьшение подвижности нижних границ лёгких. При аускультации лёгких отмечают ослабленное

дыхание и приглушение сердечных тонов. Возможно появление парадоксального пульса (снижения систолического АД более чем на 10 мм рт. ст. во время вдоха, сопровождающееся уменьшением амплитуды пульсовой волны).

У таких больных возможно поражение гепатобилиарной системы (развитие цирроза печени), а также некротизирующего панникулита (появление подкожных узелков в ягодичной области, гипогастрии на проксимальных частях конечностей), наличие которых может указывать на дефицит альфа-1-антитрипсина.

***Клинический и биохимический анализ крови***. Неспецифичны для эмфиземы лёгких. При длительной гипоксии может развиваться полицитемический синдром, характеризующийся эритроцитозом, повышением концентрации гемоглобина и гематокрита в крови, увеличением вязкости крови. При обострении ХОБЛ обычно наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ и увеличение концентрации СРБ.

***Пульсоксиметрия***. Этот метод рекомендуется всем пациентам с эмфиземой лёгких для скрининга на гипоксемию.

***Исследование газов крови.*** Забор артериальной крови для оценки парциального напряжения кислорода и углекислого газа показан при сатурации по данным пульсоксиметрии ≤ 92 %.

***Оценка дефицита альфа-1-антитрипсина***. При дефиците альфа-1-антитрипсина наблюдается выраженное снижение фракции альфа-1-глобулинов при электрофорезе белков, т.к. он составляет до 80–90 % данной фракции. Однако, более специфичным методом является ***исследование уровня альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови***, которое рекомендуется проводить в период ремиссии заболеваний, ассоциированных с дефицитом альфа-1-антитрипсина. Стоит учитывать, что острые заболевания или обострение сопутствующих заболеваний, наличие злокачественных новообразований, беременность или приём эстрогенов, повышают концентрацию альфа-1-антитрипсина в крови. К снижению уровня альфа-1-антитрипсина в крови могут приводить нефротический синдром, белково-энергетическая недостаточность, энтеропатии с потерей белка, тяжёлое поражение печени и поджелудочной железы. Референсные значения показателя для метода иммунотурбидиметрии — от 0,9 до 2 г/л, при нефелометрии — от 2 до 4 г/л. При выявленном дефиците или при подозрении на него показано выполнение ***фенотипирования*** и ***генотипирования*** для определения прогноза и необходимости в заместительной терапии, т.к. концентрация альфа-1-антитрипсина в крови не коррелирует с генотипом. При подтверждённом дефиците также необходимо выполнение ***УЗИ органов брюшной полости и биохимический анализ крови*** на печёночные маркеры для исключения поражения гепатобилиарной системы.

***Лучевая диагностика***. При подозрении на эмфизему лёгких выполняется ***рентгенография органов грудной клетки.*** Характерным является низкое стояние и уплощение купола диафрагмы, вертикальное положение сердца (т.н. каплевидное сердце), расширение ретростернального пространства, ослабление сосудистого лёгочного рисунка, горизонтальное положение рёбер, расширение межрёберных промежутков, увеличение переднезаднего (саггитального) размера грудной клетки. При односторонней эмфиземе лёгких также может наблюдаться смещение средостения в противоположную сторону. Однако, вышеуказанные изменения, особенно на начальных этапах развития эмфиземы, могут не визуализироваться. Поэтому основным методом верификации заболевания является ***КТ высокого разрешения (ВРКТ) органов грудной клетки***, которая позволяет оценить выраженность и морфологический тип заболевания. Чувствительность и специфичность ВРКТ для диагностики эмфиземы лёгких составляет 90 и 98 % соответственно. При центриацинарном типе эмфиземы лёгких наблюдаются локальные участки повышенной воздушности лёгочной паренхимы без видимых границ (стенок), при панацинарной — обширные зоны пониженной плотности без видимых границ со снижением количества и диаметра сосудов в этих зонах (обеднением лёгочного рисунка), при парасептальной — локальные округлые, чётко очерченные участки просветления с тонкими (менее 1 мм) стенками, при буллёзной — участки деструкции размером более 10 мм. В центре таких просветлений может находиться ветвь лёгочной артерии. Для количественной оценки выраженности эмфиземы лёгких рекомендуется использовать ***компьютерную рентгеноденситометрию органов грудной клетки***, основанную на использовании специального программного обеспечения при анализе КТ-срезов, что позволяет в автоматическом режиме выявлять и подсчитывать количество зон с соответствующим паттерном эмфиземы.

***Спирометрия***. Выполняется при подозрении на бронхообструктивный синдром и необходима для поиска причины развития эмфиземы лёгких, уточнения степени тяжести ХОБЛ, а также для контроля прогрессирования заболевания.

***Бодиплетизмография*** позволяет оценить ёмкостные показатели лёгких. Для эмфиземы характерно повышение остаточного объёма лёгких (ООЛ) более 120 % от должного значения, увеличение функциональной остаточной емкости (ФОЕ), а также увеличение отношения ООЛ/ОЕЛ, где ОЕЛ — общая емкость лёгких.

***Исследование диффузионной способности лёгких (DLCO)***. Метод используется для оценки проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. При эмфиземе лёгких характерно снижение DLCO менее 80 % от должных значений.

## Диагноз

Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины, анамнеза и данных рентгенологического обследования. В диагнозе указывается тип эмфиземы, наличие осложнений, а также заболевания, которые послужили причиной её развития.

*Пример формулировки диагноза*

*Хроническая обструктивная болезнь лёгких II (средней степени тяжести), с выраженными клиническими симптомами (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) и редкими обострениями (группа B). Смешанный фенотип. Буллезная эмфизема. (дата)*

## Дифференциальный диагноз

Эмфизему лёгких нужно дифференцировать от обратимых причин повышенной воздушности лёгких, т.н. викарной (компенсаторной, замещающей) гиперинфляции лёгких, при которой отсутствует деструкция ацинусов. Условно причины развития компенсаторной эмфиземы лёгких можно разделить на две группы:

1. Проявляющиеся диффузной двусторонней гиперинфляцией лёгких:
   - интенсивная физическая нагрузка;
   - детский плач;
   - приступ бронхиальной астмы;
   - инородные тела гортани и трахеи.
2. Протекающие в виде распространённой или ограниченной односторонней гиперинфляции лёгких:
   - односторонняя агенезия лёгкого с компенсаторной гиперинфляцией контралатерального лёгкого;
   - внутрипросветная обструкция бронхов (обструкция дыхательных путей инородным телом, в т.ч. эндотрахеальной трубкой; врождённая атрезия или стеноз бронхов, бронхомаляция);
   - наружная компрессия воздухоносных путей (опухоли лёгких и средостения, бронхогенная киста, обструкция бронха аномальными кровеносными сосудами).

Также важно отличать эмфизему лёгких от других заболеваний, характеризующихся рентгенологическим синдромом просветления лёгких — пневмоторакса и диафрагмальной грыжи.

## Лечение

Выделяют немедикаментозные, медикаментозные и хирургические методы лечения эмфиземы лёгких.

### *Консервативное лечение*

Пациентам рекомендуется отказ от курения. При необходимости можно использовать психологическую помощь, никотин-заместительную терапию.

При наличии ХОБЛ и (или) дефицита альфа-1-антитрипсина необходимо использовать длительно действующую ингаляционную бронхолитическую терапию, объём которой зависит от выраженности симптомов, степени обструкции, количества и тяжести обострений ХОБЛ за предшествующий год, и регламентируется действующими клиническими рекомендациями.

При снижении $SaO_2$ менее 88 % и (или) $PaO_2$ менее 55 мм рт. ст., оценёнными при стабильном состоянии пациента и не ранее, чем через 3–4 недели после обострения ХОБЛ, показана длительная кислородотерапия.

Обострение ХОБЛ на фоне дефицита альфа-1-антитрипсина требует более активной тактики ведения пациента, т.к. воспаление сопровождается выраженной протеазной активностью. Рекомендуется увеличение дозы длительно действующих бронхолитиков, добавление ингаляционных глюкокортикостероидов короткого действия и своевременное начало антибактериальной терапии.

При наличии дефицита альфа-1-антитрипсина у пациентов старше 18 лет с ОФВ1 от 30 до 65 % от должного и гомозиготным генотипом дефицитных аллелей показана заместительная терапия ингибитором альфа-1-антипротеазы, которая снижает прогрессирование заболевания, уменьшает частоту обострений ХОБЛ и увеличивает продолжительность жизни. Однако при ОФВ1 менее 30 % от должного эффективность терапии снижается, а данных по отдалённым результатам лечения у таких пациентов недостаточно. Такая же ситуация обстоит при ОФВ1 более 65 %, при котором рекомендуется придерживаться выжидательной тактики с регулярной оценкой состояния лёгких в динамике и последующим решением вопроса об инициации заместительной терапии в индивидуальном порядке. В качестве заместительной терапии используется внутривенное введение ингибитора альфа-1-антипротеазы (человеческого), который получают из донорской плазмы. Препарат назначают из расчёта 60 мг/кг массы тела еженедельно. Цель заместительной терапии — достижение уровня альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови выше нижнего порогового значения 0,8 г/л. Однако нужно учитывать, что данная терапия помогает лишь замедлить прогрессирование заболевания, поэтому важна своевременная диагностика и лечение. Надо иметь в виду, что в качестве побочных эффектов наиболее часто встречается лихорадка, тошнота и рвота, крапивница, головокружение и общая слабость.

### *Хирургическое лечение*

Согласно действующим национальным рекомендациям Ассоциации торакальных хирургов России, хирургическое лечение применяется при неэффективности консервативной терапии или развитии острых осложнений эмфиземы лёгких. Выделяют операции по редукции лёгочного объёма, буллэктомию и трансплантацию лёгких.

При низкой переносимости физической нагрузки у пациентов с верхнедолевой эмфиземой возможно ***хирургическое уменьшение объёма лёгких*** или применение менее инвазивного (эндоскопического) метода — ***окклюзии сегментарных бронхов***, которые позволяют уменьшить гиперинфляцию лёгких, улучшить работу дыхательных мышц и, как следствие, увеличить выживаемость пациентов на 14,3 % по сравнению с консервативной тактикой ведения. Показаниями к операции являются некорригируемая одышка (mMRC 2–4 ст.), постдилатационные ОФВ1 < 40 %, ООЛ > 200 %, ОЕЛ > 120 %, DLco < 50 % от должных, гетерогенность эмфиземы (наличие изменённых и неизменённых зон в лёгких). К противопоказаниям относят подтверждённый дефицит альфа-1-антитрипсина, $PaCO_2$ в покое более 55 мм рт. ст., DLco < 10 % и > 50 % от должной, тяжёлые сопутствующие заболевания, возраст старше 75 лет, наличие лёгочной гипертензии (пиковое систолическое давление в лёгочной артерии ≥ 45 мм рт. ст. при ЭхоКГ или ≥ 35 мм рт. ст. при катетеризации правых камер сердца) и курение в течение последних 6 месяцев.

При сохранной толерантности к физической нагрузке операции данного типа не рекомендованы, поскольку не улучшают выживаемость у таких пациентов. Хирургическая редукция объёма лёгких заключается в удалении нефункционирующих, наиболее поражённых эмфиземой отделов лёгких, что ведёт к расправлению способных к газообмену (функционирующих) отделов, снижению функциональной остаточной ёмкости и, следовательно, улучшению вентиляции и перфузии лёгких. При этом рекомендуется выполнять двустороннюю редукцию лёгочных объёмов, поскольку при такой операции в большей степени улучшается как функция внешнего дыхания, так и качество жизни пациентов по сравнению с односторонним вмешательством. При эндоскопическом варианте операции применяются блокирующие или неблокирующие устройства и, в меньшей степени, трансбронхиальные стенты. Вмешательство проводят под местной или общей анестезией с применением фибробронхоскопа. Цель установки блокирующих устройств (эндобронхиальных и интрабронхиальных клапанов) — создание ателектаза лёгкого дистальнее места их установки, что иногда (в 3–4 % случаев) может осложниться развитием пневмонии. К неблокирующим устройствам относятся спирали для редукции лёгочного объёма, бронхиальная термальная вапоризация (или выпарная абляция) и биологическая (с применением специальной полимерной пены) редукция лёгочного объёма, которые посредством развития фиброза вызывают постепенное сокращение объёма поражённого участка лёгких. Применение этих методов не вызывает ателектаз лёгкого и, в отличие от блокирующих устройств, может быть использовано при наличии коллатеральной вентиляции (состояния, при котором вентиляция поражённого участка осуществляется не только через соответствующий бронх, но и через дефекты междолевой щели). Методика трансбронхиального стентирования основана на создании внеанатомических шунтов, что позволяет сообщить эмфизематозный участок лёгкого с воздухоносными путями и, соответственно, привести к спадению лёгкого на выдохе, что особенно актуально при наличии «воздушных ловушек». Однако такой вариант лечения обладает лишь кратковременным (до 6 месяцев) улучшением самочувствия, поэтому в настоящее время не рекомендуется.

***Буллэктомия*** является основным методом хирургического лечения при наличии буллёзной эмфиземы с клиническими проявлениями (выраженной одышкой с mMRC 2–4 ст., пневмотораксом и кровотечением вследствие разрыва буллы, а также сдавлением лёгкого буллой, либо её инфицированием).

***Трансплантация лёгких*** является единственным радикальным способом лечения эмфиземы лёгких. Её следует рекомендовать при тяжёлом течении заболевания с наличием выраженной эмфиземы, одышке при минимальной физической нагрузке и в покое на фоне оптимальной медикаментозной терапии, активной реабилитации и при неэффективности других хирургических методов лечения. При этом необходимо учесть, что у пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина трансплантация лёгких не влияет на выживаемость. Для определения кандидатов на трансплантацию лёгких рекомендуется использоваться индекс BODE, включающий индекс массы тела (Body mass index), ОФВ1 (Obstruction), шкалу mMRC (Dyspnea) и тест с 6-минутной ходьбой (Exercise tolerance), который позволяет прогнозировать 4-летнюю выживаемость пациентов с ХОБЛ.

***Медицинская реабилитация***

Показана при наличии одышки на фоне оптимальной терапии или при частых обострениях ХОБЛ у физически малоактивных пациентов. Реабилитация включает программу отказа от курения, динамическую физическую активность (скандинавская ходьба, бассейн, бег и т.п.), дыхательную гимнастику, образовательные программы (посещение школы пациентов с ХОБЛ и эмфиземой), нутритивную поддержку, психологическую помощь. Длительность составляет, как правило, от 4 до 10 недель. Разработка программы реабилитации требует индивидуального подхода в зависимости от состояния пациента, тяжести основного и наличия сопутствующих заболеваний, а также мотивации.

## Течение

У пациентов с эмфиземой лёгких характерно медленно прогрессирующее течение, за исключением случаев быстрого прогрессирования, которые чаще наблюдаются при дефиците альфа-1-антитрипсина.

## Прогноз и исходы

Наличие выраженной эмфиземы ассоциируется с более тяжёлым течением ХОБЛ и повышением смертности. Наличие дефицита альфа-1-антитрипсина у таких пациентов существенно ухудшает прогноз.

У пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина к факторам риска быстрого прогрессирования ХОБЛ относят: курение, мужской пол, низкий уровень альфа-1-антитрипсина, дебют клинических проявлений в возрасте 30–44 лет, ОФВ1 от 35 до 79 %, отрицательную пробу с бронхолитиком.

При дефиците альфа-1-антитрипсина может развиваться поражение гепатобилиарной системы (цирроз печени, гепатоцеллюлярная и холангиоцеллюлярная карцинома), что требует проведения периодического скрининга.

К осложнениям эмфиземы лёгких относят спонтанный пневмоторакс, внутриплевральное кровотечение, прогрессирующее вздутие поражённой эмфиземой зоны лёгкого с клиникой дыхательной недостаточности, а также развитие лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца.

Распространёнными причинами смерти пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина являются развитие дыхательной и (или) печёночной недостаточности. Однако при сохранной функции лёгких у некурящих пациентов с ZZ-фенотипом дефицита альфа-1-антитрипсина выживаемость может оставаться на популяционном уровне.

## Периоперационное ведение пациентов, беременность

Необходимо учитывать наличие эмфиземы и особенно булл при программировании режима ИВЛ. При проведении урологических, гинекологических и колоректальных операций рекомендуется использовать местную, проводниковую или

спинальную анестезию. У беременных с наличием дефицита альфа-1-антитрипсина с фенотипом ZZ возможно увеличение частоты выкидышей и мертворождений.

### Скрининг и профилактика

Скрининг на наличие эмфиземы лёгких следует проводить среди курящих пациентов, при длительном контакте с производственной пылью и при наличии ХОБЛ.

Скрининг на дефицит альфа-1-антитрипсина следует проводить при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ с преимущественным поражением базальных отделов лёгких, дебют которой возник до 40 лет или при развитии ХОБЛ с индексом курильщика менее 20 пачка-лет. Также к маркерам дефицита альфа-1-антитрипсина относят: раннее развитие эмфиземы лёгких (до 45 лет); наличие эмфиземы лёгких при отсутствии известных причин; панацинарный тип эмфиземы; бронхоэктазию неизвестной этиологии; отсутствие контроля бронхиальной астмы на фоне адекватной терапии; болезнь печени неизвестной этиологии; некротизирующий панникулит; АНЦА-ассоциированный системный васкулит; дефицит альфа-1-антитрипсина у кровных родственников (особенно братья и сестры); отягощенный семейный анамнез по эмфиземе лёгких, бронхоэктазии, болезням печени и панникулиту.

Основная мера профилактики развития эмфиземы лёгких и замедления её прогрессирования — профилактика ХОБЛ: отказ от курения и устранение контакта с различными профессиональными поллютантами, что позволяет улучшить исходы у таких пациентов. При контакте с поллютантами на рабочем месте необходимо рассмотреть целесообразность смены места работы. Также рекомендуется вакцинация (гриппозная вакцина — ежегодно, пневмококковая — 1 раз в 5–6 лет, против SARS-CoV-2–1 раз в 6–12 месяцев). При поражении печени в рамках дефицита альфа-1-антитрипсина рекомендуется вакцинация против вирусов гепатита А и В.

У пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина рекомендуется регулярное (каждые 6–12 месяцев) выполнение КТВР лёгких и спирометрии для оценки прогрессирования заболевания. При стабильном течении заболевания возможно увеличение интервала между контрольными обследованиями. Рекомендуется ежегодный контроль печёночных маркеров (АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, тромбоциты, альбумин) и УЗИ органов брюшной полости для раннего выявления цирроза печени.

## 2.10. Бронхиальная астма

### Определение

**Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризуемым хроническим воспалением дыхательных путей (ДП), наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые различаются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией ДП.**

### Распространённость

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает БА одной из важнейших глобальных проблем общественного здоровья. Это связано как с прогрессивным увеличением числа лиц, страдающих БА, так и с тем, что заболевание поражает людей всех возрастных групп, в т.ч. детей, подростков и лиц трудоспособного возраста. Во всем мире БА страдают около 360 млн. пациентов. В Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований, распространённость БА среди взрослого населения составляет 6,9 %, а среди детей и подростков — около 10 %.

### Этиология

В качестве этиологических факторов рассматриваются внутренние (генетические), внешние, а также эпигенетические детерминанты.

Вклад генетических детерминант в этиологию и патогенез БА составляет от 36 до 94 %. Множество разных генов ассоциированы с формированием БА, они могут быть сгруппированы в соответствии с функциональными категориями. Это гены, ассоциированные с:

- Th2-ответом;
- бронхиальной гиперреактивностью (БГР);
- воспалением;
- врождённым иммунным ответом;
- ремоделированием бронхов;
- дисфункцией эпителиального барьера;
- ответом на фармакологические препараты и др.

Семейный анамнез свидетельствует о том, что кровные родственники 40–45 % пациентов с БА больны различными аллергическими заболеваниями, в том числе и БА. Было установлено, что некоторые патологические состояния во время

беременности (вирусные респираторные заболевания, токсикоз, вредные привычки и неправильное питание беременной и др.) во много раз повышают риск возникновения БА у рождённого ребенка. В детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом возрасте и у взрослых — у женщин.

Клиническая манифестация биологических дефектов осуществляется под воздействием ***факторов внешней среды***, которые могут быть распределены в следующие группы:

1. аллергены;
2. инфекционные агенты;
3. профессиональные вредности;
4. аэрополлютанты (озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым);
5. диета: повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, снижение антиоксидантов и ϖ3-полиненасыщенной жирной кислоты;
6. стресс.

Аллергены, которые имеют наибольшее значение, распределяются на следующие группы:

1. бытовые;
2. эпидермальные;
3. пыльцевые;
4. лекарственные;
5. пищевые;
6. инсектные;
7. профессиональные.

Бытовая сенсибилизация к клещам домашней пыли является наиболее распространённой. Основными видами домашнего клеща являются пироглифиды: ***Dermatophagoides pteronissinus, D. farinae, D. microceros*** и ***Euroglyphus mainei,*** которые рассматриваются как главный этиологический фактор атопической БА, встречающейся, по данным отечественных авторов, у 53–84 % взрослых. Клещи находятся на слущенной коже человека и животных, на которых колонизируются также грибы, дрожжи и бактерии, и имеют обыкновение заселять ковры, матрасы, подушки, мягкую мебель. Аллергены домашнего клеща присутствуют во всех частях его тела, секрете, продуктах жизнедеятельности, и представлены цистеиновыми протеазами, сериновыми протеазами, амилазой. Эти аллергенные энзимы были обнаружены в фекалиях клещей, большинство из них обладает протеолитической активностью, в связи с чем они могут иметь доступ к иммунокомпетентным клеткам.

***Эпидермальная сенсибилизация*** к аллергенам домашних животных (прежде всего кошки и собаки) является частой у пациентов с атопической БА. Домашние теплокровные животные являются источниками аллергенов, находящихся в секретах (слюне), экскретах (моче) и слущенном эпителии.

Аллергены кошек являются мощными сенсибилизирующими агентами для ДП человека. Основной аллерген — белок (Fel d1) обнаружен на шкуре кошек, в секрете сальных желез и в моче, но не в слюне. Этот аллерген, благодаря маленьким размерам частиц (около 3–4 микрон в диаметре), легко переносится по воздуху и вызывает появление респираторных симптомов (кашель, одышку, сухие хрипы) у людей, сенсибилизированных к аллергену кошки.

Собаки продуцируют два основных аллергенных протеина — Can f1 и Can f2. Характеристики аллергенов собак (размеры антиген-переносящих частиц, особенности распространения и др.) являются такими же, как и у кошек. Основные аллергены собак были выделены из собачьей шерсти и перхоти.

Широко известна аллергенность грызунов (мышей, крыс, хомячков и др.).

***Пыльцевая сенсибилизация***. В европейской части России наиболее распространёнными аллергенами являются антигены пыльцы сорных злаков (тимофеевки, овсяницы, мятлика и др.), деревьев (берёзы, орешника, ольхи, дуба), сорняков (полыни, лебеды). На юге России основные аллергены представлены пыльцой амброзии, полыни, подсолнечника и кукурузы. В центральных районах России отмечаются три пыльцевые волны: весенняя (с середины апреля до конца мая), связанная с цветением деревьев; летняя (начало июня — конец июля), обусловленная палинацией луговых трав; летне-осенняя, характеризуемая появлением в воздухе большого количества пыльцы сорняков.

***Лекарственная сенсибилизация*** может развиваться только в том случае, если больной сенсибилизирован данным препаратом или средством, имеющим с ним общие антигенные детерминанты, т.е. её развитие вызывают те медикаменты, которые пациент получал ранее. Наиболее часто такие реакции вызывают пенициллины, цефалоспорины, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), местные анестетики, нитрофураны, сульфаниламиды, барбитураты, сыворотки, вакцины и др.

***Пищевая сенсибилизация*** возникает чаще всего на 5 продуктов: молоко, яйца, арахис, рыба, ракообразные. Сульфиты (консерванты, которые входят в состав лекарств и таких пищевых продуктов, как картофельные чипсы, сухофрукты, пиво и вино) нередко причастны к развитию тяжёлых обострений БА. Встречаемость БА у пациентов, страдающих пищевой аллергией, — 34–49 %.

Бытовая инсектная сенсибилизация актуальна в связи с высокой степенью заселения жилых и общественных помещений тараканами. Наиболее распространёнными видами тараканов являются американский таракан (Periplaneta americana), немецкий таракан (Blatella germanica), азиатский таракан (B. orientalis). Сенсибилизация к аллергенам тараканов у больных БА определяется в 19–63,7 % случаев.

***Профессиональная БА*** в большинстве случаев относится к иммуноглобулину (Ig)E — опосредованной аллергической

БА, ибо большинство профессиональных сенсибилизаторов являются аллергенами, способными вызывать специфический IgE-ответ. Профессиональные агенты, химические вещества с низкой молекулярной массой, являются ирритантами (соли никеля, платины, изоцианиты, формальдегид и др.) и могут вызывать развитие БГР и формирование БА, индуцированной ирритантами. Постоянно пополняемый список в настоящее время включает более 360 профессиональных веществ, в том числе латекс, имеющих отношение к профессиональной БА.

***Факторы окружающей среды и поллютанты.*** Загрязнение воздуха определяется как аккумуляция раздражающих веществ в атмосфере до уровня, способного оказывать повреждающее действие на человека. К загрязняющим воздух веществам (аэрополлютантам) относятся ирританты, как вне, так и внутри помещений. Основными индикаторами загрязнения воздушной среды, которые определяются в Европе, являются: двуокись серы, окислы азота, углекислый газ, мелкие частицы, летучие органические соединения и токсичные металлы (свинец, мышьяк, кадмий, никель, ртуть). Воздействие интенсивного автомобильного движения, особенно, выхлопов дизельного топлива, может вызывать обострение предшествующих аллергических заболеваний, но не обязательно приводить к развитию новых случаев БА или других проявлений атопии.

***Триггеры*** — это пусковые факторы, которые вызывают обострение БА путем стимуляции воспаления, или провоцирования острого бронхоспазма, или и того, и другого. У каждого индивидуума в каждое конкретное время триггерами могут быть разные факторы. К триггерам относятся воздействие физических нагрузок, холодного воздуха, раздражающих газов (ирритантов), аэрополлютантов, изменение погоды, чрезмерные эмоциональные нагрузки. Кроме того, обострение БА могут вызвать респираторные инфекции (вирусные и бактериальные), болезни верхних ДП (риниты, синуситы, полипоз носа), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), менструация и беременность, лекарственные препараты.

***Курение табака*** у больных БА сопровождается ускоренным ухудшением функции лёгких, увеличением степени тяжести заболевания, может приводит к снижению ответа на лечение ингаляционными и системными глюкокортикостероидами (ГКС), а также уменьшает вероятность достижения контроля над БА.

## Патогенез

В основе БА лежит хроническое воспаление ДП, которое может быть аллергическим, инфекционным, нейрогенным с вовлечением различных клеток и медиаторов, ассоциированных с БГР, обструкцией ДП, которые проявляются клиническими признаками заболевания. БГР — это реакция бронхов в виде бронхоспазма на различные химические, физические или фармакологические раздражители, причём у подавляющего большинства здоровых лиц эти воздействия никакой реакции бронхов не вызывают.

Выявление патобиологических механизмов — эндотипов, лежащих в основе формирования фенотипа БА — насущная задача в оптимизации терапии БА, особенно тяжёлого течения. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, т.к. является молекулярной основой фенотипов.

Большая часть больных БА, включая тяжёлую БА, относится к ***Th2-эндотипу*** и имеет а***ллергическое эозинофильное воспаление*** в слизистой нижних ДП. Th2-иммунный ответ возникает в ответ на аллергены окружающей среды у лиц с атопией. Th2 CD4 клетки характеризуются высокой экспрессией транскрипционного фактора GATA-3 и секрецией цитокинов Т2-профиля (интерлейкина (IL)4, –5, –9, –13). Эти цитокины участвуют в запуске реакций гиперчувствительности в нижних ДП, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой и ремоделирование бронхиальной стенки.

Кроме того, ключевым фактором в развитии БА является взаимодействие между эпителиальными клетками слизистой нижних ДП и клетками в подлежащем мезенхимально-подслизистом слое. Высвобождение эпителиальных цитокинов, особенно IL25, –33 и тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), — ключевое событие в запуске Т2-иммунного ответа и эозинофильного воспаления при БА. В частности, IL25, –33 и TSLP, высвобождённые из эпителиальных клеток в результате воздействия специфического или неспецифического стимула, нацелены на резидентные гемопоэтические клетки, чтобы индуцировать приток воспалительных клеток, активацию и мобилизацию дендритных клеток. Дендритные клетки необходимы для дифференцировки наивных Т-клеток в Т-хелперы, в т.ч. Th2-клетки. Эпителиальные цитокины, особенно TSLP, способствуют мобилизации дендритных клеток в локальные лимфатические узлы, где они активируют наивные CD4 Т-клетки, IL4-компетентные клетки под действием IL4. Именно последние клетки в дальнейшем обусловливают переключение на синтез IgE в В-клетках. IgE связывается с высокоаффинными рецепторами к нему на тучных клетках и базофилах, приводя в конечном итоге к продукции Т2-цитокинов. Th2-клетки, которые мигрируют в эпителий слизистой ДП и подслизистые ткани, секретируют IL4, –5, –13, таким образом обусловливая характерные патологические черты БА, включая эозинофильное воспаление и ремоделирование в эпителии и в подслизистом слое.

Следует отметить, что CD4 Т-клетки — не единственный источник Т2-цитокинов в ДП. Помимо Th2-лимфоцитов, в формировании эозинофильного воспаления при БА принимает участие недавно выявленная уникальная группа врождённых иммунных клеток ILC, у которых нет аллерген-распознающих рецепторов, характерных для Т- и В-лимфоцитов, и которые играют важную роль в защите и поддержании тканевого гомеостаза, прежде всего — слизистых оболочек. Эти клетки быстро продуцируют цитокины в ответ на такие сигналы со стороны эпителиальных клеток, как IL25, –33, TSLP и IL1β. Именно ILC2 продуцируют такие же цитокины, что и Th2, IL5, –4, –13. Выявление ILC2 в лёгких, где они могут продуцировать высокий уровень IL5 и IL13 в ответ на различные специфические и неспецифические триггеры, повреждающие дыхательный эпителий, привело к пониманию нового механизма — ***неаллергического эозинофильного воспаления***, лежащего в основе БА.

Воспалительный цитокиновый каскад ассоциирован с клиническими проявлениями БА — гиперреактивностью бронхов, обструкцией бронхов и гиперсекрецией слизи.

IL4 признан ключевым цитокином, необходимым для индукции дифференцировки лимфоцитов в Th2 из наивных Т-клеток, синтеза IgE и поддержании устойчивой аллергической реакции с течением времени.

IL13 также играет центральную роль в патогенезе БА. Его эффекты включают увеличение дифференцировки и гиперплазию бокаловидных клеток (гиперпродукцию слизи), изменение гладких мышц ДП, активацию фибробластов (субэпителиальный фиброз), повышение гиперчувствительности бронхов и переключение продукции антител В-лимфоцитами с IgM на Ig E.

IL5 продуцируется такими типами клеток, как Th2-лимфоциты, ILC2, тучные клетки и эозинофилы, которые участвуют в воспалении ДП при БА. Созревание эозинофилов из миелоидных предшественников в костном мозге опосредовано IL5, –3 и ГМ-КСФ.

Таким образом, каким бы ни был источник, IL5 играет важную роль в дифференцировке, выживании, миграции и активации эозинофилов, а стало быть, наравне с IL4, –13 является привлекательной терапевтической мишенью для биологических препаратов.

***Не Т2-эндотип*** обусловлен Th1-иммунными реакциями или IL17-опосредованным воспалительным механизмом и характеризуется нейтрофильным воспалением. Т-хелперы 17-го типа (Th17-лимфоциты) являются одной из субпопуляций CD4+ Т-хелперов. Активированные Th17- лимфоциты продуцируют преимущественно провоспалительные интерлейкины, такие как IL17, –21, –22, среди которых наибольшее значение имеет IL17. Основное действие IL17 заключается в активации нейтрофилов и макрофагов в месте воспаления, а также в усилении активности других провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL1β, INFγ, IL6 и др. Возможная патогенетическая роль IL17 включает участие в БГР и нейтрофильном воспалении ДП.

Таким образом, в основе аллергической, аспириновой БА, БА физического усилия и поздней эозинофильной астмы лежит преимущественно Т2-эозинофильное воспаление. Воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками, и БА с поздним дебютом составляет неТ2-эндотип.

Термин ***«нейрогенное воспаление»*** относится к воспалительным реакциям, вызванным тахикининами, которые активируют специфические рецепторы как часть неадренергической нехолинергической нервной системы (НАНХ). Возбуждающие НАНХ эффекты опосредованы высвобождением нейрокинина А, субстанции Р, действующими на NK1- и NK2- рецепторы. Эти рецепторы опосредуют секрецию желез, экстравазацию плазмы, расширение кровеносных сосудов, адгезию лейкоцитов, сокращение гладких мышц ДП.

Парасимпатическая нервная система составляет важную роль нейрогенного механизма, контролирующего тонус гладких мышц. Повышение парасимпатического тонуса при БА обусловлено несколькими механизмами: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспаления в слизистой оболочке нижних ДП, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением ацетилхолина и снижением уровня нейромодуляторов, уменьшающих парасимпатический тонус. Это в конечном итоге приводит к бронхоконстрикции, бронхиальной вазодилатации и гиперсекреции слизистых желёз.

При неаллергической аспириновой астме (современная терминология — индуцированной ацетилсалициловой кислотой и НПВС), основу патогенеза составляет неиммунная непереносимость ацетилсалициловой кислоты и НПВС. Эти препараты являются ингибиторами циклооксигеназы-1 — фермента, участвующего в обмене арахидоновой кислоты и контролирующего образование простагландинов и тромбоксанов. При блокаде циклооксигеназного пути обмена арахидоновая кислота метаболизируется по липооксигеназному пути, в результате чего образуются в избытке цистеиниловые лейкотриены (ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ 4), являющиеся мощными провоспалительными медиаторами, вызывающими бронхоконстрикцию, гиперсекрецию слизи и нарушение её клиренса, усиливающие приток эозинофилов и других воспалительных клеток, повышающие проницаемость кровеносных сосудов в 100 раз эффективнее гистамина, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, таким образом способствуя развитию эпителиального фиброза.

## Морфология

В основе сужения ДП при БА лежат следующие процессы: сокращение гладких мышц бронхов; отёк слизистой ДП; гиперсекреция слизи и образование слизистых пробок; утолщение стенки бронхов в результате ремоделирования.

БА характеризуется структурными изменениями в эпителиальном, подслизистом слое ДП. Наиболее типичны следующие признаки:

1. наличие большого количества вязкой густой слизи, а на высоте тяжёлого обострения (астматического статуса) — полная обтурация просвета бронхов, преимущественно среднего и более мелкого калибра;
2. повышенная воздушность или острое вздутие лёгочной ткани;
3. равномерное утолщение базальной мембраны;
4. гипертрофия гладкой мускулатуры бронхиальной стенки;
5. гиперплазия желёз подслизистой оболочки;
6. резко выраженная инфильтрация всех компонентов бронхиальной стенки эозинофилами, нейтрофилами;
7. присутствие в содержимом бронхов десквамированных клеток бронхиального эпителия в большом количестве;
8. развитие субэпителиального фиброза.

Количество и размер бронхиальных сосудов увеличивается, проницаемость их повышается — это приводит к отёку слизистой оболочки, тем самым сужая просвет ДП.

## Классификация

БА является гетерогенным заболеванием по своей природе и течению. Поэтому персонифицированный подход к терапии больного БА с учётом фенотипа заболевания является краеугольным камнем на пути оптимизации контроля, достижение и поддержание которого является главной целью терапии. Фенотип — это видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды.

Наиболее близко к современному пониманию фенотипов БА подошёл профессор Г. Б. Федосеев, который ещё в 1982 году представил клинико-патогенетические варианты БА и стратегию терапии заболевания с учётом этих вариантов: атопический; инфекционно-зависимый; аутоиммунный; дисгормональный (гормонозависимый); дизовариальный; с адренергическим дисбалансом; холинергический; нервно-психический; аспириновый. Следует отметить, что многие клинико-патогенетические варианты, предложенные Г. Б. Федосеевым, актуальны и в настоящее время.

На сегодняшний день определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, т.к. персонализированная медицина на основании отбора пациентов (выделение субпопуляций, кластеров, фенотипов БА) предусматривает использование ряда диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа — таргетную терапию и персонифицированные методы профилактики. Гетерогенность БА проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений, частоты обострений и ответа на терапию, что позволяет выделить фенотипы заболевания в обычной клинической практике.

В национальных российских и международных рекомендациях по БА (2022) предлагается выделять 5 основных фенотипов БА:

1. ***Аллергическая БА.*** Наиболее легко распознаваемый фенотип, при котором БА обычно начинается в детстве, связана с наличием других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая и лекарственная сенсибилизация) у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление ДП — хороший ответ на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).
2. ***Неаллергическая БА.*** Встречается преимущественно у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления ДП у пациентов с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС.
3. ***БА с поздним дебютом.*** У некоторых пациентов, особенно женщин, астма развивается в более зрелом возрасте. Эти пациенты чаще не имеют аллергии и, как правило, являются относительно рефрактерными к терапии ГКС или им требуются более высокие дозы ИГКС.
4. ***БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей.*** У некоторых пациентов с длительным анамнезом БА, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки развивается фиксированная обструкция дыхательных путей.
5. ***БА при ожирении.*** Пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

Классификация по степени тяжести у пациентов с впервые выявленной БА проводится на основании клинической картины:

1. ***Лёгкая БА*** — дневные симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день; ночные симптомы не чаще двух раз в месяц; обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна; функциональные показатели: объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) или пиковая скорость выдоха (ПСВ) ≥ 80 % от должного; разброс ПСВ или ОФВ1 20–30 %.
2. ***Персистирующая БА средней тяжести*** — ежедневные дневные симптомы; ежедневное использование коротокодействующих бета-2агонистов (КДБА); ночные симптомы чаще 1 раза в неделю; обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна; ОФВ1 или ПСВ 60–80 % от должного; разброс ПСВ или ОФВ1 > 30 %.
3. ***Тяжёлая персистирующая БА*** — ежедневные дневные симптомы; ограничение физической активности; частые ночные симптомы и обострения; ОФВ1 или ПСВ ≤ 60 % от должного; разброс ПСВ или ОФВ1 > 30 %.

*Примечание: достаточно наличия одного из перечисленных критериев тяжести соответствующей группы, чтобы отнести пациента к более тяжёлой степени тяжести.*

## Клиническая картина

Характерными симптомами БА являются свистящие хрипы, одышка (как правило, на выдохе — экспираторного характера), чувство заложенности/стеснения в грудной клетке и кашель. Симптомы вариабельны по времени и интенсивности, часто ухудшаются ночью или рано утром.

Кашель может быть сухим или с мокротой (обычно скудное количество), усиливаться ночью или во время активных действий и (или) может развиваться после воздействия аллергенов.

Свистящие хрипы в грудной клетке, нередко слышны на расстоянии (дистантные хрипы), приступообразные, усиливающиеся на выдохе, купирующиеся под действием ингаляционных бронхолитиков.

При сборе анамнеза у пациента с БА следует обсудить весь набор симптомов за последние 3–4 месяца, обратив особое внимание на те, которые беспокоили в течение двух предшествующих недель. Рекомендуется выяснять причины возникновения симптомов (триггером могут быть респираторные вирусные инфекции, физические упражнения, воздействие

аллергенов, изменения погоды, контакт с неспецифическими ирритантами, приём ацетилсалициловой кислоты или бета-адреноблокаторов); продолжительность клинических проявлений и разрешения симптомов; наличие аллергических реакций у пациента (проявлений внелёгочной аллергии — аллергический ринит, крапивница, аллергический дерматит, отёки Квинке и др.); наличие наследственной предрасположенности к БА или другим аллергическим заболеваниям у его кровных родственников; эозинофилии крови и (или) мокроты; низкие показатели ПСВ или ОФВ1 (ретроспективно или в серии исследований).

В связи с вариабельностью проявлений БА изменения со стороны дыхательной системы при физикальном обследовании могут отсутствовать.

Перкуторно может определяться коробочный звук. При тяжёлом обострении БА подвижность лёгочного края резко ограничена, нижние границы лёгких опущены, относительная сердечная тупость уменьшена в размерах, абсолютная тупость определяется с трудом.

При аускультации часто выявляются свистящие хрипы, которые у ряда пациентов могут выслушиваться только во время форсированного выдоха. Усиление хрипов (форсированный выдох) подтверждает обструкцию ДП.

Максимальная выраженность симптомов наблюдается при обострении, для которого характерны приступы экспираторного удушья. При тяжёлом обострении БА обращает на себя внимание прерывистость речи пациента, раздувание крыльев носа при дыхании, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, часто больной принимает вынужденную позу с наклоном туловища вперед и опорой руками на твердую поверхность (стул, стол, кровать). Мокроты совсем нет или она густая, вязкая, в небольшом количестве, выделяется с трудом. Определяется цианоз, тахикардия, дистантные хрипы. Дыхание замедлено до 10–12 в минуту, у некоторых больных, наоборот, ускорено, без выраженной паузы между вдохом и выдохом. Артериальное давление вариабельно, от гипотонии до гипертензии.

Иногда приступ может перейти в астматический статус (эпизод острой дыхательной недостаточности вследствие обострения БА) с формированием «немого лёгкого» — крайне тяжёлого состояния, при котором не выслушиваются дыхательные шумы и хрипы.

***Клинические признаки, повышающие вероятность наличия БА:***

- наличие > 1 из следующих симптомов: хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случае ухудшения симптомов ночью и рано утром;
- возникновение симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха;
- возникновение симптомов после приёма ацетилсалициловой кислоты или бета-адреноблокаторов;
- наличие атопических заболеваний в анамнезе;
- наличие БА или атопических заболеваний у родственников;
- распространённые сухие свистящие хрипы при аускультации грудной клетки;
- низкие показатели ПСВ или ОФВ1 (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами;
- эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Клинический анализ крови*** позволяет оценить наличие аллергического воспаления по повышенному количеству эозинофилов. Лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, увеличение СОЭ, увеличение острофазовых показателей (СРБ) при биохимическом исследовании крови также должны учитываться как признаки активного нейтрофильного воспаления.

В ***мокроте*** — появление эозинофилов, спиралей Куршмана и кристаллов Шарко — Лейдена (последние выявляются редко). Повышение эозинофилов в индуцированной мокроте более 3 % — критерий эозинофильного воспаления ДП.

***Исследование концентрации окиси азота*** в выдыхаемом воздухе (FeNO) в качестве дополнительного маркера эозинофильного воспаления.

***Исследование уровня общего IgE,*** специфических IgE в крови, кожные пробы с целью определения сенсибилизирующего аллергена и подтверждения аллергического воспаления, диагностики фенотипа астмы, а также при отборе пациентов для терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБТ).

***Пульсоксиметрия и газометрия*** артериальной крови (кислотно-основное состояние (КОС)) с целью оценки тяжести и мониторинга течения обострений.

***Спирометрия*** рекомендуется в качестве начального исследования для выявления и оценки степени тяжести обструкции ДП, характеризующейся изменчивой интенсивностью (существенные колебания между очередными исследованиями или под влиянием лечения). Характерные признаки нарушения проходимости бронхов по обструктивному типу: снижение ОФВ1< 80 % к должной величине; положительный бронходилатационный тест для определения степени обратимости обструкции после ингаляции бронхолитика — прирост ОФВ1 ≥ 12 %, ≥ 200 мл. При тяжёлой БА обструкция бронхов может быть необратимой.

У пациентов с нормальными показателями спирометрии и отрицательным бронходилатационным тестом для подтверждения диагноза БА рекомендуется использовать бронхоконстрикторные тесты на выявление БГР (провокационная проба с метахолином или гистамином).

***Пикфлоуметрия*** — определение ПСВ с помощью индивидуального портативного прибора. Измерение ПСВ следует проводить ежедневно: утром, до применения лекарственных средств, и вечером. Для БА характерной является средняя

(в течение двух недель измерений) суточная вариабельность ПСВ (ПСВ макс — ПСВ мин) / ПСВ средн.) > 10 %. Снижение ПСВ и увеличение разницы между утренними и вечерними значениями ПСВ указывают на ухудшение бронхиальной проходимости и служит сигналом для обращения за врачебной помощью и корректировки лечения.

***ЭКГ*** в норме, однако при тяжёлой БА могут быть выявлены признаки лёгочного сердца — перегрузка и гипертрофия правых отделов сердца, особенно при сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

***Лучевая диагностика.*** Рентгенологическое исследование грудной клетки обычно в норме, проводится для исключения других заболеваний лёгких. Компьютерная томография высокого разрешения проводится для оценки патологии больших и малых ДП, выявления воздушных ловушек.

## Диагноз

Диагноз БА, согласно Федеральным клиническим рекомендациям и критериям Глобальной инициативы по БА (Global Initiative for asthma — GINA, 2022) рекомендуется устанавливать на основании жалоб и анамнестических данных пациента, клинико-функционального обследования с подтверждением обструкции ДП и её обратимости, специфического аллергологического обследования (кожные тесты с аллергенами и (или) определение специфического IgE в сыворотке крови), после исключения других заболеваний.

В диагнозе должны быть указаны:

- этиология (если установлена),
- степень тяжести,
- уровень контроля,
- сопутствующие заболевания, которые могут влиять на течение БА,
- при наличии — обострение с указанием его степени тяжести.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести, контролируемое течение. Аллергический ринит круглогодичный, лёгкое течение. Сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли.*
2. *Бронхиальная астма неаллергическая, эозинофильная, средней степени тяжести, частично контролируемое течение. Риносинусит полипозный рецидивирующий. Непереносимость НПВС: «аспириновая триада» / индуцированное ацетилсалициловой кислотой и (или) НПВС.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз БА нужно проводить с другими заболеваниями, сопровождающимися обструкцией бронхов. Чаще всего дифференцируют с ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ отмечается длительное воздействие вредных веществ: пыли, газов, высокий индекс курильщика. Дебют заболевания, как правило, старше 40 лет, симптомы (кашель, одышка) обычно постоянны, усиливаются во время физической нагрузки, не имеют приступообразного характера. Несмотря на лечение, не происходит полного восстановления проходимости бронхов, по клиническим данным и результатам функционального исследования обструкция бронхов чаще необратима. Значение ОФВ1 к форсированной жизненной емкости лёгких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронхолитика (ОФВ1 / ФЖЕЛ) < 0,7. У пациентов возможно сочетание БА и ХОБЛ.

При наличии бронхиальной обструкции также необходимо проводить дифференциальный диагноз с бронхоэктазами, инородным телом, облитерирующим бронхиолитом, стенозом крупных ДП, раком лёгких, саркоидозом.

При отсутствии бронхиальной обструкции — с синдромом хронического кашля, гипервентиляционным синдромом, синдромом дисфункции голосовых связок, ГЭРБ, ринитом, заболеваниями сердца, лёгочным фиброзом.

## Течение

Тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно, исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объёма терапии. Оценку можно проводить после нескольких месяцев терапии, направленной на контроль заболевания, и, по возможности, после попытки снизить интенсивность терапии для определения её минимального уровня, эффективного у данного пациента.

***Классификация БА по уровню контроля над симптомами***: хорошо контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая БА, — проводится на основании клинических признаков за последние 4 недели. Оцениваются: наличие дневных симптомов чаще двух раз в неделю; ночные пробуждения из-за БА; потребность в препарате для купирования симптомов чаще двух раз в неделю; любое ограничение активности из-за БА. Неконтролируемая БА определяется по наличию 3–4 признаков, частично контролируемая — 1–2 признаков, контролируемая — ничего из перечисленного.

Также для оценки контроля над БА рекомендуется использовать тест по контролю над БА (Asthma Control Test — ACT) и опросник по контролю над симптомами БА (Asthma Control Questionnaire — ACQ-5).

Поскольку течение БА крайне вариабельно, степень тяжести заболевания может меняться на протяжении месяцев и лет.

***Обострения БА*** представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, при которых требуются изменения обычного режима терапии. Обострения могут развиваться как у пациентов с уже известным диагнозом БА, независимо от тяжести заболевания, так и быть первым проявлением БА, но чаще возникают при трудно контролируемой БА. Скорость развития обострения БА может значительно варьироваться

у разных пациентов — от нескольких минут или часов до 10–14 дней, равно как и время разрешения обострения — от 5 до 14 дней.

К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление ДП или провоцирующие острый бронхоспазм. Данные триггеры могут существенно различаться у разных пациентов.

***Факторы риска обострений БА потенциально модифицируемые, независимые:*** неконтролируемые симптомы, избыточное использование КДБА (> 1 ингалятора 200 доз/месяц), неадекватная терапия ИГКС, отсутствие ИГКС, низкая приверженность, неправильная техника ингаляции, низкий ОФВ1 < 60 % от должного, существенные психологические или социально-экономические проблемы, контакт с триггерами (курение, аллергены), коморбидные состояния (ожирение, риносинуситы, ГЭРБ, подтверждённая пищевая аллергия, эозинофилия мокроты или крови, беременность), интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА, ≥ 1 тяжёлого обострения за последние 12 месяцев.

***Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей:*** отсутствие или недостаточная терапия ИГКС, экспозиция табачным дымом и вредными химическими, профессиональными агентами, низкий исходный ОФВ1, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови.

Факторы риска для развития нежелательных побочных эффектов лекарств делятся на: системные (частое применение системных ГКС, длительное применение высоких доз или применение сильнодействующих ИГКС, также применение Р450 ингибиторов); локальные (высокие дозы или сильнодействующие ИГКС, неправильная техника ингаляции).

Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются. У больных БА риск обострения повышен, даже при хорошем контроле симптомов, при наличии одного и более неблагоприятных факторов.

***Определение степени тяжести обострений БА:***

- ***Лёгкое обострение БА или обострение БА средней степени тяжести***: усиление симптомов; ПСВ ~ 50–75 % от лучшего или расчётного результата; повышение частоты использования препаратов скорой помощи ≥ 50 % или дополнительное их применение в форме небулайзера; ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА, при которых требуются препараты скорой помощи.
- ***Тяжёлое обострение БА***: ПСВ ~ 33–50 % от лучших значений; частота дыхания ≥ 25 в мин.; пульс ≥ 110 в мин., невозможность произнести фразу на одном выдохе.
- ***Жизнеугрожающая БА***: ПСВ < 33 % от лучших значений; насыщение гемоглобина крови кислородом ($SpO_2$) < 92 %; парциальное напряжение кислорода в артериальной крови ($PaO_2$) < 60 мм рт. ст.; нормокапния (парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) 35–45 мм рт. ст.)); «немое лёгкое»; цианоз; слабые дыхательные усилия; брадикардия; гипотензия; утомление; оглушение; кома.
- ***Астма, близкая к фатальной***: гиперкапния ($PaCO_2$ > 45 мм рт. ст. и (или) потребность в проведении механической вентиляции лёгких.

Под астматическим статусом понимают эпизод острой дыхательной недостаточности (ОДН) вследствие обострения БА. В современных классификациях астматический статус эквивалентен понятиям «жизнеугрожающая астма» и «астма, близкая к фатальной».

## Прогноз, исходы

Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля над заболеванием. Однако у 20–30 % пациентов отмечаются трудные для терапии фенотипы БА (тяжёлая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией), которые могут быть рефрактерными к традиционной терапии. В приёмных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю пациентов с обострением БА приходится до 12 % всех обращений, из них 20–30 % нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, и около 4–7 % — в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Около 5 % всех пациентов с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), при этом в случае проведения ИВЛ летальность среди пациентов с БА достигает почти 7 %. Летальность на высоте астматического статуса составляет 5–20 %. При своевременно начатой интенсивной терапии прогноз астматического статуса может быть благоприятным. Для БА смертельные исходы редки. По данным ВОЗ в 2015 году смертность составила 397 тыс. случаев и сократилась по сравнению с 1990 годом на 26,7 %.

## Лечение

Согласно российским и международным рекомендациям (2022), целью терапии БА является как достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени, так и минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции ДП и нежелательных побочных эффектов терапии. Принципом лечения БА является ступенчатый подход, всего выделяют 5 ступеней терапии. Каждая ступень включает варианты поддерживающей терапии заболевания, в том числе альтернативные. Экспертами выделено два пути терапии БА. Первый, более предпочтительный, подразумевает использование сочетания ИГКС и формотерола как средства для облегчения симптомов; тогда как второй на фоне ИГКС допускает использование КДБА (однако подчёркивается, что только при высокой приверженности к базисной терапии).

Выбор объёма терапии, соответствующего той или иной ступени, зависит от уровня контроля и выраженности клинических проявлений БА. При плохом контроле над БА требуется интенсификация терапии — увеличение дозы, добавление

препаратов других групп, назначение комбинированных препаратов, т.е. осуществляется переход на более высокую ступень терапии. Принимая такое решение следует обязательно убедиться, что больной полностью соблюдает рекомендации, касающиеся образа жизни, режима терапии, а также выполняет назначения и корректно использует ингаляционные устройства. При хорошем контроле над БА возможно сокращение объёма терапии.

К базисным препаратам относят противовоспалительные средства и бронхолитики длительного действия. Самыми эффективными противовоспалительными препаратами в настоящее время являются ГКС, причём при лечении БА предпочтение отдается ИГКС.

***Ингаляционные глюкокортикостероиды*** являются самыми мощными противовоспалительными средствами, благодаря наличию широкого спектра действия как на клеточные, так и на гуморальные механизмы развития аллергического (иммунного) воспаления. ИГКС рекомендуется назначать всем больным БА — они улучшают функцию внешнего дыхания (ФВД), снижают частоту и тяжесть обострений и повышают качество жизни. ИГКС различаются по силе действия и биодоступности, однако, при использовании в эквивалентных дозах, их эффективность приблизительно одинакова и в большей степени зависит от выбора средств доставки (дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ), порошковые ингаляторы, небулайзер, спейсер) и привычки пациента (табл. 2.10–1).

***Длительно действующие β2-агонисты (ДДБА):***

- формотерол, сальметерол (продолжительность действия — 12 часов),
- вилантерол (продолжительность действия — 24 часа).

Механизм их действия связан с расслаблением гладкой мускулатуры бронхов, уменьшением сосудистой проницаемости, угнетением высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов, с чем, по-видимому, связан небольшой противовоспалительный эффект.

В настоящее время разработаны фиксированные комбинации препаратов (ФК) ИГКС и ДДБА: будесонид + формотерол, флутиказона пропионат + сальметерол, единственная мелкодисперсная ФК ИГКС и ДДБА беклометазон + формотерол, флутиказона фуроат + вилантерол, мометазон + формотерол, которые являются более удобными для пациентов, повышают комплаентность.

***Коротко действующие β2-агонисты (КДБА):*** сальбутамол, вентолин, фенотерол, назначаются только в сочетании с ИГКС. Монотерапия КДБА не рекомендуется при БА.

***Длительно действующий антихолинергический препарат (ДДАХП)*** — тиотропия бромид («Респимат»). Обладает высокой селективностью и сродством к мускариновым рецепторам. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протективный эффект против холинергических стимулов, вызывающих бронхоспазм, на протяжении 24 часов, что делает возможным его применение один раз в сутки. Противовоспалительный эффект тиотропия бромида установлен при эозинофильном и нейтрофильном воспалении. Селективная блокада мускариновых М3-рецепторов препаратом

## Таблица 2.10-1

### Сравнительные эквипотентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии БА у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA, 2022)

| Препарат | Низкие суточные дозы | Средние суточные дозы | Высокие суточные дозы |
|---|---|---|---|
| Беклометазон** (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА) | 200–500 | > 500–1000 | > 1000 |
| Беклометазон** (ДАИ, ультрамелкий размер частиц*, ГФА) | 100–200 | > 200–400 | > 400 |
| Будесонид** (ДПИ) | 200–400 | > 400–800 | > 800 |
| Флутиказон (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА) | 100–250 | > 250–500 | > 500 |
| Флутиказона фуроат (ДПИ)* | 100 | | 200 |
| Мометазон (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА) | 200–400 | | > 400 |
| Циклесонид (ДАИ, ультрамелкий размер частиц**, ГФА) | 80–160 | > 160–320 | > 320 |

*Примечание: эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от ряда факторов, в том числе ингаляционной техники. ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ГФА – гидрофторалкан пропеллент; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.*

** Флутиказона фуроат зарегистрирован в РФ в составе фиксированной комбинации вилантерол + флутиказона фуроат ДПИ с 12 лет, а также в составе фиксированной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуроат ДПИ с 18 лет.*

во время провокации аллергеном предотвращает последующую гиперреактивность дыхательных путей, опосредованную блуждающим нервом. Тиотропия бромид уменьшает ремоделирование бронхиальной стенки, включая утолщение стенки, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц, также отмечается прирост минимального ОФВ1.

***Антилейкотриеновые препараты (АЛТР)*** способны блокировать лейкотриеновые рецепторы (антогонисты лейкотриенов — зафирлукаст, монтелукаст) и лекарственные соединения, ингибирующие синтез лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы — зилеутон и др.). Механизм действия АЛТР связан либо с угнетением синтеза всех лейкотриенов (зилеутон), либо с блокадой цис-ЛТ1-рецепторов, что сопровождается уменьшением эффектов цистенил-лейкотриенов. Клинически это проявляется нерезко выраженным расширением бронхов и уменьшением бронхоконстрикции, слабым противовоспалительным эффектом. Антилейкотриеновые препараты рекомендованы детям с двух лет для профилактики обострения при бронхиальной астме в сочетании с аллергическим ринитом, а также при вирус-индуцированной БА и астме физического усилия. Из ингибиторов лейкотриенов в РФ в настоящее время доступны зафирлукаст и монтелукаст. Препараты эффективны при приёме per os, что облегчает точное соблюдение режима приёма этих средств при длительном использовании.

***Системные глюкокортикостероиды (СГКС).*** Регулярный приём СГКС показан больным с тяжёлым течением БА при неэффективности высоких доз ИГКС в сочетании с регулярным приёмом ДДБА. При длительной терапии СГКС рекомендуется использовать препараты преднизолоновой группы (преднизолон, метилпреднизолон).

В тех случаях, когда больному впервые назначается терапия СГКС, её начинают со средних терапевтических доз преднизолона (20–40 мг/сутки) или эквивалентных доз других гормональных препаратов и продолжают обычно в течение 7–10 дней до получения и закрепления клинического эффекта. Больной принимает препарат в два приёма: утром после завтрака — 3/4 суточной дозы, после обеда — 1/4 суточной дозы. После достижения клинического эффекта дозу препарата можно снижать по 1/2 таблетки в 3 дня; при уменьшении дозы до 10 мг (2 таблетки) преднизолона снижение дозировки лекарства следует проводить менее активно — по 1/4 таблетки в 3 дня до полной отмены препарата или сохранения поддерживающей дозы (2,5–10 мг/сутки). Рекомендуется при снижении дозы СГКС больным БА добавлять ИГКС в средней терапевтической дозе (800–1000 мкг/сутки). Если пациент раньше получал гормональную терапию (не менее 6 месяцев), снижение начальной дозы преднизолона (20–40 мг/сутки) проводится медленнее: по 1/2 таблетки в 7–14 дней, а затем по 1/4 таблетки в 7–14 дней до полной отмены или сохранения поддерживающей дозы препарата.

Побочные эффекты СГКС включают: остеопороз, кушингоидный синдром, артериальную гипертензию, сахарный диабет, подавление активности гипоталамус-гипофиз.

***Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ)*** с помощью моноклональных антител применяется для больных тяжёлой, резистентной к традиционной терапии БА, и направлена против основных цитокинов, участвующих в формировании Т2- и не Т2- эндотипов БА.

***Антитела к иммуноглобулину Е.*** Омализумаб — гуманизированные моноклональные антитела к FceRI (Ce3) — связывающему домену человеческого Ig E. Омализумаб селективно связывается со свободными молекулами IgE, препятствует их взаимодействию со специфическими высокоаффинными рецепторами (FceRI) на тучных клетках и базофильных лейкоцитах, что приводит к снижению экспрессии этих рецепторов на клетках, снижению секреции медиаторов аллергического воспаления и редукции самого воспаления. Омализумаб является безопасным и эффективным препаратом в терапии тяжёлой аллергической (IgE-обусловленной) БА. У больных, получавших омализумаб, установлено значимое снижение частоты обострений БА, снижение дозы ИГКС.

***Антитела к IL5***. Меполизумаб, реслизумаб — гуманизированные моноклональные антитела, избирательно связывающие IL5, препятствуя тем самым активации эозинофилов. Бенрализумаб — гуманизированные афукозилированые моноклональные антитела, направленные против рецептора ИЛ-5Rα, т.е. его специфической α цепи. Препараты уменьшают число обострений заболевания, улучшают ФВД, качество жизни и рекомендованы в качестве дополнительного поддерживающего лечения больных неконтролируемой тяжёлой эозинофильной БА.

***Антитела к IL4.*** Дупилумаб — человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к IL4Pα, ингибирующее передачу сигналов как от IL4, так и от IL13. Рекомендуется пациентам с эозинофильным фенотипом БА или пациентам с гормонозависимой БА, получающих СГКС, независимо от эозинофилов в периферической крови.

На стадии клинических исследований — препараты, таргетно воздействующие на IL13, IL17.

***Метилксантины*** (теофиллин, эуфиллин) относятся к бронходилататорам, однако для расслабления гладкой мускулатуры бронхов необходима сравнительно высокая доза препарата. Существуют сведения, что теофиллин при низких концентрациях в плазме 5–10 мкг/мл обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Препараты теофиллина пролонгированного действия (теопек, теотард, ретафил и др.) рекомендуется использовать в качестве дополнительного бронхорасширяющего средства у больных, получающих высокие дозы ИГКС, 1–2 раза в сутки в дозах, позволяющих поддерживать концентрацию теофиллина в плазме на уровне 5–15 мкг/мл, а также для лечения и профилактики ночных симптомов БА однократно на ночь. Побочные эффекты: тошнота и рвота, головная боль, возбуждение, гастроэзофагеальный рефлюкс, частое мочеиспускание, аритмия, эпилептические припадки.

***Классификация БА по степени тяжести у пациентов, уже получающих лечение:***

- БА лёгкой степени. Хорошо контролируется терапией ступени 1 и 2 (низкие дозы ИГКС и КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС или антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)).

- БА средней степени тяжести. Хорошо контролируется терапией ступени 3 (низкие дозы ИГКС/ДДБА).
- Тяжёлая БА, при которой для сохранения контроля требуется терапия ступеней 4 и 5 (средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА, тиотропия бромид) или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на терапию ступени 5 (фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ, таргетная терапия и (или) СГКС).

***Трудная для лечения БА*** — это астма, которая не контролируется несмотря на лечение на ступени 4 или 5 по GINA, 2022 (например, ИГКС в средней или высокой дозе со вторым контроллером (ДДБА) и (или) АЛТР); поддерживающая терапия СГКС)), или для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений. Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как: неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, или из-за неправильного диагноза.

***Тяжёлая астма*** является подгруппой трудно поддающейся лечению астмы и означает астму, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС уменьшаются. Большая часть пациентов с тяжёлой БА относятся к Т2-эндотипу БА и имеют эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и врождённые лимфоидные клетки 2 типа (ILC2), генерирующие цитокины Т2-профиля: IL4, IL5, IL13.

## Профилактика

Профилактика астмы рассматривается как система мер медицинского и немедицинского характера, направленная на предупреждение, снижение риска её развития, предотвращение или замедление прогрессирования БА, уменьшение неблагоприятных последствий болезни. Для профилактики БА рассматриваются три уровня: первичная, вторичная и третичная.

***Первичная профилактика*** направлена на предупреждение заболевания, особенно у лиц группы риска, предотвращение у них образования IgE-антител (иммунологической сенсибилизации). Исключение курения и воздействия табачного дыма, особенно во время беременности; исключительно грудное вскармливание до 4–6 месяцев; исключение возможности задымленности помещений; уменьшение действия домашних поллютантов; уменьшение экспозиции ингаляционных аллергенов в первые годы жизни у детей с высоким риском атопии (домашняя пыль, животные, тараканы); элиминирование воздействия на беременную и кормящую маму сенситизаторов и ирритантов на рабочем месте.

***Вторичная профилактика*** — меры, направленные на раннее выявление и предупреждение обострений, осложнений и ограничений жизнедеятельности, вызывающих дезадаптацию больных в обществе, снижение трудоспособности, инвалидизацию и преждевременную смертность от БА и аллергии. Проводится для предотвращения прогрессирования развития болезни вследствие сенсибилизации (например, трансформацию атопического дерматита или риноконъюнктивита в более тяжёлые формы болезни — астму). Включает элиминационные мероприятия, аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) и превентивную фармакотерапию.

АСИТ используется, если IgE-обусловленная аллергия играет ведущую роль в патогенезе БА. Рекомендуется к применению у пациентов с БА лёгкой и средней степени тяжести, ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется фармакотерапией. В настоящее время существует 2 метода АСИТ — подкожная и сублингвальная. В результате АСИТ ожидается умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА, уменьшение специфической ГРБ, улучшение качества жизни.

Пациентам среднетяжёлой и тяжёлой БА целесообразно проводить противогриппозную вакцинацию каждый год.

***Третичная профилактика*** (синоним — реабилитация, восстановление здоровья) — комплекс психологических, педагогических, социальных мероприятий, направленных на устранение или компенсацию ограничений жизнедеятельности, восстановление утраченных функций с целью как можно более полного восстановления социального и профессионального статуса. Предполагает правильное лечение уже имеющихся астмы и аллергии, т.е. третичная профилактика совпадает по своей сути с лечебно-реабилитационными программами.

Проведение профилактики должно сочетаться с образовательными программами. Пациентов с высоким риском смерти, связанной с БА, рекомендуется обучать обращению за медицинской помощью в самом начале обострения. К этой группе относятся пациенты с наличием таких факторов риска как: наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА; наличие в анамнезе эпизодов ИВЛ по поводу обострения БА; наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинума; госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года; психологические проблемы (отрицание заболевания); социоэкономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов); недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приёма ГКС; низкий комплаенс пациента, низкая приверженность к терапии; снижение перцепции (восприятия) одышки.

# 2.11. Хроническая обструктивная болезнь лёгких

## Определение

**ХОБЛ — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и лёгочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз.**

## Распространённость

ХОБЛ относится к числу широко распространённых хронических заболеваний во всем мире. Считается, что около 6 % населения в мире страдают ХОБЛ. Распространённость ХОБЛ II стадии и выше, по данным глобального исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease), среди лиц старше 40 лет составила 10,1 %; в том числе для мужчин — 11,8 % и для женщин — 8,5 %. Распространённость ХОБЛ в России (GARD) в общей популяции составила 15,3 %, а среди лиц с респираторными симптомами — 21,8 %

По данным ВОЗ, в настоящее время ХОБЛ является третьей лидирующей причиной смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн. человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти.

## Этиология

ХОБЛ напрямую связана с факторами риска развития заболевания, которые условно можно разделить на две группы: эндогенные и экзогенные факторы риска.

***Гены.*** ХОБЛ — классический пример полигенной болезни, в которой действие внешних факторов риска реализуется при наличии определённой генетической предрасположенности. Врождённый дефицит альфа-1-антитрипсина — аутосомно–рецессивное моногенное заболевание, предрасполагающее к развитию ХОБЛ, связано с его развитием менее чем в 1 % случаев. Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ сложны, и вклад их в развитие заболевания в настоящее время недостаточно ясен. Развитие ХОБЛ ассоциировано с полиморфизмом множества генов.

***Ингаляционные воздействия.*** Каждый вид частиц в зависимости от размера или состава может вносить различный вклад в уровень риска.

- Курение — основная причина ХОБЛ. В индустриальных странах курение вносит вклад в смертность около 80 % мужчин и 60 % женщин, в то время как в развивающихся странах — у 45 % мужчин и 20 % женщин. Характерен дозозависимый риск развития ХОБЛ. Возраст, в котором начато курение, общее количество пачек–лет и текущий статус курения являются прогностическими показателями для смертности от ХОБЛ. Клинически значимая ХОБЛ развивается не у всех курильщиков, что позволяет предположить влияние генетических факторов на величину риска у каждого конкретного человека. Пассивное курение также может вносить свой вклад в развитие респираторных симптомов и ХОБЛ вследствие увеличения общего ущерба лёгким от ингалируемых частиц и газов.
- Профессиональные пыли (органические и неорганические) являются важными факторами риска ХОБЛ. Доля ХОБЛ, обусловленной профессиональной деятельностью, составляет 19,2 % среди всех обследованных и 31,1 % среди никогда не куривших лиц.
- Загрязнение воздуха внутри помещений из–за отопления и приготовления пищи с использованием биоорганического топлива в плохо проветриваемых помещениях ежегодно служит причиной смерти 2 млн. женщин и детей. Почти 3 млрд. людей в мире используют биоорганическое топливо и уголь в качестве основного источника топлива.
- Загрязнение атмосферного воздуха. Высокий уровень загрязнения городского воздуха опасен для людей с заболеваниями сердца и лёгких. Роль атмосферного загрязнения в развитии ХОБЛ неясна, однако, по-видимому, невелика по сравнению с сигаретным дымом.

***Рост и развитие лёгких.*** Любой фактор, оказывающий неблагоприятное влияние на рост лёгких во время внутриутробного развития и в детском возрасте, может увеличивать индивидуальный риск развития ХОБЛ.

***Окислительный стресс.*** Лёгкие непрерывно подвергаются действию оксидантов, которые эндогенно образуются в фагоцитах и других клетках или поступают извне при загрязнении воздуха или в составе сигаретного дыма. В случае сдвига баланса между оксидантами и антиоксидантами в сторону первых развивается окислительный стресс, запускающий воспалительный процесс в лёгочной ткани.

***Пол.*** Распространённость ХОБЛ в настоящее время почти одинакова среди женщин и мужчин, что, вероятно, отражает изменение общей картины курения табака.

***Инфекции***. Инфекции могут вносить свой вклад в патогенез и прогрессирование ХОБЛ. Бактериальная колонизация, связанная с воспалением в дыхательных путях, также может играть значимую роль в развитии обострения. Перенесённая в детстве респираторная инфекция может приводить к снижению функции лёгких и более частым респираторным инфекциям во взрослом возрасте.

***Социально-экономический статус***. Риск развития ХОБЛ находится в обратной зависимости от социально-экономического статуса.

***Сопутствующие заболевания***. Бронхиальная астма может служить фактором риска развития ХОБЛ. У взрослых пациентов с бронхиальной астмой риск развития ХОБЛ в 12 раз выше, чем у лиц без астмы. Бронхиальная гиперреактивность является фактором риска даже при отсутствии диагноза бронхиальной астмы.

## Патогенез

В основе патогенеза ХОБЛ лежит воспалительная реакция дыхательных путей на длительно воздействующие раздражающие факторы (сигаретный дым, профессиональные агенты и т.д.). Одним из важных механизмов воспаления является оксидативный стресс, проявляющийся появлением в большом количестве активных форм кислорода: $O_3$, OH, $H_2O_2$, 8-изопростана и т.д.

Другим важным механизмом патогенеза ХОБЛ является дисбаланс в системе протеиназы-антипротеиназы; при этом повышается уровень нескольких видов протеиназ, прежде всего — эластазы, образующихся в воспалительных и эпителиальных клетках. Разрушение протеиназами эластина — главного соединительнотканного компонента паренхимы лёгких — приводит к её повреждению и развитию эмфиземы.

Основными клетками, участвующими в воспалительном процессе при ХОБЛ, считаются нейтрофилы, макрофаги, CD-8 Т-лимфоциты, а также структурные клетки: эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные. Клетки воспаления продуцируют большое количество медиаторов воспаления — провоспалительных цитокинов IL-1, TNF-α, IL-8, IL-6, а также хемокинов, которые способствуют дальнейшему притоку нейтрофилов и макрофагов в лёгочную ткань и прогрессированию патологического процесса, приводящего к развитию эмфиземы лёгких и ремоделированию бронхов, прежде всего фиброзированию мелких и мельчайших бронхов.

## Морфология

Характерные для ХОБЛ патоморфологические изменения обнаруживаются в проксимальных дыхательных путях, периферических дыхательных путях, паренхиме лёгких и лёгочных сосудах.

В проксимальных дыхательных путях (трахея, бронхи с внутренним диаметром > 2 мм) повышается количество макрофагов, Т-лимфоцитов CD8+ (цитотоксические), обнаруживаются нейтрофилы и эозинофилы, повышенное количество бокаловидных клеток, увеличенные подслизистые железы (обе особенности ведут к гиперсекреции слизи), плоскоклеточная метаплазия эпителия.

В периферических дыхательных путях (бронхиолы с внутренним диаметром < 2 мм) повышается количество макрофагов, Т-лимфоцитов (CD8+ > CD4+) и В-лимфоцитов, лимфоидных фолликулов, фибробластов, обнаруживаются нейтрофилы и эозинофилы. Наблюдаются утолщение стенки бронхиол и перибронхиальный фиброз, воспалительный экссудат в просвете бронха, сужение бронхиол (обструктивный бронхиолит).

В паренхиме лёгких (респираторные бронхиолы и альвеолы) повышается количество макрофагов и Т-лимфоцитов CD8+. Происходит разрушение альвеолярных стенок, апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток. Развивается центрилобулярная эмфизема — дилатация и разрушение респираторных бронхиол (у курильщиков), и панацинарная эмфизема — разрушение стенок альвеол и респираторных бронхиол (чаще при дефиците α1-антитрипсина).

В лёгочных сосудах повышается количество макрофагов и Т-лимфоцитов, утолщается интима, развивается дисфункция эндотелиальных клеток, гипертрофия гладкомышечных клеток с развитием лёгочной гипертензии.

## Классификация

Классификация ХОБЛ учитывает показатели функционального состояния лёгких, базирующиеся на постбронходилатационных значениях ОФВ1 (табл. 2.11–1).

Влияние ХОБЛ на конкретного пациента зависит не только от степени ограничения скорости воздушного потока, но также от выраженности симптомов. Характерными симптомами ХОБЛ являются хроническая и прогрессирующая экспираторная одышка, кашель и продукция мокроты.

Стадия I — лёгкая ХОБЛ. Характеризуется лёгким ограничением скорости воздушного потока (ОФВ1 / ФЖЕЛ (ЖЕЛ) < 0,70; ОФВ1 ≥ 80 % от должного). Симптомы хронического кашля и продукция мокроты могут присутствовать, но не всегда. Человек обычно не знает, что функция его лёгких нарушена.

Стадия II — среднетяжёлая ХОБЛ. Характеризуется ухудшением ограничения скорости воздушного потока (ОФВ1 / ФЖЕЛ (ЖЕЛ) < 0,70; 50 % ≤ ОФВ1 < 80 % от должного) с одышкой, которая, как правило, развивается во время физической нагрузки, а также кашлем и продукцией мокроты. На этой стадии пациенты обычно обращаются за медицинской помощью из-за хронических респираторных симптомов или обострения заболевания.

Стадия III — тяжёлая ХОБЛ. Характеризуется дальнейшим усугублением ограничения скорости воздушного потока (ОФВ1 / ФЖЕЛ (ЖЕЛ) < 0,70; 30 % ≤ ОФВ1 < 50 % от должного), усилением одышки, снижением способности к физическим нагрузкам, утомляемостью и повторяющимися обострениями, которые почти всегда влияют на качество жизни пациентов.

Стадия IV — крайне тяжёлая ХОБЛ. Характеризуется тяжёлыми ограничениями скорости воздушного потока (ОФВ1 / ФЖЕЛ (ЖЕЛ) < 0,70; ОФВ1 < 30 % от должного или ОФВ1 < 50 % от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью). Дыхательная недостаточность определяется как снижение парциального давления кислорода в ар-

**Таблица 2.11-1**

**Классификация ХОБЛ в зависимости от функциональных показателей лёгких**

| | |
|---|---|
| I – лёгкая | ОФВ1/ФЖЕЛ (ЖЕЛ) < 0,70;<br>ОФВ1 ≥ 80 % от должного |
| II – среднетяжёлая | ОФВ1/ФЖЕЛ (ЖЕЛ) < 0,70;<br>50 % ≤ ОФВ1 < 80 % от должного |
| III – тяжёлая | ОФВ1/ФЖЕЛ (ЖЕЛ) < 0,70;<br>30 % ≤ ОФВ1 < 50 % от должного |
| IV – тяжёлая | ОФВ1/ФЖЕЛ (ЖЕЛ) < 0,70;<br>ОФВ1 < 30 % от должного или ОФВ1 < 50 % от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью |

**Таблица 2.11-2**

**Классификация ХОБЛ с учётом рекомендаций программы GOLD 2023 года**

| Группа больных | Характеристика | Спирометрическая классификация | Число обострений за 1 год | Шкала mMRC | CAT-тест |
|---|---|---|---|---|---|
| A | Низкий риск обострений. Симптомы не выражены | GOLD 1–2 | ≤ 1 | 0–1 | < 10 |
| B | Низкий риск обострений. Симптомы выражены | GOLD 1–2 | ≤ 1 | ≥ 2 | ≥ 10 |
| E | Высокий риск обострений. Симптомы выражены | GOLD 3–4 | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 10 |

териальной крови ниже 60 мм рт. ст. с повышением или без повышения парциального давления углекислого газа более 50 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом на высоте, соответствующей уровню моря.

В 2011 году была предложена новая классификация (табл. 2.11–2) (представлена эта классификация в модификации 2023 года), основанная на интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ. Она учитывает не только степень тяжести бронхиальной обструкции (степень нарушения бронхиальной проходимости) по результатам спирометрического исследования, но и клинические данные о пациенте: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов по результатам mMRC и теста CAT.

## Клиническая картина

Жалобы на хронический кашель, преимущественно по утрам, часто с выделением мокроты, но может быть и сухой. Мокрота, как правило, выделяется больными в небольшом количестве, характер её обычно слизистый, консистенция — вязкая. Появление гнойной мокроты может указывать на обострение заболевания. Наблюдается одышка экспираторного характера (возникает в среднем на 10 лет позже кашля, редко дебют заболевания начинается с одышки), которая характеризуется прогрессированием, постоянством (беспокоит ежедневно), усилением при физической нагрузке и респираторных инфекциях. Она может описываться пациентами как «нарастание усилий при дыхании», «тяжесть в груди», «затрудненное дыхание». Очень важным показателем оценки является объективизация тяжести одышки. Чаще всего используется шкала mMRS (табл. 2.11–3).

***Физикальное обследование*** является важной частью наблюдения за больным, но его результаты редко служат диагностическим критерием при ХОБЛ. Объективные признаки ХОБЛ на начальной стадии могут отсутствовать.

При осмотре: выдох через сомкнутые губы, что приводит к замедлению скорости потока выдыхаемого воздуха из-за коллапса мелких бронхов; участие в акте дыхания вспомогательных мышц: mm. scalenii и sternocleidomastoideus, что является индикатором повышения нагрузки на аппарат дыхания; центральный серо-пепельный цианоз вследствие артериальной гипоксемии; набухшие шейные вены; признаки гиперинфляции грудной клетки: бочкообразная грудная клетка с расширенными межреберьями, горизонтальное направление рёбер; уплощение диафрагмы приводит к втяжению нижних рёбер при вдохе; парадоксальное дыхание: на вдохе втяжение передней стенки брюшной полости внутрь, а грудная клетка движется кнаружи (утомление диафрагмы и слабость дыхательных мышц); тахипное (ЧДД в покое > 20/мин), поверхностное дыхание; «барабанные палочки» и «часовые стекла»; отёки нижних конечностей; измерение массы тела и вычисление ИМТ (значения менее 21 кг/м$_2$ связаны с повышенным риском смертности). ***Пальпация и перкуссия*** носят малоинформативный

**Таблица 2.11-3**

**Шкала одышки mMRC**

| Степень | Тяжесть | Описание |
|---|---|---|
| 0 | Нет | Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки |
| 1 | Лёгкая | Одышка при быстрой ходьбе или при подъёме на небольшое возвышение |
| 2 | Средняя | Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности |
| 3 | Тяжёлая | Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности |
| 4 | Крайне тяжёлая | Одышка не позволяет выходить из дому или появляется при одевании и раздевании |

характер и в основном позволяют оценить коробочный перкуторный звук, смещение печени вниз, вызванное гиперинфляцией лёгких. ***Аускультация*** позволяет выявить: ослабление дыхательных шумов; сухие свистящие хрипы вследствие бронхообструкции; сужение или исчезновение зоны абсолютной сердечной тупости при перкуссии; приглушение тонов сердца из-за эмфиземы.

Дополнительные симптомы при ХОБЛ тяжёлого течения: потеря веса, анорексия, психические расстройства. Прогрессирующая лёгочная гипертензия (с акцентом II тона над лёгочной артерией) может приводить к гипертрофии правого желудочка и, в итоге, к лёгочному сердцу и правожелудочковой недостаточности. Подъём давления в яремных венах и наличие небольших отёков на голеностопных суставах являются наиболее частыми, по которым судят о развитии лёгочного сердца.

***Анамнез***. Необходимо оценить образ жизни больного, характер его профессии, привычки, перенесённые заболевания, сопутствующую патологию, используемые лекарственные препараты для лечения ХОБЛ, их эффективность, частоту обострений и их тяжесть и т.д. Особое внимание должно быть уделено выявлению факторов риска развития ХОБЛ. Обязательно надо определять индекс курящего человека (ИКЧ): количество выкуриваемых сигарет в день × стаж курения (годы) / 20. ИКЧ больше 10 пачка/лет — достоверный фактор развития ХОБЛ.

Для оценки клинической картины применяется ХОБЛ оценочный тест — COPD Assessment Test (CAT) (табл. 2.11–4).

В зависимости от индивидуальных особенностей больных выделяют две клиничские формы заболевания — эмфизематозную и бронхитическую, имеющие разграничительные признаки.

***Эмфизематозный фенотип*** связан с панацинарной эмфиземой. Таких больных образно называют «розовыми пыхтельщиками», поскольку для преодоления преждевременно наступающего экспираторного коллапса бронхов выдох производится через сложенные в трубочку губы и сопровождается своеобразным пыхтением. В клинической картине превалирует одышка, больные обычно худые, кашель чаще сухой или со скудной мокротой, характеризуется развитием дыхательной недостаточности. Цвет лица розовый. Лёгочная гипертензия умеренно выражена.

***Бронхитический фенотип*** чаще наблюдается при центриацинарной эмфиземе и в основе своей имеет картину хронического бронхита. Постоянная гиперсекреция вызывает увеличение сопротивления на вдохе и выдохе, что способствует нарушению вентиляции. Резкое снижение вентиляции приводит к значительному уменьшению кислорода в альвеолах, последующему нарушению перфузионно-диффузионных соотношений и шунтированию крови. Это обусловливает характерный синий оттенок диффузного цианоза у больных. Такие больные тучные — «синие одутловатики». В клинической картине преобладает кашель с обильным количеством мокроты. Быстрое развитие лёгочного сердца.

На практике чаще встречаются больные со смешанным фенотипом заболевания. В настоящее время выделяют и другие фенотипы заболевания (в том числе синдром перекрёста бронхиальной астмы и ХОБЛ).

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Ведущее значение в диагностике ХОБЛ имеет функциональная диагностика вентиляционных нарушений, в частности, ***спирометрия***.

Бронхиальная обструкция является хронической, если она регистрируется при проведении повторных спирометрических исследований как минимум 3 раза в течение одного года, несмотря на проводимую терапию.

Обязательным является определение следующих объёмных и скоростных показателей исходно и при проведении бронходилатационного теста с сальбутамолом: жизненная емкость лёгких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и индекс Тиффно: ОФВ1 / ЖЕЛ. Изучение этих показателей в пробе с бронходилататором позволяет оценить спирометрические критерии ХОБЛ.

Обязательным критерием диагноза ХОБЛ является величина индекса Тиффно (ОФВ1 / ЖЕЛ) < 70 % после ингаляции бронходилататора (если не проводится оценка ЖЕЛ в маневре со спокойным дыханием, тогда используется оценка ин-

**Таблица 2.11-4**

**Оценочный тест ХОБЛ (CAT)**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Я никогда не кашляю | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Я постоянно кашляю |
| У меня в лёгких совсем нет мокроты (слизи) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Мои лёгкие наполнены мокротой |
| У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке |
| Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, возникает сильная одышка |
| Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена |
| Несмотря на мое заболевание лёгких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Из-за моего заболевания лёгких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома |
| Я сплю очень хорошо | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Из-за моего заболевания лёгких я сплю очень плохо |
| У меня много энергии | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | У меня совсем нет энергии |

*0 – 10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;*
*11 – 20 баллов – умеренное;*
*21 – 30 баллов – сильное;*
*31 – 40 баллов – чрезвычайно сильное.*

декса Генслера: ОФВ1 / ФЖЕЛ). Определение ЖЕЛ предпочтительнее, так как при наличии обструкции у пациента ФЖЕЛ может оказаться ниже, чем ЖЕЛ, поскольку ФЖЕЛ выполняется при форсированном выдохе, который при обструкции затруднен и удлинен. Значение ОФВ1 не играет роли при постановке диагноза, но используется для определения степени тяжести (стадии) ХОБЛ.

***Рентгенологическое исследование*** органов грудной клетки в двух проекциях: изменения, связанные с ХОБЛ, включают признаки гиперинфляции (уплощение купола диафрагмы, ограничение подвижности диафрагмы при дыхательных движениях, увеличение ретростернального пространства), повышенную прозрачность лёгких, вертикальное расположение сердца, исчезновение сосудистого рисунка.

***Компьютерная томография*** органов грудной клетки не рекомендуется в рутинной практике и показана при проведении дифференциальной диагносики. Она помогает уточнить не только характер эмфиземы, но и обнаружить бронхоэктазии. Выделяют центрилобулярную эмфизему и панацинарную эмфизему, но в заключительной стадии болезни различить эти формы трудно или даже невозможно.

***Электро- и эхокардиографическое*** исследования позволяют обнаружить признаки перегрузки и (или) гипертрофии правых отделов сердца, определить расчётное давление в лёгочной атерии (лёгочную гипертензию и степень её выраженности).

При исследовании ***клинического анализа крови*** может быть выявлен эритроцитоз, повышение уровня гемоглобина, повышение гематокрита, что может свидетельствовать о существовании длительной выраженной гипоксемии и тяжёлом течении ХОБЛ. У 10–30 % больных ХОБЛ может развиться анемия как проявление системного характера болезни. При стабильном течении ХОБЛ число лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарная формула могут быть в пределах нормальных цифр. При обострении заболевания наиболее часто встречается нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и ускорение СОЭ. Наличие нейтрофилёза является дополнительным аргументом в пользу инфекционного фактора как причины обострения ХОБЛ.

***Цитологическое исследование мокроты*** дает информацию о характере воспаления и его активности.

Необходимо проведение ***бактериоскопического*** и ***бактериологического исследования мокроты,*** использование современных методик (ПЦР, ДНК-диагностики и т.д.) по показаниям. Бактериологическое исследование мокроты целесообразно проводить при неконтролируемом прогрессировании инфекционного процесса и использовать для подбора рациональной антибиотикотерапии.

***Бронхоскопическое исследование*** служит дополнительным при диагностике ХОБЛ. Оно проводится для оценки состояния слизистой оболочки бронхов и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов дыхания (Респираторная медицина. Руководство под ред. акад. РАН А. Г. Чучалина, Т. 1, 2017).

***Исследование газов артериальной крови*** является важной процедурой и должно выполняться, если ОФВ1 < 50 % или при наличии признаков тяжёлой дыхательной недостаточности, либо правожелудочковой СН.

***Определение дефицита α1-антитрипсина*** показано проведение у пациентов европеиодной расы, которым диагноз ХОБЛ установлен в молодом возрасте (< 40 лет), или у больных с явным семейным анамнезом этого заболевания.

***ЭхоКГ*** проводится для выявления и оценки дисфункции правых отделов сердца и определения лёгочной гипертензии и степени её выраженности.

Для объективизации ограничения физических возможностей пациента рекомендуется проведение теста с 6-минутной ходьбой.

## Формулировка диагноза

Диагноз ХОБЛ может выглядеть следующим образом:

«Хроническая обструктивная болезнь лёгких…» и далее следует оценка:

- степени тяжести (I–IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженности клинических симптомов: выраженные (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2), невыраженные (CAT < 10, mMRC < 2);
- частоты обострений: редкие (0–1), частые (≥ 2);
- фенотипа ХОБЛ (если это возможно);
- осложнений (дыхательной недостаточности, лёгочной гипертензии и др.);
- сопутствующих заболеваний.

### *Пример формулировки диагноза*

*Основной: Хроническая обструктивная болезнь лёгких II (средней степени тяжести), с выраженными клиническими симптомами (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) и редкими обострениями (группа B). Смешанный фенотип.*
*Осложнения: хроническая дыхательная недостаточность вентиляционная (гиперкапническая) 1 степени. (дата)*

## Дифференциальный диагноз

См. табл. 2.11–5.

## Течение заболевания

Стабильным считается состояние, когда выраженность симптомов существенно не меняется в течение недель и даже месяцев, а прогрессирование заболевания можно обнаружить лишь при длительном динамическом наблюдении за больным (6–12 месяцев).

Обострение ХОБЛ — периодически возникающие ухудшения состояния длительностью не менее 2–3 дней, сопровождаемые нарастанием интенсивности симптоматики и функциональными расстройствами. Выделяют два типа обострения:

- I тип обострения характеризуется нарастанием проявлений воспалительного синдрома и сопровождается повышением температуры тела, увеличением количества, вязкости и «гнойности» мокроты, ростом острофазовых показателей крови (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, СРБ) — инфекционный фенотип обострения.
- II тип обострения проявляется нарастанием одышки, усилением внелёгочных проявлений ХОБЛ (слабость, усталость, головная боль, плохой сон, депрессия), может появиться удушье — неинфекционный фенотип обострения.

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются следующие критерии, предложенные N. Anthonisen и соавторами:

- появление или усиление одышки,
- увеличение объёма отделяемой мокроты,
- усиление гнойности мокроты.

Наличие двух и более из трёх указанных выше критериев описывается как I тип обострения заболевания. Помимо кардинальных признаков обострения ХОБЛ рекомендуется учитывать дополнительные признаки:

- симптомы инфекции верхних дыхательных путей, сохраняющиеся в течение последних 5 дней,
- лихорадка без других видимых причин,
- нарастание свистящих хрипов над лёгочными полями,
- усиление кашля,
- повышение ЧД или ЧСС.

Чем более выражена тяжесть ХОБЛ, тем более тяжёло протекает обострение. Обострения ХОБЛ разделяют по тяжести проявлений на лёгкое, среднетяжёлое или умеренное, и тяжёлое.

## Прогноз

Прогноз у пациентов с ХОБЛ определяется тяжестью обструкции дыхательных путей. Для прогнозируемого ОФВ1 в пределах 35–55 % 5-летняя смертность составляет 40 %. Для ОФВ1, прогнозируемого менее 35 %, 5-летняя смертность составляет 55 %.

Более точное прогнозирование риска смерти возможно при одновременном измерении индекса массы тела (B), степени обструкции дыхательных путей (O, т.е. ОФВ1), одышки (D, которая оценивается по шкале mMRC) и физической работоспособности E, которая определяется в тесте с 6-минутной ходьбой, — так определяется индекс BODE. Кроме того, старший возраст, заболевания сердца, анемия, тахикардия в покое, гиперкапния и гипоксемия имеют плохой прогноз по выживаемости, тогда как хороший ответ на лечение бронходилататорами улучшает прогноз по выживаемости. Факторы

**Таблица 2.11-5**

**Дифференциальный диагноз ХОБЛ**

| Диагноз | Предположительные признаки |
|---|---|
| ХОБЛ | • Начинается в среднем возрасте,<br>• симптомы медленно прогрессируют,<br>• длительное предшествующее курение табака,<br>• одышка во время физической нагрузки,<br>• в основном необратимая бронхиальная обструкция |
| БА | • Начинается в молодом возрасте (часто в детстве),<br>• симптомы варьируются ото дня к дню,<br>• симптомы наблюдаются ночью или рано утром,<br>• имеются также аллергия, риниты и (или) экзема,<br>• семейная БА в анамнезе,<br>• в основном обратимая бронхиальная обструкция |
| Застойная СН | • Отчетливые влажные хрипы в нижних отделах лёгких при аускультации,<br>• рентгенография грудной клетки демонстрирует расширение сердца, отёк лёгких,<br>• функциональные лёгочные тесты показывают объёмную рестрикцию, а не обструкцию бронхов |
| Бронхоэктазия | • Обильное выделение гнойной мокроты,<br>• обычно сочетается с бактериальной инфекцией,<br>• грубые хрипы при аускультации,<br>• рентгенография грудной клетки демонстрирует расширение бронхов, утолщение бронхиальной стенки |
| Туберкулёз | • Начинается в любом возрасте,<br>• рентгенография грудной клетки демонстрирует лёгочный инфильтрат,<br>• микробиологическое подтверждение,<br>• высокая местная распространённость туберкулёза |
| Облитерирующий бронхиолит | • Начало в молодом возрасте, у некурящих,<br>• в анамнезе может быть ревматоидный артрит или воздействие вредных газов,<br>• КТ на выдохе демонстрирует области с пониженной плотностью |
| Диффузный панбронхит | • Большинство пациентов – некурящие мужчины, почти все – больны хроническим синуситом,<br>• рентгенография грудной клетки или КТ высокого разрешения демонстрирует диффузные малые центрилобулярные узловые затенения и гиперинфляцию |

риска смерти у пациентов с обострением заболевания, требующим госпитализации, включают в себя более пожилой возраст, высокое PaCO2 и приём поддерживающих доз кортикостероидов.

Риск внезапной смерти высокий у пациентов с прогрессирующей необъяснимой потерей веса или с выраженными функциональными нарушениями (например, испытывающих одышку при самообслуживании). Основными причинами смерти являются острая дыхательная недостаточность, пневмония, рак лёгкого, заболевания сердца или тромбоэмболия лёгочной артерии.

## Лечение

Целями эффективного лечения ХОБЛ должны быть:

- устранение симптоматики и повышение качества жизни,
- уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений,
- замедление прогрессирования заболевания,
- снижение летальности.

Лечение ХОБЛ базируется на фармакологических и нефармакологических подходах. К нефармакологическим методам относятся: прекращение курения, лёгочная реабилитация, кислородотерапия, респираторная поддержка и хирургическое лечение.

Отдельно рассматривается терапия обострений ХОБЛ. Общим подходом к лечению ХОБЛ стабильного течения должны быть усиление терапии в зависимости от тяжести течения заболевания и клинического статуса пациента. Лечение должно базироваться на индивидуальной оценке степени тяжести и терапевтического ответа на проводимое лечение и факторов, влияющих на тяжесть ХОБЛ.

***Медикаментозное лечение***

Фармакологическая терапия применяется для предупреждения и контролирования симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и улучшения переносимости физической нагрузки.

Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры, комбинации ИГКС и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также, вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции. Индивидуальный характер лечения базируется на доступности для пациента того или иного препарата и на результативности терапии.

***Бронходилататоры (или бронхолитики)*** — это препараты, направленные на снижение обструкции бронхов, поскольку они уменьшают тонус гладкомышечных клеток бронхов. Применение бронхорасширяющих средств направлено на повышение показателей функционального состояния бронхов (ОФВ1), что приводит к снижению обструктивных изменений. Также бронходилататоры способствуют эвакуации мокроты из бронхолёгочной системы и снижают повышенную воздушность лёгких как при физической нагрузке, так и в спокойном состоянии; изменение этих характеристик не связано напрямую с изменением ОФВ1.

Они играют центральную роль в лечении ХОБЛ, могут назначаться по потребности или на регулярной основе. Все категории бронходилататоров увеличивают физические возможности больных ХОБЛ, при этом не наблюдается существенного изменения ОФВ1.

Наиболее часто при ХОБЛ используются следующие бронхорасширяющие препараты: β2-адреномиметики (адреноагонисты) и холинолитические средства. Указанные группы бронхолитиков, в свою очередь, можно разделить по длительности действия на препараты короткого действия — время действия находится в диапазоне от 4 до 8 часов; и препараты длительного действия — длительность эффекта варьируется у разных представителей от 24 (олодатерол, вилантерол, индакатерол) до 12 часов (салметерол, формотерол). Бронходилататоры короткого действия в основном назначаются в режиме «по требованию», в то время как бронхолитики длительного действия должны использоваться на постоянной (регулярной) основе для лечения и профилактики симптомов. Всем пациентам с ХОБЛ показаны короткодействующие бронходилататоры в режиме «по требованию»: ингаляционные β2-адреноагонисты (сальбутамол, фенотерол по 1–2 ингаляции), антихолинергические препараты (ипратропия бромид по 1–2 ингаляции) или их комбинации (беродуал по 1–2 ингаляции).

***β2-адреномиметики (β2-адреноагонисты)***. Эти препараты уменьшают тонус гладкомышечных клеток бронхов за счёт активации β2-адренорецепторов и последующего нарастания концентрации ц-АМФ в клетках, что приводит к снижению бронхиальной обструкции. Коротко действующие β2-адреноагонисты (КДБА) характеризуются достаточно быстрым развитием бронходилатации и её непродолжительной длительностью, в среднем, 3–6 часов. КДБА, используемые по потребности или регулярно, уменьшают симптомы ХОБЛ и улучшают лёгочную функцию. Основными побочными эффектами являются: синусовая тахикардия, нарушения сердечного ритма, у пожилых может отмечаться тремор. При ХОБЛ разрешено и оправданно назначение ДДБА в качестве монотерапии (изолированно от ИГКС), потому что эти препараты не увеличивают риск смертности (в сравнении с бронхиальной астмой, при которой монотерапия β2-адреноагонистами длительного действия категорически запрещена) при хронической обструктивной болезни лёгких.

***Антихолинергические препараты (холинолитики)***. Ингаляционные холинолитики оказывают ингибирующее действие на мускариновые рецепторы (М1, М2 и М3), препятствуя сокращению гладкой мускулатуры бронхов, обусловленному действием медиатора ацетилхолина. У коротко действующих холинолитических препаратов (ипратропия бромид) бронходилатирующий эффект развивается позже, но сохраняется более длительное время (до 8 часов), чем у КДБА. Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ), оказывают продолжительное бронхолитическое действие: 24 часа эффект сохраняется у тиотропия бромида, гликопиррония бромида и умеклидиния бромида и примерно 12 часов у аклидиния бромида. Ингаляционные холинолитические преапараты достаточно хорошо переносятся пациентами, хотя и могут вызывать такие побочные эффекты, как нечёткость зрения, повышение внутриглазного давления и развитие приступа закрытоугольной глаукомы, ринит, сухость во рту, тошноту, запоры, задержку мочи / обструкцию мочевых путей, аритмии), поскольку вызывают блокирование М-холинорецепторов.

***Комбинированная терапия бронходилататорами.*** Сочетание двух бронхолитических средств в одном ингаляторе представляется эффективным, поскольку может потенциировать бронхорасширяющий эффект и в ряде случаев уменьшать риск нежелательных последствий. К коротко действующим комбинированным бронходилататорам (фиксированным комбинациям) относится беродуал (сочетание фенотерола и ипратропия бромида).

В последние годы появились комбинированные препараты длительного действия, в состав которых входит также два бронходилатирующих компонента ДДАХ/ДДБА, которые действуют 24 часа: тиотропия бромид + олодатерол, гликопиррония бромид + индакатерол, умеклидиния бромид + вилантерол.

Выбор препарата для старта регулярной терапии ХОБЛ производится в зависимости от выраженности симптомов, при этом всем пациентам показаны бронхолитики длительного действия — комбинация ДДАХ/ДДБА, или один из этих препаратов в режиме монотерапии. Большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами — одышкой и снижением толерантности к физической нагрузке. Наличие выраженных симптомов (mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10) требует назначения комбинации ДДАХ/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ. Это позволяет благодаря максимальной бронходилатации облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов. Стартовая монотерапия одним бронхолитиком длительного действия (ДДАХ или ДДБА) может

назначаться пациентам с невыраженными симптомами (mMRC < 2 или CAT < 10), а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации. Предпочтение отдается ДДАХ в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений. Сохранение симптомов (одышки и сниженной переносимости нагрузок) на фоне монотерапии одним бронхолитиком длительного действия служит показанием для усиления бронхолитической терапии — перевода на комбинацию ДДАХ/ДДБА.

***Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)*** при ХОБЛ назначаются только в комбинации ИГКС/ДДБА и ИГКС/ДДБА/ДДАХ. Плановые ИГКС не изменяют долговременное падение ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ. Длительная терапия ИГКС в составе двойной (ДДБА/ИГКС) или тройной (ДДАХ/ДДБА/ИГКС) терапии может быть назначена в случаях, когда на фоне проводимой терапии ДДБД возникают повторные обострения (2 и более среднетяжёлых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжёлое обострение, потребовавшее госпитализации), особенно если имеются указания на наличие у пациента бронхиальной астмы или повышенное содержание эозинофилов в мокроте или в крови (вне обострения). Повышенным считается число эозинофилов в мокроте более 300 клеток/мкл. ИГКС в сочетании с β2-адреноагонистами длительного действия более эффективны, чем каждый компонент в отдельности. Длительное (> 6 месяцев) лечение ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА уменьшает частоту обострений ХОБЛ и улучшает качество жизни. Терапия ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА не влияет на скорость снижения ОФВ1 и на летальность при ХОБЛ. Нежелательные эффекты ИГКС включают кандидоз полости рта и осиплость голоса. Имеются доказательства повышенного риска пневмонии, остеопороза и переломов при использовании ИГКС и комбинаций ИГКС/ДДБА, преимущественно в больших дозах. Риск пневмонии у больных ХОБЛ повышается при применении не только флутиказона пропионата, но и других ИГКС. ИГКС при ХОБЛ следует назначать в дополнение к проводимой терапии длительно действующими бронхолитиками.

***Рофлумиласт*** подавляет связанную с ХОБЛ воспалительную реакцию посредством ингибирования фермента фосфодиэстеразы-4 и повышения внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата. Рофлумиласт уменьшает частоту среднетяжёлых и тяжёлых обострений у пациентов с ОФВ1 < 50 % от должного, с бронхитическим фенотипом и с частыми обострениями, несмотря на применение бронхолитиков длительного действия. При этом влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо. Рофлумиласт не является бронходилататором, хотя во время длительного лечения у пациентов, получающих салметерол или тиотропий, рофлумиласт дополнительно увеличивает ОФВ1 на 50–80 мл. Рофлумиласт может приводить к развитию нежелательных эффектов, типичными среди которых являются желудочно-кишечные нарушения и головная боль, а также, снижение массы тела.

***Метилксантины.*** Сохраняются разногласия относительно точного действия дериватов ксантина. Токсичность зависит от дозы, так как их терапевтическое окно небольшое, и наибольший эффект достигается тогда, когда даются дозы близкие к токсичным. Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, бессонница, тошнота, чувство жжения за грудиной, желудочковые нарушения ритма и эпилептические припадки.

Теофилин — наиболее применяемый метилксантин; он метаболизируется оксидазами, функционально соединёнными с цитохромом Р450. Возможны лекарственные взаимодействия, рекомендуется в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжёлыми симптомами. Точный механизм действия теофиллина по-прежнему неизвестен, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. На его метаболизм оказывают влияние различные препараты. Фармакокинетика теофиллина характеризуется межиндивидуальными различиями, и имеется тенденция к лекарственным взаимодействиям. Поэтому необходимо контролировать концентрацию теофиллина в крови и корректировать дозу. Продолжительность эффекта теофиллина при ХОБЛ неизвестна, в том числе при применении современных препаратов с медленным высвобождением. Теофиллин значимо улучшает лёгочную функцию при ХОБЛ, но при этом повышает риск нежелательных эффектов. Возможно, теофиллин улучшает функцию дыхательной мускулатуры. Влияние теофиллина на лёгочную функцию и симптомы при ХОБЛ менее выражено, чем у ДДБА формотерола и салметерола. Низкие дозы теофиллина (100 мг 2 р/сут) статистически значимо уменьшают обострения ХОБЛ, но не улучшают лёгочную функцию.

***Антибактериальные препараты*** показаны для лечения инфекционных обострений ХОБЛ и других бактериальных инфекций в соответствии со спектром и антибиотикочувствительностью возбудителей.

Макролиды (азитромицин) в режиме длительной терапии по 250 или 500 мг в сутки каждые 3 суток в неделю рекомендуется пациентам с ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями. Тем не менее, на сегодняшний день накоплено недостаточно данных об эффективности и безопасности длительного применения данной группы антибиотиков. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность, гепатотоксичность, нарушения сердечного ритма).

***Мукоактивные препараты.*** Группа муколитиков состоит из нескольких препаратов с разными механизмами действия, такими как секрето- и муколитический, мукорегулирующий. Сюда относят такие лекарственные средства, как ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, бромгексин. Эти препараты могут снижать риск обострений ХОБЛ, но они не улучшают лёгочную функцию. Они не вызывают выраженных побочных эффектов.

С целью профилактики обострений больным ХОБЛ рекомендуется ***вакцинация против гриппа и новой коронавирусной инфекции***. Вакцинацию поливалентной пневмококковой вакциной (Пневмо-23) рекомендуется проводить всем больным ХОБЛ в возрасте 65 лет и старше и пациентам с ХОБЛ при ОФВ1 меньше 30 % от должного.

***α1- антитрипсинзамещающая терапия*** не показана пациентам, у которых ХОБЛ не связана с дефицитом $\alpha_1$-антитрипсина.

***Немедикаментозное лечение***

При неэффективности медикаментозного лечения могут быть использованы ***хирургические методы лечения***: буллэктомия, оперативная коррекция лёгочного объёма при выраженной диффузной эмфиземе, трансплантация лёгких.

***Длительная кислородотерапия*** — один из важнейших нефармакологических методов при IV стадии ХОБЛ. Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является одним из наиболее тяжёлых осложнений ХОБЛ. Она развивается на поздних (терминальных) стадиях ХОБЛ, и её главным признаком служит развитие гипоксемии, т.е. снижение содержания кислорода в артериальной крови. Использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии называется длительной кислородотерапией (ДКТ). Коррекция гипоксемии с помощью кислорода — наиболее патофизиологически обоснованный метод терапии ХДН. Основная цель — подъём уровня кислорода до 60 мм рт. ст. или достижения $SaO_2$ до 90 %, чтобы обеспечить защиту жизненно важных органов путем доставки адекватного количества кислорода.

***Длительная домашняя вентиляция лёгких (ДДВЛ)***. Гиперкапния (т.е. повышение $PaCO_2 \geq 45$ мм рт. ст.) является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальной стадии больных ХОБЛ. Дисфункция дыхательной мускулатуры в сочетании с высокой резистивной, эластичной и пороговой нагрузкой на аппарат дыхания ещё более усугубляет гиперкапнию у больных ХОБЛ. Единственно эффективным методом в таком случае может стать проведение респираторной поддержки — неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ) в режиме CPAP или BIPAP.

***CPAP.*** НИВЛ в режиме непрерывного положительного давления в дыхательных путях — CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) является методом выбора, позволяя быстро уменьшить или ликвидировать гипоксемию. CPAP применяют в тех случаях, когда оксигенотерапия через носовые канюли или маску оказывается недостаточно эффективной. В этом режиме больной дышит самостоятельно.

***BIPAP.*** Двухуровневое положительное давление в дыхательных путях (Biphasic Positive Airway Pressure — BIPAP) на сегодняшний день является самым распространённым способом поддержки при НИВЛ. BIPAP является методом выбора у пациентов с обострением ХОБЛ, пневмониями. В этом режиме больной также сохраняет способность дышать самостоятельно в любой фазе дыхательного цикла.

***Длительная домашняя вентиляция лёгких (ДДВЛ)*** — метод долговременной респираторной поддержки больных со стабильным течением ХДН, не нуждающихся в интенсивной терапии. При адекватно подобранных параметрах неинвазивной вентиляции лёгких (НВЛ) возможно значительное улучшение выживаемости пациентов ХОБЛ, осложнённой гиперкапнической ХДН.

Показания к ДДВЛ у больных ХОБЛ:

1. Наличие симптомов ХДН: слабость, одышка, утренние головные боли.
2. Наличие одного из следующих показателей:
   - $PaCO_2 > 55$ мм рт. ст.;
   - $PaCO_2$ 50–54 мм рт. ст. и эпизоды ночных десатураций ($SaO_2 < 88$ % в течение более 5 мин во время $O_2$-терапии 2 л/мин);
   - $PaCO_2$ 50–54 мм рт. ст. и частые госпитализации вследствие развития повторных обострений (2 и более госпитализаций за 12 мес).

При проведении ДДВЛ пациенты используют респираторы в ночное время и несколько часов в дневное время. Обычно при проведении ДДВЛ у больных ХОБЛ требуется дополнительная подача кислорода из кислородного концентратора или из резервуаров с жидким кислородом. Критерии дозирования кислорода такие же, как при ДКТ ($PaO_2 > 60$ мм рт. ст. и $SpO_2 > 90$ %).

Комбинация ДДВЛ с длительной кислородотерапией может быть эффективна у отдельных больных, особенно при наличии явной гиперкапнии в дневное время.

Противопоказания к ДДВЛ у больных ХОБЛ:

- тяжёлые расстройства глотания и неспособность контролировать откашливание (для масочной вентиляции);
- плохая мотивация и неадекватный комплайнс больных;
- тяжёлые когнитивные расстройства;
- потребность в постоянной (около 24 ч/сут) респираторной поддержке;
- недостаточность финансовых или страховых ресурсов;
- отсутствие поддержки больного медицинскими учреждениями.

***Лечение обострений***

Причинами обострения могут быть бактериальные и вирусные инфекции бронхиального дерева, а также атмосферные поллютанты, застойные явления в большом кругу кровообращения, ТЭЛА, ятрогенные причины (неадекватная кислородотерапия, седативные препараты и др.). Риск смерти при обострении ХОБЛ тесно связан с развитием респираторного ацидоза, наличием значимых сопутствующих заболеваний и необходимости вентиляционного пособия. Попытки лечения тяжёлой ХОБЛ в амбулаторных условиях не слишком успешны. По показаниям (при острой дыхательной недостаточности) требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии.

***Бронходилататоры*** являются препаратами первой линии в лечении больных с обострениями ХОБЛ. Оптимальным является назначение адреномиметиков, например, сальбутамола в дозе 2,5 мг (или фенотерола в дозе 1 мг) при помощи небулайзера каждые 4–6 часа в течение первых 24–48 часов терапии до стабилизации клинической картины. Можно ис-

пользовать ипратропия бромид в дозе 250–500 мкг через небулайзер и комбинированный препарат беродуал (фенотерол + ипратропия бромид).

***Системные ГКС*** сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию лёгких (ОФВ1) и уменьшают гипоксемию ($PaO_2$), а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность пребывания в стационаре. Обычно рекомендуется курс терапии парентеральными ГКС в течение 5–7 дней. Больные с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови > 2 % имеют наилучший ответ на системные ГКС. Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные, особенно небулизированные ГКС.

***Антибактериальная терапия***. Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ (примерно 50 %), то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии при развитии обострений. Современные руководства рекомендуют назначать антибиотики пациентам с наиболее тяжёлыми обострениями ХОБЛ, с I типом обострения по классификации N. Anthonisen (т.е. при наличии усиления одышки, увеличения объёма и степени гнойности мокроты) или со II типом (наличием двух из трёх перечисленных признаков). У таких больных антибиотики обладают наибольшей эффективностью, так как причиной таких обострений является бактериальная инфекция.

Антибиотики необходимо назначать пациентам с тяжёлым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции лёгких. Использование биомаркеров, таких как С-реактивный белок, помогает улучшить диагностику и подходы к терапии больных с обострением ХОБЛ. Повышение уровня С-реактивного белка ≥ 10 мг/л при обострении ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции. Выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов, таких как тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии, пожилой возраст, низкие значения ОФВ1, предшествующие частые обострения и сопутствующие заболевания, и предшествующая антибактериальная терапия. Наиболее вероятные возбудители обострений с учётом тяжести течения ХОБЛ указаны в табл. 2.11–6.

***Вентиляционные пособия.*** Основными целями вентиляционного пособия у больных с обострением ХОБЛ является снижение смертности и показателей болезненности, а также уменьшение симптомов болезни. Используются два варианта: неинвазивная вентиляция лёгких и искусственная вентиляция лёгких.

***Неинвазивная вентиляция лёгких.*** Несмотря на то, что в большинстве исследований показана высокая эффективность НИВЛ при острой дыхательной недостаточности, она может применяться не у всех больных.

***Искусственная вентиляция лёгких.*** Во время обострения ХОБЛ патологические процессы в лёгких, включая бронхоспазм, воспаление в дыхательных путях, повышенную секрецию слизи и потерю эластической тяги, мешают достижению пассивной остаточной емкости лёгких в конце выдоха, увеличивая динамическую гиперинфляцию и работу дыхательных мышц. В этих случаях используется ИВЛ.

**Таблица 2.11-6**

**Наиболее вероятные возбудители при обострениях ХОБЛ**

| Тяжесть течения ХОБЛ | ОФВ1 | Наиболее частые микроорганизмы | Выбор антибактериальных препаратов |
|---|---|---|---|
| ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, без факторов риска | > 50 % | • *Haemophilus influenzae,*<br>• *Moraxella catarrhalis,*<br>• *Streptococcus pneumoniae,*<br>• *Chlamydia pneumoniae,*<br>• *Mycoplasma pneumoniae* | • Амоксициллин,<br>• макролиды (азитромицин, кларитромицин),<br>• цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.) |
| ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, с факторами риска* | > 50 % | • *Haemophilus influenzae*<br>• *Moraxella catarrhalis,*<br>• *PRSP* | • Амоксициллин/клавуланат,<br>• респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) |
| ХОБЛ тяжёлого течения | 30–50 % | • *Haemophilus influenzae,*<br>• *Moraxella catarrhalis,*<br>• *PRSP,*<br>• энтеробактерии, грамотрицательные | |
| ХОБЛ крайне тяжёлого течения | < 30 % | • *Haemophilus influenzae,*<br>• *PRSP,*<br>• энтеробактерии, грамотрицательные,<br>• *P. aeruginosa*** | Ципрофлоксацин и др. препараты с антисинегнойной активностью |

Показания к искусственной вентиляции лёгких:
- непереносимость НИВЛ или неудача НИВЛ,
- тяжёлая одышка с использованием вспомогательных дыхательных мышц и парадоксальным движением живота,
- частота дыхательных движений более 35 в минуту,
- жизнеугрожающая гипоксемия,
- тяжёлый ацидоз (pH < 7,25) и (или) гиперкапния ($PaCO_2$ > 8 кПа, или 60 мм рт. ст.),
- остановка дыхания,
- сонливость, нарушенный ментальный статус,
- сердечно-сосудистые осложнения (гипотензия, шок),
- другие осложнения (метаболические аномалии, сепсис, пневмония, тромбоэмболия лёгочной артерии, баротравма, массивный плевральный выпот).

Летальность больных с обострениями ХОБЛ остается довольно высокой, особенно среди больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии и находящихся на искусственной вентиляции лёгких.

### Профилактика

В качестве мероприятий по профилактике ХОБЛ рекомендуются выявление, сокращение и контроль факторов риска, таких как курение, вредные воздействия на рабочем месте, и загрязнение среды в помещении и вне помещения.

Всем больным ХОБЛ с целью уменьшения риска обострений рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа, новой коронавирусной инфекции, пневмококковой инфекции.

## 2.12. Дыхательная недостаточность

### Определение

**Дыхательная недостаточность (ДН) — это, прежде всего, неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови.**

В настоящее время в отношении дыхательной недостаточности как клинико-физиологического понятия существуют две принципиально различные точки зрения. Согласно первой, под дыхательной недостаточностью следует понимать недостаточность внешнего (лёгочного) дыхания. Согласно второй — в понятие дыхательной недостаточности входит не только недостаточность внешнего дыхания, но и недостаточность транспорта газов от лёгких к тканям и от тканей к лёгким, а также недостаточность внутреннего (тканевого) дыхания.

Первая точка зрения традиционна. Согласно ей дыхательная недостаточность — это состояние, при котором либо не обеспечивается поддержание газового состава крови, либо оно достигается за счёт ненормальной работы внешнего дыхания, приводящей к снижению функциональных возможностей организма.

Вторая точка зрения основана на современном представлении о дыхании как о сложном физиологическом процессе, обеспечивающем поступление в организм кислорода, его использование в биологическом окислении органических веществ и удаление из организма углекислого газа. Причем система дыхания представляет собой сложную организацию, включающую в себя систему внешнего дыхания, аппарат кровообращения, кровь как газотранспортную систему, систему внутреннего дыхания и нейрогуморальный аппарат регуляции дыхания.

Исходя из вышеизложенного, под дыхательной недостаточностью понимается патологическое состояние, при котором нарушен газообмен, или последний поддерживается на нормальном уровне за счёт такого функционального напряжения системы дыхания, которая ограничивает нормальную жизнедеятельность организма.

С практической точки зрения дыхательная недостаточность рассматривается как патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови ($PaO_2$) меньше 60 мм рт. ст. и (или) парциальное напряжение углекислого газа ($PaCO_2$) больше 45 мм рт. ст.

### Распространённость

В настоящее время обобщённые данные об эпидемиологии ДН практически отсутствуют, поэтому судить о распространённости этой патологии приходится по описанию отдельных её форм. Так, по приблизительным оценкам, в промышленно развитых странах число больных хронической ДН, которым требуется проведение кислородотерапии или респираторной поддержки в домашних условиях, составляет около 8–10 человек на 10 тыс. населения. В основном это больные хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), реже — пациенты с лёгочным фиброзом, заболеваниями грудной клетки, дыхательных мышц и др. (С. Н. Авдеев, 2004).

Доля пневмоний, требующих госпитализации больных в отделения интенсивной терапии (ОИТ) вследствие ДН, составляет от 3 до 10 %. При заболеваемости внебольничной пневмонией в Европе и России, например, — от 2 до 15 случаев на 1000 человек в год.

## Этиология

Дыхательная недостаточность — более широкое понятие, чем лёгочная недостаточность. Она может быть связана с поражением лёгких, грудной клетки, снабжающих дыхательную мускулатуру нервов, центра регуляции дыхания, системы крови (анемия, метгемоглобинемия, карбоксигемоглобинемия).

Компонентами системы дыхания являются аппарат внешнего дыхания, сердечно-сосудистая система, система крови, тканевое дыхание.

В настоящее время выделяют 6 реально существующих причин дыхательной недостаточности, которая может быть обусловлена:

- лёгочной недостаточностью;
- сердечной недостаточностью;
- лёгочно-сердечной недостаточностью;
- сердечно-лёгочной недостаточностью;
- недостаточностью транспортной функции крови;
- недостаточностью тканевого дыхания (биохимической).

Ведущее место среди причин дыхательной недостаточности принадлежит первой — лёгочной недостаточности. Нормальное функционирование респираторной системы зависит от работы многих её компонентов (дыхательный центр, нервно-мышечная система, грудная клетка и альвеолы). Нарушение работы любого из них может привести к развитию хронической дыхательной недостаточности. Основные группы таких нарушений представлены ниже.

1. Поражение бронхов, паренхимы лёгких:
   - бронхообструктивный синдром (бронхоспазм, отёчно-воспалительные изменения бронхиального дерева, нарушение опорных структур мелких бронхов, снижение тонуса крупных бронхов (гипотоническая дискинезия));
   - поражение респираторных структур лёгкого (инфильтрация лёгочной ткани, пневмосклероз);
   - уменьшение растяжимости лёгких (склеродермия и др.);
   - уменьшение функционирующей лёгочной паренхимы (недоразвитие паренхимы, сдавление и ателектаз лёгкого, отсутствие части лёгкого после операции).
2. Поражение костно-мышечного каркаса грудной клетки, дыхательной мускулатуры и плевры:
   - ограничения движений грудной клетки (кифосколиоз, болезнь Бехтерева и др.);
   - дегенеративно-дистрофические изменения дыхательной мускулатуры (миастения);
   - центральный и периферический паралич дыхательной мускулатуры;
   - ограничения движений лёгких внелёгочными причинами (массивные плевральные спайки, асцит, ожирение).
3. Нарушения регуляции дыхания:
   - угнетение дыхательного центра (церебральная ишемия, влияние лекарственных препаратов);
   - дыхательные неврозы;
   - нарушение проведения нервно-мышечных импульсов (поражение спинного мозга, полиомиелит и др.).
4. Нарушения кровообращения в малом круге кровообращения:
   - тромбоэмболия лёгочной артерии;
   - застой крови в малом круге кровообращения;
   - редукция, спазм лёгочных артерий.

Патогенез синдрома дыхательной недостаточности тесно связан с нарушением основных этапов транспорта кислорода из окружающей среды в ткани организма человека в процессе дыхательного цикла и включает в себя:

- нарушения вентиляции лёгких и диффузии кислорода в кровь;
- нарушения в малом круге кровообращения;
- усталость и слабость дыхательных мышц;
- нарушения кислородотранспортной функции крови;
- изменение тканевого дыхания.

## Патогенез

***Механизм развития гипоксемии.*** Альвеолярная гиповентиляция является следствием нарушения сложных взаимоотношений между центральной регуляцией и механической работой, совершаемой грудной клеткой по раздуванию лёгких, и зависящей от функции дыхательной мускулатуры и податливости грудной клетки. При гиповентиляции лёгких отмечается увеличение парциального давления $CO_2$ в альвеолах.

Вентиляционно-перфузионный (Va/Q) дисбаланс — наиболее частый механизм, ведущий к развитию гипоксемии. Среднее значение (Va/Q) в нормальных лёгких составляет 0,8–1,0. При заболеваниях дыхательных путей и лёгких нарушается соответствие процессов вентиляции и перфузии, и в этом случае возможно появление двух патологических зон лёгких: с преобладанием участков с высоким или низким Va/Q соотношением. Основной вклад в развитие гипоксемии вносят участки с низким Va/Q: венозная кровь недостаточно артериализируется и, смешиваясь с кровью, оттекающей от вентилируемых участков, создает так называемое венозное примешивание к артериальной крови. Гипоксемия, как правило, не развивается, однако значительно возрастают энергетические затраты на дыхание, так как для обеспечения

нормального уровня $PaCO_2$ требуется увеличение минутной вентиляции лёгких и альвеолярной вентиляции. Если аппарат дыхания не в состоянии повысить вентиляцию до требуемого уровня, происходит развитие гиперкапнии.

Нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану. Данный механизм развития гипоксемии имеет место при интерстициальных заболеваниях лёгких.

Очень часто в генез заболевания вовлечено не одно, а несколько звеньев патогенеза.

Длительная гипоксемия приводит к развитию компенсаторных физиологических реакций, направленных на поддержание адекватной доставки кислорода к тканям:

- активации центрального инспираторного механизма дыхания;
- тахикардии;
- повышению сердечного выброса;
- констрикции лёгочных сосудов и увеличению отношения Va/Q вследствие альвеолярной гипоксии;
- повышению секреции эритропоэтина почками, что приводит к эритроцитозу и увеличению транспорта кислорода.

Недостатки этих реакций (длительная лёгочная вазоконстрикция, эритроцитоз, повышение сердечного выброса) приводят к развитию лёгочной гипертензии, лёгочного сердца и сердечной недостаточности.

Нарушения вентиляции могут иметь как обструктивный, так и рестриктивный характер. Параллельно с ними снижается диффузионная способность лёгких вследствие изменений альвеолярно-капиллярной мембраны и уменьшения количества крови в лёгочных капиллярах. Происходит нарастание альвеолярной гиповентиляции и гипоксии в зоне аэрогемодинамического барьера (альвеолярной гипоксии), нарушается транспорт кислорода в кровь лёгочных сосудов. Альвеолярная гипоксия вызывает ответную реакцию организма в виде констрикторной реакции сосудов малого круга кровообращения, которая, в свою очередь, обусловливает формирование гипертонии малого круга.

Лёгочная гипертензия на первых порах носит функциональный характер, основное её предназначение — это нормализация соотношения вентиляции и кровотока и предотвращение возникновения артериовенозного шунта. Однако по мере прогрессирования заболевания в сосудах лёгких закрепляются органические изменения, и лёгочная гипертензия приобретает стойкий характер, растет шунтирование венозной крови, формируются тяжёлые расстройства системы кровообращения по типу правожелудочковой недостаточности.

Альвеолярная гипоксия компенсируется усиленной работой дыхательных мышц, главной из которых является диафрагма. При длительной работе с повышенным напряжением, а также в связи с уплощением формы диафрагмы из-за эмфиземы лёгких появляется усталость диафрагмы с резким снижением её функции. Снижение функции диафрагмы сопровождается дискоординацией работы дыхательных мышц, которая происходит в результате увеличения объёма и формирования бочкообразной формы грудной клетки, возникающих при эмфиземе. В условиях нарушения транспорта кислорода развивается процесс уменьшения энергоснабжения мышечных волокон, что дополнительно усиливается при алиментарных расстройствах, потере мышечной массы, а также в результате нарушения в мышцах процессов биологического окисления.

Нарушение кислородотранспортной функции проявляется в повышении в эритроцитах удельного веса неактивных форм гемоглобина (метгемоглобина, карбоксигемоглобина), тесно связанных с изменением характеристик мембран эритроцитов, а также кислородосвязывающих и кислородовысвобождающих систем эритроцитов (из-за уменьшения содержания в них органических фосфатов). Изменение свойств мембран эритроцитов приводит к ухудшению их агрегации, увеличению вязкости крови и ухудшению микроциркуляции.

В результате нарушения поступления кислорода в ткани (тканевой гипоксии) развивается состояние, характеризующееся снижением энергетических процессов и проявляющееся перестройкой окислительно-восстановительного метаболизма с цикла Кребса и митохондриального окисления на путь анаэробного гликолиза с внутриклеточным накоплением пировиноградной и молочной кислот, а это приводит к прогрессированию усталости дыхательных мышц и снижает толерантность организма больного.

Клинико-патофизиологические эффекты дыхательной недостаточности включают в себя гипоксию, гиперкапнию, респираторный алкалоз (гиповентиляция, стимуляция дыхательного центра: гипоксия, тревога, истерия, патология центральной нервной системы (ЦНС), избыточная искусственная вентиляция лёгких), респираторный ацидоз (угнетение дыхательного центра, нейропатия, нейро-мышечные заболевания, миорелаксация, слабость дыхательной мускулатуры).

Под влиянием гипоксии изменяется активность ЦНС, наблюдаются частые головные боли, головокружения, снижение памяти, судороги; снижается энергетика сердечной мышцы, нарушаются возбудимость, проводимость, снижается сократительная способность миокарда, развивается тахикардия, впоследствии брадикардия, появляются аритмия, коронарная недостаточность, сердечная недостаточность; в лёгких возникает вазоконстрикция, нарастает гипертензия малого круга, развивается интерстициальный отёк, снижается продукция сурфактанта; формируются ишемические изменения в почках, нарушаются реологические свойства крови; в связи с повышением недоокисленных продуктов развивается метаболический ацидоз.

Метаболический ацидоз компенсаторно вызывает гипервентиляцию лёгких, которая приводит к удалению из организма углекислоты, развитию гипокапнии, и, как следствие, респираторного алкалоза.

Респираторный алкалоз приводит к нарушению сродства кислорода к гемоглобину и ещё больше усиливает метаболический ацидоз, который в свою очередь нарушает тканевое дыхание. В дальнейшем при декомпенсации систем, отвечающих за транспорт углекислого газа, нарушается выделение углекислоты и развивается гиперкапния с респираторным ацидозом.

В результате гиперкапнии и респираторного ацидоза
- развиваются возбуждение, а затем угнетение ЦНС;
- повышается сосудистое сопротивление, развиваются артериальная гипертензия и аритмический синдром;
- усугубляются нарушения дыхания: усиливается бронхоспазм, снижается объём альвеолярной вентиляции, нарушается синтез оксигемоглобина;
- нарушается минералкортикоидная функция надпочечников (задержка жидкости);
- нарастают нарушения микроциркуляции.

Сравнительная характеристика дыхательных и негазовых (метаболических) нарушений кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и реакций компенсации приведена в табл. 2.12–1.

## Классификация

В настоящее время универсальной классификации дыхательной недостаточности нет.

Существует несколько типов классификации ДН:
- по скорости развития;
- по патогенезу;
- по степени тяжести и др.

***По скорости развития*** различают острую и хроническую ДН.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) развивается в течение нескольких дней, часов и даже минут. Она ассоциирована с гипоксемией и респираторным ацидозом или алкалозом и является непосредственно жизнеугрожающим состоянием. Характерным признаком ОДН является нарушение кислотно-основного состояния крови — респираторный ацидоз при вентиляционной ДН (pH < 7,35) и респираторный алкалоз при паренхиматозной ДН (pH > 7,45).

Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) развивается в течение нескольких месяцев/лет, ассоциирована с гипоксемией и (или) гиперкапнией и является потенциально жизнеугрожающим состоянием.

При быстром развитии ДН не успевают включиться компенсаторные механизмы со стороны системы дыхания, кровообращения, кислотно-основного состояния крови.

Длительное существование ХДН позволяет включиться компенсаторным механизмам — полицитемии, повышению сердечного выброса, задержке почками бикарбонатов (приводящей к коррекции респираторного ацидоза).

***Патогенетическая классификация ДН***

Различают две основные формы ДН:
- гипоксемическую-паренхиматозную, лёгочную — ДН I типа;
- гиперкапническую-вентиляционную, «насосную» — ДН II типа.

Гипоксемическая дыхательная недостаточность (ГДН) характеризуется гипоксемией, нормо- или гипокапнией. Возникает на фоне паренхиматозных заболеваний лёгких (альвеолиты, лёгочный фиброз, сколиоз и др.).

Кардинальным признаком вентиляционной («насосной») дыхательной недостаточности (ВДН) является гиперкапния. Гипоксия также присутствует, но она обычно хорошо поддается кислородотерапии. ВДН развивается вследствие нарушения функции «дыхательной помпы» и дыхательного центра. ХОБЛ и дисфункция дыхательной мускулатуры — наиболее частая причина ВДН, за ними следуют ожирение, кифосколиоз, заболевания, сопровождающиеся снижением активности дыхательного центра и др.

Существует патогенетическая классификация по типу нарушений механики дыхания, в которой выделяют рестриктивную и обструктивную ДН.

Рестриктивная ДН возникает при снижении общей емкости лёгких менее 80 % (TLC) от должной величины, пропорциональном уменьшении всех объёмов и нормальном отношении Тиффно FEV1/VC (более 80 %).

Обструктивная ДН характеризуется снижением отношения FEV1/VC, снижением потоковых показателей, повышением бронхиального сопротивления и увеличением лёгочных объёмов.

Возможно также наличие комбинации рестриктивных и обструктивных нарушений.

**Таблица 2.12-1**

**Начальные сдвиги и компенсаторные реакции кислотно-щелочного равновесия (КЩР)**

| Нарушение КЩР | Начальный сдвиг КЩР | Реакция компенсации |
|---|---|---|
| Дыхательный ацидоз | ↓pH, ↑$pCO_2$ | $HCO_3$ - |
| Дыхательный алкалоз | ↑pH, ↓$pCO_2$ | ↓$HCO_3$ - |
| Негазовый ацидоз | ↓pH, ↓$pCO_2$ | ↓$pCO_2$ |
| Негазовый алкалоз | ↑pH, ↑$pCO_2$ | $pCO_2$ |

***Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести*** основана на газометрических показателях (табл. 2.12–2).

Наиболее приемлемой клинической классификацией для хронической дыхательной недостаточности является классификация А. Г. Дембо в модификации Л. Л. Шика и Н. Н. Канаева (табл. 2.12–3).

В основу классификации положена способность больных переносить физическую нагрузку, выраженность одышки и сдвиги в ФВД и газовом составе крови.

## Клиническая картина

Наиболее универсальными клиническими симптомами хронической дыхательной недостаточности (ХДН) являются:

- диспноэ;
- дисфункция дыхательной мускулатуры;
- признаки и симптомы гипоксемии и гиперкапнии;
- цианоз;
- компенсаторный эритроцитоз.

Диспноэ — некомфортное или неприятное ощущение собственного дыхания. Диспноэ чаще всего определяется больным как «ощущение дыхательного усилия» и очень тесно связано с повышенной активностью инспираторных мышц и дыхательного центра. Гипоксемия и гиперкапния также вносят вклад в развитие диспноэ, однако корреляции между

**Таблица 2.12-2**

**Степени тяжести ДН и газометрические показатели**

| Степень | $PaO_2$ мм р.ст. | $SaO_2$ % |
|---|---|---|
| Норма | ≥ 80 | ≥ 95 |
| I | 60–79 | 90–94 |
| II | 40–59 | 75–89 |
| III | < 40 | < 75 |

**Таблица 2.12-3**

**Классификация ДН по А.Г. Дембо в модификации Л.Л. Шика и Н.Н. Канаева**

| Степень ДН | Способность переносить физические нагрузки | Одышка | Показатели ФВД | Газы крови |
|---|---|---|---|---|
| I | Неспособность выполнять нагрузки, превышающие повседневные | Одышка при нагрузках, превышающих повседневные | В покое – норма, при физических нагрузках – отклонение от нормы | В покое и при физических нагрузках показатели в пределах нормы |
| II<br>А<br>Б | • Ограниченная способность выполнять повседневные нагрузки;<br>• ограничения в повседневной жизни невелики (II А);<br>• большинство нагрузок повседневной жизни недоступны (II Б) | Одышка при повседневных нагрузках | Показатели изменены в покое | Показатели в покое нормальные, при нагрузке – отклонение от нормы |
| III<br>А<br>Б | • Неспособность выполнять нагрузки даже малой мощности;<br>• больной способен к самообслуживанию (III А);<br>• необходимость постороннего ухода (III Б) | Одышка в покое | Показатели изменены в покое | Показатели изменены в покое |

диспноэ и $PaO_2$ и $PaCO_2$ нет. В зарубежной практике, а в последнее время и в нашей стране, для оценки степени одышки используется специальная шкала mMRC (см. в разделе ХОБЛ).

Клинические проявления ХДН зависят от этиологии, типа ХДН и её тяжести. Признаки гипоксемии ($PaO_2$ менее 60 мм рт. ст.) трудно отграничить от других проявлений ХДН.

Причины гипоксемии:

- снижение кислорода во вдыхаемом воздухе;
- гиповентиляция (с увеличением $CO_2$), угнетение дыхательного центра;
- А-В шунтирование;
- нарушение вентиляционно-перфузионных отношений V/Q;
- нарушение диффузии.

Наиболее чувствительным органом-мишенью при гипоксемиии является головной мозг, поражение которого наблюдается раньше других. Важным клиническим проявлением гипоксемии является цианоз. Цианоз при дыхательной недостаточности носит центральный характер (он диффузный, тёплый, уменьшается при вдыхании кислорода). Он отражает тяжесть гипоксемии и проявляется при повышении концентрации восстановленного гемоглобина в капиллярной крови более 5 г/дл, то есть обычно при $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. и $SaO_2 < 90\%$ (при нормальном уровне гемоглобина). Клинические эффекты гипоксемии — тахикардия и умеренная гипотензия. Маркерами хронической гипоксемии являются вторичная полицитемия и лёгочная артериальная гипертензия.

При выраженной гипоксемии в периферической крови наблюдается компенсаторный эритроцитоз, а в костном мозге появляется эритробластическая реакция с ускоренным созреванием эритроцитов. Развивается полицитемия. СОЭ снижается.

Клинические проявления гиперкапнии ($PaCO_2$ более 45 мм рт. ст.) могут быть результатом повышенной активности симпатической нервной системы, прямого действия на ткани избытка $CO_2$.

Основные проявления повышения $CO_2$:

- Гемодинамические: тахикардия, повышение сердечного выброса, системная вазодилатация.
- Со стороны ЦНС: хлопающий тремор, бессонница, частые пробуждения ночью и сонливость в дневные часы, утренняя головная боль, тошнота.

При быстром повышении $PaCO_2$ возможно развитие гиперкапнической комы, обусловленное повышением мозгового кровообращения, внутричерепного давления, развитием отёка мозга.

К физикальным признакам, характеризующим дисфункцию дыхательной мускулатуры, относятся тахипноэ и изменение дыхательного паттерна (соотношения компонентов дыхательного акта).

Тахипноэ — частый признак лёгочных и сердечных заболеваний — повышение частоты дыхания выше 25 в минуту, может являться признаком начинающегося утомления дыхательных мышц.

Брадипноэ — частота дыхания менее 12 в минуту — более серьёзный прогностический признак, так как является предвестником остановки дыхания.

Новый паттерн дыхания характеризуется вовлечением дополнительных групп мышц: при осмотре и пальпации надключичных областей может быть обнаружено синхронное с дыханием напряжение мышц шеи и активное сокращение брюшных мышц во время выдоха.

Торакоабдоминальная асинхрония — потеря синхронной инспираторной экскурсии кнаружи груди и живота.

Парадоксальное дыхание при утомлении и слабости дыхательных мышц — во время вдоха живот втягивается, а грудная клетка движется кнаружи.

***Клинические типы дыхательной недостаточности***

В зависимости от того, что преобладает в клинике дыхательной недостаточности, её делят на три типа:

- полиглобулический,
- лёгочный,
- сердечный.

Обращает на себя внимание участие в акте дыхания респираторных мышц (межрёберных, плечевого пояса, брюшного пресса). Функцию дыхательных мышц целесообразно оценивать в горизонтальном положении больного, при форсированном дыхании или при кашле. Цвет кожных покровов зависит от степени дыхательной недостаточности. Больные предпочитают горизонтальное положение, положение с приподнятым изголовьем — только при присоединении сердечной недостаточности.

По характеру и выраженности одышки, участию респираторных мышц и цвету кожных покровов можно выделить два основных типа больных с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких и дыхательной недостаточностью:

- Тип А — «розовые пыхтельщики» — обычно астеники, у которых одышка резко выражена, работа дыхательных мышц повышена, благодаря чему газовый состав крови длительно поддерживается на удовлетворительном уровне, поэтому в покое цианоза нет, кожные покровы розовые. При физической нагрузке возникают гипоксемия и гиперкапния.
- Тип Б — «синие отёчники» — пациенты, у которых одышка выражена меньше и дыхательные мышцы менее активны. Гипоксемия, гиперкапния и лёгочная гипертензия развиваются рано. Кожные покровы цианотичны.

По мере прогрессирования гипоксемии и гиперкапнии в клинике дыхательной недостаточности появляются признаки, характерные для указанных синдромов. Обострение дыхательной недостаточности проявляется резким утяжелением всех вышеназванных синдромов.

## Диагностика

Золотым стандартом оценки ХДН является анализ газового состава артериальной крови. Основными показателями являются $PaO_2$, $PaCO_2$, pH и уровень бикарбонатов ($HCO_3$–) артериальной крови. Обязательным критерием ДН является гипоксемия. В зависимости от формы ХДН возможно развитие как гиперкапнии ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.), так и гипокапнии ($PaCO_2 < 35$ мм рт. ст.), которое позволяет не только определить нарушения газового состава крови и прогнозировать связанные с ним физиологические проявления дыхательной недостаточности, но и контролировать эффективность лечебно-профилактических и реанимационных мероприятий.

***Насыщение крови кислородом*** ($SpO_2$) может быть также измерено неинвазивно при помощи пульсоксиметра, что является быстрым, неинвазивным и относительно недорогим методом оценки оксигенации и даёт возможность длительного мониторинга. Вместе с тем эта методика не является полноценным эквивалентом анализа газового состава артериальной крови.

Наряду с показателями газового состава крови ***основные тесты функции внешнего дыхания*** (ФВД) позволяют не только определить тяжесть ХДН и вести наблюдение за состоянием больного, но и оценить возможные механизмы развития ХДН и ответ на проводимую терапию. Различные тесты ФВД позволяют охарактеризовать проходимость верхних и нижних дыхательных путей, состояние лёгочной паренхимы, сосудистой системы лёгких и дыхательных мышц. Наиболее значимые из них: оценка пикового экспираторного потока, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, оценка статического и динамического комплаенса лёгких и респираторной системы, эргоспирометрия. Большое значение в настоящее время придается оценке функции дыхательных мышц с анализом максимального инспираторного и экспираторного давления в полости рта.

## Лечение

Очень редко удаётся радикально изменить течение ХДН. Поэтому лечение дыхательной недостаточности, прежде всего, включает мероприятия, направленные на коррекцию обратимых факторов и основных патогенетических механизмов её развития.

Приоритетом терапии больных с ХДН является выявление и устранение потенциально обратимых факторов, вносящих вклад в прогрессировании и «утяжелении» ХДН. Терапия включает:

- устранение нарушения бронхиальной проходимости;
- применение диуретиков при сердечной недостаточности;
- устранение гипотиреоза;
- устранение гипофосфатемии;
- устранение гипомагниемии;
- применение средств стимуляции дыхания.

С целью восстановления бронхиальной проходимости в широком ассортименте используются бронхорасширяющие и муколитические препараты (см. раздел лечения ХОБЛ).

Средства стимуляции дыхания применяются в тех ситуациях, когда угнетение дыхания выражено умеренно и не требует использования $O_2$ или механической вентиляции лёгких (синдром апноэ во сне, синдром ожирения — гиповентиляции), либо когда невозможно использовать кислород по различным причинам.

К числу немногих препаратов, повышающих оксигенацию крови, относятся никетамид, ацетозаламид, доксапрам и медроксипрогестерон. При этом необходимо учитывать, что при длительном использовании они имеют массу побочных эффектов и поэтому применяются только кратковременно.

Единственным препаратом, способным в течение длительного времени улучшать $PaO_2$, является «Арманор» (альмитрина бисмесилат). Он улучшает Va/Q баланс, уменьшает одышку, снижает утомляемость дыхательной мускулатуры. Он показан при $PaO_2$ 56–70 мм рт. ст. или $SaO_2$ 89–93 %. Назначается в таблетках 0,05, по 1–2 таблетки 2 раза в день на протяжении 3 месяцев непрерывно, затем по 2 месяца с одномесячным интервалом.

В числе приоритетных направлений в лечении дыхательной недостаточности являются длительная кислородотерапия и различные способы неинвазивной вентиляции лёгких (см. в разделе лечения ХОБЛ).

***Другие методы лечения хронической дыхательной недостаточности***

1. Коррекция нарушений в малом круге кровообращения:
   - препараты, снижающие давление в лёгочной артерии;
   - препараты, улучшающие микроциркуляцию.
2. Улучшение кислород-транспортных свойств крови:
   - длительная оксигенотерапия;
   - антиметгемоглобинообразователи.
3. Улучшение тканевого дыхания:
   - витаминотерапия;
   - антиоксиданты;
   - длительная оксигенотерапия.

Для снижения лёгочной гипертензии могут быть использованы следующие препараты:

- антагонисты кальция («Амлодипин», «Дилтиазем», «Верапамил»);
- нитраты («Нитросорбид», «Нитронг», «Изомак», «Мономак» и др.);

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента («Каптоприл», «Эналаприл»), а также антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан калия — «Козаар»);
- ингаляции окиси азота NO;
- теофиллины.

Для улучшения микроциркуляции в лёгких с успехом применяют:

- «Реополиглюкин», «Трентал», а также гепаринотерапию, антиагреганты;
- кровопускания;
- терапию пиявками.

Для улучшения кислородтранспортной функции крови, кроме оксигенотерапии, необходимо назначение антиметгемоглобинообразователей:

- аскорбиновой кислоты (S. Acidi Ascorbinici 3 % 2 ml);
- рибофлавина (T. Riboflavini 0,05 × 2 раза в день);
- унитиола (S. Unithioli 5 % 5–10 мл в/м 2 раза в день).

Для улучшения тканевого дыхания кроме витаминотерапии могут быть использованы антиоксиданты:

- α-токоферола ацетат (витамин Е);
- натрия тиосульфат;
- олифен.

***Лёгочная реабилитация***

Абсолютных показаний для лёгочной реабилитации не существует.

К доказанным эффектам лёгочной реабилитации относятся:

- улучшение физической работоспособности;
- снижение интенсивности диспноэ;
- улучшение качества жизни;
- снижение числа госпитализаций и дней, проведённых в стационаре;
- снижение выраженности депрессии и степени тревоги, связанных с заболеванием.

Большинство реабилитационных программ рассчитаны на 6–10 недель сеансов по 1–3 часа несколько раз в неделю, кроме того, предусматриваются занятия пациентов в домашних условиях.

В нашей стране традиционными компонентами лёгочной реабилитации являются физиотерапия и санаторно-курортное лечение.

### Профилактика

Профилактика дыхательной недостаточности — это:

- борьба с вредными привычками;
- нормализация веса;
- рациональное трудоустройство;
- лечение обострений хронических неспецифических заболеваний лёгких (ХНЗЛ);
- лечение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

## 2.13. Хроническое лёгочное сердце

### Определение

> **Под хроническим лёгочным сердцем (ХЛС) понимают гипертрофию и (или) дилатацию правого желудочка (ПЖ), возникшую вследствие лёгочной гипертензии (ЛГ), обусловленной заболеваниями, первично поражающими функции или структуру лёгких, или то, и другое одновременно, и не связанных с первичной недостаточностью левых отделов сердца или врождёнными и приобретёнными пороками сердца.**

ЛГ называется состояние, когда среднее давление в лёгочной артерии (ЛА) в покое выше или равно 25 мм рт. ст. при измерении путем чрезвенозной катетеризации сердца. В случае невозможности катетеризации правых камер сердца говорят о той или иной вероятности лёгочной гипертензии, полученной на основе результатов других инструментальных (чаще всего трансторакальной эхокардиографии) и клинических данных.

С учётом того, что лёгочное сердце не является самостоятельной нозологической формой, а выступает осложнением ряда заболеваний, оценить его распространённость представляется достаточно сложным. Приблизительно в 80 % случаев ХЛС приходится на долю больных с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). В настоящее время ХЛС наблюдается у 10–30 % пульмонологических больных, госпитализируемых в стационар. Оно в 4–6 раз чаще встречается у мужчин.

## Этиология

Этиологически выделяют 3 типа патологических процессов, приводящих к ХЛС:

1. Бронхолёгочный. Причина — заболевания, поражающие воздухоносные пути и альвеолы:
   - обструктивные заболевания (хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), бронхиальная астма тяжёлого течения с выраженной необратимой обструкцией, первичная эмфизема лёгких);
   - заболевания, протекающие с выраженным фиброзом лёгких (туберкулёз, бронхоэктазы, пневмокониозы, повторные пневмонии, радиационное поражение) или резекция лёгких;
   - интерстициальные заболевания лёгких (идиопатический фиброз лёгких, саркоидоз лёгких и др.), коллагенозы, карциноматоз лёгких.
2. Торакодиафрагмальный. Причина — заболевания, поражающие грудную клетку (кости, мышцы, плевру) и влияющие на подвижность грудной клетки:
   - кифосколиоз;
   - болезнь Бехтерева;
   - ревматоидный артрит;
   - парезы диафрагмы;
   - торакопластика;
   - плевральный фиброз (обширные плевральные шварты);
   - ожирение (синдром Пиквика);
   - полиомиелит, миастения.
3. Васкулярный. Причина — заболевания, поражающие сосудистое русло лёгких:
   - первичная лёгочная гипертензия;
   - рецидивирующая тромбоэмболия лёгочной артерии;
   - системные заболевания с поражением сосудов лёгких (узелковый полиартериит и др.);
   - первичный лёгочный тромбоз;
   - сдавление лёгочной артерии (опухолью, аневризмой).

## Патогенез

Первопричиной, вызывающей нарушение лёгочной гемодинамики, считается альвеолярная гипоксия при нарастающей неравномерности альвеолярной вентиляции с последующей артериальной гипоксемией. Понижение в альвеолярном воздухе кислорода и повышение в нем углекислого газа приводит к повышению тонуса мелких артериол и артерий лёгких. Этот феномен известен как рефлекс Эйлера — Лильестранда. Генерализованное повышение тонуса мелких артериальных сосудов лёгких приводит к развитию ЛГ, которая является основным патогенетическим фактором ХЛС. ЛГ создаёт повышенную нагрузку на ПЖ с последующей его гипертрофией и дилатацией с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН). Реже ПЖСН возникает вследствие дистрофических изменений миокарда без стадии его гипертрофии, например, у некоторых больных муковисцидозом.

ЛГ может быть прекапиллярной, как следствие ангиоспазма в прекапиллярной части малого круга в ответ на альвеолярную гипоксию, и капиллярной из-за выраженных изменений капилляров в межальвеолярных перегородках, редукции капиллярного русла и, как следствие, несоответствия объёма кровотока капиллярному руслу. Прекапиллярная и капиллярная ЛГ наблюдаются при заболеваниях лёгких.

Важнейшей из причин ЛГ является альвеолярная гипоксия, вызывающая спазм артериол и прекапилляров и приводящая к повышению лёгочного артериального давления.

Наряду с альвеолярной гипоксией несомненное патогенетическое значение имеют также структурные перестройки сосудистого русла. Происходит утолщение интимы за счёт пролиферации гладкомышечных клеток, отложение коллагеновых и эластических волокон, гипертрофия мышечного слоя артерий. Отмечают редукцию лёгочного сосудистого русла в связи с атрофией альвеолярных перегородок. Считается, что редукция общей площади лёгочных капилляров на 5–10 % уже приводит к появлению симптомов ЛС, а сокращение её на 15–20 % вызывает выраженную гипертрофию ПЖ. Уменьшение поверхности лёгочных капилляров более, чем на 30 %, соответствует декомпенсированному ЛС. Шунтирование крови через бронхопульмональные анастомозы усугубляет артериальную гипоксемию и повышает нагрузку на ПЖ.

Артериальная гипоксемия способствует вторичному эритроцитозу и повышению вязкости крови, которые часто сочетаются со структурными и функциональными изменениями важнейших клеточных элементов крови (тромбоциты, эритроциты). Происходят набухание и дегрануляция тромбоцитов с высвобождением биологически активных, в частности, вазоактивных веществ, способствующих повышению давления в малом круге кровообращения. Предполагается, что повышение внутриальвеолярного давления, способствуя повышению гидростатического давления в капиллярах, также приводит к усугублению ЛГ.

Несомненна важнейшая роль эндотелия лёгочных сосудов в изменении лёгочного кровообращения при ХЛС. Известно, что эндотелий лёгких метаболизирует вазоактивные вещества (ангиотензин-1, брадикинин, арахидоновую кислоту, простагландины). В ответ на гипоксию возможно продуцирование эндотелием суживающих субстанций (эйкозаноидов, лейкотриенов) и (или) уменьшение образования вазодилатирующих веществ. Как было установлено, эндотелий сосудов продуцирует три

мощных вазодилатирующих субстанции: простациклин (продукт циклооксигеназы), эндотелий-гиперполяризующий фактор и эндотелий-расслабляющий фактор, ведущим действующим производным которого является закись азота (NO), которая синтезируется под воздействием L-аргинина и является мощным вазодилататором. Простациклин и эндотелий-расслабляющий фактор кроме вазодилатации являются ингибиторами адгезии и агрегации тромбоцитов.

Нельзя забывать и о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе ЛГ и недостаточности ПЖ при ЛС. При гипоксии нарастает уровень ангиотензинпревращающего фермента и компонентов РААС. При этом наблюдается высокий уровень ренина, повышаются как плазменные, так и тканевые показатели РААС, что стимулирует процессы фиброза в миокарде и способствует нарушению функции желудочков, причем, наблюдается дисфункция как правого, так и левого желудочков сердца.

В случае выраженного ожирения пациента компонентом патогенеза становятся гиповентиляция с гиперкапнией, которые связаны с понижением чувствительности дыхательного центра к $CO_2$. У таких пациентов также имеет значение дисфункция дыхательной мускулатуры из-за механического ограничения жировой тканью.

## Классификация

В нашей стране наиболее общепринятой классификацией лёгочного сердца является классификация Б. Е. Вотчала (1964). По ней выделяют ***острое, подострое и хроническое*** лёгочное сердце. В классификации ХЛС выделяют два необходимых раздела: ***тип*** (бронхолёгочный, торакодиафрагмальный, васкулярный) и ***компенсированность ХЛС*** (компенсированное или декомпенсированное). Компенсированным считается ХЛС без клинических признаков правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН), декомпенсированным — ХЛС с явлениями ПЖСН.

## Клиническая картина

Развитию ХЛС обязательно предшествует дыхательная недостаточность (ДН), затем, при декомпенсации, присоединяются симптомы ПЖСН. Таким образом, при развёрнутой картине ХЛС клинические проявления сочетают в себе:

- симптомы основного заболевания;
- симптомы дыхательной недостаточности;
- симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности (при декомпенсированном ХЛС).

Основными симптомами ХЛС являются следующие:

- одышка, усиливающаяся при физической нагрузке (но не усиливается в положении лежа);
- головные боли и сонливость как проявление гипоксемии и гиперкапнии;
- цианоз (диффузный, тёплый, серый), который является главным признаком дыхательной недостаточности и отражением уровня гипоксемии он начинает появляться при $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. (снижении насыщения артериальной крови кислородом менее 90 %) и отчетливо проявляется при $PaO_2 < 40$ мм рт. ст.;
- тахикардия, у некоторых больных нарушения ритма в виде мерцательной аритмии или экстрасистолии;
- боли в области сердца и за грудиной (так называемая «лёгочная грудная жаба»), которые не снимаются нитратами, а купируются ингаляцией кислорода или внутривенным введением теофиллина и, видимо, связаны с острым расширением ЛА, хотя могут быть связаны и с коронароспазмом;
- гипертонический криз в лёгочной артерии (удушье, резкий цианоз, тахикардия, признаки прогрессирующей правожелудочковой недостаточности, в ряде случаев — лёгочное кровотечение);
- артериальное давление нормальное или пониженное.

***Объективное обследование:***

- диффузный «тёплый» цианоз;
- вздутие шейных вен (только на вдохе при изолированной правожелудочковой сердечной недостаточности (СН), на вдохе и выдохе при сочетании право- и левожелудочковой СН);
- ослабление верхушечного толчка сердца;
- признаки гипертрофии и дилатации ПЖ: сердечный толчок, расширение границ относительной сердечной тупости вправо и влево по 5-му межреберью абсолютная тупость обычно не определяется из-за выраженной эмфиземы, эпигастральная пульсация;
- глухость тонов сердца;
- акцент II тона, раздвоение II тона на a. pulmonalis;
- усиление I тона над трёхстворчатым клапаном сердца;
- систолический шум относительной недостаточности трёхстворчатого клапана (усиливается на вдохе);
- диастолический шум Грэхема — Стилла над лёгочной артерией (шум недостаточности клапана ЛА) при высокой ЛГ;
- при исследовании системы органов дыхания выявляется симптоматика основного заболевания;
- со стороны пищеварительной системы иногда могут возникать острые язвы желудка и 12-перстной кишки с атипичной клиникой, стёртым болевым синдромом, невыраженной клинической симптоматикой и частыми осложнениями, такими как кровотечение и перфорация. Причиной развития острых язв желудочно-кишечного тракта является выраженная гипоксемия.

При декомпенсации ХЛС появляются признаки сердечной недостаточности по правожелудочковому типу, то есть проявления застоя в большом круге кровообращения:

- набухание вен шеи, положительный венный пульс;
- увеличение печени;
- отёки ног, выпот в плевральную полость, асцит;
- положительная проба Плеша (набухание шейных вен при надавливании ладонью на увеличенную печень).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

В клиническом анализе крови определяется компенсаторный эритроцитоз, замедление СОЭ, повышение гематокрита.

В биохимическом анализе крови нередко понижены холестерин и β-липопротеиды. При декомпенсированном ХЛС может наблюдаться гипербилирубинемия, увеличение остаточного азота.

В анализе мочи выявляются признаки застойных явлений в почках: микрогематурия, небольшая протеинурия, гиалиновые цилиндры. Характерны также снижение клубочковой фильтрации и никтурия.

Воспалительный процесс в лёгких у больных с ХЛС часто протекает с нормальной температурой и без лейкоцитоза.

***Электрокардиография***

ЭКГ-критерии не считаются ранними признаками ХЛС, хотя в условиях выраженных проявлений обструктивной патологии, например, ХОБЛ, с помощью ЭКГ-метода можно выявить начальные признаки изменений правых отделов сердца значительно раньше, чем будут установлены явные клинические симптомы ХЛС. На ЭКГ при этом выявляются признаки гипертрофии правого предсердия и косвенные или прямые признаки перегрузки или гипертрофии ПЖ.

Гипертрофия или увеличение правого предсердия проявляется на ЭКГ высокими (> 2,5 мм) остроконечными зубцами P (P-pulmonale) в отведениях II, III, AVF и низкими или изоэлектричными в I отведении. Кроме того, в правых грудных отведениях V1-V2 зубцы P часто двухфазны с высокой первой положительной фазой.

Гипертрофия правого желудочка в связи с его относительно небольшой мышечной массой и, соответственно, электрической активностью должна быть достаточно выраженной, чтобы появились характерные изменения на ЭКГ. Поэтому при анализе ЭКГ придается большое значение не только прямым, но и косвенным, даже минимальным признакам гипертрофии ПЖ, особенно если последние сочетаются с P-pulmonale.

***Рентгенологическое исследование***

Рентгенологические признаки ХЛС также выявляются при достаточно выраженных проявлениях и, как правило, мало пригодны для ранней диагностики лёгочного сердца. Из методов рентгенологического исследования могут быть использованы обзорная рентгенография грудной клетки в двух проекциях, томография грудной клетки и компьютерная томография. Рентгенологическими признаками ХЛС являются:

1. увеличение правого желудочка и предсердия;
2. выбухание конуса и ствола лёгочной артерии;
3. значительное расширение прикорневых сосудов при обедненном периферическом рисунке — «симптом обрубленных корней»;
4. увеличение ширины правой ветви лёгочной артерии > 15 мм.

***Эхокардиография (ЭхоКГ)***

Применение эхокардиографии стало важнейшим этапом в развитии неинвазивных методов диагностики начальных проявлений ЛС и ЛГ. Многочисленные исследования свидетельствуют, что данные ЭхоКГ совпадают с результатами катетеризации и позволяют рано, точно и количественно оценить изменения правых и левых отделов сердца по показателям морфометрии и гемодинамики.

При этом необходимо учитывать, что данные трансторакальной ЭхоКГ могут свидетельствовать о ЛГ только у пациентов с клинической симптоматикой ЛГ или ХЛС. При отсутствии симптомов для доказательства ЛГ необходима катетеризация правых камер сердца и измерения срДЛА.

Важнейшими ЭхоКГ-признаками ХЛС при стабильной ЛГ являются гипертрофия правого желудочка (о гипертрофии ПЖ можно говорить, когда толщина его передней стенки превышает 0,5 см), дилатация правых отделов сердца (конечный диастолический размер правого желудочка более 2,5 см), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки в диастолу в сторону левых отделов, д-образная форма правого желудочка, увеличение трикуспидальной регургитации. Обычно выявляется гипертрофия ПЖ лёгкой или средней выраженности. На определённом этапе развития гемодинамических нарушений присоединяется дилатация правого предсердия, определяется выбухание межпредсердной перегородки в сторону левого предсердия.

При хронических заболеваниях лёгких развивающаяся ЛГ, как правило (более, чем у 90 % больных с ХЛС), не достигает высоких величин — обычно срДЛА не более 50 мм рт. ст. Поэтому в случаях выявления более высоких цифр ЛГ требуется провести дифференциальную диагностику с целью установления возможных других её причин: тромбоэмболии лёгочной артерии, врождённых или приобретённых пороков сердца, первичной лёгочной гипертензии.

***Радионуклидные методы***

Большие диагностические возможности при ХЛС открывает радионуклидная вентрикулография, позволяющая обследовать камеры сердца и крупные сосуды, оценить работу правого и левого желудочков. Её выполняют с помощью радионуклида «Технеций-99» (99Tc) и рассчитывают ударный объём правого и левого желудочков, фракции выброса, конечные систолические и диастолические объёмы желудочков. Наиболее информативна фракция выброса и её изменение при пробе

с физической нагрузкой. У здоровых людей в ответ на нагрузку фракция выброса растет, при ЛГ, наоборот, понижается. Степень этого понижения коррелирует со степенью выраженности ЛГ.

***Магнитно-резонансная томография (МРТ)***

МРТ является достаточно точным методом в оценке размера, морфологии и функции ПЖ. Представляя собой неинвазивный способ обследования, позволяет измерить ударный объём, сердечный выброс, растяжимость ЛА и массу ПЖ. При выполнении МРТ у пациентов с ХЛС обнаруживают типичную картину ЛГ:

1. ротацию сердца правым желудочком вперед;
2. дилатацию лёгочной артерии, замедление кровотока в ней;
3. гипертрофию миокарда и дилатацию полости правого желудочка.

Данные МРТ являются особенно полезными при неоднозначных результатах ЭхоК Г.

***Катетеризация правых камер сердца (КПКС)***

Данный метод является золотым стандартом в диагностике ЛГ. КПКС должна выполняться после проведения всех остальных исследований, чтобы дать ответы на специфические вопросы, возникающие при проведении и интерпретации результатов проведенных исследований, которые, возможно, позволят избежать катетеризации, если будет установлен альтернативный диагноз. Являясь технологически сложной процедурой, КПКС должна проводиться специализированными центрами. Метод позволяет измерить давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА), давление в правом предсердии и давление в ПЖ с последующим расчётом срДЛА, ряд других параметров. При ХЛС КПКС необходимо использовать в случае неуточнённого генеза ЛГ, сложностей в подборе терапии и т.п.

Данные комплексных инструментальных исследований выявляют гемодинамические изменения начиная с ранних стадий ХЛС, ещё при транзиторных проявлениях ЛГ. В этот период могут быть отмечены увеличение общего лёгочного сопротивления, объёмов ПЖ, снижение максимальной скорости кровотока в фазу быстрого наполнения ПЖ по данным импульсной допплер ЭхоКГ, что свидетельствует о диастолической дисфункции ПЖ. При стабильной ЛГ происходит дальнейшее увеличение объёмов ПЖ, нарастает давление в ПП, уменьшается фракция изгнания ПЖ, снижается сократительная функция ЛЖ. Наконец, при выраженной ЛГ выявляются выраженные нарушения систолической и диастолической функции ПЖ и снижение сократительной функции ЛЖ.

Информативность всех применяемых для диагностики ЛГ и нарушений гемодинамики методов существенно возрастает, если они используются комплексно.

Для раннего выявления ЛГ широко используют нагрузочные пробы, например, велоэргометрию, антиортостаз, натуживание на вдохе, электростимуляцию предсердий, применяют пробы с различными препаратами (бронхолитики) и др.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *ХОБЛ, преимущественно бронхитический тип, категория Д, фаза обострения, среднетяжёлая степень бронхиальной обструкции — mMRC2.*
2. *Постпневмонический плевро-пневмосклероз S 9–10 левого лёгкого. Эмфизема лёгких. ДН 3 ст. ХЛС, бронхолёгочный тип, правожелудочковая декомпенсация.*
3. *Синдром Пиквика. Ожирение III ст. Дыхательная недостаточность 3 ст. ХЛС, торакодиафрагмальный тип, правожелудочковая декомпенсация.*

## Дифференциальный диагноз и особенности постановки диагноза

В процессе постановки диагноза ХЛС необходимо стремиться выявить признаки, свойственные каждому из трёх основных этапов (основных проявлений) развития ХЛС: гипертензии в лёгочной артерии, гипертрофии правого желудочка, правожелудочковой сердечной недостаточности. При этом врачу обычно приходится решать целый ряд диагностических задач. Уже при первом взгляде на больного, отметив одышку и цианоз, он должен поставить перед собой вопрос: чем обусловлены эти симптомы — заболеванием сердца или лёгких? Далее, расспросив о жалобах и анамнезе, и найдя проявления длительно текущего и выступающего на первый план хронического заболевания лёгких (например, ХОБЛ), утверждается в том, что одышка и цианоз — признаки лёгочной, а не сердечной левожелудочковой недостаточности. Выявленные симптомы «лёгочной грудной жабы», относительно низкое положение в постели, характерный вид больного (иногда описываемый как «вид лягушки»), одышка, диффузный (серый) цианоз, характеризующие третью степень тяжести дыхательной недостаточности, цианотичные и теплые на ощупь пальцы рук, в отличие от цианотичных, но холодных рук у сердечного больного, — все это косвенные признаки, заставляющие предположить наличие хронического лёгочного сердца. Найденные симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности делают диагноз ХЛС вполне определённым. При их отсутствии необходимо проведение указанных выше дополнительных инструментальных, лабораторных исследований и функциональных тестов.

## Лечение

Рациональный подход к терапии ХЛС включает следующие основные направления:

- лечение заболевания, которое лежит в основе ХЛС, и его обострений;
- коррекция нарушений кровообращения в малом круге кровообращения и снижение ЛГ;
- лечение сердечной недостаточности.

Основанием для стационарного лечения, как правило, являются:
- обострение основного заболевания;
- усиление (появление) признаков декомпенсации сердечной деятельности.

Учитывая особенности формирования и дальнейшего прогрессирования хронического лёгочного сердца, успех терапии в первую очередь определяется успехом лечения основного заболевания.

Лечение должно быть комплексное, этапное, с учётом особенностей лёгочной гипертензии и нарушений системы кровообращения, а также индивидуальной переносимости применяемых препаратов. Основная направленность — нормализация (снижение) ЛГ и устранение сердечной недостаточности.

Ведущими критериями адекватного лечения больных с ХЛС являются:
- клиническое улучшение состояния;
- повышение уровня $PaO_2$ в крови;
- улучшение функциональных показателей систем кровообращения и дыхания.

Общие рекомендации, касающиеся любого варианта ХЛС:
- соблюдение труда и отдыха;
- двигательная активность в соответствии с возможностями пациента, ограничение касается только чрезмерных статических нагрузок у больных с декомпенсированным ХЛС;
- диета с ограничением соли;
- избегание переохлаждений;
- ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, активное лечение лёгочных инфекций, использование средств, направленных на профилактику сезонных обострений инфекций верхних дыхательных путей;
- полный отказ от курения (в том числе пассивного).

***Кислородная терапия***

На всех этапах течения ХЛС патогенетическим средством является оксигенотерапия. Длительная оксигенотерапия должна назначаться как можно раньше. Это позволяет:
- приостановить прогрессирование лёгочной гипертензии;
- уменьшить ремоделирование лёгочных сосудов;
- повысить показатель выживаемости;
- улучшить качество жизни больных;
- уменьшить количество эпизодов апноэ во сне.

Долгосрочные исследования показали, что при хронической гипоксии терапия кислородом должна проводиться не менее 15 часов в сутки, а максимальные перерывы между сеансами не должны превышать 2 часов подряд, концентрация кислорода должна составлять 28–34 % (не более 40 %), а скорость подачи газа — 1–3 л/минуту в покое и 5 л/минуту при нагрузке. Также используют длительную ночную оксигенацию. Ночью поток увеличивают на 1 л/минуту. Источником кислорода в стационарных условиях обычно является централизованная система, однако при длительной кислородотерапии в домашних условиях необходимы автономные и портативные источники кислорода: баллоны со сжатым газом, резервуары с жидким кислородом и концентраторы кислорода.

***Антагонисты кальция***

Антагонисты кальция являются одними из основных лекарственных средств, применяемых в лечении лёгочной гипертензии у больных ХОБЛ (верапамил, дилтиазем, амлодипин, исрадипин). Одним из эффективных вариантов считается назначение представителя группы дигидропиридинов амлодипина. Он эффективен не только при кратковременном, но и длительном (до 2 лет и более) применении.

У части больных при их приёме возможно развитие нежелательного торможения лёгочной вазоконстрикторной реакции на гипоксию, на что указывает снижение $PaO_2$ в артериальной крови.

***Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)***

В настоящее время убедительно доказано, что ИАПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл и др.), значительно улучшают выживаемость и прогноз жизни у больных с застойной сердечной недостаточностью. Доказано, что при использовании ИАПФ у больных с ХЛС происходит целый ряд положительных сдвигов: снижение артериолярного и венозного тонуса, уменьшение возврата крови к сердцу, снижение диастолического давления в лёгочной артерии, увеличение сердечного выброса, снижение давления в правом предсердии, противоаритмическое действие.

Наибольшая эффективность ИАПФ отмечается при гипокинетическом типе кровообращения, так как повышение ударного и минутного объёмов, уменьшение системного и лёгочного сосудистого сопротивления приводит к улучшению и нормализации гемодинамики. Помимо гемодинамического эффекта отмечается положительное влияние ИАПФ на размеры камер сердца, процессы ремоделирования, толерантность к физическим нагрузкам и повышение продолжительности жизни больных с сердечной недостаточностью.

***Синтетический простациклин и его аналоги***

Простациклин является мощным эндогенным вазодилататором. Механизм действия простациклина связан с релаксацией гладкомышечных клеток, ингибированием агрегации тромбоцитов, улучшением эндотелиальной функции, угнетением

пролиферации сосудистых клеток, а также прямым инотропным эффектом, позитивными изменениями гемодинамики, увеличением утилизации кислорода в скелетной мускулатуре. В настоящее время пероральные и ингаляционные формы аналога простациклина (берапрост, илопрост) используются в лечении больных с васкулярной формой ЛС. Наиболее доступным является простагландин Е1 («Вазапростан»), который назначают внутривенно капельно со скоростью 5–30 нг/кг/мин. Курсовое лечение препаратом проводят в суточной дозе 60–80 мкг в течение 2–3 недель на фоне длительной терапии антагонистами кальция.

***Антагонисты рецепторов к эндотелину***

В настоящее время используются два препарата из этой группы (бозентан и ситакзентан) в лечении больных ХЛС, развившимся на фоне первичной ЛГ или на фоне системных заболеваний соединительной ткани.

***Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа***

Из препаратов этой группы в лечении ЛГ у больных с ХЛС получил развитие силденафил, являющийся мощным селективным ингибитором цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращающим деградацию цГМФ. Препарат вызывает снижение лёгочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. К настоящему времени имеются данные об эффективности силденафила у больных ЛС различной этиологии. Улучшение гемодинамики наступает при применении силденафила в дозах 25–100 мг 2–3 раза в день.

***Диуретики***

Используются в первую очередь при проявлениях правожелудочковой недостаточности (отёки, асцит). Их следует назначать осторожно из-за вероятности возникновения метаболического алкалоза, который усиливает дыхательную недостаточность. Кроме этого, они способны вызывать сухость слизистой бронхов, снижать мукозный индекс лёгких и ухудшать реологические свойства крови. Наиболее эффективны петлевые диуретики (фуросемид). При недостаточной эффективности их сочетают с тиазидными диуретиками («Гипотиазид», «Индапамид») или калийсберегающими спиронолактонами («Альдактон», «Верошпирон»). Также калийсберегающие диуретики в варианте монотерапии показаны в том случае, если использование других диуретиков приводит к задержке жидкости вследствие гиперальдостеронизма (результат стимулирующего действия гиперкапнии на клубочковую зону коры надпочечников) — используется «Верошпирон» 50–100 мг утром ежедневно или через день.

***Антиагреганты***

Применение антиагрегантов направлено на:

- улучшение микроциркуляции в лёгких;
- нормализацию перфузионно-вентиляционных отношений;
- повышение $PaO_2$ в крови;
- предупреждение тромбообразования в системе кровообращения.

Спектр этих препаратов достаточно большой.

Препараты, уменьшающие агрегацию и адгезию:

- ацетилсалициловая кислота («Аспирин-Кардио», «Тромбо-АСС»);
- тиклопидин («Тиклид») — производное тиеноперидина;
- клопидогрель («Плавикс») — следующее поколение производных тиеноперидина;
- дипиридамол («Пентоксифиллин», «Трентал»);
- ингибиторы IIb/IIIa гликопротеидных рецепторов тромбоцитов (абциксимаб — «РЕО-ПРО») и др.

***Сердечные гликозиды***

Вопрос о целесообразности применения сердечных гликозидов в лечении больных ХЛС до сих пор остается спорным. У многих больных с ЛГ и ХЛС применение сердечных гликозидов малоэффективно, поскольку, в отличие от левого желудочка сердца, гипертрофированный и дилатированный правый желудочек часто не даёт соответствующего положительного ответа на эти препараты. Вместе с тем, допускается использование сердечных гликозидов при левожелудочковой сердечной недостаточности или при развитии фибрилляции предсердий. Из препаратов этой группы используется дигоксин.

***Кровопускания***

Давно известно, что выраженный эритроцитоз и повышение гематокрита больше 60 % приводит к повышению лёгочного сосудистого сопротивления, и что кровопускания в этих случаях позволяют улучшить состояние больных и уменьшить ЛГ.

Чтобы не вызывать дестабилизацию гемодинамики рекомендуется производить такие кровопускания небольшими объёмами (по 250 мл), не допуская уменьшения гематокрита ниже 50 %, хотя безусловно наиболее эффективным методом лечения вторичного эритроцитоза является коррекция гипоксемии.

***CPAP-терапия***

Данный метод лечения различных заболеваний дыхательной системы основан на постоянном положительном давлении в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP). Эта методика препятствует развитию коллапса дыхательных путей. Доказанными эффектами CPAP являются предотвращение и расправление ателектазов,

повышение лёгочных объёмов, уменьшение вентиляционно-перфузионного дисбаланса, повышение оксигенации лёгочной ткани.

***Основные направления и особенности медикаментозной терапии при первичной лёгочной гипертензии (ПЛГ)***

При ПЛГ медикаментозное лечение направлено на три основных патофизиологических механизма:

1. тромбоз;
2. вазоконстрикцию;
3. пролиферацию.

Основу лечения составляют:

- антикоагулянты (варфарин, апиксабан и др.);
- вазодилататоры (антагонисты кальция, оксид азота, простациклин);
- препараты простациклина.

При необходимости дополнительно применяются диуретики, сердечные гликозиды, кислородотерапия.

***Трансплантация лёгких или комплекса сердце-лёгкие***

Трансплантация в качестве метода лечения рассматривается у пациентов с тяжёлым течением ХЛС при неэффективности терапии и сохранении высоких цифр давления в ЛА на фоне адекватной комбинированной антигипертензивной терапии.

## 2.14. Бронхоэктазы

### Определение

**Бронхоэктазы (БЭ) (от греч. ektasis — растягивание, растяжение) — это хроническое бронхолёгочное заболевание, которое характеризуется клиническим синдромом, включающим кашель, продукцию мокроты и бронхиальную инфекцию, а также рентгенологические признаки патологической и перманентной дилатации бронхов. БЭ — хроническое, приобретённое, а иногда врождённое заболевание, характеризующееся необратимыми изменениями (расширением, деформацией) бронхов, сопровождающимися их функциональной неполноценностью, нарушением дренажной функции и хроническим гнойно-воспалительным процессом в бронхиальном дереве, перибронхиальном пространстве с развитием ателектазов, эмфиземы, цирроза в паренхиме лёгкого.**

### Распространённость

Распространённость БЭ варьируется по разным регионам. Это связано с разной распространённостью заболеваний, которые лежат в основе БЭ, с различиями в назначении антибиотиков, доступности вакцинации и медицинской помощи. На статистику выявляемости БЭ влияют информированность врачей об этом заболевании, а также наличие методов эффективной диагностики. По данным N. H. ten Hacken, T. van der Molen, в США частота БЭ среди взрослого населения за период с 1999 по 2001 год составляла 51 случай на 100 тыс. человек (исключая БЭ в рамках муковисцидоза). В Финляндии распространённость БЭ составляет 2,7 на 100 тыс. населения, в Германии — 67 на 100 тыс. населения. По международным данным отмечается повышение распространённости БЭ в последние годы. В Российской Федерации точных данных о распространённости БЭ нет. В то же время, имеются данные о частоте БЭ в Ленинграде за 1989 год по сведениям В. В. Полякова и соавторов — 1,3 на 1000 человек.

### Этиология

БЭ по этиологии могут быть:

1. Врождённые или первичные в сочетании с другими пороками развития. Например, синдром Зиверта — Картагенера — бронхоэктазы в сочетании с обратным расположением внутренних органов и пансинуситом; синдром Турпина — Коста — бронхоэктазы в сочетании с эктазией пищевода, пищеводно-трахеальной фистулой и позвоночно-рёберными пороками развития.
2. Приобретённые или вторичные, возникшие в течение жизни. Для приобретённых БЭ выделяют предрасполагающие факторы, вызывающие повреждение лёгких. К таким факторам относятся:
   - инфекционные факторы (инфекции нижних дыхательных путей у детей, абсцедирующие пневмонии у взрослых, туберкулёз, аденовирусная инфекция, коклюш, корь);
   - обструкция дыхательных путей инородным телом, опухолью, внешняя компрессия дыхательных путей;
   - наличие ингаляционных повреждений (вдыхание токсинов, раздражающих газов, паров, дыма, включая термические повреждения);
   - аспирационные повреждения дыхательных путей (гастроэзофагеальный рефлюкс, аспирационные пневмонии, санационные процедуры);

- хронические диффузные заболевания лёгких (идиопатический лёгочный фиброз, коллагенозы, саркоидоз), идиопатические воспалительные расстройства (анкилозирующий спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, рецидивирующий полихондрит), аллергический бронхолёгочный аспергиллез / микоз.

Также на формирование БЭ влияют первичные иммунные расстройства (гуморальные дефекты, клеточные или смешанные расстройства, дисфункция нейтрофилов), вторичный иммунодефицит дефицит (ВИЧ-инфекция / СПИД), радиационное повреждение или аномалии α1-антитрипсина.

## Патогенез

В основе формирования БЭ лежит несколько патогенетических механизмов.

Первый механизм, приводящий к дилатации бронхов и формированию БЭ, связан с инфекционными (гнойными) рецидивирующими процессами в дыхательных путях. Обтурация бронха и задержка выведения бронхиального секрета при воспалении в дыхательных путях способствуют развитию и прогрессированию нагноительного процесса в просвете бронха дистальнее места обструкции. Далее присутствие гнойного рецидивирующего процесса приводит к нарастанию воспалительных изменений в слизистой, подслизистой оболочке и глубоких слоях стенки бронхов, что в свою очередь сопровождается перестройкой клеток слизистой, гибелью мерцательного эпителия с замещением его многослойным плоским эпителием. Всё это приводит к ещё большему нарушению мукоцилиарного клиренса, что в свою очередь влияет на поддержание и развитие гнойного воспаления. Кроме того, нарушения микроциркуляции крови и лимфы приводят к дегенерации хрящевой пластинки и дистрофическому перерождению гладких мышечных волокон с замещением их соединительной тканью. Это вызывает развитие деформирующего локального панбронхита и ослабление эластической тяги просвета дыхательных путей. В этих условиях при кашле происходит транзиторное повышение внутрибронхиального давления, что приводит к формированию БЭ.

Вторым механизмом развития БЭ является ослабление эластической тяги стенки бронха. Лёгкие и бронхи находятся в расправленном состоянии за счёт хрящевых колец трахеи, крупных и средних бронхов и отрицательного внутриплеврального давления. Фиброзные изменения лёгочной ткани (например, при саркоидозе, интерстициальных пневмониях и других), приводят к фиксированной тракции бронхов.

Третий механизм описан при формировании мешотчатых БЭ. Ведущую роль в патогенезе играет переход воспалительного процесса из паренхимы лёгкого (например, при затяжной пневмонии) на стенку бронха, что при фиброзном перерождении волокон соединительной ткани («фиброателектазе»), приводит к выпячиванию стенки бронха («тракции») и формированию БЭ.

Существует концепция «порочного круга» воспалительного процесса и прогрессирования заболевания. В руководстве Европейского Респираторного общества (ERS) лечения БЭ рассматривается в соответствии с этой концепцией. Под




*Рисунок 2.14-1. «Порочный круг» воспалительного процесса и прогрессирования заболевания*

«порочным кругом» понимают взаимосвязь между хронической инфекцией бронхов (бактериальной колонизацией), воспалением дыхательных путей, нарушенным мукоцилиарным клиренсом и структурным заболеванием (повреждением) лёгких (рис. 2.14–1).

## Морфология

Макроскопическая картина представлена цилиндрическими бронхоэктазами (на уровне бронхов 6–10-го порядка), мешотчатыми бронхоэктазами (на уровне проксимальных бронхов, включая бронхи 4-го порядка).

Микроскопическая картина в стенке БЭ представлена хроническим гнойным воспалением с деструкцией, атрофией и склерозом. В прилежащей лёгочной ткани микроскопически выявляются поля фиброза и очаги обструктивной эмфиземы.

## Классификация

В настоящее время все формы БЭ делятся на БЭ у больных с муковисцидозом и БЭ у пациентов с отсутствием генетических признаков муковисцедоза.

По этиологии БЭ разделяют на врождённые и приобретённые.

По этиопатогенетической классификации (W. M. Thurbeck, M. D. Iseman) выделяют:

- постинфекционные;
- обструктивные;
- ингаляционные повреждения;
- аспирационные (гастроэзофагеальный рефлюкс, аспирационные пневмонии, санационные процедуры);
- генетически детерминированные (муковисцидоз);
- врождённые аномалии — дисплазии (гипоплазии, секвестрации, шунты, карликовость);
- дефицит или аномалии α1-антитрипсина;
- хронические диффузные заболевания лёгких известной или неустановленной этиологии (идиопатический лёгочный фиброз, коллагенозы, саркоидоз);
- идиопатические воспалительные расстройства (анкилозирующий спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника);
- другие причины (аллергический бронхолёгочный аспергиллез / микоз, ВИЧ-инфекция / СПИД, радиационное повреждение).

По распространённости БЭ подразделяются на:

- локализованные (одностороннее поражение);
- диффузные (двустороннее поражение).

По форме БЭ классифицируют как:

- цилиндрические;
- веретенообразные;
- мешотчатые;
- кистоподобные;
- смешанные.

По наличию ателектаза лёгкого выделяют БЭ:

- без ателектаза;
- с ателектазом.

БЭ имеют стадии заболевания: I (начальная); II (нагноения бронхоэктазов); III (деструкции).

По клиническому течению БЭ разделяется на фазу обострения и фазу ремиссии.

По форме течения БЭ выделяют:

- интермитирующее течение;
- осложнённое течение (кровохарканье и лёгочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, плеврит (эмпиема плевры), пиопневмоторакс, пневмония, абсцесс лёгкого, цирроз лёгкого, сепсис, амилоидоз, хроническое лёгочное сердце).

## Клиническая картина и течение

Клиническая симптоматика при БЭ меняется в зависимости от фазы (обострение, ремиссия).

Основные симптомы и синдромы БЭ:

1. ***Кашель с мокротой.*** В фазе обострения БЭ кашель сопровождается мокротой в большом количестве («полным ртом») гнойного характера, имеется дренажное положение. Дренажное положение — это положение, в котором бронх с БЭ направлен вниз к полу, и в этом положении мокрота отходит лучше всего. Например, положение на правом боку при локализации БЭ в бронхах, отходящих от среднедолевого бронха слева. При физикальном осмотре во время фазы обострения может выявляться отставание половины грудной клетки на стороне поражения, притупление перкуторного тона над заполненными гноем БЭ, при аускультации лёгких выслушивается жёсткое дыхание с влажными разнокалиберными хрипами. Во время фазы ремиссии кашель может варьироваться от полного отсутствия кашля до приступообразного кашля со слизистой мокротой, в зависимости от заполненности БЭ мокротой. При физикальном осмотре во время ремиссии при аускультации лёгких выявляется жёсткое дыханием с сухими жужжащими и гудящими

хрипами, иногда при заполнении БЭ мокротой могут присоединиться влажные разнокалиберные хрипы. Количество хрипов и их характер в фазу ремиссии зависят от количества и характера мокроты.

2. ***Кровохарканье***. При длительно существующем гнойном воспалении возникает атрофия и деструкция слизистой, что может сопровождаться эпизодами кровохарканья, т.е. появлением в мокроте прожилок или сгустков крови.
3. ***Одышка и синдром бронхиальной обструкции.*** Длительное воспаление в дыхательных путях и ремоделяция бронхов приводят к возникновению синдрома бронхообструкции в виде одышки экспираторного характера на физическую нагрузку. При физикальном осмотре одышка проявляется жёстким дыханием с удлинённым выдохом и сухими свистящими хрипами. А также, учитывая формирование эмфиземы, может выявляться коробочный тон при перкусии.
4. ***Тупая боль в грудной клетке*** на месте локализации бронхоэктазов, связанная с дыханием и кашлем.
5. ***Синдром интоксикации*** в фазу обострения проявляется лихорадкой, потливостью, слабостью, тахикардией. В фазу ремиссии, при неполном контроле инфекции и воспаления, у пациентов может появляться ночная потливость, особенно воротниковой зоны, спины и головы, а также вечерний субфебрилитет.

Клиническое течение в зависимости от стадии развития:

1. Начальная стадия. Обусловлена несформированными БЭ и проявляется клиникой бронхита (непостоянный кашель со слизисто-гнойной мокротой). Обострения проходят с клинической картиной бронхопневмонии.
2. Стадия нагноения БЭ. Обусловлена появлением гноя в бронхах. В фазу обострения заболевания проявляется фактически клиникой острого лёгочного нагноения. Может быть подразделена на 2 периода:
   - заболевание протекает клинически как гнойный бронхит с обострениями в виде бронхопневмоний;
   - заболевание протекает с выраженными симптомами БЭ: постоянный кашель с выделением гнойной мокроты до 200 мл/сут, нередко с кровохарканьем; обострения в виде бронхопневмоний 2–3 раза в год; гнойная интоксикация; дыхательная недостаточность; в лёгких выслушивается множество разнокалиберных сухих и влажных хрипов («скрип несмазанной телеги»), часто выявляются классические признаки хронического заболевания лёгкого пальцы в виде «барабанных палочек» и ногти в форме «часовых стекол».
3. Стадия деструкции. Связана с переходом нагноительного процесса из бронхов на окружающую лёгочную ткань с развитием пневмосклероза. Может быть подразделена на 2 периода:
   - тяжёлое течение заболевания с выраженной гнойной интоксикацией: гнойная мокрота до 500–600 мл/сутки; часто — кровохарканье (у 10–30 % больных) и лёгочные кровотечения (у 10 % больных); частично обратимые нарушения функции печени и почек;
   - те же проявления, к которым присоединяются тяжёлые расстройства сердечной деятельности, дыхательная недостаточность, необратимые изменения печени и почек.

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание, что для БЭ характерен длительный анамнез с обострениями от двух раз в год и более, обычно возникающими в период межсезонья (ранняя весна, поздняя осень) или провоцирующихся острыми респираторными инфекциями; а также повторные пневмонии одной и той же локализации (в месте локализации БЭ). В анамнезе жизни для развития БЭ особенно важно уточнить наличие: курения и злоупотребления алкоголем матерью, особенно в период беременности; перенесённые в раннем детском возрасте повторные тяжело протекающие бронхиты и пневмонии с затяжным течением; длительно текущие инфекции, в том числе и туберкулёзная; болезни соединительной ткани. Необходимо уточнить место рождения и проживания пациента, особенно пребывание в суровых климатических условиях. Узнать условия жизни и характер питания, эпиданамнез (наличие контакта с больными туберкулёзом; наличие вирусных гепатитов, ВИЧ; переливания крови, операции). Уточнить наличие муковисцидоза.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторные методы исследования включают в себя ***общеклинические анализы*** крови и мочи, биохимические анализы крови, направленные на выявление признаков интоксикации и гнойного воспаления, органной недостаточности.

***Клинический анализ крови.*** В период обострения заболевания отмечают лейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, значительное увеличением СОЭ. В тяжёлых случаях, особенно после предшествующей вирусной инфекции, количество лейкоцитов даже снижается.

***Биохимический анализ крови.*** Наблюдается гипопротеинемия, связанная как с потерей белка с мокротой (при количестве мокроты 500 мл в сутки теряется до 50 грамм белка), так и с нарушением синтеза белков в печени из-за интоксикации. Повышается уровень С-реактивного протеина (СРБ), лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, трансаминаз. В остром периоде существенно увеличивается содержание фибриногена плазмы, однако при далеко зашедшем гнойном истощении оно может уменьшаться вследствие нарушения синтеза этого белка в печени. Гипераммониемия и гиперкреатининемия свидетельствуют о тяжёлом, запущенном хроническом гнойном процессе, формировании хронической почечной недостаточности вследствие амилоидоза почек.

***В моче*** отмечается умеренная альбуминурия, иногда обнаруживаются гиалиновые и зернистые цилиндры. Необходимо контролировать удельный вес мочи, имея в виду возможность развития амилоидно-липоидного нефроза.

***Лабораторное исследование мокроты***

1. Учёт суточного количества мокроты, собираемой в плевательницу с завинчивающейся крышкой. И увеличение, и уменьшение количества мокроты могут свидетельствовать как о положительной, так и об отрицательной динамике заболе-



*Рисунок 2.14-2. На бронхограмме видно нормальное бронхиальное дерево справа и видны мешотчатые БЭ в нижней доле левого лёгкого*

вания. Цитологическое исследование мокроты помогает оценить клеточный состав, ожидаем повышение количества нейтрофилов.

2. Бактериоскопическое исследование мокроты позволяет ориентировочно судить об этиологии деструкции, так как в мазках хорошо видны трудно культивируемые микроорганизмы, в частности неспоровые анаэробы, тогда как аэробные микробы — комменсалы полости рта и носоглотки, загрязняющие материал и хорошо растущие на стандартных средах, почти незаметны.
3. Посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотику. Информативность посевов мокроты несколько повышается при количественном методе исследования: выделенный микроорганизм считается этиологически значимым при его концентрации в мокроте $10^6$ микробных тел в 1 мл.
4. Исследование мокроты на выявление кислотоустойчивых микобактерий туберкулёза.

***Фибробронхоскопия (ФБС)***. Позволяет определить локализацию бронха с гнойным отделяемым, выявить локальный гнойный эндобронхит, следить за состоянием бронха в ходе заболевания и осуществлять ряд лечебных процедур. ФБС также необходима для забора содержимого бронхов (мокрота, бронхоальвеолярная промывная вода) на цитологическое исследование, на выявление кислотоустойчивых микобактерий туберкулёза, бактериоскопии и посева на флору и чувствительность выделенной флоры к антибиотикам, взятие биопсии ткани, обтурирующей просвет бронха. Выделенный микроорганизм в посеве считается этиологически значимым при его концентрации в бронхиальном смыве — $10^4$ микробных тел в 1 мл.

***Рентгено-томографическое исследовани***е является основным для диагностики БЭ.

1. Обзорная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях. При анализе рентгенограммы можно выявить уменьшение объёма поражённой части лёгкого, смещение средостения в сторону поражения, относительно высокое стояние купола диафрагмы, деформацию и ячеистость лёгочного рисунка на фоне усиления лёгочного рисунка. Необходимо обратить внимание на осложнения БЭ в виде затемнения лёгочной ткани (инфильтрация) или затемнения со смещением средостения в сторону поражения (ателектаз) или в противоположную сторону (выпот).
2. Бронхография. Бронхография — это рентгено-контрастное исследование бронхиального древа. Контраст вводится в просвет бронхов и выполняется ряд рентгеновских снимков. На сегодняшний день это исследование уступает по информативности другим методам и является инвазивным для пациента, поэтому используется крайне редко. На бронхограммах можно оценить локализацию, распространённость БЭ и их форму. На бронхограмме видно нормальное бронхиальное дерево справа и видны мешотчатые БЭ в нижней доле левого лёгкого (рис. 2.14–2).
3. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки (ГК) является единственным современным методом диагностики БЭ, который практически полностью вытеснил бронхографию. Метод является высокоинформативным, позволяет выявить локализацию, распространёние, форму БЭ, их наполненность бронхиальным секретом. Следует отметить, что МСКТ ГК выявляет минимальные изменения бронхиального дерева, которые невозможно выявить другими методами, в том числе бронхографией. Плюсом данного метода также является его неинвазивность для пациента. На компьютерно-томографическом снимке представлены мешотчатые БЭ в правом лёгком (рис. 2.14–3) и диффузные БЭ в обоих лёгких (рис. 2.14–4).

***Исследование функции внешнего дыхания*** (ФВД) может быть полезно при выявлении бронхообструктивного синдрома для оценки степени бронхообструкции, для дифференциального диагноза и при установлении показаний к операции у больных (для определения функциональных резервов остающегося лёгкого и переносимости операции).

***Диагностическая пункция плевральной полости*** показана при выявлении клинико-рентгенологических признаков

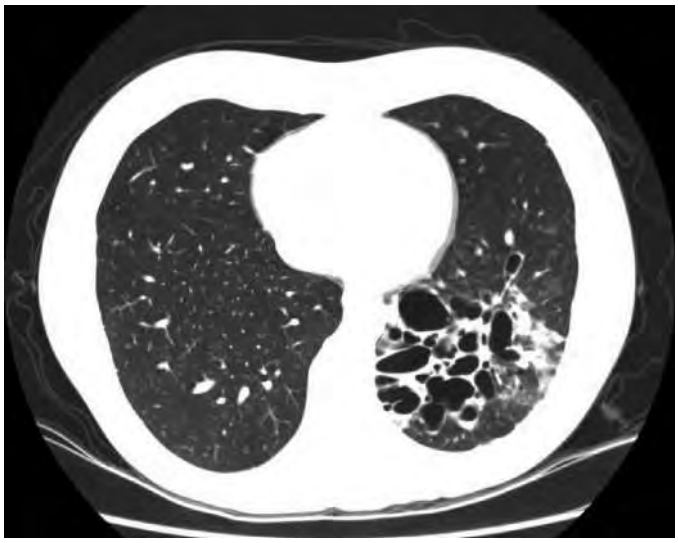


*Рисунок 2.14-3. На компьютерно-томографическом снимке представлены мешотчатые БЭ в правом лёгком*




*Рисунок 2.14-4. На компьютерно-томографическом снимке представлены диффузные БЭ в обоих лёгких*

плеврита. Экссудат направляется на цитологическое, бактериоскопическое и бактериологическое исследование (посев на флору и чувствительность к антибиотикам).

***Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ)*** с допплеровским анализом (измерение градиента давления на лёгочной артерии) применяется для диагностики осложнений в виде формирования хронического лёгочного сердца.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *ХОБЛ, тяжёлое течение GOLD III, группа лечения E, фаза обострения. Цилиндрические БЭ в базальных сегментах правого лёгкого, фаза обострения. Осложнения: ДН II степени. ХЛС, компенсированное.*
2. *Врождённый порок развития бронхов (Синдром Вильямса — Кэмпбелла), распространённые БЭ обоих лёгких. Гнойный эндобронхит. ДН II ст.*

## Дифференциальный диагноз

Наиболее часто БЭ необходимо дифференцировать со следующими состояниями:

1. инородное тело бронха (МСКТ ГК, ФБС);
2. врождённые аномалии бронхиального дерева (МСКТ ГК, ФБС);
3. ХОБЛ и хронический гнойный бронхит (МСКТ ГК, ФБС, ФВД);
4. муковисцидоз (потовый тест, эластаза кала, молекулярно-генетическое исследование);
5. туберкулёзная инфекция (консультация фтизиатра, проба Манту, Диаскин тест, квантифероновый тест, РНГА с туберкулёзным АГ);
6. первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — характерные клинические проявления (триада Картагенера у половины больных ПЦД: хронический бронхит, хронический синусит, обратное расположение внутренних органов). Световая и электронная микроскопия биоптата слизистой оболочки носа и (или) бронха, как скрининг-метод может быть использовано исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с ПЦД — снижен).

## Прогноз. Исходы

При наличии ограниченных поражений бронхиального дерева, благодаря ранней диагностике, своевременной и современной терапии прогноз в целом благоприятный.

У пациентов с прогрессирующим нарастанием симптоматики, развитием осложнений прогноз ухудшается и будет зависеть от наличия других фоновых заболеваний, степени поражения и распространённости БЭ.

## Лечение

Предусмотрено консервативное и оперативное лечение.

Консервативное лечение проводится:

- у больных начальной стадией заболевания (как единственный метод);
- у больных с тяжёлой стадией (как единственный метод) в связи с невозможностью выполнения радикальной операции из-за распространённости процесса и необратимых изменений функции внутренних органов;
- у больных с диффузным характером БЭ (распространённое поражение) с вовлечением более 12 сегментов с обеих сторон;

- у больных старше 45–50 лет, что при длительном течении заболевания соответствует фактически развитию необратимых изменений функции внутренних органов и распространённому поражению;
- у больных с функциональной декомпенсацией систем жизнеобеспечения: ДН II–III степени, СН IIБ–III степени, коронарная недостаточность (стенокардия покоя), почечная недостаточность, печеночная недостаточность;
- у больных в фазу обострения в качестве предоперационной подготовки.

Схема консервативного лечения включает в себя несколько направлений.

1. Мероприятия, направленные на поддержание и восстановление общего состояния больного и коррекцию нарушенного гомеостаза:
   - определённый режим труда и отдыха с использованием адекватных физических нагрузок при полном отказе от курения;
   - механически и химически щадящая диета с достаточным содержанием витаминов;
   - коррекция гипоксемии — оксигенотерапия;
   - борьба с интоксикацией, нарушением электролитного и белкового баланса. В/в капельное введение растворов реополиглюкина, гемодеза, полиионных смесей, белковых гидролизатов: аминокровина, растворов аминокислот: полиамина, амикона.
2. Различные методы санации бронхиального дерева, в том числе:

   2.1. Пассивные:
   - Дренажная гимнастика, постуральный дренаж (не менее 2 раз в день). Постуральный дренаж (дренаж положением), когда для больного индивидуально подбирается положение, при котором дренирующий бронх оказывается направленным книзу и гной вытекает под действием силы тяжести, требует постоянного контроля персонала. Дренажная гимнастика (постуральный дренаж с дыхательными упражнениями и откашливанием) — эффективность выше.
   - Муколитики и отхаркивающие препараты (ацетилцистеин, амброксол, бромгексин) перорально или ингаляционно через небулайзер. Прием их необходим при обострении и иногда в ремиссию, для предотвращения накопления бронхиального секрета в БЭ.
   - Бронхолитики необходимы при развитии синдрома бронхообструкции, используют преимущественно ингаляционные формы β2-миметиков и холинолитиков (через небулайзер или дозированные аэрозоли).

   2.2. Активные:
   - санационная ФБС (промывание бронхиального дерева антисептическими растворами с последующим введение антибиотиков эндобронхиально);
   - микродренирование трахеи и бронхов (чрезкожная микротрахеостома);
   - эндобронхиальная катетеризация с аспирацией содержимого и последующим введением лекарственных препаратов.
3. Антибиотикотерапия. Эндобронхиальный путь введения целесообразно сочетать с в/в. Используют аминопенициллины (в том числе защищенные); цефалоспорины (III, IV поколений с учётом значимости грамотрицательной флоры); современные аминогликозиды (тобрамицин, амикацин); респираторные фторхинолоны (левофлоксацин); другие антибактериальные препараты с учётом чувствительности возбудителя выявленной при посеве мокроты или смыва.

Оперативное лечение выполняется при условиях и ситуациях, не оговоренных в показаниях к консервативному лечению. Возможно при ограниченных в пределах отдельных сегментов или даже долей бронхоэктазах без выраженного хронического обструктивного бронхита.

Настойчивые показания к хирургическому лечению возникают при наличии указаний в анамнезе и на момент госпитализации:

- рецидивирующего кровохарканья;
- лёгочного кровотечения;
- пневмоторакса;
- частых обострений заболевания и коротких ремиссиях (невозможность достигнуть стойкой ремиссии в течение 2–3 лет);
- цирроза лёгкого с гнойным процессом в резко расширенных бронхах.

## Профилактика

1. Первичная профилактика БЭ:
   - предупреждение и своевременное правильное лечение ОРВИ у детей;
   - исключение во время беременности вредных привычек матери;
   - профилактика и лечение ОРЗ во время беременности;
   - у взрослых — борьба с вредными привычками, в первую очередь с курением.
2. Вторичная профилактика БЭ (профилактика обострения):
   - санация очагов инфекции;
   - сезонная вакцинация против гриппа;
   - ФТЛ, ЛФК;
   - санаторно-курортное лечение;
   - рациональное трудоустройство.

# 2.15. Инфекционные деструкции лёгких

## Определение

**Инфекционные деструкции лёгких (ИДЛ) или лёгочные нагноения — это тяжёлые патологические состояния, которые характеризуются воспалительной инфильтрацией и последующим гнойным или гнилостным распадом (деструкцией) лёгочной ткани в результате воздействия инфекционных возбудителей. К ИДЛ относят: абсцесс лёгкого, гангрену лёгкого, бронхоэктазы, нагноившуюся кисту лёгкого, абсцедирующую пневмонию.**

Абсцесс лёгкого характеризуется наличием более или менее ограниченной гнойной полости в лёгочной ткани, которая является результатом инфекционного некроза, деструкции и расплавления лёгочной ткани. Гнойная полость при абсцессе отграничена от непоражённых участков пиогенной капсулой.

Гангрена лёгкого отличается массивным омертвением и ихорозным распадом всего лёгкого или его доли, причем процесс не склонен к чёткому отграничению от жизнеспособной лёгочной ткани.

Нагноившаяся киста лёгкого — заболевание, при котором имеется врождённое или приобретенное полостное образование в лёгочной ткани, которое сообщается с бронхом и содержит воздух и инфицированную жидкость и ткани.

Абсцедирующая пневмония — это очаговая инфекционная гнойно-некротическая деструкция лёгкого, представляющая собой множественные гнойно-некротические очаги бактериального или аутолитического протеолиза без чёткой демаркации от жизнеспособной лёгочной ткани.

Бронхоэктазы описаны в соответствующем разделе.

## Распространённость

ИДЛ чаще (60 %) возникают в возрасте 20–50 лет, причем у мужчин в 4 раза чаще, чем у женщин. Это связано с более частым злоупотреблением мужчинами алкоголем, длительным курением, наркоманией, большей подверженностью к переохлаждениям, а также профессиональными вредностями. Часто эти люди ведут асоциальный образ жизни. У 2/3 больных отмечается поражение правого лёгкого, у 1/3 — левого. Поражение правого лёгкого связано с его анатомическими особенностями: широкий правый главный бронх является продолжением трахеи, что способствует попаданию при вдохе в правое лёгкое инфицированного материала. Метапневмонические деструкции чаще возникают в базальных сегментах, средней доле и переднем сегменте верхней доли. При гематогенном пути попадания инфекции поражаются нижние доли, которые имеют интенсивный регионарный кровоток; характерна множественность и двусторонность очагов.

## Этиология

1. Неспорообразующие облигатные анаэробы — наиболее частые возбудители (***Bacterioides fragilis, Peptococcus niger, Fusobacterium nucleatum***).
2. Грамположительные аэробные кокки (***S. aureus, Streptococcus pyogenes***).
3. Грамотрицательные палочки (***Enterobacteriaceae, Klebsiella pneumoniae,*** синегнойные палочки, ***Haemophilus influenzae***, протей).
4. Патогенные микоплазмы, грибы.

## Патогенез

Возникновение ИДЛ всегда определяется сочетанием и взаимодействием трёх основных факторов:

1. острое воспаление лёгочной паренхимы, т.е. пневмония, причем чаще всего аспирационного генеза;
2. обтурация просвета бронха или бронхов с развитием обтурационного ателектаза;
3. ухудшение кровоснабжения лёгочной ткани, в результате которой возникает гипоксия в зоне воспаления.

Основным механизмом развития ИДЛ является аспирация и последующая фиксация в бронхах инородных тел (инфицированного содержимого полости рта, носоглотки, желудка — рвотные массы) в условиях нарушения дренажной функции бронхов и снижения кашлевого рефлекса. Длительная закупорка просвета бронха приводит к ателектазу, в зоне которого на фоне снижения кровотока и иммунодефицитного состояния создаются благоприятные условия для жизнедеятельности аэробных и анаэробных микроорганизмов, развития гнойного воспаления, некроза и последующего расплавления соответствующего участка лёгкого. Возможны ***гематогенный, лимфогенный и травматический*** пути распространения инфекции.

Возникновению ИДЛ способствуют состояния, ухудшающие общую реактивность организма и иммунитет: острая и хроническая алкогольная интоксикация, наркоз, наркомания, тяжёлые травмы головного мозга, коматозные состояния, нарушение мозгового кровообращения, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь. Хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет, пожилой возраст также благоприятствуют развитию ИДЛ. Вирусная инфекция провоцирует развитие ИДЛ вследствие повреждения слизистой оболочки бронхов с нарушением их дренажной функции, ослабления клеточного и гуморального иммунитета.

## Морфология

Развитие в центральных отделах поражённого участка гнойного, гангренозного и некротического процессов. Отграничение от окружающей лёгочной ткани с формированием гнойной полости (при абсцессе, при гангрене — отсутствие отграничения). Стенка абсцесса — клеточные элементы воспаления, фиброзная и грануляционная ткань с хорошей васкуляризацией. При хроническом абсцессе — образование плотной пиогенной оболочки. При гангрене участки гнилостного поражения грязно-зелёного цвета, при микроскопии — лейкоцитарная инфильтрация, фибринозное пропитывание альвеолярных перегородок, их набухание и потеря структурности.

## Классификация

Классификация абсцессов лёгкого:

1. По характеру течения:
   - острый;
   - деструктивный процесс с подострым (затяжным) течением;
   - хронический абсцесс лёгких (хроническое течение гангрены невозможно), в котором выделяют фазу обострения и фазу ремиссии.
2. По клинико-морфологической форме:
   - острый абсцесс без секвестрации;
   - острый абсцесс с секвестрацией («гангренозный абсцесс»).

   Абсцесс без секвестрации — гнойно-некротическое воспаление лёгкого с бактериальным и (или) аутолитическим протеолизом некроза, характеризующееся образованием одиночной (или множественной) ограниченной полости в лёгочной ткани с чёткой демаркацией от жизнеспособной лёгочной ткани и гнойным содержимым. Абсцесс с секвестрацией — некроз участка лёгкого с последующим протеолизом его по периферии с формированием полости с демаркацией от жизнеспособной лёгочной ткани с пристеночными или свободно лежащими тканевыми секвестрами.
3. По этиологии:
   - деструктивные процессы, вызванные аэробной и (или) условно анаэробной флорой;
   - деструктивные процессы, вызванные облигатной анаэробной флорой;
   - деструктивные процессы, вызванные смешанной аэробно-анаэробной флорой;
   - деструктивные процессы, вызванные небактериальными возбудителями (грибы, простейшие и т.д.).
4. По механизму инфицирования:
   - бронхогенные (аспирационные, ингаляционные, постпневмонические, обтурационные);
   - гематогенные (тромбоэмболические постинфарктные, септикопиемические);
   - травматические;
   - из пограничных тканей и органов, т.е. связанные с непосредственным переходом нагноений с соседних органов (контактный, лимфогенный).
5. По распространённости процесса:
   - одиночные;
   - множественные, в том числе одно- и двусторонние.
6. По расположению:
   - периферические;
   - центральные.
7. По тяжести течения (по Шойхету Я. Н., 2002):
   - лёгкая степень: бронхолёгочная симптоматика без признаков дыхательной недостаточности;
   - средней тяжести: бронхолёгочная симптоматика с дыхательной недостаточностью — сочетание бронхолёгочной симптоматики, дыхательной недостаточности и сепсиса (системной воспалительной реакции на инфекционный агент);
   - тяжёлое течение: сочетание бронхолёгочной симптоматики, дыхательной недостаточности и тяжёлого сепсиса, сопровождающегося дисфункцией органов, гипоперфузией или гипотензией;
   - крайне тяжёлое: септический шок, сохраняющийся несмотря на адекватную инфузионную терапию; синдром полиорганной недостаточности.
8. По наличию осложнений:
   - неосложнённые;
   - осложнённые.

К осложнениям ИДЛ следует относить:

- пиоторакс (эмпиема),
- пиопневмоторакс,
- пневмоторакс,
- флегмону грудной стенки,
- плевроторакальный свищ,

- аспирацию гнойного отделяемого в здоровое лёгкое,
- пневмонию, абсцесс или гангрену с контралатеральной стороны,
- лёгочное кровотечение,
- бактериемический шок,
- респираторный дистресс-синдром,
- сепсис, септикопиемия,
- прогрессирование заболевания в виде поражения противоположной стороны при первично одностороннем процессе,
- прочие осложнения: токсический миокардит, гнойный перикардит, острая сердечная недостаточность, гломерулонефрит с острой почечной недостаточностью, гепатит, ДВС-синдром,
- синдром полиорганной недостаточности.

***Классификация гангрены лёгкого***

1. По распространённости:
   - лобарная;
   - субтотальная;
   - тотальная.
2. Односторонняя и двусторонняя.

***Классификация нагноившихся кист лёгкого по происхождению:***

- врождённые: кисты из бронхиального дерева (бронхиальные кисты), кисты, имеющие альвеолярное строение;
- приобретённые: тонкостенные воздушные полости, располагающиеся под висцеральной плеврой (буллезное лёгкое) или в междолевой борозде.

## Клиническая картина

Различают два периода в клинических проявлениях ИДЛ (касается острого абсцесса) — до прорыва продуктов распада лёгочной ткани через бронхиальное дерево и после этого.

Симптоматика и физикальные данные при ИДЛ (до прорыва в бронх и после) представлены в приложении (табл. 2.15–1).

Клиническая симптоматика гангрены лёгкого и абсцесса с секвестрацией («гангренозного абсцесса») сходны. Характерно наличие в анамнезе состояний, связанных с возможностью достаточно массивной аспирации (алкогольный эксцесс, бессознательное состояние и проч.). Часто до появления обильной мокроты ощущается зловонный запах изо рта в связи с анаэробной флорой. Типично более раннее появление обильной зловонной мокроты сероватого цвета, иногда с детритами лёгочной ткани. Мокрота трёхслойная: нижний слой — жёлтого, сероватого или коричневого цвета гной, детриты лёгочной ткани; средний — мутная слюна; верхний — серый, пенистый с примесью гноя. В целом симптомы гангрены и абсцесса с секвестрацией сходны с симптомами периода течения абсцесса до прорыва в бронх, но отличаются большей выраженностью. Быстро нарастают анемия, тяжёлая гнойная интоксикация, симптомы лёгочно-сердечной, а нередко и полиорганной недостаточности.

Неосложнённые врождённые и приобретённые кисты протекают бессимптомно и часто являются находкой при флюорографии. Клиника инфицированной кисты (или кист) неспецифична и соответствует проявлениям любого лёгочного нагноения. В отличие от абсцессов, как правило, отсутствует выраженная интоксикация, высокая температура тела, слизисто-гнойной мокроты мало. Данные, получаемые при физикальном исследовании, зависят от размеров кисты.

Клиническая картина абсцедирующей пневмонии совпадает с симптомами тотальной пневмонии.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови*** направлены на обнаружение признаков интоксикации и гнойного воспаления, нарушения функции других органов и систем. В острый период заболевания отмечаются лейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, значительное увеличением СОЭ. При неблагоприятном течении заболевания количество лейкоцитов может снижаться за счёт лимфоцитов, характерен резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, регистрируется анемия. В биохимическом анализе крови наблюдается гипопротеинемия, связанная как с потерей белка с мокротой, так и с нарушением синтеза белков в печени из-за интоксикации. Повышается уровень С-реактивного протеина, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, трансаминаз, фибриногена. Вследствие преобладания катаболических процессов может быть повышено содержание глюкозы в крови. Изменения гемостаза проявляются в виде угнетения фибринолиза. Объём циркулирующей крови снижается более чем у половины больных, преимущественно за счёт глобулярного объёма. Возможно появление отёков из-за гипопротеинемии (30–40 г/л). Гипераммониемия и гиперкреатининемия свидетельствуют о тяжёлом, запущенном хроническом гнойном процессе, формировании хронической почечной недостаточности вследствие амилоидоза почек (при хроническом абсцессе или бронхоэктазах).

В моче отмечается умеренная альбуминурия, иногда обнаруживаются гиалиновые и зернистые цилиндры.

Показано 3-кратное исследование гемокультуры (посев крови) при наличии клинико-лабораторных признаков сепсиса и (или) длительной лихорадки.

***Лабораторное исследование мокроты***. Контролируется суточное количество мокроты, собираемой в плевательницу

**Таблица 2.15-1**

**Симптоматика и физикальные данные при ИДЛ**

| Жалобы | Абсцесс | |
|---|---|---|
| | До прорыва в бронх | После прорыва в бронх |
| Интоксикационный синдром | Недомогание, озноб, фебрильная лихорадка | Улучшение самочувствия, снижение температуры тела |
| Боль в грудной клетке | Отмечается при вдохе | Уменьшается |
| Кашель | Сухой, мучительный | Приступообразный, с отхождением обильного количества (до 500 мл) гнойной или ихорозной зловонной мокроты «полным ртом» |
| Одышка | Затруднение дыхание или инспираторная одышка | Уменьшается |
| Кровохарканье | Редко | Может быть |
| Пальцы в виде барабанных палочек, часовых стекол | При затяжном течении, плохом дренировании бронха | |
| Осмотр грудной клетки | Отставание половины грудной клетке на стороне поражения | |
| Данные пальпации | Болезненность по ходу рёбер или межрёберных промежутков на стороне поражения | |
| Данные перкуссии | Притупление (при большом размере и периферическом расположении | Тимпанит |
| Данные аускультации лёгких | Бронхиальное или ослабленное дыхание, хрипы малохарактерны и могут отсутствовать, усиление голосового дрожания, может быть шум трения плевры | Амфорическое или бронхиальное дыхание, звонкие крупнопузырчатые влажные хрипы |
| Артериальное давление | Понижено или не изменено | |

с завинчивающейся крышкой. Изменения количества мокроты могут свидетельствовать как о положительной, так и об отрицательной динамике заболевания. Бактериоскопическое исследование мокроты позволяет ориентировочно судить об этиологии ИДЛ. С этой же целью выполняются посевы мокроты и лаважной жидкости бронхов.

***Бронхоскопическое исследование*** позволяет определить локализацию дренирующего бронха при ИДЛ, следить за его состоянием в динамике и осуществлять лечебные процедуры. Также данный метод позволяет получить материал для бактериологического исследования.

***Рентгенологическое обследование и компьютерная томография*** — основа диагностики ИДЛ.

Данные рентгенологического исследования и КТ органов грудной клетки при остром абсцессе (до прорыва гнойника в бронх и после) представлены в табл. 2.15–2 и рис 2.15–1, 2.

Данные рентгенологического исследования и КТ органов грудной клетки при гангрене и абсцессе с секвестрацией представлены в табл. 2.15–3 и рис. 2.15–4.

При нагноившейся кисте лёгкого рентгенологически выявляется тонкостенная округлая или овальная полость с горизонтальным уровнем жидкости. Перифокальной инфильтрации не наблюдается. При наличии поликистоза имеется тенденция к хронизации процесса.

При абсцедирующей пневмонии рентгенологически в начале заболевания отмечается гомогенное затемнение. Со временем рентгенологически и томографически появляется полость (полости), разного диаметра, с уровнем жидкости (рис. 2.15–4).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Основной диагноз: абсцесс в нижней доле левого лёгкого. Течение средней тяжести, фаза разрешения. Осложнения: дыхательная недостаточность II степени.*
2. *Основной диагноз: хронический абсцесс в верхней доле левого лёгкого. Течение средней тяжести. Фаза ремиссии. Осложнения: дыхательная недостаточность I степени.*

**Таблица 2.15-2**

**Рентгенологическая и КТ картины острого абсцесса**

| Рентгенологическая и КТ картины острого абсцесса | |
|---|---|
| **До прорыва абсцесса** | **После прорыва абсцесса** |
| Интенсивное инфильтративное затемнение (сегментарное, полисегментарное, долевое), границы с неизменённой лёгочной тканью той же доли обычно нечёткие, а с соседней непоражённой долей – подчеркнутые. Граница затемнения в сторону здоровой доли выпуклая, на фоне затемнения – более плотные очаги. Перед прорывом можно увидеть множественные просветления неправильной формы | На фоне уменьшающегося инфильтрата определяется полость вначале округлой формы с горизонтальным уровнем жидкости, в последующем уровень исчезает, полость уменьшается.<br>Томограммы позволяют увидеть небольшие полости распада на фоне массивного инфильтрата.<br>КТ дает возможность диагностировать блокированные абсцессы |

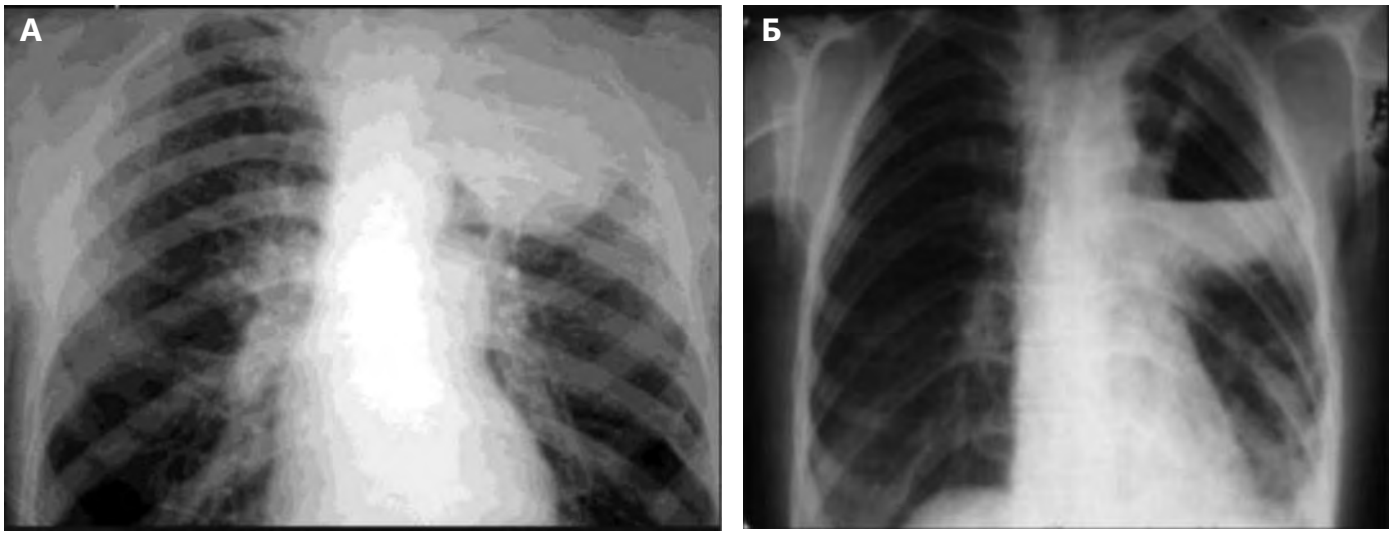



*Рисунок 2.15-1. Абсцесс в верхней доле левого легкого до (А) и после (Б) прорыва в бронх*



*Рисунок 2.15-2. Абсцесс правого лёгкого с прорывом в плевральную полость*

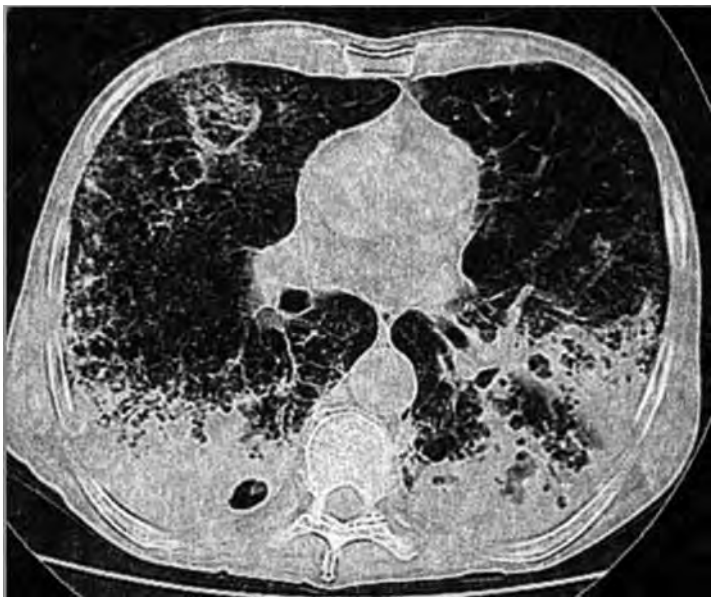


*Рисунок 2.15-3. Гангрена легких (обширные участки альвеолярной инфильтрации легочной ткани с множественными полостями распада)*

**Таблица 2.15-3**

**Рентгенологическая и КТ картины гангрены лёгких и абсцесса с секвестрацией**

| Рентгенологическая и КТ картины гангрены лёгких и абсцесса с секвестрацией | |
|---|---|
| **Гангрена** | **Абсцесс с секвестрацией** |
| Рентгенологически в начале заболевания виден обширный пневмонический фокус, захватывающий долю или всё лёгкое (субтотальное или тотальное поражение лёгкого) | Рентгенологически в начале заболевания виден пневмонический фокус, захватывающий несколько сегментов или долю |
| На КТ на фоне затенения видны обширные, неправильной формы множественные просветления с уровнями жидкости или без них. Чёткого отграничения этих полостей от относительно нормальной ткани нет | На КТ на фоне сохраняющейся обширной инфильтрации выявляется крупная полость (или несколько мелких сливающихся полостей) неправильной формы, с высоко расположенным уровнем жидкости, что может указывать на недостаточное дренирование, или с наличием свободно лежащих или пристеночно фиксированных секвестров |

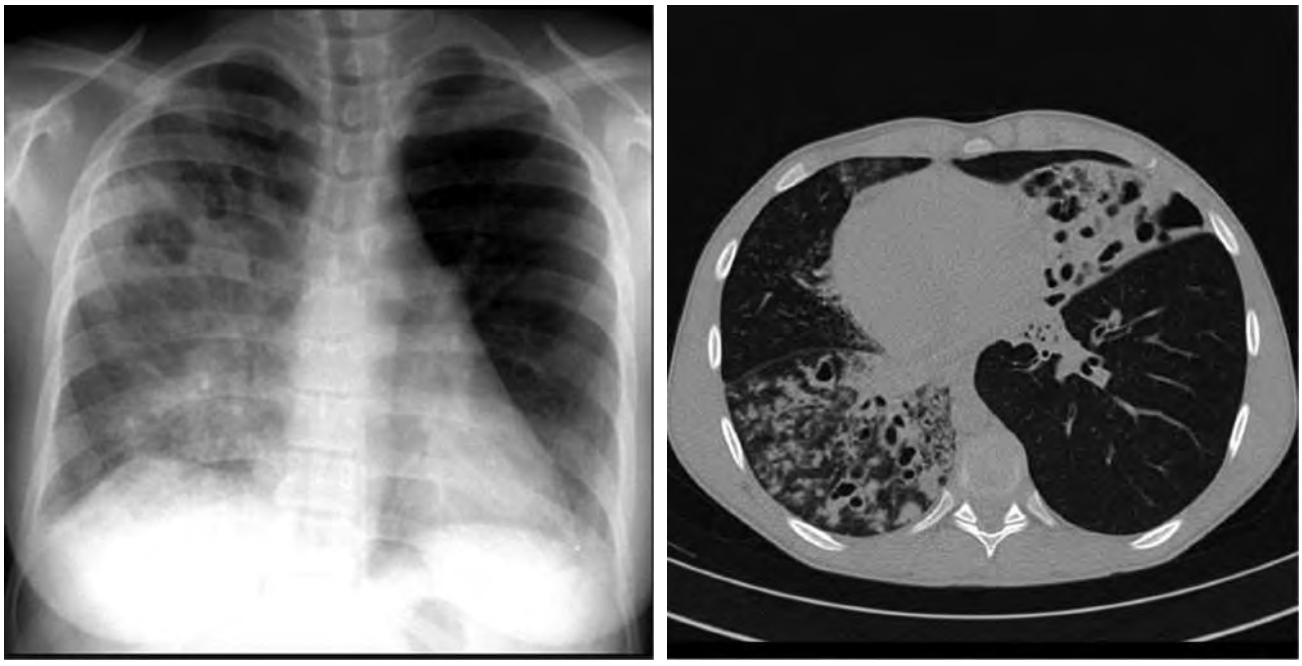


*Рисунок 2.15-4. Абсцедирующая пневмония (на рентгенограмме: субтотальная инфильтрация правого легкого с полостями распада; на компьютерной томограмме: инфильтрация нижней доли правого легкого и язычковых сегментов с множественными полостями распада, отграниченный пневмоторакс левого легкого)*

## Дифференциальная диагностика

***Инфильтративный туберкулёз в стадии распада и кавернозный туберкулёз.*** Необходимость дифференциального диагноза возникает, если каверна нетипично расположена в нижних отделах лёгких или абсцесс локализуется в верхних отделах лёгких при остром начале заболевания с повышением температуры. Необходимо учитывать эпидемический анамнез, наличие туберкулёза в анамнезе у самого больного, контакты с больными туберкулёзом. В целом, туберкулёз имеет менее выраженную общую реакцию. При туберкулёзном распаде на рентгенограмме грудной клетки наблюдается достаточно стабильная картина, полости распада с меньшим количеством жидкости, чем при лёгочных нагноениях, вокруг инфильтрации или каверны можно видеть очаги отсева (круглые или неправильной формы тени диаметром 0,5–1,5 см вследствие бронхогенной диссеминации). Рекомендуется тщательно обследовать больного на обнаружение микобактерий туберкулёза в мокроте, бронхиальных смывах, пунктате из полостей распада путем посева, бактериоскопии и др. Применяются кожные туберкулиновые пробы, поиск противотуберкулёзных антител в сыворотке крови, ПЦР-диагностика, Диаскинтест, методика T-SPOT-TB.

***Полостная форма периферического рака***. Рак лёгких чаще встречается у мужчин старше 50 лет, курящих, с профессиональными вредностями. На момент обнаружения может не иметь клиники. Рентгенологически при раке обнаруживается

полость со стенками разной толщины, с «лучистым» внешним контуром. Жидкости, как правило, нет или её количество минимально. Наблюдается увеличение бронхопульмональных лимфоузлов, может быть плевральный выпот. В мокроте возможно обнаружение атипичных клеток. Диагноз подтверждает гистологическое исследование биопсийного материала.

Реже дифференциальный диагноз ИДЛ проводят с эхинококковой кистой, аспергилемой, профессиональными заболеваниями лёгких (силикоз, антракоз) или долевой пневмонией.

### Лечение

Лечение больных с ИДЛ осуществляется в отделениях торакальной хирургии. Пациенты с гангреной лёгкого, с осложнениями, с абсцессом лёгкого, осложненным лёгочным кровотечением, сепсисом, пиопневмотораксом и дыхательной недостаточностью сразу госпитализируются в отделение реанимации и интенсивной терапии. Лечение ИДЛ: консервативное (во всех случаях) и оперативное (при наличии показаний). Основные направления в лечении ИДЛ представлены в табл. 2.15–4.

**Таблица 2.15-4**

**Лечение ИДЛ**

| Основные направления в лечении | Лечебные меры |
|---|---|
| Поддержание и восстановление общего состояния больного и коррекция нарушений гомеостаза | • Тщательный уход, желательно изоляция;<br>• разнообразное калорийное питание с достаточным содержанием белка и витаминов;<br>• инфузионная терапия поляризующим раствором, раствором глюкозы;<br>• коррекция электролитных нарушений (препараты калия и кальция);<br>• восстановление белкового баланса (растворы аминокислот и альбумина);<br>• снижение высокой протеолитической активности сыворотки крови (контрикал);<br>• восстановление иммунологической реактивности организма (антистафилококковая плазма, антистафилококковый гамма-глобулин, обогащенный иммуноглобулин, содержащий IgG, IgM, IgA);<br>• улучшение микроциркуляции (трентал, гепарины).<br>• коррекция нарушений системы гемостаза (плазмаферез, плазмообмен);<br>• коррекция гипоксемии (оксигенотерапия);<br>• экстракорпоральная детоксикация (низкопоточная гемодиафильтрация);<br>• повышение неспецифической резистентности организма (экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови, озонотерапия);<br>• респираторная поддержка;<br>• симптоматическая терапия по показаниям |
| Обеспечение оптимального дренирования очагов деструкции в лёгком | • Постуральный дренаж, ЛФК;<br>• бронхолитики (эуфиллин, сальбутамол);<br>• муколитики (ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол);<br>• санационная фибробронхоскопия с введением антибиотиков, муколитиков;<br>• микротрахеостомия (стимуляция кашлевого рефлекса путем капельного введения через микротрахеостому раздражающих растворов, муколитиков, протеолитических ферментов, антибактериальных средств);<br>• трансторакальное микродренирование (тонкий катетер через межреберье вводится в полость распада для аспирации и промывания антисептиками) |
| Подавление инфекционных возбудителей | Антибактериальные средства: желательно в/в введение. Эмпирическая терапия (направленная на анаэробную флору). Препаратами выбора являются:<br>• амоксициллин/клавуланат;<br>• ампициллин/сульбактам + метронидазол;<br>• цефтазидим + аминогликозиды;<br>• цефоперазон/сульбактам.<br>Альтернативными препаратами и комбинациями являются:<br>• линкосамиды + аминогликозиды;<br>• фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) + метронидазол;<br>• карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем);<br>• тикарциллин/клавуланат;<br>• пиперациллин/тазобактам.<br>Длительность – 3–4 недели |

Показаниями к оперативному лечению ИДЛ являются: неэффективность консервативного лечения и малоинвазивных хирургических методов лечения; наличие осложнений — лёгочное кровотечение, бронхоплевральные свищи, переход в хронический абсцесс; напряженный пиопневмоторакс, пиопневмоторакс с большим сбросом воздуха через бронхиальный свищ; флегмона грудной стенки; угроза асфиксии при большом количестве мокроты и поступлении её в контралатеральное лёгкое.

### Исходы и прогноз заболевания

Направленность лечебных мероприятий и их длительность зависит от рентгенологической (КТ) динамики и клинического состояния пациента. В среднем острый абсцесс лечится в течение 4–6 недель. Исходы ИДЛ (у пациентов, получавших консервативную терапию):

- полное выздоровление характеризуется заживлением полости деструкции и нормализацией общего состояния (25–40 % больных) — наблюдают при абсцессах без секвестрации;
- клиническое выздоровление — остается стойкая, тонкостенная полость без клинических проявлении (35–50 % больных);
- хронический абсцесс — остаточная внутрилёгочная полость, в которой периодически обостряется гнойный инфекционный процесс (наблюдается у 15–20 % больных);
- летальный исход — у 5–10 % больных с тяжёлым, неблагоприятным течением заболевания и развитием осложнений. Общая летальность больных с ИДЛ составляет 10–30 %. Гангрена характеризуется летальностью 40 % и более. Причины летальности — двухсторонний деструктивный процесс, лёгочное кровотечение, обширная флегмона грудной клетки, сепсис, декомпенсированный сахарный диабет, кахексия, большие пролежни и лёгочное сердце.

### Профилактика

К профилактике нагноительных заболеваний лёгких относятся меры по предупреждению алкоголизма и табакокурения; полноценный уход за больными, находящимися в бессознательном состоянии или страдающими нарушениями акта глотания; санация полости рта и носоглотки; общегигиенические мероприятия; своевременное интенсивное лечение инфекций верхних дыхательных путей и пневмоний.

## 2.16. Болезни плевры

Большая частота вовлечения плевры в патологический процесс при разнообразных по этиологии и патогенезу заболеваниях объясняется её анатомо-физиологическими особенностями.

К анатомическим особенностям плевры относятся: большая протяжённость, тесный контакт с рядом важнейших органов грудной и брюшной полостей, наличие плевральной щели, способной превращаться в полость значительного объёма, особенности лимфатической системы.

В физиологии плевры наибольшее значение придаётся её свойствам гистогематического барьера, участию в акте дыхания и интероцептивным взаимоотношениям с другими органами. Париетальная плевра отличается от висцеральной большей активностью перечисленных функций, что связано с наличием в ней болевых рецепторов межкостальных нервов и дренирующих пор — лимфатических сосудов, расширенных в виде слепого мешка.

Современная модель движения плевральной жидкости представлена на рис. 2.16–1.

Плевральный выпот — патологическое накопление жидкости в плевральной полости (более 3–4 мл).

Критерии классификации плеврального выпота:

- локализация (правосторонний, левосторонний, билатеральный);
- состав (экссудат или транссудат);
- характер выпота (инфекционный или неинфекционный, злокачественный).

Классификация причин плеврального выпота:

1. Первичные заболевания:
   - инфекционные;
   - снижение резорбции жидкости (асбестоз);
   - мезотелиома.
2. Вторичные процессы в плевральной полости:
   - патология сердца (сердечная недостаточность и др.);
   - патология сосудов (ТЭЛА и др.);
   - патология лёгких (пневмония и др.);
   - патология поджелудочной железы (панкреатиты и др.);
   - патология иммунной системы (ревматоидный артрит);
   - внешние воздействия (травмы, лекарственно-индуцированные процессы).

Экссудат — воспалительный выпот, отличающийся более высокими значениями относительной плотности (> 1,018), содержанием белка (30 г/л и выше), высокой активностью ЛДГ (> 1,6 ммоль/л) и снижением концентрации глюкозы (< 3,3 ммоль/л).

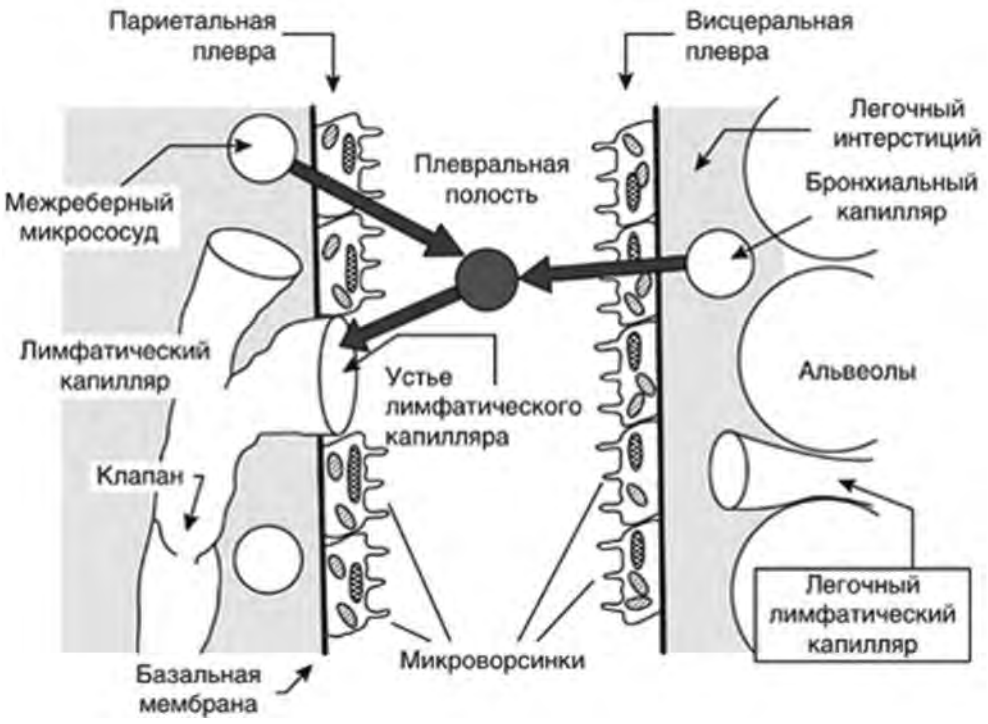



*Рисунок 2.16-1. Современная модель движения жидкости в плевральной полости*

Транссудат — невоспалительный выпот, чаще застойного или диспротеинемического генеза, у больных с сердечной недостаточностью, нефротическим синдромом (гломерулонефрит, амилоидоз, диабетическая нефропатия), циррозом печени и асцитом, синдромом мальабсорбции (экссудативная энтеропатия) гипотиреозом с микседемой, саркоидозом лёгких, лимфомой, для которого характерны низкая относительная плотность (1,002–1,015), небольшое содержание белка (до 25 г/л), низкая активность ЛДГ (< 1,6 ммоль/л), сравнительно высокий уровень глюкозы (> 3,3 г/л). Также транссудат может определяться при обструкции мочевыводящих путей (уриноторакс), перитонеальном диализе.

Экссудат — воспалительный выпот, отличающийся более высокими значениями относительной плотности (> 1,018), содержанием белка (30 г/л и выше), высокой активностью ЛДГ (> 1,6 ммоль/л) и снижением концентрации глюкозы (< 3,3 ммоль/л).

Гемоторакс — скопление крови в полости плевры. Основная причина — травмы. Менее частые причины — спонтанный пневмоторакс, геморрагические диатезы, лучевая терапия.

Асбестоз — пневмокониоз, развивающийся от воздействия асбестовой пыли. Симптомы асбестоза (одышка, боли в грудной клетке, болезненный пароксизмальный кашель — сначала сухой, а затем с небольшим количеством трудноотделяемой мокроты) появляются постепенно, только после образования большого количества участков фиброза и утраты лёгкими эластичности. В мокроте больных иногда обнаруживают «асбестовые тельца». К осложнениям асбестоза относится развитие мезотелиомы и рака лёгкого, которые при таком пневмокониозе встречаются примерно в 100 раз чаще, чем у других людей.

Злокачественная мезотелиома плевры — редкое заболевание. Отношение к раку лёгкого — 1:100, 1:200. Встречается в любом возрасте, но чаще после 40 лет преимущественно у мужчин. Основным этиологическим фактором развития мезотелиомы плевры является контакт с асбестом. Кроме этого в развитии мезотелиомы плевры также имеют значение другие химические канцерогены (силикаты, бериллий, жидкий парафин), ионизирующее излучение. Описаны случаи развития мезотелиомы через 20–30 лет после контакта с асбестом, после лучевой терапии.

Морфология злокачественной мезотелиомы плевры:

- эпителиоидный тип (составляет 50–70 % среди всех мезотелиом плевры и имеет наилучший прогноз);
- саркоматоидный тип (7–20 %, отличается неблагоприятным прогнозом);
- смешанный тип (20–35 %).

Заболевание в начальной стадии проявляется болями в грудной клетке и сухим кашлем. К ранним проявлениям болезни относится и выпотной плеврит, вначале серозный, в последующем геморрагический. Нарастание количества экссудата в плевральной полости приводит к сдавлению лёгкого и к одышке. Довольно постоянный симптом — лихорадка. Нередко у больных выражены явления остеоартропатии. Ведущим клиническим признаком при мезотелиомах являются постоянные и резкие боли в соответствующей половине грудной клетки. В противоположность инфекционным плевритам боли при накапливании выпота не уменьшаются. Во время плевральной пункции определяется отчетливое сопротивление при

прохождении иглы через утолщенную париетальную плевру. Экссудат обычно геморрагический, быстро накапливается после эвакуации. Накопление экссудата, как правило, не сопровождается повышением температуры.

При локализации опухоли на медиастинальной плевре могут развиться синдром верхней полой вены (одутловатое лицо, полнокровие вен верхней части тела), медиастинальный компрессионный синдром. При поражении купола плевры может определяться синдром Горнера.

В противоположность инфекционным плевритам боли при накапливании мезотелиомного выпота не уменьшаются. Течение заболевания обычно быстрое, опухоль рано метастазирует по плевре, в средостение и в отдалённые органы. Прогноз, как правило, неблагоприятный. Хирургическое лечение может дать длительное излечение лишь при ограниченной, солитарной форме опухоли на ранней стадии.

При лечении больных со злокачественной мезотелиомой плевры применяют комбинированную трехкомпонентную терапию: хирургический и лучевой методы, системную химиотерапию. Радикальное хирургическое вмешательство проводится при солитарной форме в ранней стадии, 2-летняя выживаемость после операции составляет 10–35 %. Паллиативная хирургическая помощь представлена циторедуктивными (плеврэктомия/декортикация) и относительно радикальными (экстраплевральная пневмонэктомия) методами. Применяются также тальковый плевродез, шунтирование, лечебные торакоцентезы, введение антибиотиков в плевральную полость (Яблонский П. К., Петров А. С., 2006).

К синдрому Мейгса в настоящее время относят все случаи асцита, плеврального выпота и явлений общего истощения при доброкачественных (фиброма и киста яичника, фибромиома матки) и некоторых злокачественных (без признаков метастазирования) опухолях органов малого таза. Хирургическое удаление опухоли обеспечивает рассасывание плеврального выпота и асцита.

Постинфарктный аутоиммунный синдром Дресслера развивается обычно на 2–8-й неделе после начала инфаркта, однако описаны случаи развития аутоиммунного синдрома и через 1 неделю после возникновения инфаркта миокарда. В типичных случаях постинфарктный аутоиммунный синдром Дресслера проявляется сочетанием симптомов: перикардита, пневмонита, плеврита, лихорадки, эозинофилии, увеличения СОЭ. Нередко в воспалительный процесс вовлекаются суставы, развивается синовиит. Однако одновременное наличие всех вышеуказанных симптомов бывает редко.

Плеврит при постинфарктном синдроме Дресслера имеет затяжное и рецидивирующее течение. В анализе крови выявляются лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ. Характерны отсутствие эффекта от антибактериальной терапии и благоприятное действие ацетилсалициловой кислоты и глюкокортикоидных гормонов.

Следует отметить возможность присоединения вторичной инфекции при асептических плевритах, например при инфаркте лёгкого.

## 2.17. Пневмоторакс

### Определение

**Пневмоторакс (П) — синдром, характеризующийся скоплением воздуха в плевральной полости, чаще всего вследствие возникновения патологического сообщения плевральной полости с воздухоносными путями.**

Наличие газа в плевральной полости является следствием одного из трёх событий:

1. прямое сообщение между альвеолами и плевральной полостью;
2. прямое сообщение между атмосферой и плевральной полостью;
3. присутствие в плевральной полости газообразующих микроорганизмов.

Все пневмотораксы можно разделить на спонтанные — не связанные с какой-либо явной причиной, травматические — связанные с прямой и непрямой травмой грудной клетки, ятрогенные — связанные с врачебными вмешательствами, а также нетравматические, вызванные другими причинами.

В свою очередь спонтанные пневмотораксы делятся на первичные — возникшие у человека без фоновой лёгочной патологии, и вторичные — возникшие на фоне заболеваний лёгких. Несмотря на то, что современное определение требует отсутствия заболевания лёгких при первичном спонтанном пневмотораксе (ПСП), при помощи современных методов исследования (компьютерная томография и торакоскопия) эмфиземоподобные изменения (буллы и субплевральные пузырьки — blebs), преимущественно в апикальных отделах лёгких, обнаруживают у большинства больных. Риск развития ПСП выше у курящих, чем у некурящих.

### Распространённость

Заболеваемость ПСП чаще встречается у высоких худых мальчиков и мужчин до 30 лет, редко — у людей старше 40 лет. Заболеваемость при вторичном спонтанном пневмотораксе (ВСП) наиболее часто встречается у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), на фоне пневмоцистной пневмонии, является частым и потенциально жизнеугрожающим осложнением муковисцидоза, наблюдается также при некоторых редких заболеваниях лёгких — гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз. Частота пневмотораксов при туберкулёзе в настоящее время невелика.

## Диагностика

Диагностика СП основывается на клинических проявлениях заболевания, данных объективного и рентгенологического обследования.

Опрос больного должен включать вопросы о стаже курения, об эпизодах перенесённых пневмотораксов и наличии заболеваний лёгких (ХОБЛ, астма и др.), ВИЧ, болезни Марфана, синдроме Элерса — Данло и т.д.

Для пневмоторакса характерно острое начало заболевания. В клинической картине основное место занимает боль в грудной клетке на стороне пневмоторакса, часто описывается больным как «острая, пронзающая, кинжальная», усиливается во время вдоха, часто иррадиирует в плечо поражённой стороны.

Выраженность одышки связана с размером пневмоторакса, при вторичном пневмотораксе, как правило, наблюдается более тяжёлая одышка, что связано со снижением резерва дыхания у таких больных.

В некоторых случаях симптомы заболевания ослабевают через 24 ч от начала заболевания даже при отсутствии терапии и сохранении прежнего объёма пневмоторакса.

Реже при пневмотораксе могут наблюдаться такие симптомы, как сухой кашель, потливость, общая слабость, тревожность. Редкие жалобы обычно появляются при осложнённых формах СП: изменение тембра голоса, затруднение при глотании, увеличение в размерах шеи, грудной клетки возникают при пневмомедиастинуме и подкожной эмфиземе. При гемопневмотораксе на первый план выходят проявления острой кровопотери: слабость, головокружение, ортостатический коллапс.

При вторичном СП, даже если он небольшого объёма, имеется более выраженная клиническая симптоматика, в отличие от первичного СП.

Физикальная картина разнится от симптомов напряжённого пневмоторакса до отсутствия симптомов. При небольшом пневмотораксе (менее 15 % гемоторакса) физикальное обследование может не выявить никаких изменений.

В типичном случае при осмотре и обследовании отмечается некоторое увеличение объёма грудной клетки с несколько большим выбуханием её со стороны пневмоторакса. Определяются тахипноэ, отставание в дыхании половины грудной клетки, иногда расширение межрёберных промежутков.

Пальпаторное исследование позволяет выявить небольшую, не склонную к нарастанию подкожную эмфизему, определить ослабление голосового дрожания на стороне коллабированного лёгкого.

При перкуссии громкий коробочный звук различной тональности, тимпанит — в зависимости от количества воздуха в грудной клетке. Выявляется смещение границ сердца, сердечные тоны чаще всего приглушены.

При аускультации ослабление или отсутствие дыхательных шумов на стороне пневмоторакса при сохранении дыхания на здоровой стороне.

При напряжённом пневмотораксе клинические проявления более выражены. Тахикардия, ощущение перебоев в работе сердца (аритмия), гипотензия, парадоксальный пульс, набухание шейных вен и цианоз являются признаками напряжённого пневмоторакса. Поздние осложнения пневмоторакса (плеврит, эмпиема) приводят к появлению у больного симптомов интоксикации и лихорадки.

Характерной особенностью травматических пневмотораксов является их частое сочетание с гемотораксом.

У пациентов с пневмотораксом при анализе газов артериальной крови наблюдается гипоксемия ($PaO_2 < 80$ мм рт. ст.). Наличие фонового заболевания лёгких и размер пневмоторакса тесно связаны с изменением газового состава артериальной крови. Основной причиной гипоксемии является коллапс и снижение вентиляции поражённого лёгкого при сохраненной лёгочной перфузии (эффект шунта). Гиперкапния развивается редко, только у больных с тяжёлыми фоновыми заболеваниями лёгких (ХОБЛ, муковисцидоз), довольно часто присутствует респираторный алкалоз.

Изменения ЭКГ обычно выявляют только при напряжённом пневмотораксе: отклонение электрической оси сердца вправо или влево в зависимости от локализации пневмоторакса, уменьшение вольтажа, уплощение и инверсия зубцов Т в отведениях $V_1$-$V_3$.

Обязательным является выполнение рентгенограмм в прямой и боковой проекции на вдохе, которых достаточно для постановки диагноза пневмоторакса. В сомнительных случаях необходимо выполнить дополнительный снимок на выдохе в прямой проекции.

Основными рентгенологическими симптомами СП являются:

- отсутствие лёгочного рисунка в периферических отделах соответствующего гемиторакса;
- визуализация очерченного края коллабированного лёгкого (тонкой, менее 1 мм, линии висцеральной плевры, отделённой от грудной клетки).

При выраженном коллапсе лёгкого могут выявляться дополнительные рентгенологические симптомы:

- тень коллабированного лёгкого;
- симптом глубоких борозд (у лежащих больных);
- смещение средостения в противоположную сторону (средостение не является фиксированной структурой, даже небольшой пневмоторакс может вести к смещению сердца, трахеи и других элементов средостения);
- изменение положения диафрагмы.

Около 10–20 % пневмотораксов сопровождаются появлением небольшого плеврального выпота (в пределах синуса), причём при отсутствии расправления пнемоторакса количество жидкости может увеличиваться.

При оценке рентгенограмм необходимо помнить о возможности ограниченного пневмоторакса, который, как правило, имеет верхушечную, парамедиастинальную или наддиафрагмальную локализацию. В этих случаях необходимо выполнить рентгенограммы на вдохе и выдохе, сравнение которых дает полную информацию о наличии ограниченного пневмоторакса. Важной задачей рентгенологического исследования является оценка состояния паренхимы как поражённого, так и противоположного лёгкого. При оценке рентгенограмм пневмоторакс следует дифференцировать с гигантскими буллами, деструктивными процессами в лёгких, дислокацией полых органов из брюшной полости в плевральную. Перед дренированием плевральной полости необходимо выполнить рентгенографию в двух проекциях или полипозиционную рентгеноскопию для определения оптимальной точки дренирования.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) грудной клетки играет основную роль в определении причин пневмоторакса и дифференциальной диагностике СП с другой патологией. СКТ должна быть выполнена после дренирования плевральной полости и максимально возможного расправления лёгкого. При СКТ оценивают следующие признаки: наличие или отсутствие изменений в лёгочной паренхиме, таких как инфильтрация, диссеминированный процесс, интерстициальные изменения; односторонние или двусторонние буллёзные изменения; диффузная эмфизема.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Буллёзная эмфизема лёгких, прогрессирующее течение. Рецидивирующие пневмотораксы. Дыхательная недостаточность 1 ст.*
2. *Системный гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением лёгких, костей скелета (10 ребро справа), гипофиза (микроаденома гипофиза), прогрессирующее течение. ВТС биопсия левого лёгкого (data). ИГХ: CD1a (+), S100 (+), Langerin (+). Дыхательная недостаточность 2 ст. Рецидивирующие пневмотораксы. Несахарный диабет. Хроническое лёгочное сердце, субкомпенсация. Вторичная лёгочная гипертензия 1 ст.*

Размер пневмоторакса является одним из наиболее важных параметров, определяющих выбор лечебной тактики больных.

## Лечение

***Скорая медицинская помощь на догоспитальном этапе***

- Сердечно-лёгочная реанимация проводится при потере сознания, остановке кровообращения и (или) дыхания.
- Коррекция гипоксемии включает кислородотерапию с подачей кислорода через носовые канюли или кислородную маску со скоростью до 5 л/мин.
- Катетеризация периферической вены.
- Введение растворов электролитов: 400 мл 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы.
- Купирование болевого синдрома с помощью парентерально вводимых ненаркотических (метамизол натрия, кеторолак и др.) или наркотических (при сильных болях) анальгетиков (трамадол).
- Торакоцентез при напряженном пневмотораксе — по жизненным показаниям. Для этого иглу самого большого размера (не короче 4,5 см) вводят в плевральную полость во втором межреберье по среднеключичной линии на стороне, где дыхание ослаблено или полностью отсутствует. После того, как через иглу начинает выходить воздух, её фиксируют.
- Ингаляция бронхолитиков при развитии бронхоспазма (ингаляции сальбутамола / фенотерола / ипратропия бромида+фенотерола (беродуал) в виде аэрозоля со спейсером или с помощью небулайзера).
- Поддержание жизненно важных функций в соответствии с общепринятыми реанимационными мерами, контроль показателей гемодинамики и насыщения крови кислородом.

Все больные с пневмотораксом должны быть госпитализированы в отделение торакальной хирургии или отделение реанимации и интенсивной терапии. Транспортировка пациентов проводится в положении сидя или с приподнятым головным концом.

***Показания для перевода пациента в специализированный стационар:***

- невозможность выполнения диагностической торакоскопии;
- рецидивирующий пневмоторакс;
- выявление изменений в лёгочной ткани во время диагностической торакоскопии;
- продолжающийся сброс воздуха или нерасправление лёгкого в течение 3–4 суток;
- наличие поздних осложнений: эмпиема плевры, стойкий коллапс лёгкого.

***Скорая медицинская помощь на стационарном этапе***

После обследования, позволяющего оценить степень коллапса лёгкого, смещения средостения, наличия спаек/жидкости, а также с учётом анамнеза заболевания и сопутствующей патологии определяется дальнейшая тактика лечения, которая включает:

- динамическое наблюдение и кислородотерапию;
- пункцию плевральной полости;
- дренирование плевральной полости;
- химический плевродез;
- хирургическое лечение.

***Динамическое наблюдение*** без проведения эвакуации воздуха может быть достаточным при отсутствии клинических проявлений у больных с малым первичным спонтанным пневмотораксом или простом ятрогенным пневмотораксом небольшого объёма (менее 15 %). С учётом того, что скорость рассасывания воздуха составляет 1,25 % обьема гемоторакса в течение 24 часов, до полного разрешения пневмоторакса объёмом 15 % потребуется около 8–12 суток. Таким пациентам показан рентгенологический контроль для оценки скорости рассасывания пневмоторакса. Если рассасывание пневмоторакса не произошло в течение 1–2 недель, необходимо вмешательство для полного расправления лёгкого.

***Пункция плевральной полости*** (простая аспирация) показана молодым пациентам (до 50 лет) при первом эпизоде спонтанного пневмоторакса объёмом 15–30 % без выраженного диспноэ, если нет подозрения на продолжающееся поступление воздуха в плевральную полость. Эффективность данного метода составляет 60 %. Манипуляция выполняется так же, как для декомпрессии напряжённого пневмоторакса. Для этого используют иглу и по ней катетер 16 калибра. Пункция проводится под местной анестезией над верхним краем III ребра во втором межреберье по среднеключичной линии, но точка пункции может быть определена с помощью рентгеновского исследования, оценивающего локализацию спаек и максимальное скопление воздуха. Аспирация воздуха проводится с помощью шприца. После того, как воздух перестанет поступать в шприц, катетер удаляется и выполняется первая контрольная рентгенограмма.

***Показания к дренированию плевральной полости:*** объём пневмоторакса более 30 %, рецидив пневмоторакса, неэффективность плевральной пункции, пациенты с диспноэ, пациенты старше 50 лет. Чрескожное дренирование плевральной полости приводит к расправлению лёгкого в 84–97 % случаев. Для правильной постановки дренажа необходимо обязательное полипозиционное рентгеновское исследование до дренирования и контроль положения дренажа с его коррекцией при необходимости после дренирования. Точка дренирования определяется при рентгеноскопии (при отсутствии спаек — во втором межреберье по среднеключичной линии). Дренаж подключается к активной аспирации с давлением 20–40 см вод. ст.).

При невозможности активной аспирации или длительности пневмоторакса более 2 суток, когда есть угроза реперфузионного отёка лёгких при быстром расправлении, показано ***дренирование плевральной полости по Бюлау.*** Клинически реэкспансированный отёк лёгких проявляется кашлем и усилением одышки или появлением чувства «заложенности» в грудной клетке. Летальность при реэкспансированном отёке лёгких может достигать 14 % и более. Удаляется дренаж при полном расправлении лёгкого по данным рентгенологического исследования, отсутствии поступления воздуха по дренажу в течение 24 ч, небольшом отделяемом по дренажу (менее 50 мл/сут).

***Химический плевродез*** представляет собой процедуру, при которой в плевральную полость вводятся вещества, вызывающие асептическое воспаление и адгезию висцерального и париетального листков плевры, что сопровождается облитерацией плевральной полости. Показаниями для проведения химического плевродеза являются: вторичный спонтанный пневмоторакс, рецидивирующий первичный спонтанный пневмоторакс. Данный метод позволяет снизить риск возникновения рецидивов. Процедура выполняется путём введения в плевральную полость через дренаж доксициклина (500 мг) или взвеси талька (5–10 г) после предварительной внутриплевральной анестезии через дренажную трубку (25 мл 1 % раствора лидокаина). Однако надо учитывать, что с введением талька в плевральную полость может быть ассоциирован острый респираторный дистресс-синдром ОРДС. Возможные причины: высокая доза талька (более 5 г), размеры частиц (более мелкие частицы подвергаются системной абсорбции с последующим развитием системной воспалительной реакции).

***Хирургическое лечение*** включает резекцию булл и субплевральных пузырей, ушивание дефектов лёгочной ткани, плевродез.

Показания к проведению хирургического вмешательства:

- отсутствие эффекта от менее инвазивного лечения;
- двусторонний спонтанный пневмоторакс;
- контрлатеральный пневмоторакс;
- спонтанный гемопневмоторакс;
- пневмоторакс у людей, профессия которых связана с дайвингом, полётами;
- пневмоторакс в сочетании с другими показаниями для операции.

Виды оперативного лечения:

- видеоассистированная торакоскопическая операция (ВАТО);
- открытая торакотомия.

ВАТО с ушиванием булл и субплевральных пузырей и проведением механического плевродеза сопровождается малым процентом рецидивов (около 5 %), в связи с чем этот метод предпочтительнее другого вида плевродеза.

Противопоказаниями к проведению ВАТО являются:

- пневмоторакс вследствие перфорации пищевода;
- разрыв крупных воздухоносных путей;
- пневмоторакс в сочетании с выраженным продолжающимся кровотечением;
- сочетанная травма других органов грудной клетки.

В этих случаях проводится открытая торакотомия.

***Экстренное оперативное лечение*** проводится при осложнённом спонтанном пневмотораксе с признаками продолжающегося внутриплеврального кровотечения, напряжённом пневмотораксе на фоне дренирования плевральной полости. После ликвидации осложнений обязательно проведение плевродеза.

После оперативного лечения пациент должен избегать физических нагрузок и полётов в течение 2–4 недель. Риск рецидива пневмоторакса уменьшается после прекращения курения.

***Наиболее часто встречающиеся ошибки***

- Отказ от немедленного торакоцентеза при подозрении на напряжённый пневмоторакс.
- Применение никетамида (кордиамина). Препарат не оказывает непосредственного влияния на сердечно-сосудистую систему, но возбуждает сосудо-двигательный центр продолговатого мозга и хеморецепторы каротидного синуса, что может провоцировать увеличение частоты и глубины дыхательных движений с усугублением болевого синдрома.
- Использование прокаина + сульфокамфорной кислоты (сульфокамфокаина). Препарат противопоказан в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и аллергических реакций.

## 2.18. Интерстициальные заболевания лёгких

Заболевания, доминирующими признаками которых являются поражение интерстициальной ткани лёгких и рентгенологический синдром лёгочной диссеминации, представляют собой одну из наиболее сложных дифференциально-диагностических проблем в пульмонологии.

### 2.18.1. Интерстициальные заболевания лёгких, классификация, принципы диагностики

#### Определение

**Термин «интерстициальные заболевания лёгких» (ИЗЛ) прочно укрепился за последние десятилетия, придя на смену термину «диссеминированные процессы в лёгких» (ДПЛ). ИЗЛ — гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующаяся распространённым, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов лёгких (альвеол, респираторных бронхиол). Термин ИЗЛ в отличие от ДПЛ не совсем точен, так как при некоторых заболеваниях этой группы (лёгочный альвеолярный протеиноз, малоинвазивная аденокарцинома и другие) интерстициальная ткань почти не вовлекается в патологический процесс. В связи с этим данную группу заболеваний правильнее было бы называть диффузные паренхиматозные заболевания лёгких (ДПЗЛ).**

В настоящее время известно более 300 ДПЗЛ, распространённость которых варьирует от нескольких случаев на 1 млн. до 60 на 100 тыс. населения. Распространённость ИЗЛ во всем мире в среднем составляет 74–76 на 100 тыс. населения, в 13–40 % случаев заболевания проявляются прогрессирующим пневмофиброзом.

#### Этиология

Этиология большинства ДПЗЛ остается не до конца выясненной, существуют предположения о роли генетической предрасположенности и факторов внешнего воздействия в развитии большинства заболеваний. К ДПЗЛ известной этиологии относятся экзогенные аллергические и токсические альвеолиты, в том числе медикаментозные, пневмокониозы и ИЗЛ инфекционной природы (вирусной и др.).

Патогенез многих ДПЗЛ не изучен, известные патогенетические механизмы будут представлены в соответствующих главах учебника.

Морфологические изменения в лёгочной ткани имеют свои специфические особенности при различных ДПЗЛ, в настоящее время к гистологической верификации для уточнения диагноза прибегают в 48,5 % случаев.

#### Классификация

При изучении любой сложной проблемы, каковой, несомненно, являются ДПЗЛ, возникает необходимость в разработке классификации. Классификация может быть разработана только на основе объективной оценки научных фактов, их анализа и синтеза. По мере накопления знаний претерпевает изменения и сама классификация. Нелишне напомнить, что любая классификация только тогда классификация, если в её основу положен определённый критерий. Непреодолимое желание классифицировать заболевания по этиологическому признаку несмотря на то, что в большинстве случаев ДПЗЛ этиология неизвестна, привело к тому, что разные заболевания, отличающиеся по патогенезу, клиническому течению, морфологическим признакам, принципам лечения, например лёгочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) и лимфангиолейомиоматоз лёгких (ЛАМ), отнесены в одну группу.

Таким примером является классификация ИЗЛ, предлагаемая в совместных соглашениях (гайдлайнах) Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) (2002, 2013, 2018).

Так как этиология большинства ДПЗЛ неизвестна, а для уточнения диагноза нередко возникает необходимость в гистологической верификации, заболевания, входящие в эту группу целесообразно классифицировать по морфологическому

критерию. Исходя из морфологических особенностей ДПЗЛ можно разделить на три группы: ИЗЛ, болезни накопления и диссеминации опухолевой природы (ДПЗЛ, 2021).

### Диффузные паренхиматозные заболевания лёгких

1. Интерстициальные заболевания лёгких.
   1.1. Фиброзирующие процессы в лёгких.
      1.1.1. Идиопатическая фиброзирующая болезнь лёгких (ИФБЛ) — идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ) и другие идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП).
      1.1.2. Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), или гиперчувствительный пневмонит.
      1.1.3. Экзогенные токсические альвеолиты (ЭТА).
      1.1.4. Синдром фиброзирующего пневмонита при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (СИРЗ).
   1.2. Гранулематозы.
      1.2.1.Саркоидоз органов дыхания (СОД).
      1.2.2.Диссеминированный туберкулёз лёгких.
      1.2.3.Гистиоцитоз лёгких лангергансоклеточный.
      1.2.4.Пневмомикозы.
      1.2.5.Пневмокониозы.
   1.3. Лёгочные васкулиты.
      1.3.1.Узелковый полиартериит с синдромом поражения лёгких.
      1.3.2.Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (гранулематоз Вегенера).
      1.3.3.Эозинофильный ГПА (синдром Черджа — Стросса).
      1.3.4.Микроскопический полиангиит.
      1.3.5.Идиопатический гемосидероз лёгких.
      1.3.6.Синдром Гудпасчера.
2. Болезни накопления.
   2.1. Лёгочный альвеолярный протеиноз (ЛАП).
   2.2. Микролитиаз лёгких.
   2.3. Амилоидоз бронхолёгочный.
   2.4. Остеопластическая пневмопатия.
3. Лёгочные диссеминации опухолевой природы.
   3.1. Лимфангиолейомиоматоз лёгких.
   3.2. Лимфогенный карциноматоз.
   3.3. Вторичное очаговое опухолевое поражение лёгких.
   3.4. Малоинвазивная аденокарцинома лёгких (бронхиоло-альвеолярный рак).
   3.5. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома лёгких.
   3.6. Эндометриоз лёгких.
   3.7. Другие.

Предлагаемая классификация проста для понимания, смеем надеяться — логична и открыта для совершенствования. Подтверждением этого является появление новых нозологических форм ДПЗЛ, таких, например, как поражение лёгких при COVID-19, постковидные лёгочные синдромы и болезнь вейперов (повреждение лёгких, ассоциированное с курением электронных сигарет и вейпов).

### Клиническая картина

Появление первых признаков болезни заставляет пациента обращаться к участковому врачу или врачу общей практики. Поэтому именно от врачей первичного звена в большинстве случаев зависит, насколько долгим окажется диагностический процесс, а нередко и жизнь пациента. Основная задача, стоящая перед врачом в этой ситуации, — своевременно заподозрить наличие ДПЗЛ, подтвердить это предположение результатами обследования и направить больного для уточнения диагноза в специализированное пульмонологическое учреждение.

Предположение о ДПЗЛ на любом этапе обследования должно обосновываться наличием следующих признаков:

- прогрессирующей одышки преимущественно инспираторного или смешанного характера;
- длительного малопродуктивного кашля;
- распространённых двусторонних интерстициальных и (или) очаговых изменений в лёгких на рентгенограммах и (или) компьютерных томограммах;
- рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания (ФВД).

Предположение о ДПЗЛ должно возникнуть при наличии даже одного из перечисленных признаков. Так, например, при хронических формах саркоидоза, пневмокониозах, диссеминированном туберкулёзе лёгких, гистиоцитозах лёгких, узловой форме лимфангиолейомиоматоза, болезнях накопления на ранних стадиях патологического процесса, а также

в некоторых случаях гематогенного метастатического поражения лёгких клиническая симптоматика может отсутствовать, и заболевание в этих ситуациях проявляется только рентгенологическим синдромом лёгочной диссеминации.

Наибольшие диагностические трудности возникают при наличии только одного признака ДПЗЛ — одышки. Такие больные нуждаются во внимательном врачебном осмотре и дополнительном обследовании.

Методы диагностики ДПЗЛ условно можно разделить на обязательные и дополнительные (специальные).

К обязательным методам относятся клинические, лабораторные, лучевые, инструментальные (исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография, ЭхоКГ, бронхофиброскопия). Они могут быть выполнены амбулаторно в условиях поликлиники или диагностического центра.

***Клинические методы:***

- жалобы больного, время их появления, характеристика и динамика;
- факторы, предшествующие началу заболевания;
- тщательный врачебный осмотр и адекватная оценка полученных данных.

При сборе анамнеза следует особое внимание обращать на факторы, предшествующие началу болезни, и её первые проявления. Контакт с аллергическими или токсическими агентами на работе или в быту, в том числе курение электронных сигарет и их аналогов, приём лекарственных препаратов, обладающих аллергическими и (или) токсическими свойствами, может стать причиной развития экзогенного альвеолита (аллергической, токсической, токсико-аллергической природы).

Спонтанный пневмоторакс в анамнезе может быть одним из первых проявлений некоторых нозологических форм этой группы ДПЗЛ (гистиоцитозы лёгких, лимфангиолейомиоматоз лёгких).

Для диагностики ДПЗЛ иногда решающее значение имеют клинические проявления со стороны других органов и систем, вовлечённых в патологический процесс. Например, узловатая эритема, артралгии, синдром интоксикации и лимфаденопатия средостения являются достаточно характерным симптомокомплексом острой формы саркоидоза (синдром Лефгрена). У большинства пациентов с СИРЗ заболевание дебютирует с внелёгочных симптомов. Специфические изменения кожи также могут развиваться при саркоидозе, гистиоцитозах лёгких и других ДПЗЛ.

Некоторые орфанные заболевания проявляются определёнными симптомокомплексами. Например, если у молодой женщины выявляется одышка, кровохарканье, хилоторакс, пневмоторакс, фибромиома матки и ангиомиолипома почек и (или) лейомиомы других локализаций, обструктивные нарушения ФВД в сочетании со снижением диффузионной способности лёгких, а на КТ ОГК «кистозное лёгкое», можно установить диагноз лимфангиолейомиоматоз лёгких (диффузная форма) даже без гистологической верификации. При гистиоцитозе лёгких характерный симптомокомплекс включает в себя: молодой возраст, чаще мужской пол, рецидивирующий пневмоторакс, одышку, кашель, изменения на коже, несахарный диабет, поражение костей, множественные очаги на КТ ОГК, после рассасывания которых формируется «кистозное лёгкое» в сочетании с обструктивными и диффузионными нарушениями ФВД.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Лабораторные методы исследования*** при большинстве ДПЗЛ играют лишь вспомогательную роль, но позволяют уточнить степень активности патологического процесса, а в ряде случаев исключить другие заболевания. Лабораторные методы исследования особое значение имеют при туберкулёзе лёгких (Диаскинтест, BACTEC, ПЦР, T-SPOT и другие), СИРЗ (АНФ, АНЦА, АЦЦП, ревматоидный фактор, иммуноблотинг). При цитологическом исследовании мокроты и жидкости БАЛ могут быть выявлены специфические изменения: при туберкулёзе (микобактерии туберкулёза), злокачественных новообразованиях (опухолевые клетки) и гемосидерофаги при идиопатическом гемосидерозе лёгких. Лабораторные исследования ЖБАЛ при лёгочном альвеолярном протеинозе позволяют выявить резкое увеличение содержания белка, а также положительную ШИК-реакцию. Повышенный уровень ангиотензинпревращающего фермента в крови определяется в 60–80 % случаев саркоидоза, чаще при внелёгочных проявлениях, что косвенно отражает активность заболевания, однако информативность этого теста недостаточна. Чувствительность и специфичность высокого уровня АПФ для диагностики саркоидоза составляют 41,4 % и 89,9 % соответственно.

***Компьютерная томография*** несомненно относится к золотому стандарту диагностики в пульмонологии. Так как рентгенография не всегда позволяет установить факт наличия ДПЗЛ, его распространённость, выраженность и преимущественную локализацию, ВРКТ органов грудной клетки стала обязательным диагностическим методом. Преимуществом этого метода исследования является возможность получить картину макроскопической структуры лёгких. КТ выявляет изменения в ткани лёгких и лимфаденопатию средостения на стадии, когда они ещё не видны на обычных рентгенограммах. Для уточнения состояния сосудистого русла лёгких применяют КТ с контрастированием или ангиопульмонографию. В трудных диагностических случаях в последнее время все чаще применяют гибридные лучевые методы — совмещенную позитронно-эмиссионную и компьютерную томографию.

***Перфузионная сцинтиграфия*** лёгких, костей позволяет уточнить состояние сосудистой микроциркуляции. Выявление участков повышенного накопления радиофармпрепарата в костях у пациентов с гистиоцитозом лёгких может свидетельствовать о специфическом поражении костей.

***Комплексное исследование ФВД*** включает: спирографию, механику дыхания, плетизмографию, диффузионную способность лёгких и газовый состав крови. Определение вентиляционных нарушений играет важную роль как в диагностике, так и в адекватной оценке течения болезни и эффективности лечения. Следует отметить, что выполнение только спирографии

недостаточно, так как эти показатели долгое время могут оставаться в пределах нормы, так например, при фиброзирующих болезнях лёгких у некоторых пациентов при нормальной ЖЕЛ (более 100 % от должной величины) выявляется крайне резкое снижение диффузионной способности лёгких (менее 30 %).

***Эходопплеркардиография*** позволяет определить состояние миокарда, клапанного аппарата и гемодинамики малого круга кровообращения, что крайне важно как для диагностики ДПЗЛ, так и для оценки течения болезни и эффективности лечения.

***Бронхофиброскопия***. Изменения слизистой оболочки бронхиального дерева при ДПЗЛ, как правило, неспецифичны и выявляются при бронхофиброскопии не более чем у 10–15 % больных. Нередко при саркоидозе определяют изменения в виде гиперваскуляризации слизистой оболочки бронхов, мелкобугорковых образований, стенозов бронхов за счёт увеличенных лимфатических узлов. При обнаружении перечисленных признаков поражения бронхов показано выполнение биопсии слизистой оболочки. В то же время при саркоидозе диагностическая ценность бронхоскопии с биопсией слизистой оболочки бронхов может достигать 40–60 %, так как вовлечение бронхов в патологический процесс наблюдается чаще, чем это возможно установить визуально.

### Диагноз

Правильный диагноз может быть установлен только на основании анализа результатов комплексного обследования пациента. Если диагноз не ясен, следует своевременно прибегать к гистологической верификации диагноза. В клинической практике в настоящее время используются различные виды биопсии лёгочной ткани: чрезбронхиальная, трансторакальная, криобиопсия, видеоторакоскопическая, открытая биопсия. В последние годы все большее распространение находит методика чрестрахеальной или чреспищеводной аспирационной биопсии медиастинальных лимфатических узлов. Необходимость выполнения биопсии и её вид определяет мультидисциплинарная комиссия, включающая клиницистов, рентгенологов и торакальных хирургов.

Обычное патогистологическое исследование должно дополняться гистохимическим, иммуногистохимическим, электронно-микроскопическим и молекулярно-генетическим исследованиями по показаниям.

Важно отметить, что гистологическая верификация диагноза на поздней стадии заболевания, когда изменения лёгочной ткани становятся неспецифическими и необратимыми, не только бесполезна и неинформативна, но и опасна своими осложнениями (пневмоторакс, кровотечение и др.).

В каждом конкретном случае совсем не обязательно выполнять все перечисленные выше диагностические методы. Клиницист должен определить оптимальный круг обследования больного, достаточный для установления правильного диагноза. Применение излишне большого числа методов обследования замедляет процесс диагностики, увеличивает вероятность осложнений при их проведении и не исключает диагностических ошибок.

К сожалению, процент диагностических ошибок остается очень высоким, по нашим данным за последние 40 лет он снизился с 80 % лишь до 60 %. В связи с недостаточной осведомленностью врачей об этом виде патологии, а иногда просто из-за халатности долгое время необоснованно устанавливаются ошибочные диагнозы: двусторонняя пневмония (24 %), ХОБЛ (37 %), хронический бронхит, бронхиальная астма, диссеминированный туберкулёз лёгких и другие.

Наиболее частые врачебные ошибки на этапе диагностики и лечения ДПЗЛ:

- длительное лечение антибиотиками и противотуберкулёзными препаратами больных без уточнения диагноза;
- недостаточное использование современных информативных диагностических методов;
- ошибочная интерпретация результатов обследования пациента, в том числе КТ ОГК и биопсийного материала.

Таким образом, перечень диагностических методов в каждом конкретном случае должен быть индивидуальным. Рациональность врачебных действий должна обосновываться возможностью на ранних стадиях болезни установить правильный диагноз и тем самым зачастую спасти жизнь больного. Поэтому применение так называемой разумной выжидательной тактики, проведение тест-терапии в трудных диагностических ситуациях представляются не только мало убедительными, но и неприемлемыми.

Принципы дифференциальной диагностики, особенности течения, принципы лечения и профилактики ДПЗЛ будут изложены в соответствующих главах учебника.

## 2.18.2. Идиопатический лёгочный фиброз

### Определение

**Идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ) — особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии. Возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только лёгкие и связана с гистологическим и (или) компьютерно-томографическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (Федеральные клинические рекомендации, 2021).**

О заболевании, которое скрывается под неудачным термином «ИЛФ» известно более ста лет. В 1868 году Flint впервые описал так называемый хронический пневмонит — заболевание с прогрессирующей ДН. L. Hamman и A. Rich (1933, 1935 и 1944) описали «острый диффузный интерстициальный фиброз лёгких» у четырёх пациентов с прогрессирующей ДН. Термин «фиброзирующий альвеолит» впервые был предложен в 1964 году J. Scadding. До 2002 года существовал термин «идиопатический

фиброзирующий альвеолит», который отражал этиологию, основной патологический процесс и исход. В дальнейшем эксперты ERS и ATS заменили термин ИФА и ИЛФ. Консенсусом ERS/ATS (2013) предложена классификация, включающая девять так называемых идиопатических интерстициальных пневмоний, одной из которых является ИЛФ с КТ-паттерном ОИП. В связи с тем, что нет доказательств нозологической самостоятельности НСИП, ЛИП, ОСИП и других ИИП, профессором М. М. Ильковичем была разработана и предложена так называемая объединительная концепция, согласно которой ИЛФ и другие ИИП следует рассматривать как единую нозологическую форму — ИФБЛ, клинические проявления которой и течение (острое, подострое или хроническое) зависят от выраженности экссудации и пролиферации в лёгочной ткани. Такой подход принципиально важен и перспективен в плане разработки лечебной тактики и улучшения прогноза у этой категории больных.

## Распространённость

ИЛФ варьируется от 14 до 43 на 100 тыс. населения. Согласно предварительным данным, полученным по результатам регистра ИЛФ в Российской Федерации, распространённость ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8–12 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость ИЛФ — 4–7 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание чаще дебютирует в среднем и пожилом возрасте, мужчины болеют чаще женщин.

## Этиология

До настоящего времени этиология ИЛФ остается неизвестной. Предположение о вирусной природе заболевания пока не нашло достаточно убедительных подтверждений. Наиболее часто у больных ИЛФ отмечается персистенция вирусов Эпштейна — Барр, гриппа, герпеса, гепатита С, цитомегаловируса. Наличие у больных ИЛФ гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не исключает её роли в развитии патологического процесса, однако возможна и обратная связь, т.е. формирование гастроэзофагеального рефлюкса на фоне прогрессирующего пневмофиброза. В последние годы высказываются гипотезы о генетической предрасположенности к этому заболеванию. В настоящее время основными генами — кандидатами, способствующими развитию и прогрессированию ИЛФ, считают гены компонентов теломеразы TERC (3q26) и TERT (5p15), ген, кодирующий муцин MUC5B (11p15), а также гены, кодирующие структуру белков сурфактанта. Ранее популярная гипотеза об аутоиммунной природе ИЛФ не получила достаточных доказательств. По-прежнему актуальна гипотеза о полиэтиологичности ИЛФ, предполагающая, что факторы бактериальной, вирусной, аллергической, токсической или другой природы могут играть роль пускового момента, вызывающего стереотипную реакцию лёгочной ткани.

## Патогенез

В настоящее время можно выделить две основные гипотезы патогенеза ИЛФ. Сторонники одной из них — классической — считают, что патологический процесс при ИЛФ представляет собой своеобразное воспаление и состоит из последовательных стадий: отёка, клеточной инфильтрации (альвеолита) и последующего фиброза. Основоположниками второй теории, более современной, стали M. Selman с соавторами (2001). Согласно этой гипотезе, основой патогенеза является не воспаление, а нарушение процессов регенерации альвеолоцитов после повреждения. Это приводит к патологической реэпителизации, пролиферации фибробластов и синтезу избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса. В результате нормальная лёгочная паренхима постепенно замещается фиброзной тканью.

Таким образом, есть основания полагать, что у генетически предрасположенных субъектов ИЛФ может возникнуть как результат аномального (аберрантного) заживления повреждений, возникающих после воздействия повторяющихся повреждений эпителия (возможно, связанного с действием поллютантов, пыли, дыма, вирусов и пр.).

Макро- и микроскопическая картина лёгких при ИЛФ зависит от формы и стадии болезни. На ранних стадиях патологического процесса лёгкие увеличены в объёме, тестоватой консистенции, на разрезе серого цвета. Наиболее ранними проявлениями ИЛФ являются очаговые повреждения эндотелия сосудов. Повреждение сначала приводит к интерстициальному отёку соединительной ткани и накоплению клеток преимущественно в стенках альвеол. Пневмоциты I типа слущиваются в просветы альвеол, и с целью восстановления альвеолярной выстилки происходит гиперплазия пневмоцитов II типа. В гистологической картине доминирует гиперплазия альвеолярного эпителия и превращение его в кубический с образованием «аденоматозных» структур, а также признаки прогрессирующего склероза межальвеолярных перегородок. В далеко зашедших стадиях болезни лёгкие макроскопически плотны на ощупь, уменьшены в объёме. Морфологическая структура их резко нарушена: межальвеолярные перегородки утолщены и уплотнены за счёт их фиброзирования. Микроскопически, особенно в подплевральных отделах, наблюдаются многочисленные кисты, выстланные бронхиолярным эпителием «сотовое лёгкое». Во многих участках гистоархитектоника лёгочной ткани резко нарушена, встречаются участки с «миоидным» склерозом, ангиоматозом и перестройкой сосудов по замыкательному типу.

## Классификация

Выделяют острую, подострую и хроническую форму ИФБЛ.

## Клиническая картина

Для большинства случаев ИЛФ (83 %) характерно хроническое течение, заболевание начинается с сухого или малопродуктивного кашля и снижения толерантности к физическим нагрузкам. Обязательным клиническим признаком ИЛФ является неуклонно прогрессирующая одышка инспираторного типа, рефрактерная к антибактериальной и бронхоспазмолитической терапии. Часть больных отмечают характерную особенность дыхания — невозможность сделать глубокий вдох. Почти

половина больных (42 %) предъявляют жалобы на сердцебиение, которое усиливается при физической нагрузке и кашле. Кашель, сухой или малопродуктивный, нередко является дебютным клиническим проявлением заболевания, у остальных больных он появляется на более поздних стадиях и постепенно приобретает постоянный характер и провоцируется физической нагрузкой, разговором или попыткой сделать глубокий вдох. Похудание, наблюдаемое в 45 % случаев, и повышение температуры тела (35 %) указывают, как правило, на активность патологического процесса. Общую слабость и быструю утомляемость отмечают практически все больные ИЛФ. Выраженность цианоза зависит от стадии и тяжести заболевания: на ранних этапах хронического течения болезни цианоз наблюдается только при физической нагрузке. Почти у половины больных (45 %) выявляются характерные изменения ногтевых фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» (так называемые пальцы Гиппократа). Перкуссия лёгких выявляет незначительное притупление перкуторного тона над областью поражения (как правило, это нижние лёгочные поля). Характерными аускультативными признаками ИЛФ является ослабленное везикулярное дыхание (укорочение фазы вдоха и выдоха) и крепитация, выслушиваемые, как правило, с обеих сторон, преимущественно по задней и среднеподмышечной линиям, а также между лопатками. Пик слышимости крепитации — конец вдоха. Следует отметить, что крепитация выслушивается у большинства больных (85 %), иногда может быть первым клиническим симптомом.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностическая ценность общепринятых лабораторных методов исследования незначительна. Лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ свидетельствуют об активности заболевания и выявляются обычно в период обострения. Изменения показателей иммунологического статуса при ИЛФ также неспецифичны, поэтому используются при дифференциальной диагностике с системными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (СИРЗ).

Изменения на рентгенограммах двусторонние, могут быть несимметричными, с наибольшей выраженностью в периферических и нижних лёгочных полях. Сетчатость и тяжистость лёгочного рисунка отчетливо прослеживаются до периферии лёгких, иногда полностью перекрывая сосудистый рисунок, объём нижних долей уменьшается. Купол диафрагмы располагается выше обычного. Расширение лёгочных артерий в корнях может быть обусловлено повышением давления в лёгочной артерии. По мере прогрессирования пневмофиброза перестройка лёгочного рисунка становится все более выраженной с формированием ячеистой деформации лёгочного рисунка и картины «сотового лёгкого». Высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) позволяет намного раньше выявить основные признаки ИЛФ: диффузные, нежные ретикулярные изменения, обусловленные утолщением внутридолькового и междолькового интерстиция. Максимально выраженные изменения локализуются в подплевральных и наддиафрагмальных отделах, отмечается их нарастание по направлению от верхушек к диафрагме. На более поздних стадиях патологического процесса именно в субплеврально расположенных участках выявляются признаки «сотового лёгкого» в сочетании с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами (рис. 2.18.2–1). Такие изменения соответствуют КТ-паттерну ОИП.

ФВД у больных ИЛФ нарушена уже на ранних стадиях заболевания, и по мере его прогрессирования формируется классический рестриктивный синдром, который проявляется диффузионными нарушениями, увеличением ригидности лёгочной ткани (повышение индекса ретракции), гипоксемией и уменьшением статических объёмов: остаточный объём лёгких (ООЛ), ЖЕЛ, общая емкость лёгких (ОЕЛ). Важно отметить, что наиболее информативным показателем является диффузионная способность лёгких (ДСЛ). Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови ($PAO_2$) у больных ИЛФ снижается статистически значимо, составив в среднем 64,1 ± 0,9 мм рт. ст.

Результаты исследования гемодинамики малого круга кровообращения методом ***эхокардиографии (ЭхоКГ)*** свидетельствуют о том, что у большинства больных имеются изменения правых отделов сердца (гипертрофия или дилатация правого желудочка) и повышение систолического давления в лёгочной артерии.

При необходимости выполняется ***биопсия лёгкого*** (видеоторакоскопическая, открытая или криобипсия) с последующим морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями.

В международных консенсусах (2000, 2013, 2015) сформулированы основные ***диагностические критерии***. К «большим» диагностическим критериям относятся:

- исключение ИЗЛ известной этиологии (токсической, профессиональной) и синдрома при ДБСТ;
- рестриктивные и диффузионные нарушения ФВД;
- КТ-паттерн ОИП;
- чрезбронхиальная биопсия (ЧББ) и (или) бронхиолоальвеолярный лаваж (БАЛ) не вызывают подозрений в отношении других заболеваний.

К «малым» диагностическим критериям относятся:

- возраст старше 50 лет;
- инспираторная одышка;
- длительность заболевания более 3 месяцев;
- двусторонняя крепитация.

Наличие четырёх «больших» диагностических признаков и трёх из четырёх «малых» позволяет установить диагноз ИЛФ без гистологической верификации. Важное значение в диагностике ИЛФ придается адекватной оценке анамнестических данных, жалоб больного и результатов врачебного осмотра. Необходимо подробно и в хронологическом порядке собрать сведения о профессии, географических факторах, особенностях окружающей среды, бытовых условиях.

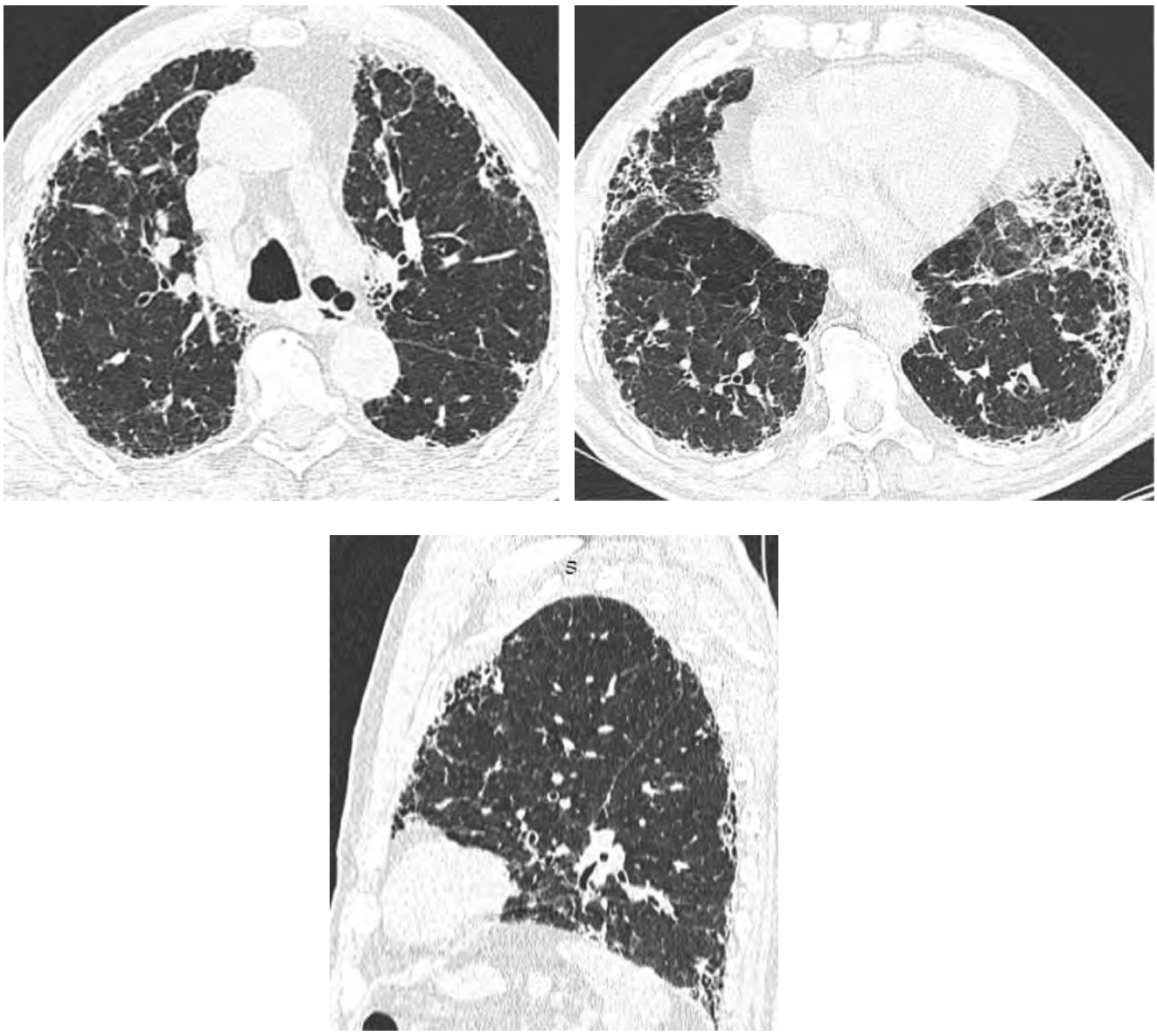


*Рисунок 2.18.2-1. ВРКТ пациента Б., 1949 г.р. с ИЛФ; КТ паттерн типичной ОИП.*
*а, б – формирование тракционных бронхиолоэктазов (признаки уменьшения объема, фиброзных изменений в лёгочной ткани). Картина «сотового легкого» с множественными мелкими и крупными «сотами», увеличение объема эпиплевральной жировой клетчатки (паттерн ОИП).*
*в – проявления ИЛФ (формирование «сотового лёгкого» в верхнепередних и в нижнезадних отделах — симптом «пропеллера»).*

## Диагноз

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Идиопатический лёгочный фиброз (КТ-паттерн ОИП). ДН II ст. Вторичная лёгочная гипертензия. Хроническое компенсированное лёгочное сердце.*
2. *Идиопатический лёгочный фиброз (КТ-паттерн НСИП). ДН I ст.*
3. *Идиопатический лёгочный фиброз, обострение (КТ-паттерн ОСИП). ДН III ст. Вторичная лёгочная гипертензия III степени. Хроническое декомпенсированное лёгочное сердце. ТЭЛА мелких ветвей неизвестной давности.*

## Дифференциальная диагностика

Диагностические ошибки при ИЛФ составляют более 60 %. Среди ошибочных диагнозов наиболее часто встречается двусторонняя пневмония (26 %), хронический бронхит и ХОБЛ (19,6 %). Известно, что двусторонняя пневмония развива-

ется преимущественно у лиц групп риска (иммуносупрессивные состояния различного генеза, тяжёлая сопутствующая патология, пожилой возраст).

Дифференциальную диагностику ИЛФ следует проводить также с лёгочным синдромом при СИРЗ. Системность поражения соединительной ткани и характерные лабораторные отклонения (АНФ, РФ, АЦЦП, АНЦА и др.) — наиболее важные дифференциально-диагностические критерии СИРЗ.

Некоторые трудности в ряде случаев представляет дифференциальная диагностика между ИЛФ и минимально инвазивной аденокарциномой лёгких. В пользу аденокарциномы свидетельствуют следующие признаки: неукротимый кашель (сухой или с большим количеством слизистой мокроты), характерные изменения на КТ ОГК, наличие опухолевых клеток в мокроте или лаважной жидкости, результаты морфологического исследования биоптата лёгкого. Дифференциальную диагностику ИЛФ следует проводить и с другими ДПЗЛ (ЭАА, ЭТА, ЛАМ, гистиоцитозы, болезни накопления, саркоидоз и т.д.

## Течение

Для ИЛФ в большинстве случаев характерно первично хроническое прогрессирующее течение. Скорость прогрессирования заболевания может быть различна и зависит от активности и особенностей течения патологического процесса. У большинства пациентов (75 %) хроническая форма болезни прогрессирует без эпизодов обострения. В остальных случаях периодически возникают обострения, которые проявляются резким ухудшением состояния за счёт усиления одышки, кашля, цианоза, похудания, отрицательной динамики показателей ФВД, появлением на КТ ОГК «матового стекла» или билатеральных инфильтративных изменений, гипоксемией и повышением давления в лёгочной артерии. Иногда присоединяются лихорадка и лабораторные изменения (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, острофазовые реакции).

Нередким осложнением ИЛФ является тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА). Риск возникновения тромбоэмболии при ИЛФ на 34 % выше, чем у здоровых. ТЭЛА может стать непосредственной причиной летального исхода. Пневмоторакс и пневмомедиастинум являются редким осложнением ИЛФ (не более 1 %) и наблюдаются только на стадии «сотового лёгкого». Ещё реже (0,5 %) у больных выявляются плевральные экссудаты.

## Прогноз. Исходы

Прогноз при ИЛФ зависит от многих факторов. До настоящего времени преобладающим является мнение о фатальности этого заболевания. Летальный исход наступает в среднем через 3–5 лет от появления первых симптомов болезни, а пятилетняя выживаемость больных составляет 30–50 %. Однако, продолжительность жизни у 25 % больных составляет более 10 лет. Причиной смерти больных ИЛФ является, прогрессирующая ДН (75 %), в остальных случаях пациенты умирают от ТЭЛА (11 %), присоединения туберкулёза (5 %), рака лёгкого (5 %), сердечно-сосудистых заболеваний.

## Лечение

Новое представление о патогенезе ИЛФ привело к изменениям терапевтических подходов. Раньше считалось, что основа патогенетического лечения — это противовоспалительные препараты (системные глюкокортикостероиды). В настоящее время с целью затормозить процесс фиброзирования назначают так называемые антифибротические препараты. На ранних стадиях заболевания, при обострении и наличии признаков активности воспалительного процесса представляется целесообразным использовать препараты, обладающие антиэкссудативным эффектом и способностью ингибировать иммунологические реакции. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают СКС. Доза препарата зависит от особенностей течения заболевания. При остром течении или обострении используется пульс-терапия метилпреднизолоном, который вводится внутривенно по 1000 мг в сутки в течение трёх дней, затем переходят на пероральный приём СКС. Начальная доза гормональных препаратов должна быть максимальной (0,8–1,0 мг на 1 кг массы тела в сутки в расчёте на преднизолон) в течение 3–10 дней в зависимости от остроты патологического процесса, которая затем постепенно снижается в течение 6–8 месяцев до поддерживающей. При отсутствии активности патологического процесса и наличии признаков начинающегося пневмофиброза начальная доза СКС — 16 мг метипреда в сутки в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы до поддерживающей. Необходимо учитывать основные правила приёма СКС: препарат следует принимать утром после еды, соблюдать безуглеводную диету, богатую белками, солями калия и кальция. Для профилактики нежелательных явлений пациентам назначают препараты калия, кальция с витамином Д, ингибиторы протонной помпы, ангиопротекторы. Для предупреждения и лечения остеопороза дополнительно используют бисфосфонаты и препараты золедроновой кислоты.

При переходе патологического процесса в стадию интерстициального фиброза показано назначение препаратов, обладающих антифибротическим действием (нинтеданиб, пирфенидон). Антифибротическое действие нинтеданиба реализуется посредством подавления трёх рецепторных тирозинкиназ — рецептора сосудистого фактора эндотелиального роста (VEGF), рецептора PDGF, а также рецептора фактора роста фибробластов. Пирфенидон — это низкопотентный ингибитор киназ широкого спектра, который сочетает противовоспалительное, антифибротическое, антиоксидантное действие. Препарат существенно снижает уровень TGF-β и PDGF — основных индукторов роста фибробластов. В настоящее время продолжается целый ряд клинических исследований по эффективности и безопасности новых антифибротических препаратов. Наибольшего внимания заслуживает памревлумаб. Этот препарат является ингибитором фактора роста соединительной ткани (CTGF), который играет центральную роль в процессе фиброзирования.

Включение конъюгата гиалуронидазы с азоксимера бромидом (бовгиалуронидаза азоксимер — «Лонгидаза») в комплексную терапию ИЛФ может способствовать стабилизации патологического процесса.

Лёгочная гипертензия и признаки формирования лёгочного сердца являются показаниями для назначения лекарственных препаратов, относящихся к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, блокаторам кальциевых каналов, нитратам, мочегонным, по показаниям применяется силденафил.

Следует помнить, что фиброз необратим, поэтому антифибротические препараты могут лишь тормозить процесс фиброзирования, а значит их надо назначать на более ранних стадиях заболевания до формирования «сотового лёгкого».

При ИЛФ применяются немедикаментозные методы лечения по определённым показаниям: дыхательная гимнастика, лечебная физкультура, длительная кислородотерапия и другие методы респираторной терапии, а также экстракорпоральные методы и трансплантация лёгких.

Профилактика ИЛФ не разработана. Представляется целесообразным профилактическое обследование кровных родственников больных ИЛФ с целью раннего выявления интерстициальных изменений в лёгких (КИФВД, ВРКТ).

## 2.18.3. Экзогенный аллергический альвеолит

### Определение

**Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) — это интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ) с вариабельными клиническими проявлениями, обусловленными лимфоцитарным и, часто, гранулематозным воспалением периферических дыхательных путей, альвеол и интерстициальной ткани, которое развивается в результате аллергической реакции, не опосредованной иммуноглобулином-Е, на различные органические или низкомолекулярные аллергены. Синонимы — гиперчувствительный пневмонит, гиперсенситивный пневмонит.**

В последние годы всё чаще стал применяться термин «гиперчувствительный пневмонит» (ГП) — воспалительное и (или) фиброзирующее заболевание лёгочной паренхимы и мелких дыхательных путей, возникающее у предрасположенных лиц в результате иммуноопосредованной реакции на ингаляционные антигены.

На наш взгляд термин «ЭАА» наиболее полно отражает и экзогенную природу этиологического фактора, и патогенез — аллергическая реакция, и область поражения — лёгочная паренхима (система ацинусов). Кроме того, ЭАА может развиваться не только при ингаляционном воздействии, но и при других путях поступления в организм (например, при приёме лекарственных препаратов).

### Распространённость

Первое упоминание о поражении лёгких в результате вдыхания мучной пыли у мукомолов относится к 1555 году и принадлежит O. Magnus. В 1713 году B. Ramazzini высказал предположение о связи диффузного заболевания лёгких с ингаляцией органической пыли. В 1874 году J. Finsen из Исландии описал случай «сенного катара» у фермера. J. F. Campbell в 1932 году и C. F. Reed в 1965 году впервые описали соответственно «лёгкое фермера» и «лёгкое любителей птиц», а в 1967 году J. Pepys предложил термин «экзогенный аллергический альвеолит» (ЭАА) для обозначения заболевания лёгких от воздействия органической пыли, заканчивающегося пневмофиброзом.

В общей популяции ежегодная заболеваемость ЭАА в Великобритании достигает около 0,9 случаев на 100 тыс. населения. В исследовании 431 случая ИЗЛ центральной Дании, ЭАА был третьим по распространенности (7 %), после идиопатического лёгочного фиброза (28 %) и системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (СИРЗ) (14 %). В бразильской базе данных, включающей 3168 случаев ИЗЛ, распространённость ЭАА составляла 15 %, второе место после СИРЗ (17 %). ЭАА, по данным разных авторов, встречается у 0,4–19 % фермеров, у 5–7 % работающих на птицефабриках, у 8 % рабочих деревообрабатывающей промышленности, у 5 % занятых в производстве солода, у 52 % работников офисов (от увлажнителей воздуха), у 27 % рабочих предприятий, изготавливающих, полиуретановые детали. Среди членов клубов любителей голубей и птиц признаки ЭАА выявляются у 8–30 %. Поперечные исследования ЭАА в различных трудовых коллективах выявили развитие ЭАА у 5,2 % работников, контактирующих с табаком, у 23 % лиц, контактирующих с раковинами моллюсков, у 0,9–4,7 % — с изоцианатами, у 15 % — с загрязненными кондиционерами воздуха, у 27 % — с плавательными бассейнами и у 5,6 % — со смазочно-охлаждающими жидкостями. Заболеваемость ЭАА, вызванного металлообрабатывающими жидкостями в Швейцарии, увеличивается на 8 случаев в год: с 346 случаев в 2004 году до 460 случаев в 2013 году.

### Этиология

Этиологические факторы ЭАА можно разделить на следующие группы:

1. бактериальные факторы;
2. грибковые факторы;
3. белковые антигены животного происхождения;
4. антигены растительного происхождения;
5. медикаментозные антигены;
6. вещества неорганической природы (аэрозоли металлов-аллергенов, сплавы тугоплавких металлов, платиновые металлы, соединения марганца, сплавы меди, полимерные материалы, лаки, краски, смазочно-охлаждающие жидкости, и др.).

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что ЭАА могут вызвать не один, а несколько антигенов, содержащихся в пыли окружающего воздуха.

К факторам риска развития ЭАА относятся:

- дисперсность, растворимость и антигенность вдыхаемых частиц;
- генетические факторы (HLA B8, HLA DR7, аллели Gly-637, генотипы PSMB8 KQ, Asp-637/Gly-637 и Pro661/Pro661 на TAP1 гене) [4, 6, 7, 8, 9, 10];
- частые острые респираторные вирусные инфекции;
- отказ от курения (80–95 % больных ЭАА не курят).

## Патогенез

В патогенезе острого ЭАА основную роль играет III тип иммунной реакции гиперчувствительности, а при подострых и хронических ЭАА ведущим является IV тип иммунной реакции гиперчувствительности. Развивается преимущественно лимфоцитарное и гранулематозное воспаление. Нейтрофильное воспаление может играть роль в начале заболевания и во время последующего развития фиброза. Переключение иммунного ответа с Т-хелперных клеток 1-го типа на Т-хелперные клетки 2-го типа, а также усиленный апоптоз альвеолоцитов II типа и аномальная активность фибробластов приводят к развитию пневмофиброза.

## Морфология

Морфологическая картина при ЭАА зависит от течения заболевания. При всех формах ЭАА характерно бронхоцентричное расположение изменений и наличие плохо сформированных гранулём.

При остром течении ЭАА выявляются нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация с васкулитом мелких сосудов. В 25–75 % случаев могут определяться признаки бронхиолита, а в отдельных случаях — облитерирующего бронхиолита. Для острого/подострого ЭАА характерна триада признаков:

1. преимущественно лимфоцитарная интерстициальная инфильтрация;
2. плохо сформированные и свободно расположенные неказеозные эпителиоидноклеточные гранулёмы;
3. клеточный бронхиолит (паттерн облитерирующего бронхиолита с организующейся пневмонией).

При хроническом ЭАА выявляются: фиброзная интерстициальная пневмония, перибронхиальный фиброз, плохо сформированные неказеозные гранулёмы.

## Классификация

По этиологическому фактору: лёгкое фермера, лёгкое птицевода (голубевода), ЭАА сыроваров, ЭАА мукомолов и т.д.

По клиническому течению: острый, подострый и хронический ЭАА.

Согласно руководству ATS/JRS/ALAT (2020), ЭАА классифицируется на фибротический и нефибротический в зависимости от преобладающих патологических изменений на высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) органов грудной клетки (ОГК) и (или) при гистологическом исследовании биоптатов лёгочной ткани. Многие авторы предлагают отдельно выделять острый ЭАА. В настоящее время нет единого мнения о выделении подострого ЭАА, так как он сочетает в себе как черты острого, так и хронического ЭАА, и может соответствовать нефибротическому хроническому ЭАА с эпизодами острых симптомов после повторного воздействия антигена.

## Клиническая картина

При острой форме заболевания через 4–12 часов после контакта с предполагаемым антигеном появляются озноб, повышение температуры тела, одышка, кашель сухой или со скудной слизистой мокротой, общая слабость, боль в груди, мышцах, суставах, головная боль. В ряде случаев могут возникать приступы затруднённого дыхания, явления вазомоторного ринита. В случаях прекращения контакта с антигеном перечисленные симптомы могут исчезать без лечения в течение 12–48 часов. Подострое течение ЭАА наблюдается при воздействии на организм небольших доз антигена в период от недели до нескольких месяцев. Формированию хронической формы ЭАА способствует длительный (более 4 месяцев, нередко многолетний) контакт с небольшими дозами антигена, что проявляется прогрессирующей инспираторной одышкой, цианозом, похуданием. При аускультации выслушивается крепитация, а на поздних стадиях, при наличии выраженного пневмо- и плеврофиброза — «попискивание».

Фенотип прогрессирующего лёгочного фиброза (ПЛФ) определяется в случаях, когда, несмотря на лечение, в течение 1 года наблюдения отмечаются как минимум два из трёх критериев:

1. ухудшение респираторных симптомов;
2. абсолютное снижение ФЖЕЛ более чем на 5 % или абсолютное снижение диффузионной способности лёгких для монооксида углерода (ДСЛсо) с поправкой на гемоглобин >10 %;
3. нарастание пневмофиброза на высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Изменения лабораторных показателей позволяют оценить активность и тяжесть патологического процесса: лейкоцитоз, сдвиг влево лейкоцитарной формулы, высокая СОЭ.

В диагностике ЭАА и уточнении связи заболевания с профессией ведущее значение придается подтверждению наличия сенсибилизации к профессиональным аллергенам — выявление специфических преципитинов (преципи-

тирующих антител), относящихся к классу Ig G. Однако отсутствие преципитирующих антител в сыворотке крови больных не может быть основанием для отрицания диагноза ЭАА. Используются также клеточные тесты in vitro: тест аллергического лейкоцитолиза, тест дегрануляции тучных клеток, тест торможения миграции лейкоцитов или макрофагов, реакция специфического гемолиза, тест специфической агломерации лейкоцитов, тест хемилюминесции нейтрофилов крови.

Комплексное функциональное исследование внешнего дыхания выявляет рестриктивные нарушения со снижением ДСЛсо. Однако у 22 % больных ЭАА ДСЛсо может быть в пределах нормы. Возможно наличие обструктивных или смешанных нарушений внешнего дыхания.

При остром и подостром ЭАА преобладающими ВРКТ признаками являются двусторонние затенения по типу «матового стекла», слабо выраженные мелкие центриацинарные очаги, неравномерность (мозаичность) воздушности лёгочной ткани с признаком трёх плотностей (сочетание участков высокой, нормальной и низкой плотности с чёткими границами), наличием «воздушных ловушек» при проведении ВРКТ на вдохе и выдохе (рис. 2.18.3–1). Характерна «летучесть» инфильтративных затенений: быстрый полный регресс инфильтрации и возникновение новой инфильтрации в другом месте. При остром и подостром ЭАА изменения могут выявляться только при ВРКТ и отсутствовать на рентгенограммах.

В настоящее время выделяют типичную картину ВРКТ картину для нефибротического и фибротического ГП/ЭАА, которая включает как минимум один признак патологии лёгочной паренхимы (клеточный или фиброзный типы) и один признак патологии мелких дыхательных путей (табл. 2.18.3–1 и 2). При отсутствии типичных признаков ЭАА выделяют паттерн возможного ГП/ЭАА, а при фибротическом ЭАА ещё и сомнительный ГП/ЭАА. По мере прогрессирования заболевания ВРКТ-паттерн при нефибротическом ЭАА из возможного паттерна (при остром или обострении подострого ЭАА) переходит в типичный (рис. 2.18.3–2). При фибротическом ЭАА (рис. 2.18.3–3), наоборот, по мере прогрессирования фиброза ВРКТ-паттерн переходит из типичного в возможный или сомнительный (картина обычной интерстициальной пневмонии).

Для выявления сенсибилизации к производственным аллергенам проводят провокационный ингаляционный тест (ПИТ) в производственных условиях (на рабочем месте): до начала работы и, в зависимости от самочувствия, через определённый интервал времени или в конце рабочего дня. Результаты ПИТ в производственных условиях отличаются высокой специфичностью и не сопровождаются серьёзными осложнениями. ПИТ оценивается как положительный, если в течение 8–12 часов (больного следует наблюдать в течение 24 часов в связи с непредсказуемостью реакции) после вдыхания аэрозолей, содержащих предполагаемые антигены, субъективное состояние больного ухудшается (оценивается больным как гриппоподобное), повышаются температура тела, частота дыхания; уменьшается ФЖЕЛ, снижается ДСЛсо.

Для диагностики профессионального ЭАА рекомендуется использовать тест с элиминацией антигена. Тест можно считать положительным, если через 2 недели после прекращения контакта с аллергеном соблюдаются два или более из следующих критериев:

1. увеличение ФЖЕЛ более чем на 3 %;
2. снижение уровня KL-6 в сыворотке крови более чем на 13 %;
3. снижение количества лейкоцитов в периферической крови более чем на 3 %.

В цитологическом составе жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) при остром и подостром ЭАА выявляется лимфоцитоз (> 15–50 %) со снижением отношения CD4+/CD8+ лимфоцитов менее 1.

Для гистологической верификации ЭАА проводят чрезбронхиальную (щипцовую и криобиопсию), видеоторакоскопическую или открытую биопсии лёгких.

## Диагностические критерии

Диагноз ЭАА устанавливается на основании наличия симптомов элиминации и экспозиции, результатов физикального (крепитация на вдохе) обследования, характера изменений на ВРКТ ОГК, показателей функционального тестирования лёгких, результатов ПИТ и теста с элиминацией антигена, клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и характера морфологических изменений в лёгочной ткани.

В связи с тем, что клинико-рентгенологические, функциональные и морфологические проявления заболевания зависят от формы ЭАА, выделяют диагностические критерии для острой/подострой и для хронической форм.

***Критерии установления диагноза острого/подострого ЭАА:***

- воздействие потенциально опасного источника антигена на рабочем месте или в быту;
- повторные эпизоды симптомов, возникающие через 4–8 ч после контакта с антигеном;
- повышенный титр специфических преципитирующих IgG-антител к антигену;
- крепитация на вдохе при аускультации;
- ВРКТ-паттерн, соответствующий острому/подострому ЭАА.

Если не соблюдаются все вышеперечисленные критерии, используется один из следующих критериев:

- лимфоцитоз ЖБАЛ;
- морфологические изменения при патологоанатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала тканей лёгкого соответствует острому/подострому ЭАА;
- положительные ПИТ на рабочем месте, или улучшение после исключения контакта с предполагаемым антигеном.

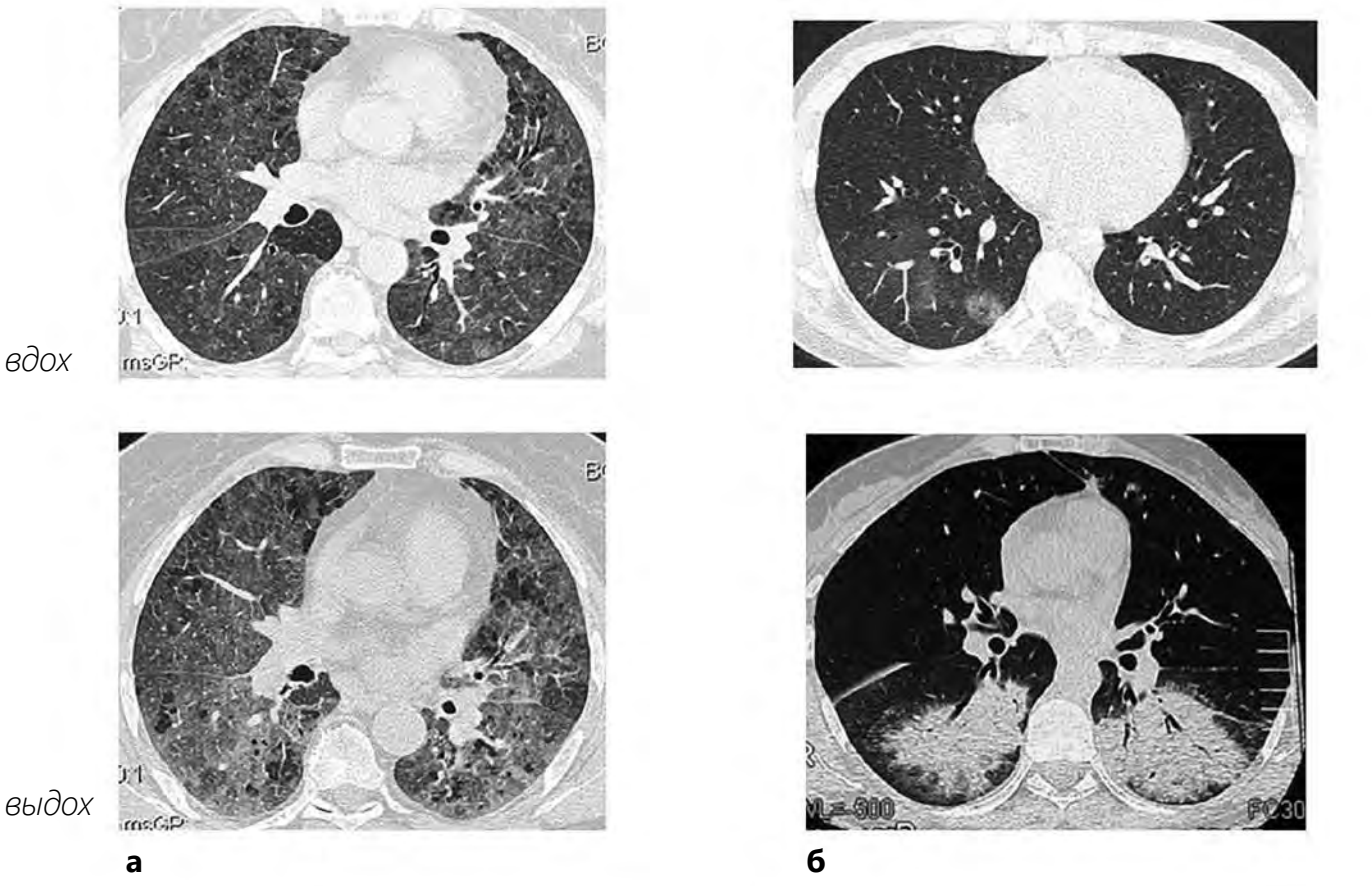



*Рисунок 2.18.3-1. ВРКТ при остром/подостром ЭАА. а) неравномерность воздушности легочной ткани (признак 3-х плотностей), «воздушные ловушки»; б) изменения по типу «матового стекла» и организующейся пневмонии при остром ЭАА*

***Критерии установления диагноза хронического ЭАА:***

- воздействие потенциально опасного источника антигена на рабочем месте или в быту;
- повышенный титр специфических преципитирующих IgG-антител к антигену или лимфоцитоз ЖБАЛ;
- ВРКТ-паттерн, соответствующий хроническому ЭАА.
- снижение ДСЛсо и (или) гипоксемия в состоянии покоя или при физических нагрузках.
- морфологические изменения при патологоанатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала тканей лёгкого соответствуют хроническому ЭАА.
- положительные ПИТ на рабочем месте, или улучшение после исключения контакта с предполагаемым антигеном.

Диагноз хронического ЭАА может быть установлен, если имеются четыре или более из перечисленных критериев.

## Диагноз

*Примеры формулировки диагноза*

1. *ЭАА (лёгкое фермера), острое течение. ДН 2 степени.*
2. *ЭАА (лёгкое птицевода), хроническое течение. ДН 2 степени. Хроническое лёгочное сердце.*
3. *ЭАА подострое течение, обострение. ДН 2 степени.*
4. *ЭАА хроническое течение, фибротический прогрессирующий фенотип. ДН 2–3 степени. Вторичная лёгочная гипертензия 1 степени. Хроническое лёгочное сердце.*

## Дифференциальный диагноз

Рекомендуется дифференцировать ЭАА со следующими заболеваниями:

- пневмонией (двусторонней пневмонией);
- эозинофильными инфильтратами (синдромом Леффлера), при которых отмечается эозинофилия периферической крови;

## Таблица 2.18.3-1

**ВРКТ критерии нефибротического ГП (нфГП) [Raghu G 2020].**

| КТ паттерн | Типичный нфГП | Возможный нфГП |
|---|---|---|
| Описание | • Диффузное распределение<br>• ≥ один признак паренхиматозной инфильтрации<br>• ≥ один признак заболевания мелких дыхательных путей | • КТ картина неспецифична, но описана при ГП |
| КТ признаки | • Матовое стекло<br>• Неравномерность (мозаичность) воздушности легочной ткани<br>• Нечеткие центрилобулярные узелки<br>• Воздушные ловушки | • Однородное, нежное матовое стекло<br>• Неравномерность (мозаичность) воздушности легочной ткани<br>• Консолидации<br>• Кисты |
| Распределение КТ признаков | • Краниокаудальное: диффузное (могу быть интактными базальные отделы)<br>• Аксиальное: диффузное | • Краниокаудальное: диффузное (возможна нижнедолевая локализация)<br>• Аксиальное: диффузное (возможно перибронховаскулярное) |

## Таблица 2.18.3-2

**ВРКТ критерии фибротического ГП (фГП) [Raghu G 2020].**

| КТ паттерн | Типичный фГП | Возможный фГП | Сомнительный (неопределенный) фГП |
|---|---|---|---|
| Описание | • Картина фиброза<br>• ≥ один признак заболевания мелких дыхательных путей. | • Картина ВРКТ отличается от типичного КТ паттерна ГП<br>• Фиброз должен сочетаться с признаками поражения мелких дыхательных путей | • КТ не соответствуют типичному или вероятному паттерну ГП |
| КТ признаки | • Линейные/грубые ретикулярные затенения<br>• Тракционные бронхоэктазы<br>• «Соты» присутствуют, но не преобладают<br>• Нечёткие центрилобулярные узелки / матовое стекло<br>• Неравномерность (мозаичность) воздушности легочной ткани, и (или) воздушные ловушки | • ОИП ± тракционные бронхоэктазы<br>• Обширное матовое стекло со слабо выраженным фиброзом<br>• Нечеткие центрилобулярные узелки или дерево в почках и/или воздушные ловушки | • ОИП<br>• Возможная ОИП<br>• Вероятная ОИП<br>• Фиброзная НсИП<br>• ОП подобный паттерн<br>• Неопределённый КТ паттерн |
| Распределение КТ признаков | • Произвольно (в аксиальном, в краниокаудальном направлении)<br>• Преобладание в средних зонах лёгкого<br>• Относительно чистые нижние отделы легких | • Аксиальное: перибронховаскулярное, субплевральное<br>• Краниокаудальное: верхних отделах | - |

*ОИП – обычная интерстициальная пневмония, НсИП – неспецифическая интерстициальная пневмония.*

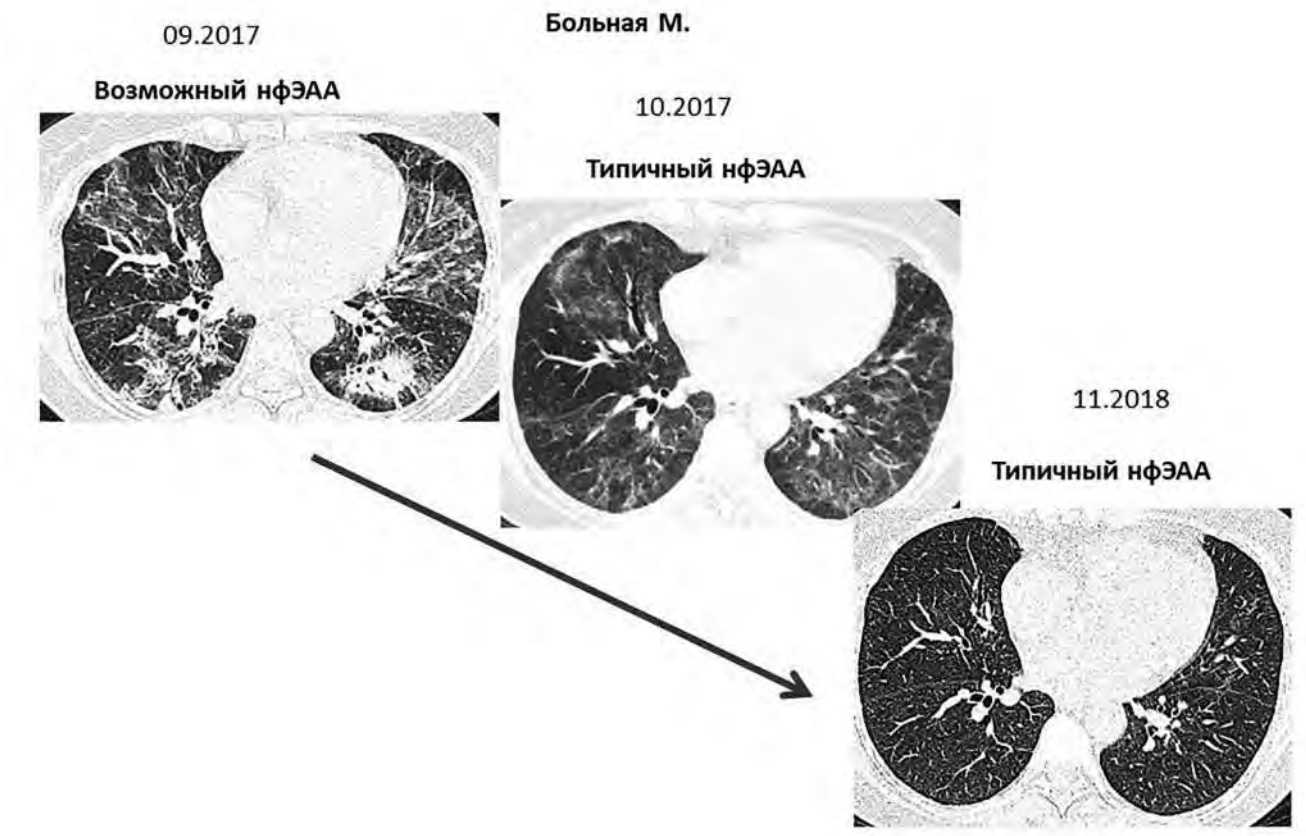



*Рисунок 2.18.3-2. Больная М. Динамика КТ-паттернов при нефибротическом ЭАА*

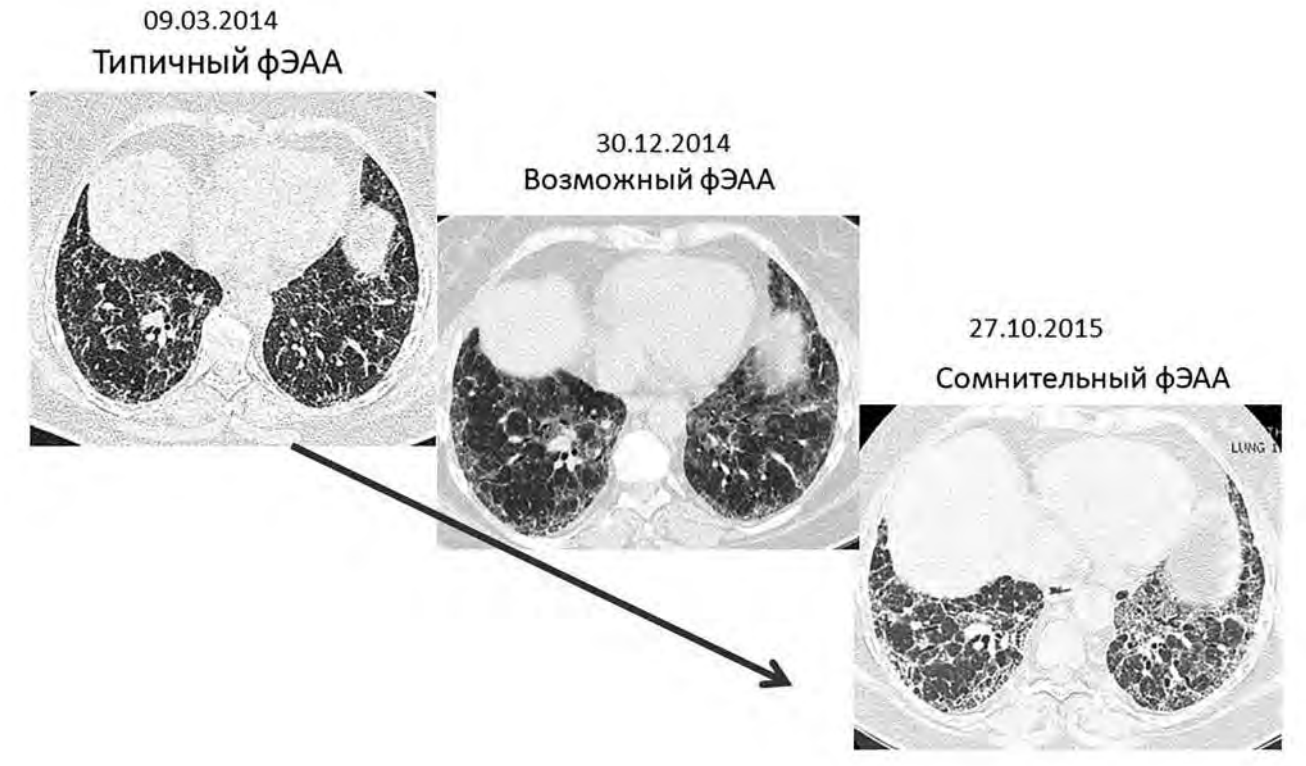



*Рисунок 2.18.3-3. Больная С. Динамика КТ-паттернов при фибротическом ЭАА*

- идиопатическим лёгочным фиброзом;
- идиопатическими интерстициальными пневмониями;
- поражением лёгких при СИРЗ;
- экзогенным токсическим альвеолитом.

Следует учитывать, что в отличие от ЭАА, острый и подострый экзогенный токсический альвеолит возникает при первом контакте с высокими концентрациями токсических веществ и поражаются сразу несколько лиц, находившихся в зоне повышенного содержания вредных факторов. При ЭАА заболевает, как правило, один человек, ранее контактировавший с этим веществом, и концентрация этиологического фактора может быть небольшой, то есть не превышать предельно допустимых концентраций (ПДК).

### Течение

По клиническому течению выделяют острый (длительность заболевания менее 6 месяцев), подострый и хронический (длительность заболевания более 6 месяцев) ЭАА.

### Прогноз

Прогноз ЭАА зависит от формы болезни, своевременности диагностики, продолжающейся экспозицией аллергена и характера этиологического фактора. Так, при ЭАА птицевода, характеризующемся склонностью к развитию пневмофиброза, прогноз значительно серьёзнее, чем при «лёгком фермера», при котором у 20 % пациентов развивается эмфизема. «Лёгкое фермера» может не прогрессировать, даже если больной не меняет профессию. Распознавание острого ЭАА на ранних стадиях позволяет достичь полного выздоровления. Неспособность идентифицировать этиологический фактор является значимым предиктором снижения выживаемости.

### Исходы

Исходом острых и подострых ЭАА может быть как полное выздоровление, так и локальный пневмофиброз. При хронической фибротической форме ЭАА может развиваться лёгочная гипертензия и формироваться лёгочное сердце.

### Лечение

При подозрении на ЭАА необходимо срочно прекратить контакт с этиологическим фактором.

При острых/подострых и тяжёлых или прогрессирующих хронических формах ЭАА назначаются глюкокортикоиды. Доза препарата зависит от формы ЭАА и активности воспалительного процесса, максимально — 0,5–1 мг/кг в пересчёте на преднизолон с постепенным снижением. Поддерживающая доза глюкокортикоидов может составлять 10 мг/сутки в пересчёте на преднизолон. При выраженных нарушениях иммунного статуса пациентам с прогрессирующим хроническим ЭАА возможно назначение иммунодепрессантов.

При прогрессировании заболевания и формировании фенотипа ПЛФ рекомендуется назначение нинтеданиба.

Пациентам с клинически значимой гипоксемией в покое (при $SpO_2$ менее 88 % в покое при дыхании комнатным воздухом) рекомендуется проведение длительной кислородотерапии.

### Профилактика

Профилактика ЭАА направлена на снижение антигенного воздействия на рабочих местах и в быту, выявление сенсибилизированных лиц при предварительных и периодических медицинских осмотрах работников. Лица, страдающие БА или другими заболеваниями аллергического характера, а также с хронической лёгочной патологией, не должны допускаться на работу в контакте с веществами, обладающими сенсибилизирующим эффектом.

Проведение диспансерного наблюдения за больными ЭАА необходимо для активного выявления случаев прогрессирующего течения заболевания и осложнений терапии.

## 2.18.4. Саркоидоз органов дыхания

### Определение

**Саркоидоз — полисистемное заболевание неизвестной этиологии, относящееся по своим морфологическим особенностям к группе гранулематозов. Синонимы: Бека болезнь, Бека саркоид, Бенье — Бека — Шауманна синдром, Бенье — Бека — Шауманна болезнь, Шауманна синдром.**

### Распространённость

Распространённость саркоидоза в различных странах варьируется от 0,2 до 64 случаев на 100 тыс. населения. В США за трёхлетний период наблюдения (2010–2013) выявлена наиболее высокая заболеваемость и распространённость саркоидоза у афроамериканцев (17,8 и 141,4 на 100 тыс. соответственно), чем у белых (8,1 и 49,8), латиноамериканцев (4,3 и 21,7) или азиатов (3,2 и 18,9). В Японии распространённость у женщин составила — 5,6, у мужчин — 3,8; заболеваемость — 1,26 у женщин и 0,73 у мужчин на 100 тыс. населения. Согласно данным регистра Татарстана (2014), распространённость и за-

болеваемость саркоидоза составляла 51,35 и 2,72 (на 100 тыс. населения) соответственно, женщины составили 71,1 %, они были достоверно старше мужчин.

## Этиология

Специфического агента, вызывающего саркоидоз, до настоящего времени не выявлено. Большинство исследователей придерживается мнения о полиэтиологичности саркоидоза. Возможно, саркоидоз вызывается не одним, а несколькими патогенетическими факторами. Длительно доминирующее в нашей стране предположение о саркоидозе как об «особой форме туберкулёза» не получила достаточных доказательств. Ряд исследователей высказывается об аутоиммунной природе саркоидоза. Обсуждается также возможность развития саркоидной реакции или саркоидоза под воздействием интерферонов, индукторов интерфероногенеза и компонентов окружающей среды. Аллели HLA-DQB1*0201 и HLA-DRB1*0301 чаще ассоциируются с ингибитором фактора некроза опухоли альфа. Важная роль в развитии саркоидоза отводится специфическому взаимодействию антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) — Major histocompatibility complex (MHC) с острым течением заболевания и хорошим прогнозом. Гаплотип HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 является прогностическим фактором хронического течения заболевания и развития тяжёлого течения лёгочного саркоидоза.

## Патогенез

Образование гранулёмы начинается с HLA-опосредованной переработки антигенов макрофагами. За этим следует Т-клеточная активация с олигоклональной пролиферацией CD4+ лимфоцитов (хелперы-индукторы). Эти CD4+ клетки, в первую очередь фенотипа TH1, продуцируют интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон-γ (IFN-γ). Комплексное взаимодействие цитокинов, вместе с фактором некроза опухоли-α (TNF-α) макрофагального происхождения, приводит к организации воспалительных клеток в гранулёмы. Дополнительные фенотипы Т-клеток, TH17 и Т-регуляторные клетки (Treg), способствуют организации формирования, стабилизации и разрешения (рассасывания) саркоидных гранулём. Активность клеток Treg, которая может препятствовать выработке IL-2 и подавлять пролиферацию Т-клеток, вероятно, обусловливает иммунный парадокс, существующий при саркоидозе. У пациентов часто развивается анергия, о чем свидетельствует подавленный ответ на туберкулин, несмотря на активное гранулематозное воспаление. Белок-предшественник амилоида, сывороточный амилоид А (SAA), по-видимому, локализуется в гранулёмах. Этот плохо растворимый нефибриллярный белок может стимулировать постоянную выработку цитокинов TH1 и TH17, тем самым поддерживая хроническое гранулематозное воспаление. Хотя саркоидоз является преимущественно Т-клеточным заболеванием, наличие поликлональной гиперглобулинемии указывает на то, что определённую роль также могут играть и В-лимфоциты. В некоторых случаях фибробласты и коллаген окружают гранулёмы и способствуют формированию фиброза, который частично может быть связан с невоспалительной восстановительной реакцией на повреждение эпителия. Процесс фиброзирования необратимо изменяет архитектуру и функции органов.

## Морфология

Штампованные гранулёмы, содержащие единичные гигантские клетки Пирогова — Лангханса, представляют собой основу морфологической характеристики саркоидоза (рис. 2.18.4–1). Центральная часть гранулёмы состоит из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток. Периферию гранулёмы составляют преимущественно лимфоциты, макрофаги, а также плазматические клетки и фибробласты. Все перечисленные клетки находятся на ранних стадиях дифференциации. Плазматические клетки, располагающиеся по периферии гранулёмы, продуцируют Ig, которые образуют скопления, трансформирующиеся в последующем в гиалин (фиброзно-гиалинозная стадия). Преимущественная локализация гранулём — субплевральная, периваскулярная, перибронхиальная и интерстициальная ткань лёгких.

## Классификация

В соответствии с международными соглашениями ATS, ERS и Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозов (WASOG) стадии болезни определяются на основе обзорной данных рентгенологического исследования органов грудной клетки. Рентгенологическая классификация саркоидоза выделяет 5 стадий саркоидоза:

- 0 стадия: изменения на рентгенограммах отсутствуют;
- I стадия: двусторонняя прикорневая лимфаденопатия;
- II стадия: двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, изменения в лёгочной паренхиме;
- III стадия: изменения в лёгочной паренхиме без двусторонней прикорневой лимфаденопатии;
- IV стадия: фиброзные изменения в лёгочной ткани, включая формирование «сотового лёгкого».

## Клиническая картина

Органы дыхания вовлекаются в патологический процесс при саркоидозе в 95 % случаев. В зависимости от клинических проявлений выделяют острые, хронические и генерализованные формы течения саркоидоза лёгких.

Для острой формы саркоидоза, наблюдаемой у 12–20 % больных, характерны следующие симптомы:

- лимфаденопатия средостения;
- повышение температуры тела (у 23 % больных);
- артралгии (75 %);

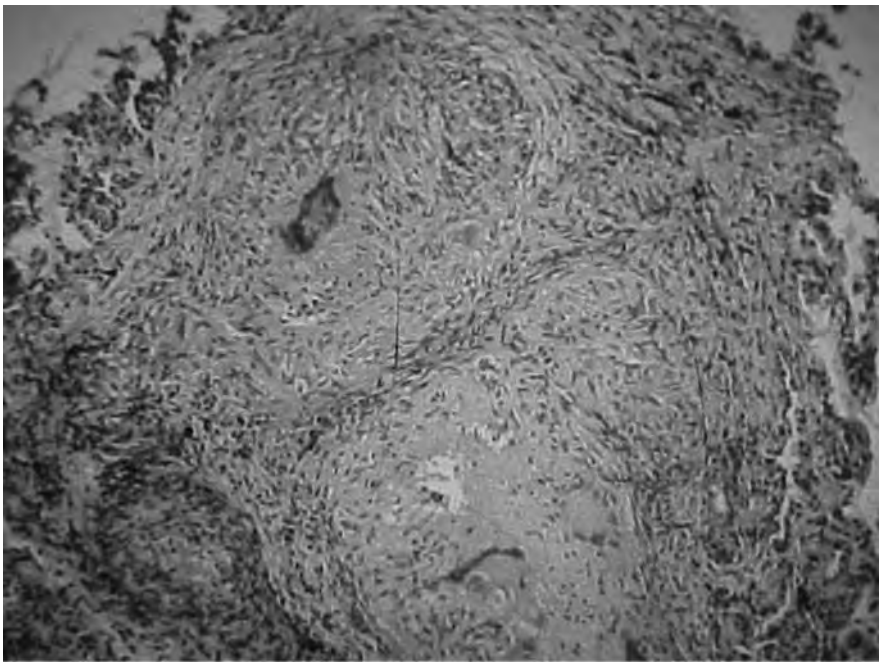


*Рисунок 2.18.4-1*. Морфологическая картина саркоидоза: штампованные эпителиоидно-клеточные гранулёмы в лимфатическом узле. Окраска гематоксилином-эозином X 160.*
** Из архива д.м.н. Двораковской И.В.*

- узловатая эритема (66 %);
- увеличение периферических лимфатических узлов (58 %);
- боли в грудной клетке (50 %);
- сухой кашель (41 %);
- похудание (25 %).

Симптомокомплекс, включающий лимфаденопатию средостения, повышение температуры тела, узловатую эритему, артралгии и увеличенную СОЭ, получил название синдрома Лефгрена (Lofgren). Синдром Лефгрена встречается преимущественно у женщин до 30 лет и в 80–85 % случаев заканчивается спонтанным обратным развитием болезни. Узловатая эритема представляет собой неспецифическую гиперергическую реакцию. Эритематозные узелки, слёгка приподнятые над кожей, могут возникать на любом участке тела, хотя излюбленной локализацией узловатой эритемы являются голени, бедра, разгибательная поверхность предплечий. Острое течение может проявляться также увеитом, поражением слюнных желез, 7-й пары черепно–мозговых нервов и лихорадкой (синдром Хеерфорда — Вальденстрема). Преимущественно встречается передний и задний увеит (60–70 % от общего числа).

Бессимптомное течение при первично хронической форме отмечается у 40–50 % больных и выявляется случайно при профилактическом флюорографическом обследовании. У другой половины заболевших начало болезни может быть малозаметным и постепенным. Иногда больные отмечают некоторый дискомфорт за грудиной, слабость, повышенную утомляемость, потливость. Может быть сухой кашель (редко со скудной слизистой мокротой). По мере прогрессирования болезни может возникнуть одышка, проявляющаяся при умеренной физической нагрузке. Выраженная одышка отмечается у больных III–IV стадией заболевания.

При физикальном обследовании на коже могут определяться изменения по типу узловатой эритемы (при синдроме Лефгрена) или в виде специфических поражений кожи саркоидозом, или подкожных уплотнений (редко), увеличенные периферические лимфатические узлы. Чаще всего определяется увеличение поверхностных шейных, надключичных лимфатических узлов, реже выявляются увеличенные подмышечные и ещё реже локтевые и паховые лимфатические узлы. Лимфатические узлы, вовлечённые в патологический процесс при саркоидозе, обычно не спаяны между собой и окружающими тканями, имеют чёткие границы и плотно эластическую консистенцию, безболезненны при пальпации.

***Акроцианоз (цианоз)*** определяется только в далеко зашедшей стадии заболевания. У большинства больных (65 %) саркоидозом лёгких аускультативная картина не отличается от нормы. Реже (у 20 %) отмечается ослабление везикулярного дыхания. Крепитация для больных саркоидозом не характерна. Она может выслушиваться у больных на стадии формирования «сотового лёгкого». Кровохарканье крайне редко может наблюдаться на стадии осложнений — из сформировавшихся тракционных бронхоэктазов (при IV стадии) или присоединении аспергиллом на фоне длительного лечения СКС. ***Верхние дыхательные пути*** также могут поражаться саркоидозом. ***Изменения на слизистой оболочке носа*** выявляются у 20 % больных, глотки — в 5 % случаев. ***Поражение плевры*** клинически проявляется у 2–4 % больных.

Это могут быть плевральные наслоения, спонтанный пневмоторакс, плевральный выпот (в 1–3 % случаев) одно- или двусторонний. Массивные выпоты для саркоидоза не характерны.

***Поражение печени*** при саркоидозе стоит на первом месте после органов дыхания (диагностируется у 50–90 % больных). У большинства пациентов поражение печени клинически не проявляется. Функция печени, как правило, не нарушается, однако может регистрироваться умеренное повышение в сыворотке крови уровня щелочной фосфатазы, трансаминаз, билирубина. Спленомегалия наблюдается у 15–52 % больных саркоидозом, как правило, с минимальными клиническими проявлениями. Крайне редко наблюдается гиперспленизм с тромбоцитопенией, гемолитической анемией, риском разрыва селезенки.

***Поражение кожи*** при саркоидозе отмечается в 25–40 % случаев. По данным разных авторов, специфический гранулематозный саркоидоз кожи выявляется у 25–40 % больных и проявляется в виде гипер- или гипопигментированных пятен, папул, бляшек, узлов, язв, рубцов, а также Lupus pernio (ознобленная волчанка). Описаны и более редкие проявления саркоидоза кожи: эритродермия, ихтиозиформные высыпания, келоиды, аннулярные высыпания, изменения по типу узловатой эритемы, диссеминированный ангиолюпоид, рубцовая аллопеция, псориазоформные поражения и др. Набухание, покраснение и увеличение рубцов на коже может служить индикатором активности саркоидоза.

***Поражение глаз*** и их структур при саркоидозе варьирует от 11 до 83 % по результатам различных исследователей. Гранулематозный увеит может протекать остро или хронически, быть одно- или двусторонним. Саркоидоз слёзных желёз (нередко двусторонний) выявляется у 5–15 % больных и напоминает по клиническим проявлениям синдром Съёгрена.

***Саркоидоз сердца.*** Вовлечение сердца в патологический процесс является, как правило, следствием системного саркоидоза. Поражение сердца, на основании морфологических исследований, проведённых во время аутопсий, наблюдается у 20–27 % больных саркоидозом. Однако только 5 % больных имеют клинические проявления, которые часто являются неспецифичными, что значительно усложняет диагностику. В 15–17 % случаев внезапная смерть может быть первым проявлением заболевания, чаще у молодых людей. Диагноз саркоидоза сердца становится абсолютно достоверным, когда во время гистологического исследования биоптатов миокарда, полученных при эндомиокардиальной биопсии или оперативном вмешательстве, выявлены эпителиоидно-клеточные гранулёмы. В связи с низкой информативностью эндомиокардиальной биопсии (40–45 %) особое внимание уделяется другим методам исследования, позволяющим с большой вероятностью предполагать поражение миокарда саркоидозом — ЭКГ, ЭхоКГ, сцинтиграфией миокарда с 67[Ga]-цитратом, ПЭТ КТ-FDG, МРТ сердца.

***Поражение почек*** клинически проявляется у больных саркоидозом сравнительно редко (1–10 %) в виде нефрокальциноза, гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита. Одним из хорошо известных осложнений является гиперкальциемия и гиперкальциурия с последующим развитием почечной недостаточности.

***Поражение костного мозга*** саркоидозом может быть заподозрено на основании данных анализа периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Частота встречаемости этой патологии: от 0 до 43 %, в среднем около 20 %.

Приблизительно у 5 % больных саркоидозом определяются ***изменения в костях***. При рентгенологическом исследовании преимущественно в фалангах пальцев кистей и стоп определяются множественные очаги разрежения костной ткани. Суставы вовлекаются в патологический процесс у 25–50 % больных саркоидозом. Артралгии, асептические артриты отмечаются преимущественно в крупных суставах. Описаны поражения скелетных мышц, как правило, без нарушения их функций; в редких случаях с клиническими проявлениями полимиозита.

***Поражения нервной системы*** — нейросаркоидоз встречается в 5–10 % случаев. Выделяют следующие клинические проявления нейросаркоидоза: поражение черепных нервов, поражение оболочек головного мозга, нарушения функции гипоталамо-гипофизарной области, очаговые симптомы вследствие поражения тканей головного и спинного мозга, судорожный синдром, периферическая нейропатия, миопатия. В диагностике ведущее значение имеет ВРКТ и МРТ исследование головного мозга. Нейропатия мелких волокон, наряду с неспецифической симптоматикой, подтверждается количественным тестом на температурную чувствительность.

***Поражения щитовидной железы*** клинически могут проявляться гипертиреозом с диффузным зобом, полиаденопатией и повышением температуры тела. Поражение коры надпочечников с клиническими проявлениями синдрома Аддисона встречается исключительно редко.

Описаны ***поражения репродуктивных органов***, однако развитие бесплодия у больных саркоидозом — редкость. Беременность в большинстве случаев приводит к обратному развитию заболевания, однако после прекращения лактационного периода возможен рецидив болезни.

***Увеличение околоушных слюнных желез*** (обычно двустороннее) наблюдается у 6–8 % больных. Паротит, как уже упоминалось, входит в классический симптомокомплекс Хеерфордта — Вальденстрема.

Поражение саркоидозом ***желудочно-кишечного тракта*** диагностируется, как правило, на аутопсии или при хирургических вмешательствах, так как протекает в основном бессимптомно.

***Лёгочная гипертензия***, ассоциированная с саркоидозом (ЛГАС), известна как проявление, так и осложнение саркоидоза, которое обычно возникает при неблагоприятном прогрессирующем течении СОД и выявляется у 74 % больных СОД, которым необходима трансплантация. Пятилетняя выживаемость пациентов с ЛГАС составляет 59 %, а смертность в 10 раз выше по сравнению с больными СОД без ЛГ. Кроме общих патогенетических механизмов (гипоксия, вазореактивность, ремоделирование сосудистого русла, миокардиальная дисфункция, портопульмональная гипертензия, лёгочная вено-окклюзионная болезнь, сосудистая рестрикция), участвующих в формировании ЛГ при различных заболеваниях лёгких, выделяют специфические механизмы,

которые имеют место при СОД. К их числу относят внешнюю компрессию лёгочных сосудов увеличенными лимфатическими узлами средостения или фиброзными изменениями и сосудистую васкулопатию вследствие поражения стенок сосудов саркоидными гранулёмами. Саркоидозные гранулёмы выявляют в стенках сосудов у 69–100 % пациентов с ЛГАС. Эталонным методом исследования лёгочной гемодинамики является катетеризация правых камер сердца и сосудов лёгких с прямым определением гемодинамических показателей. В клинической практике широко используются неинвазивные методы исследования — ЭхоКГ и допплеркардиография и КТ ОГК, позволяющие диагностировать своевременно ЛГ.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Типичных для саркоидоза изменений гемограммы нет. Средние показатели гемоглобина, числа эритроцитов и лейкоцитов у больных саркоидозом не выходят за пределы нормальных величин. Лейкопения наблюдается приблизительно у 30–35 % больных. Лейкоцитоз и СОЭ свыше 20 мм/ч определяются у больных острой формой саркоидоза (синдром Лефгрена). Увеличение абсолютного числа В-клеток отмечается почти у половины больных (43 %). Об активации В-системы иммунитета свидетельствует также повышение уровней IgA (у 60 % больных), IgM (у 25–50 % больных). Повышение содержания ЦИК наблюдается у больных острой формой саркоидоза и при обострении хронического течения. Число лимфоцитов с фенотипом $CD4^+$ в периферической крови достоверно снижается, что ведёт к снижению субпопуляционного индекса Т-лимфоцитов (хелперы/супрессоры).

***Показатели анализа мочи,*** концентрационной и выделительной функций почек обычно не отклоняются от нормы. В случаях поражения почек определяются выраженные в различной степени функциональные нарушения. Повышение продукции 1,25(OH)2D3-витамина макрофагами лёгких и гранулёмами может вызвать усиление абсорбции кальция. Гиперкальциурия может иметь место без гиперкальциемии регистрируется приблизительно у 18–40 % больных (по данным разных авторов), чаще встречается у больных, проживающих в районах с повышенной инсоляцией.

У больных саркоидозом АПФ усиленно продуцируется эпителиоидными клетками саркоидных гранулём, что позволило использовать факт повышения ***АПФ в сыворотке крови*** больных саркоидозом в качестве не только диагностического теста, но и показателя активности патологического процесса. Уровни АПФ повышены у 50–75 % больных, не получавших лечение. Нормальная величина АПФ определяется у 90 % здоровых людей. Это значит, что в 10 % случаев результаты ложноположительные.

***Проба Квейма.*** Экстракт из поражённого саркоидозом лимфатического узла, названного впоследствии антигеном Квейма по имени автора (Kveim A., 1941) при введении 13 больным саркоидозом, вызвал у 12 из них в месте введения образование узелков в течение от 9 дней до 4 недель, гистологическое исследование которых подтвердило диагноз саркоидоза (эпителиоидно-клеточная гранулёма). Диагностическая информативность Квейм-теста составляет, по данным разных авторов, 30–90 % (в среднем 60–70 %). Сложности приготовления Квейм-антигена, сравнительно длительный период ожидания результатов (3–6 нед), возможность ложноположительных результатов, не столь высокая диагностическая информативность (60–70 %) и, наконец, положительный тест Квейма у одной трети больных туберкулёзом привели к тому, что в последние годы интерес исследователей к этому тесту несколько снизился.

***Туберкулиновая анергия.*** Существует обратная зависимость выраженности кожной анергии к туберкулину и активностью патологического процесса. Отмечено, что у больных саркоидозом, инфицированных туберкулёзом, туберкулиновая проба становится положительной. Это позволяет использовать туберкулиновую пробу в процессе наблюдения за больными саркоидозом.

Предлагается определять концентрации предсердного и мозгового натрийуретических ***пептидов в сыворотке крови*** для ранней диагностики саркоидоза сердца, в том числе доклинической.

***Цитологическое исследование ЖБАЛ*** выявляет статистически достоверное увеличение среднего показателя общего числа клеток, процентного содержания лимфоцитов и нейтрофилов. По мере прогрессирования саркоидоза и нарастания фиброзирования паренхимы лёгких процентное содержание лимфоцитов в ЖБАЛ уменьшается и увеличивается процентное содержание нейтрофилов.

***Лучевые методы исследования органов грудной клетки.*** Рентгенография является ведущим методом исследования в первичной диагностике СОД.

I стадия заболевания характеризуется увеличением внутригрудных лимфатических узлов средостения (бронхопульмональных, паратрахеальных, парааортальных, бифуркационных), проявляющимся симметричным расширением корней лёгких с чёткими полицикличными контурами. В лёгочной ткани изменения не определяются (рис. 2.18.4–2 а.).

II стадия саркоидоза лёгких на передне-задних рентгенограммах органов грудной клетки проявляется увеличением внутригрудных лимфатических узлов, двусторонним усилением лёгочного рисунка (нечёткость контуров сосудов, перибронхо- и периваскулярные изменения) и очаговой диссеминацией в лёгких (с различным диаметром очагов, их локализацией в ядерных отделах преимущественно средних и верхних лёгочных полей с обеих сторон) (рис. 2 2.18.4-б.).

III стадия СОД при проведении рентгенографии характеризуется регрессом внутригрудной лимфаденопатии с сохранением или нарастанием диссеминации в лёгких (рис. 2.18.4–2 в.).

При IV стадии заболевания могут определяются различные по выраженности изменения нормальной архитектоники лёгких, девиация трахеи, утолщение диафрагмальной плевры с наличием грубых шварт. Рентгенологическая картина характеризуется перибронхо- и периваскулярными фиброзными изменениями, тяжистой деформацией лёгочного рисунка. Крупная ячеистость и буллы (до 2–3 см) чаще наблюдаются в субплевральных отделах верхних и центральных зон лёгких.

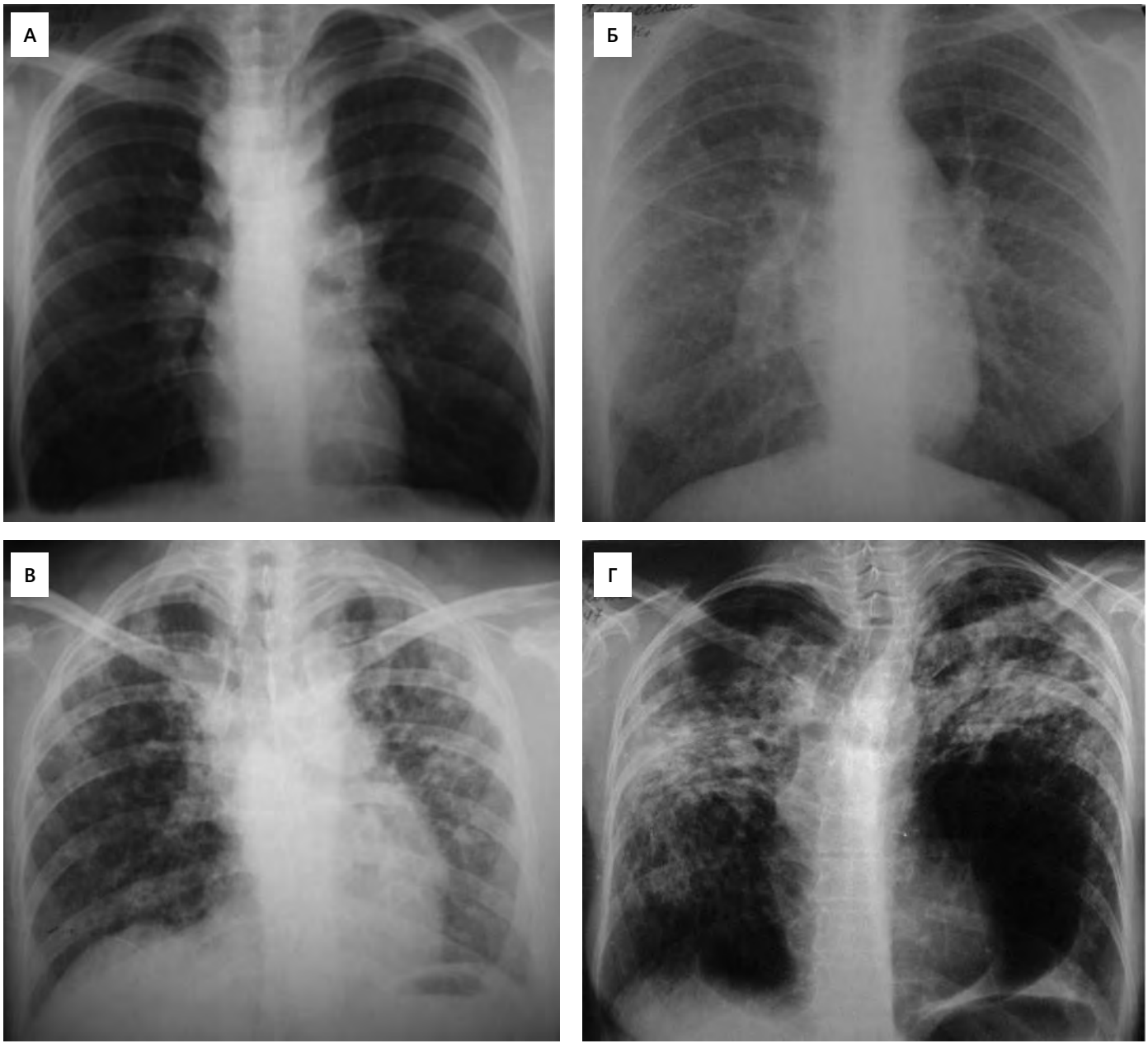



*Рисунок 2.18.4-2. Рентгенограммы органов грудной клетки больных СОД в прямой проекции: а – I стадия, б – II стадия, в – III стадия, г – IV стадия.*

Объём задних сегментов верхних долей и (или) верхушечных сегментов нижних долей лёгких обычно уменьшен в одинаковой степени с обеих сторон (рис. 2.18.4–2-г.).

Следует отметить, что IV стадия саркоидоза гетерогенна и включает различные варианты фиброза. У большинства больных IV стадии наблюдается отмеченный ранее вариант фиброза с преимущественным поражением центральных бронховаскулярных структур с нарушением проходимости дыхательных путей, проявляющийся бронхообструктивным синдромом. В единичных случаях фиброз, преобладает в периферических отделах лёгких, что ведёт к формированию ретикулярных изменений, тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов, сотового лёгкого («honeycombing») с развитием рестриктивных нарушений и значительным снижением ДСЛ (фиброзирующий саркоидоз, имеющий КТ-паттерн ОИП). Возможны проявления нежного фиброза, представленные только ретикулярными изменениями с или без тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов, с нормальными показатели ФВД, включая ДЛС (рис. 2.18.4–3 а–в).

Выполнение ***перфузионной сцинтиграфии*** позволяет провести качественную и количественную оценку функциональных нарушений, локализацию, распространённость изменений, степень активности патологического процесса и своевременно выявить ТЭЛА

Нарушения ФВД у больных саркоидозом зависят от стадии заболевания. У большинства больных I стадией показатели ФВД не выходили за пределы нормальных величин. Только в 2,2 % случаях наблюдались лёгкие нарушения

проходимости дыхательных путей и умеренное снижение ДСЛус. По мере прогрессирования заболевания выраженность и характер изменений ФВД меняются. Нарушения проходимости дыхательных путей выявляются более чем у половины пациентов со II–III стадией. Преобладают обструктивные нарушения лёгкой и умеренной степени выраженности. Рестриктивные изменения отмечаются у 20 % больных. У 23 % больных с IV стадией заболевания показатели комплексного функционального обследования не отличались от нормы, у остальных большинства больных отмечались обструктивные изменения лёгочной механики либо по смешанному типу, сочетающиеся с выраженным ухудшением лёгочного газообмена.

При ***ЭхоКГ*** у большинства больных (74 %) систолическое давление в лёгочной артерии не превышало нормальных значений. Признаки хронического лёгочного сердца у больных СОД выявляются с частотой 0,15. Следует отметить, что развитие хронического лёгочного сердца при III и IV стадии заболевания чаще является следствием нарастающих изменений в лёгких, в то время как на начальных стадиях патологического процесса может быть признаком поражения миокарда саркоидозом.

Приблизительно у половины больных СОД при ***электрокардиографическом исследовании*** регистрируются нарушения внутрижелудочковой и (или) атриовентрикулярной проводимости. У части больных (5–10 %) имеет место синусовая брадикардия.

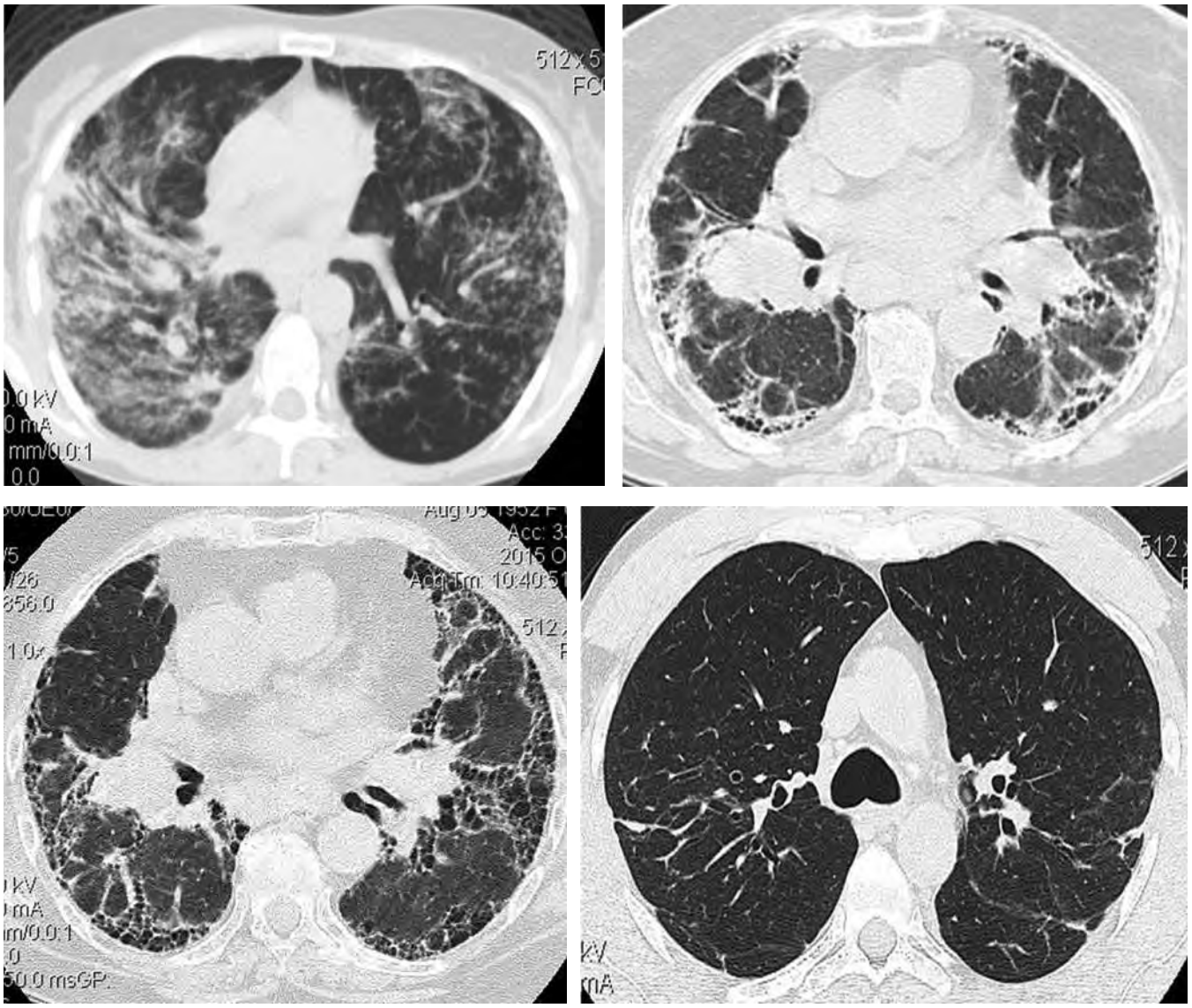


*Рисунок 2.18.4-3. КТ-признаки фиброзных проявлений при СОД (IV стадия):*
*а – фиброзные изменения перибронховаскулярного типа с локализацией в верхне-задних прикорневых отделах с формированием тракционных бронхоэктазов;*
*б – проявления периферического фиброза, характерного для ИЛФ, и лимфаденопатии, характерной для СОД;*
*в – проявления периферического фиброза, характерного для ИЛФ, и лимфаденопатии, характерной для СОД, с прогрессированием фиброза в динамике через 5 лет;*
*г – нежные фиброзные изменения.*

***Бронхологические методы исследования***. В течение последних десятилетий метод фибробронхоскопии с ЧББ остаётся золотым стандартом для гистологической верификации СОД. Диагностическая значимость ЧББ, проведённой у 560 больных СОД (I, II, III стадии), оказалась наиболее информативной при II и III стадии (73,3 и 83,3 % соответственно), при I стадии — 50 %. Информативность эндобронхиальной биопсии составила 31,2 % даже при отсутствии видимых изменений слизистой оболочки. Выявление гиперваскуляризации, бугорков, утолщения слизистой оболочки и другого повышает процент положительных результатов до 38,1. Проведение ЧББ противопоказано при наличии ЛГ (50 мм рт. ст. и выше), крупноячеистой деформации лёгочного рисунка, крайне резких нарушениях проходимости дыхательных путей, тяжёлой патологии сердечно-сосудистой и нервной систем. Крайне редко (в 1–2 % случаях) ЧББ может осложниться умеренным лёгочным кровотечением (не более 50 мл) или пневмотораксом. Для биопсии внутригрудных лимфатических узлов применяются классическая чрезбронхиальная игловая биопсия; чреспищеводная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии ЭУС-ТАБ (EUS-FNA) и EUS-b-FNA (применяются в основном при поражении медиастинальных лимфатических узлов, смежных с пищеводом); трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндобронхиальной сонографии ЭБУС-ТТАБ (EBUS-TBNA). В последние десятилетия в клинической практике широко применяется видеоторакоскопия, медиастиноскопия или криобиопсия, позволяющие получить достаточный объём материала для полноценного морфологического и иммуногистохимического исследования. Биопсия должна проводиться в первую очередь из мест, наиболее доступных исследованию (поражённые участки кожи, увеличенные периферические лимфатические узлы).

## Диагностические критерии

Согласно рекомендациям PPO, ATS, BTS, ERS и WASOG, диагноз саркоидоза может быть установлен при наличии трёх основных критериев:

1. соответствие клинических и рентгенологических проявлений болезни саркоидозу;
2. выявление эпителиоидных гранулём без некроза при исследовании биопсийного материала;
3. исключение других причин гранулематозных изменений.

Диагноз саркоидоза устанавливается с учётом: локализации (лёгочный с указанием лучевой стадии — I–IV, внелёгочный, генерализованный; активности, течения (стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив) и осложнений (функциональная недостаточность, наличие стойких структурных изменений — кисты, кальцинаты).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Саркоидоз лёгких I стадия, острое течение (синдром Лефгрена).*
2. *Саркоидоз лёгких I стадия, хроническое течение, фаза ремиссии.*
3. *Системный саркоидоз с поражением лёгких (II стадия) и кожи правого плеча, фаза ремиссии. ДН 0 степени.*
4. *Саркоидоз лёгких, III стадия, хроническое течение, фаза обострения. ДН II степени.*
5. *Саркоидоз лёгких, IV стадия, хроническое течение с обструктивным синдромом, ремиссия. ДН II степени. Хроническое компенсированное лёгочное сердце. Вторичная ЛГ I–II степени.*
6. *Фиброзирующий саркоидоз (КТ-паттерн ОИП) — прогрессирующая фиброзирующая болезнь лёгких. Хроническое декомпенсированное лёгочное сердце. Вторичная ЛГ III.*

## Дифференциальная диагностика

Атипичное течение, манифестация саркоидоза экстрапульмональными проявлениями, наличие коморбидной патологии, осложнений (присоединение инфекции, сосудистых нарушений, включая ТЭЛА, лимфом, вирусного гепатита и др.) могут изменить типичные проявления СОД и затруднить дифференциальную диагностику. Дифференциальную диагностику СОД следует проводить с учётом особенностей клинических проявлений и стадии заболевания.

До 2000-х годов, более чем у трети больных СОД (37 %), поступивших в клинику пульмонологии, был ошибочно установлен диагноз туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов до поступления в клинику. Как известно, туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов диагностируется преимущественно у детей и лиц со сниженной иммунореактивностью (ВИЧ-инфицированных, получающих иммуносупрессанты). Установить правильный диагноз позволяет комплекс современных методов обследования: КТ органов грудной клетки; углублённая туберкулиновая диагностика; иммунологические реакции на различные типы специфического иммунного ответа; полимеразная цепная реакция, выявляющая ДНК микобактерий туберкулёза при минимальном содержании микробов (от 1 до 100 в 1 мл). Большое значение в последнее время отводится проведению Диаскинтеста (введение рекомбинантного туберкулёзного аллергена) и Квантиферонового теста (QuantiFERON®-TB Gold) — современных лабораторных методов для выявления туберкулёзной инфекции.

Первую стадию болезни следует также дифференцировать с лимфоролиферативными заболеваниями, включая болезнь Кастлемана, для установления диагноза с помощью гистологического и ИГХ-исследования необходима ткань лимфатического узла.

В последнее десятилетие была выделена новая нозологическая единица — IgG4-связанное системное заболевание (IgG4-ССЗ), с которым также необходимо проводить дифференциальную диагностику саркоидоза. В это понятие включена

группа патологий, имеющих два сходных признака. Первый — серологический: повышение концентрации иммуноглобулина G (IgG) 4-го субкласса в сыворотке крови; второй — гистологический: формирование в различных органах и тканях инфильтрации из плазмоцитов, секретирующих IgG4, эозинофилов, развитие фибросклероза и облитерирующего флебита.

Дифференциальную диагностику первой стадии саркоидоза следует проводить с метастазами рака бронха (предстательной железы, желудка, яичников и др.) в лимфатические узлы средостения, в этих случаях необходимо проведение онкологического поиска первоисточника и при возможности — гистологическая верификация.

Дифференциальная диагностика саркоидоза I стадии должна проводиться и с другими заболеваниями средостения: загрудинный зоб, злокачественные опухоли щитовидной и вилочковой желез, невриномы, фибромы, липомы, тератомы, гемангиомы, бронхогенные кисты, медиастинит, болезни пищевода, сердца, сосудов, в частности аневризма аорты, аномалии крупных сосудов. Увеличение лимфатических узлов средостения может быть при острых инфекционных заболеваниях (у взрослых редко), гельминтозах. Трудности могут возникнуть при проведении дифференциальной диагностики между саркоидозом (в особенности его острой формой) и инфекционным мононуклеозом. Диагноз инфекционного мононуклеоза подтверждается выявлением в крови гетерофильных антител (положительная реакция Пауля — Буннеля) и повышением титра антител к вирусу Эпштейна — Барр (в особенности в начале болезни).

В связи с высокой частотой гипердиагностики туберкулёза представляется актуальной дифференциальная диагностика между СОД II–III стадии и хроническим диссеминированным туберкулёзом лёгких (ДТЛ, включая диссеминированный лимфогенный туберкулёз лёгких (ДЛТ). Диагностический поиск проводят в направлении как бактериологической верификации диагноза, так и морфологического подтверждения туберкулёзной природы на основе изучения биопсийного материала, включая иммуногистохимические исследования и молекулярно-генетические методы — полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с туберкулёзным антигеном.

В последние десятилетия участились случаи необходимости проведения дифференциальной диагностики саркоидоза II и III стадии с нетуберкулёзным микобактериозом лёгких (НТМЛ), вызываемым нетуберкулёзными микобактериями (НТМБ). Единственно достоверным методом выявления НТМБ является бактериологическое обследование больных в условиях микробиологических лабораторий, оснащенных современным оборудованием.

Решающая роль в дифференциальной диагностике СОД и пневмокониозов принадлежит тщательно собранному анамнезу заболевания, изучению профессионального маршрута больного с анализом санитарно-гигиенической характеристики условий его труда и особенностей морфологической картины материала биопсии лёгочной ткани.

В случаях доминирования в клинической картине одышки инспираторного или смешанного характера, сопровождающейся быстрой динамикой рентгенологических изменений в лёгких (чаще по типу «матового стекла») в зависимости от частоты и выраженности контакта с различными экзогенными факторами, возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики с ЭАА.

Наличие системных проявлений заболевания на фоне высокой лабораторной активности свидетельствует о необходимости проведения дифференциальной диагностики СОД с поражением лёгких при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях соединительной ткани (СИРЗ), лёгочными васкулитами. Наиболее информативными дифференциально-диагностические критерии СИРЗ является специфическая иммунологическая позитивность — по АНФ ≥ 1:320 (с ядерным типом свечения при любом титре), РФ более 60 МЕ/мл и выявление при иммуноблоте антинуклеарных антител любых специфических антител.

Наиболее часто IV стадию СОД приходится дифференцировать с другими ИЗЛ (ИЛФ, хроническая форма ЭЭА), болезнями накопления (лёгочный альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз лёгких, остеопластическая пневмопатия, амилоидоз лёгких) и ХОБЛ, осложнённой ЛГ на фоне хронической рецидивирующей ТЭЛА.

Таким образом, диагноз СОД устанавливают на основании комплексного клинико-рентгенологического обследования, включая тщательное изучение анамнеза, особенностей течения заболевания, с учётом наличия внелёгочных поражений и сопутствующей патологии и, по возможности, гистологическим подтверждением.

В зависимости от особенностей течения саркоидоза выделяют острое (синдром Лефгрена, Хеерфордта — Вальденстрёма) и первично хроническое течение. На основании динамики результатов клинических, лучевых, функциональных и лабораторных методов исследования за время наблюдения/лечения оценивают течение заболевания как: благоприятное (частичный или полный регресс патологических изменений), стабильное (отсутствие изменений), волнообразное (с рецидивами и обострениями) и прогрессирующее. Темпы прогрессирования саркоидоза, как правило, зависят от своевременного и адекватного лечения, активности патологического процесса и наличия коморбидной патологии пациента. Критериями активности саркоидоза являются:

- Появление или нарастание клинической симптоматики (повышение температуры тела, одышки, увеита, узловатой эритемы), внелёгочных проявлений (кожи, слюнных и слёзных желёз, сердца, почек, печени, селезёнки, нервной системы, полиартралгии, лимфаденопатии).
- Результаты исследований:
  - лучевых (отрицательная рентгенологическая динамика: КТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфии/ОФЭКТ, ЭхоКГ);
  - функциональных (ухудшение показателей вентиляционной способности лёгких);
  - лабораторных (повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента, гиперкальциемия, гиперкальциурия, лимфоцитоз и повышение соотношения CD4/CD8 жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), повышение

уровня печёночных трансаминаз, уровня креатинина, мочевины, повышение сывороточного уровня предсердного и мозгового натрийуретического пептида).

Обострение — это реактивация процесса в течение года после окончания основного курса лечения, завершившегося полным исчезновением признаков активности и регрессией процесса.

Рецидив — это возобновление проявлений саркоидоза через 1 год после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса.

Осложнения СОД: ДН, СН, ЛГ, рубцовые стенозы бронхов, аспергилломы, инфекции, бронхоспазм и ТЭЛА.

## Прогноз

Саркоидоз изначально следует рассматривать как заболевание с хорошим прогнозом, наиболее благоприятным при остром течении. Острая форма саркоидоза (синдром Лефгрена) у 85–90 % больных самопроизвольно разрешается в течение 6–12 месяцев. Спонтанная ремиссия у больных саркоидозом I стадии наступает в 55–90 % случаев, II стадии — в 40–70 %, III — в 10–30 % и IV –в 0 % случаев. Летальность, связанная с саркоидозом, составляет 5–6 % (прогрессирующий СОД, саркоидоз сердца, почек, ЦНС, печени). На выживание отрицательно влияет резкое снижение ФЖЕЛ и наличие лёгочной гипертензии.

## Лечение

Согласно рекомендациям PPO, ATS, BTS, ERS и WASOG, активную терапию саркоидоза рекомендуют начинать пациентам с клиническими симптомами, со снижением функции органов, у которых можно предположить более высокий риск смерти или инвалидизации, снижение качества жизни, связанные с саркоидозом. Так как этиотропной терапии саркоидоза не существует, необходимо сопоставить пользу от назначенного лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической или биологической («таргетной») терапии.

Учитывая вероятность спонтанной регрессии, при бессимптомном течении морфологически подтверждённого саркоидоза и отсутствии снижения функции органов и систем и угрожающего жизни состояния, показано активное наблюдение. В этих случаях также рекомендован приём альфа-токоферола, как антиоксиданта, в дозе 200 мкг 2 раза в сутки не менее 6 месяцев или пентоксифиллина, как ингибитора TNF-α, в суточной дозе 300–600 мкг не менее 6 месяцев.

Пациентам при появлении (или) прогрессировании клинической симптоматики, нарастании изменений при КТ-исследовании ОГК, ухудшении функциональных показателей (КИФВД, СДЛА) и наличии внелёгочных проявлений саркоидоза, особенно — жизненно важных органов, рекомендовано начать приём СКС (первая линия терапии) в начальной дозе 16–24 мг метипреда (или другого СКС в эквивалентной дозе) в сутки в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы по 2 мг в месяц до поддерживающей (10 мг). Суточная доза СКС зависит от степени активности заболевания, индивидуальных особенностей больного, коморбидной патологии больного.

Для профилактики нежелательных явлений рекомендовано соблюдать безуглеводную диету, богатую белками, проводить контроль за уровнем глюкозы, состоянием желудка, выполнять денситометрию костей, при необходимости использовать ингибиторы протонной помпы. Лечение должно продолжаться 12–18 месяцев. Эффективность лечения оценивают по результатам контрольного обследования через 3–4 месяца у больных с впервые выявленным СОД.

При внелёгочном саркоидозе (ЦНС, сердца, почек, печени), при высокой активности патологического процесса используется пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в сутки в течение трёх дней, затем переходят на пероральный приём СКС в дозе 1 мг/кг/сутки в расчёте на преднизолон в течение 6–8 недель (в зависимости от активности заболевания) с постепенным снижением в течение 6 месяцев до поддерживающей.

У больных СОД на ранних стадиях заболевания (I, II стадии) с бронхообструктивным синдромом применяются ингаляционные КС: беклометазона дипропионат («Беклометазон»), флутиказон, будесонид и др. в суточной дозе 800–1000 мкг.

Цитотоксическая терапия (антиметаболитическая терапия), согласно международным и российским федеральным согласительным документам, относится к препаратам второй линии терапии СОД (метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, микофенолата мофетил и др.). Показаниями для назначения 2-й линии терапии являются: рефрактерность к СКС, развитие побочных эффектов на фоне СКС, наличие коморбидной патологии. Цитостатики назначаются в виде монотерапии и в комбинации с СКС, для снижения их дозы. В последние годы в клинической практике широко применяется метотрексат (МТТ) — ингибитор одного из ферментов фолиевой кислоты в дозе 10–15 мг 1 раз в неделю. Одновременно рекомендуют приём внутрь фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно через 24 ч после приёма МТТ. Длительность терапии — от 6 месяцев и более. Под воздействием МТТ возможно появление лейкопении, инфекции, гепато- и пневмотоксичности, что требует отмены препарата. Так, при наличии на фоне лечения МТТ заболеваний сердца, частота острого пневмонита составляет 0,2 %. Другие исследования выявили развитие цирроза печени при кумулятивной дозе МТТ выше 5 г — до 10 % случаев. Учитывая возможность токсического воздействия метотрексата на лёгочную ткань, целесообразно исследование диффузионной способности лёгких до и на фоне лечения. Лечение МТТ необходимо проводить больным с верифицированным саркоидозом и исключением ВИЧ-инфекции, туберкулёза. До начала лечения МТТ, через 2 недели, затем каждые 1–3 месяца рекомендовано проведение клинического анализа крови, печеночных трансаминаз, креатинина. МТТ тератогенен и при беременности противопоказан.

Препараты, ингибирующие синтез TNF-α (третья линия терапии СОД) не рекомендуются для широкого клинического применения и не используются в РФ. Ингибиторы ФНО-α рекомендуется назначать пациентам с длительностью заболевания более двух лет, снижении ФЖЕЛ менее 70 %, одышкой более 1-й степени, при поражении жизненно важных органов при рефрактерном саркоидозе к другим методам лечения в центрах пульмонологии. Ограничивает примене-

ние этих препаратов высокая частота развития у больных на фоне лечения аллергических реакций, неопластических процессов, микотического, микробного и вирусного поражения. Кроме того, возможно развитие саркоидных реакций — формирование эпителиоидноклеточных гранулём в костном мозге на фоне лечения адалимумабом, этанерцептом и инфликсимабом ревматоидного артрита (1 случай на 2800 назначений).

При фиброзирующем саркоидозе, прогрессирующем в течение последних 6 месяцев (КТ-паттерн ОИП, снижение ФЖЕЛ < 70 % от должного и ДСЛ < 60 % от должного) показано назначение антифибротических препаратов — нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день под контролем печеночных трансаминаз, билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы.

Лечение ЛГАС включает лечение саркоидоза, специфическая для лёгочной артериальной гипертензии терапия назначается по показаниям после дообследования больных в экспертных центрах по проблеме ЛГ.

При СОД применяются также немедикаментозные методы лечения при необходимости — лечебное голодание, эфферентные методы лечения, длительная кислородотерапия, ФБС с бужированием рубцовых стенозов бронхов, трансплантация лёгких.

Профилактика саркоидоза не разработана.

## 2.18.5. Пневмокониозы

### Определение

**Пневмокониозы (ПК) — группа неопухолевых интерстициальных заболеваний лёгких, вызванных вдыханием и накоплением частиц неорганической пыли в лёгких, характеризующихся хроническим диффузным асептическим воспалением и образованием лёгочного фиброза.**

В XVI веке Парацельс и Г. Агрикола описывали заболевание лёгких у горнорабочих и каменотесов как «горную болезнь». В XVII веке B. Ramazzini описал это заболевание как «чахотка рудокопов». Термин «пневмокониоз» впервые предложил F. A. Zenker в 1866 году, как производное от греческих слов ***pneumon*** — лёгкое и ***konia*** — пыль. В 1870 году Visconti впервые назвал заболевание лёгких, возникающее от постоянного воздействия кварцевой пыли, «силикозом».

### Распространённость

В Российской Федерации доля ПК в структуре заболеваний от воздействия промышленных аэрозолей варьируется от 25,9 % в 2017 году и 18,4 % в 2019 году до 23.3 % в 2020 году. В целом, в структуре всех профессиональных заболеваний ПК составляют от 2,96 до 4,30 %.

По данным разных авторов, ПК заболевают от 26,6 % до 53 % рабочих различных пылеопасных специальностей.

В РФ распространённость ПК составляет 0,03 (в 2019 году) — 0,02 (в 2021 году) на 10 тыс. работающих; в США — 0,7 (в 2016 году) на 10 тыс. работающих, в Финляндии — 2 (в 2014 году) на 10 тыс. работающих в год.

Наиболее высокие уровни риска развития пневмокониозов наблюдаются у работников горнодобывающей, перерабатывающей промышленности, металлургических производств, производства строительных материалов, строительной отрасли и др. К профессиям с риском развития пневмокониоза относятся камнеломщики, камнедробильщики, шахтеры, проходчики, пескоструйщики, дробильщики гранита (песчаника), литейщики, формовщики, выбивальщики.

### Этиология

На характер и степень выраженности реакции лёгочной ткани на вдыхаемую пыль влияют две группы факторов:

1. концентрация пыли и длительность контакта (стажа работы);
2. индивидуальная чувствительность к пыли и наличие факторов, предрасполагающих к развитию фиброза.

В соответствии с ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» пыль относится к группе физических факторов производственной среды. Пыли классифицируют по происхождению, составу, способу образования, дисперсности.

Классификация промышленной пыли по химическому составу:

1. минеральные (наждачная, песчаная, кварцевая, угольная, цементная, фарфоровая, асбестовая и т.п.);
2. металлические (цинковая, железная, свинцовая, марганцевая и пр.);
3. органические (растительная — древесная, хлопковая, льняная, джутовая и т.д.; животная — шерстяная, волосяная, костяная и т.д.);
4. смешанные пыли (каменноугольная, содержащая кроме угля кварц и силикаты; пыль железной руды, включающая окись железа и кварц; пыль, возникающая при шлифовке металлов, содержащая металлические и минеральные частицы и т.п.).

Классификация промышленной пыли по механизму образования:

1. аэрозоли дезинтеграции, когда пыль образуется благодаря механическому воздействию на твердое вещество (процессы дробления, бурения, шлифовки, очистки литья, измельчения и т.д.);
2. аэрозоли конденсации, которые образуются при некоторых термических процессах из паров веществ при их охлаждении (электросварочный аэрозоль, процессы плавки металлов и др.) и химических процессах — конденсация перенасыщенных паров.

По степени фиброгенности пыли различают три класса опасности пыли, для которых установлены предельно допустимые концентрации (ПДК). ПДК пыли — это концентрация пыли, которая при ежедневной (кроме воскресных дней) работе не более 41 часа в неделю в течение рабочего стажа не должна вызывать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений:

1. высокофиброгенная (содержание диоксида кремния — $SiO_2$ или асбеста более 10 %, ПДК не превышает 2 мг/м$^3$);
2. умереннофиброгенная (содержание $SiO_2$ 2–10 %, ПДК 4–6 мг/м$^3$);
3. слабофиброгенная (содержание $SiO_2$ менее 2 %, ПДК 8–10мг/м$^3$).

К факторам риска развития ПК относятся:

- Время экспозиции пыли.
- Предшествующие неспецифические респираторные заболевания.
- Курение. Так, асбестоз развивается у 10 % рабочих со стажем работы 10–19 лет, у 73 % рабочих со стажем 20–29 лет и у 92 % — при стаже более 40 лет. Курение значительно повышает риск развития заболевания. У курильщиков, больных ПК, более выражены обструктивные нарушения, чаще развивается эмфизема лёгких, увеличивается риск развития рака лёгких в 2–22 раза.
- Частые острые респираторные вирусные инфекции.
- Генетическая предрасположенность к развитию ПК. Выявлены различия в HLA системе при ПК. Так, представители негроидной расы заболевают ПК в 2,14 раза чаще, чем европеоидной расы. Ежегодная заболеваемость силикозом среди мужчин негроидной расы составляла 14,3 случая на 100 тыс., что в 7 раз выше, чем среди представителей европеоидной расы (2,1 случая на 100 тыс. рабочих мужчин). Силикоз ассоциируется с такими генными маркерами, как гаптоглобин, ингибитор протеиназ M1, трансферрины C1, C16, D, комплемент 3F, фосфоглюкомутаза-1(–2), витамин D-транспортный протеин R, геном остеопонтина. Ген, кодирующий глютатион S-трансферазы класса mu, ассоциируется с асбестозом и, так же как и ген p53, предопределяет развитие асбестобусловленного рака лёгких.

## Патогенез

В патогенезе ПК ведущими являются два тесно взаимосвязанных механизма — это оксидативный стресс и активация иммунного ответа (рис. 2.18.5–1).

Частицы пыли фагоцитируются альвеолярными макрофагами, играющими ключевую роль в патогенезе пневмокониоза. Свободнорадикальная теория предполагает, что в основе повреждающего действия кремния на альвеолярные макрофаги лежит процесс ферментативного образования активных форм кислорода (АФК): синглетного кислорода, гидроксильного радикала, пероксидного радикала, супероксидного аниона. Частицы кварца могут генерировать АФК за счёт имеющихся на их поверхности ионов железа (реакция Фентона). Продолжающаяся адсорбция железа из организма находящимися в лёгких частицами пыли и, следовательно, выработка АФК приводят к прогрессированию ПК даже после прекращения контакта с пылью.

В развитии пылевых заболеваний лёгких имеет значение степень цитотоксичности пыли. Высокоцитотоксичная пыль (диоксид кремния и др.), вызывая быструю гибель кониофагов, эвакуируется из лёгких преимущественно внеклеточно по внутритканевым лимфатическим путям, вызывая развитие патологического процесса в лёгочной паренхиме. Слаботоксичная или инертная пыль, удаляясь путем мукоцилиарного клиренса, ведёт к развитию пылевого бронхита. Однако большие концентрации этих пылей также могут вызывать относительно быструю гибель перегруженных частичками пыли кониофагов и, следовательно, развитие ПК. Длинные волокна асбеста трудно фагоцитируются и плохо удаляются защитными механизмами организма, что приводит к развитию асбестоза, а заболевание может прогрессировать даже после прекращения контакта. Повторяющийся процесс фагоцитоза пыли и гибели альвеолярных макрофагов с образованием АФК запускает иммунные механизмы воспаления. В присутствии ионов $Fe^{3+}$ и $Cu^{2+}$ АФК вызывают деструкцию белков и ДНК, что обусловливает формирование аутоантигенов. Так, у больных силикозом могут обнаруживаться аутоантинуклеарные антитела (аутоАНА), характерные для синдрома Съёгрена и системной красной волчанки, при отсутствии клинических проявлений этих заболеваний.

## Морфология

Первоначальные изменения происходят в лимфатических узлах, вокруг посткапиллярных венул лёгочных долек. На ранних стадиях силикоза гистологически выявляются периваскулярные и перибронхиальные скопления альвеолярных макрофагов и формирование гранулём в лёгочной ткани. По мере прогрессирования процесса развивается пневмофиброз.

В морфогенезе ПК выделяют четыре гистологические стадии:

I стадия — альвеолярный липопротеиноз;

II стадия — серозно-десквамативный альвеолит с формированием катарального эндобронхита;

III стадия — кониотический лимфангиит с возможным формированием гранулематозного воспаления;

IV стадия — кониотический пневмосклероз с прогрессирующим склерозирующим эндобронхитом.

Изменения в лёгких и плевре сопровождаются поражением прикорневых и паратрахеальных лимфатических узлов. В патологический процесс часто вовлекаются лимфатические узлы не только органов грудной полости, но и расположенные вне её (шейные и брюшные).

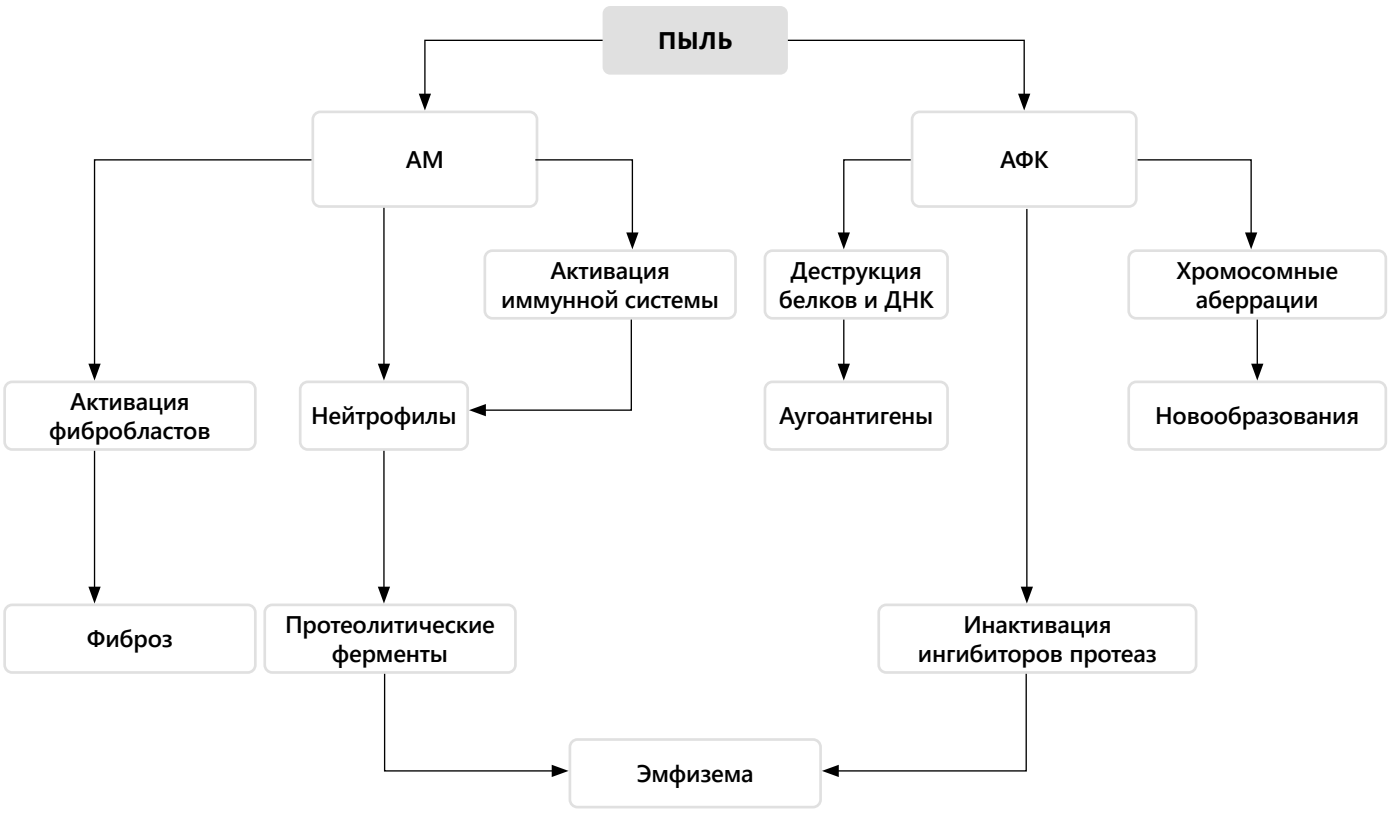



*Рисунок 2.18.5-1. Схема свободнорадикальной теории патогенеза пневмокониозов. АМ – альвеолярные макрофаги; АФК – активные формы кислорода*

Различают две формы ПК — узелковую и диффузно-склеротическую (интерстициальную).

Для ***узелковой формы ПК*** макроскопически характерно наличие во всех отделах лёгочной ткани силикотических узелков различной формы и величины серого или серо-чёрного цвета. Субплеврально расположенные узелки могут кальцинироваться, образуя плотный плевральный фиброз по типу панциря. Узелки могут сливаться в конгломераты, иногда с очагами некроза (в виде крошащихся масс). Трахеобронхиальные, бронхопульмональные лимфатические узлы увеличены, часть из них имеет сплошное чёрное и серо-чёрное окрашивание, часть — пёстрого вида с прослеживаемым рисунком узелков.

Микроскопическая структура гранулём зависит от стадии развития процесса. Свежие гранулёмы представляют собой скопления одноядерных и многоядерных макрофагов, содержащих в цитоплазме угольный пигмент и двоякопреломляющие кристаллы разной формы и величины (рис. 2.18.5–2). Вокруг них расположены в беспорядке лимфоциты, фибробласты, пучки коллагеновых и преколлагеновых волокон, идущих в разных направлениях, и капиллярные сосуды с набухшим эндотелием. Зрелая гранулёма имеет округлую форму и чередование концентрически расположенных слоёв клеток (альвеолярных макрофагов и фибробластов) и гиалинизированных волокон соединительной ткани (рис. 2.18.5–3). Иногда обнаруживаются атипичные гранулёмы с центральным аморфным некрозом, среди которого располагаются свободно лежащие двоякопреломляющие кристаллы, частицы угля и кальцификаты. По периферии расположена гиалинизированная соединительная ткань с единичными фиброцитами. Изменения лёгочной ткани вне гранулём выражены незначительно.

При диффузно-склеротической (интерстициальной) форме ПК макроскопически ткань лёгкого уплотнена, неравномерной воздушности. По ходу крупных бронхов и сосудов, а также междолевых щелей определяются грубые тяжи плотной соединительной ткани. Паренхима лёгкого неравномерной воздушности: очаги ателектаза чередуются с участками эмфиземы, чаще буллезной. Чётких силикотических узелков не видно. Лимфатические узлы увеличены, чёрного и серого цветов. На плевре многочисленные спайки и плоскостные сращения.

Микроскопическая картина при этой форме пневмокониоза сходна с интерстициальной пневмонией, с разницей лишь в том, что в межальвеолярных перегородках и в просветах альвеол видны многочисленные кониофаги, часть из которых содержит двоякопреломляющие кристаллы. В старых очагах запыления соединительная ткань гиалинизирована, бедна сосудами. В лимфатических узлах выявляются единичные, нечётко очерченные силикотические гранулёмы.

Диффузный интерстициальный фиброз, развивающийся при асбестозе, характеризуется наличием в интерстиции лёгких асбестовых телец, представляющих собой волокна асбеста, фагоцитированные и окутанные железосодержащим белковым веществом (рис. 2.18.5–4, 5).

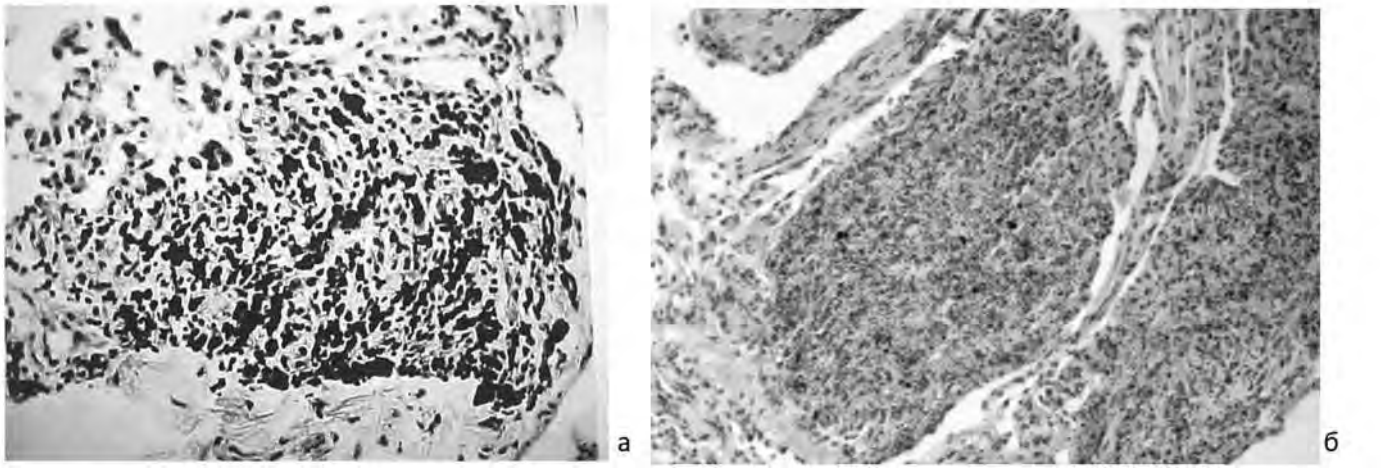



*Рисунок 2.18.5-2. Незрелая гранулёма при ПК.*
*а – скопления кониофагов, содержащих включения чёрного цвета, очаги пневмосклероза;*
*б – очаг пневмофиброза с включениями чёрного и коричневого цвета с формированием гранулёмы.*
*Окраска гематоксилин-эозин.*
**Из архива ст.н.с. лаборатории патоморфологии НИИ пульмонологии И.С. Платоновой.*

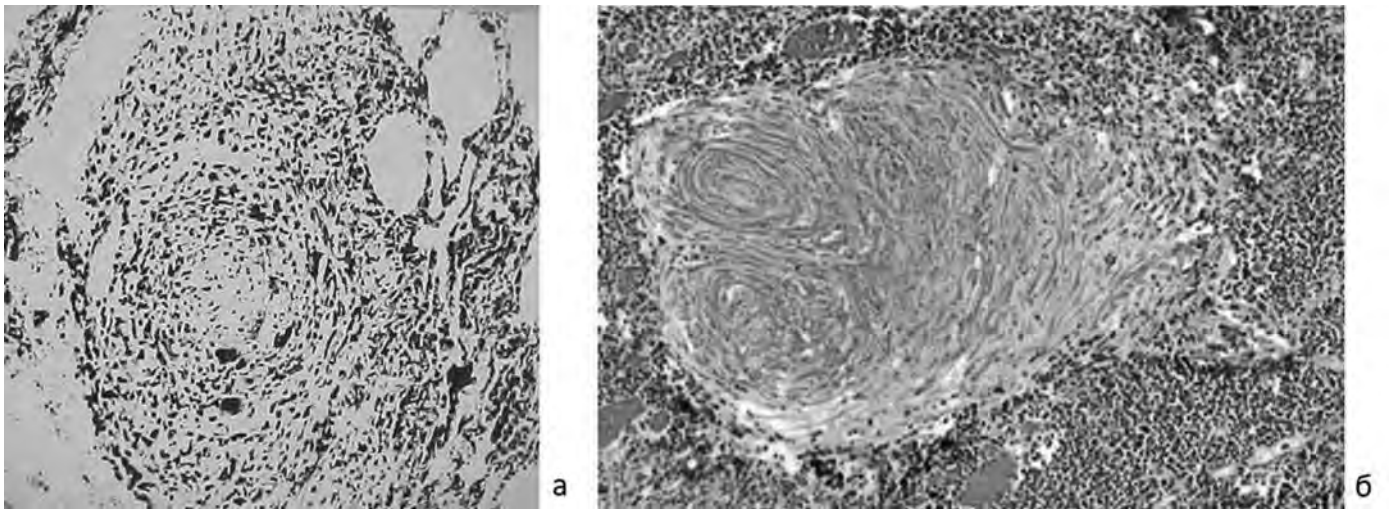



*Рисунок 2.18.5-3. Пневмокониотическая гранулёма с пылевыми частицами, с альвеолярными макрофагами, содержащими включения коричневого и чёрного цвета. Очаги концентрического фиброза.*
*а – *из архива ст.н.с. лаборатории патоморфологии НИИ пульмонологии И.С.Платоновой;*
*б – *из презентации «Pneumoconiosis DR. AYSER HAMEED LEC. 5»*

Острый силикоз морфологически можно определить как силикопротеиноз — альвеолит с альвеолярным липопротеиноозом. Это самая тяжёлая форма силикоза.

## Классификация

***Кодирование по МКБ-10***

J60 — Пневмокониоз угольщика.
J61 — Пневмокониоз, вызванный асбестом и другими минеральными веществами.
J62 — Пневмокониоз, вызванный пылью, содержащей кремний.
J62.0 — Пневмокониоз, вызванный тальковой пылью.
J62.8 — Пневмокониоз, вызванный другой пылью, содержащей кремний.
J63 — Пневмокониоз, вызванный другой неорганической пылью.
J63.0 — Алюминоз (лёгкого).
J63.1 — Бокситный фиброз (лёгкого).

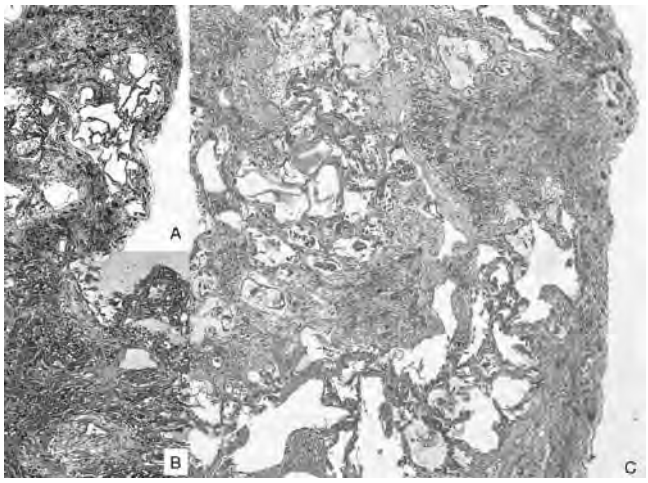



*Рисунок 2.18.5-4. Асбестоз. Выраженный интерстициальный фиброз с дезорганизацией структуры лёгкого, перестройкой по типу «сотового лёгкого».*
**Из J. Schneider et al. Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2014, 9:39.*

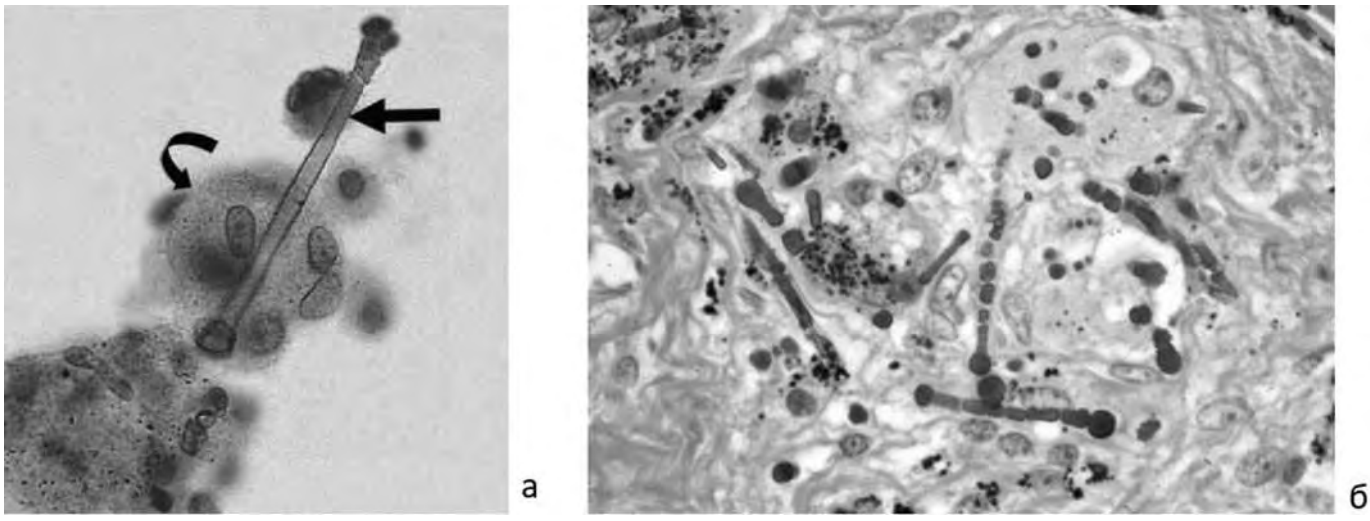



*Рисунок 2.18.5-5. Асбестовые тельца (иглы).*
*а – Асбестовое волокно (прямая стрелка), окруженное сегментированной белково-железной оболочкой, и альвеолярный макрофаг (изогнутая стрелка) – *из S. Chong et al. RadioGraphics. 2006; 26:59–77.*
*б – Асбестовые тела внедряются в фиброзную ткань. Они состоят из золотисто-коричневых бисерных структур с тонкой полупрозрачной сердцевиной – *из V. L. Roggli et al. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134(3): 462–480.*

J63.2 — Бериллиоз.
J63.3 — Графитный фиброз (лёгкого).
J63.4 — Сидероз.
J63.5 — Станноз.
J63.8 — Пневмокониоз, вызванный другой уточнённой неорганической пылью.
J64 — Пневмокониоз неуточнённый.
J65 — Пневмокониоз, связанный с туберкулёзом.

В Приказе Минздравсоцразвития РФ от 27.04.2012 г. N 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» пневмокониозы представлены пунктами 1.63–1.66 (табл. 2.18.5–1).

***Рентгенологическая классификация ПК***

Рентгеновские признаки пневмокониоза кодируются в соответствии с Международной рентгенологической классификацией пневмокониозов Международной организации труда (МОТ, пересмотр 2011) с целью унификации диагноза, простоты чтения и лёгкости мониторирования течения заболевания.

**Таблица 2.18.5-1**

**Фрагмент Перечня профессиональных заболеваний (Приказ МЗСР РФ от 27.04.2012 г. № 417н).**

| № п/п | Перечень заболеваний, связанных с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов | Код заболевания по МКБ-10 | Наименование вредного и (или) опасного производственного фактора |
|---|---|---|---|
| 1.63. | Пневмокониозы связанные с воздействием фиброгенной пыли с содержанием свободной двуокиси кремния более 10 %:<br>• силикоз,<br>• антракосиликоз,<br>• силикосидероз,<br>• силикосиликатозы | J60<br>J62.8 | Пыль с содержанием свободной двуокиси кремния более 10 % (рудничная, угольно-породная, огнеупорная, железорудная пыль, пыль производства керамических изделий, литейного производства и др.) |
| 1.64. | Пневмокониозы связанные с воздействием фиброгенной пыли с содержанием свободной двуокиси кремния менее 10 % или пыли силикатов, содержащих двуокись кремния в связанном состоянии | | Фиброгенные пыли с содержанием свободной двуокиси кремния менее 10 %. Пыль силикатов, содержащих двуокись кремния в связанном состоянии |
| 1.64.1. | Силикатозы:<br>• талькоз,<br>• калионоз,<br>• оливиноз,<br>• нефелиноз и др. | J62.0<br>J62.8 | Пыль талька, слюды, муллита, глины, оливинов, цемента и др.) |
| 1.64.2. | Карбокониозы:<br>• антракоз,<br>• графитоз,<br>• сажевый пневмокониоз | J60<br>J63.3 | Пыль сажи, графита, кокса, угля и др. |
| 1.64.3. | Пневмокониоз у работников, занятых на шлифовально-наждачно-зачистных работах (станноз) | J63.5 | Пыль абразивная, наждачная, алмазная, гранитная и др. |
| 1.64.4. | Пневмокониозы от рентгеноконтрастных пылей:<br>• сидероз,<br>• станноз,<br>• баритоз,<br>• манганокониоз | J63.4<br>J65.5<br>J63.8 | Пыль рентгеноконтрастная (пыли железа, бария, марганца и др.) |
| 1.64.5. | Пневмокониоз при электросварке и газосварке | J68.0 | Высокодисперсный сварочный аэрозоль, содержащий двуокись кремния, окислы марганца, железа, окислы хрома, никеля, ванадия и др. |
| 1.64.6. | Пневмокониоз бокситный | J63.1<br>J64 | Пыль бокситов |
| 1.64.7. | Алюминоз лёгкого | J63.0 | Пыль алюминия и его соединений |
| 1.65. | Пневмокониозы, осложнённые туберкулёзом:<br>• силикотуберкулёз,<br>• кониотуберкулёз,<br>• антракосиликотуберкулёз | J65 | Фиброгенная пыль |
| 1.66. | Заболевания, связанные с воздействием асбестосодержащих пылей: асбестоз | J61 | Асбестосодержащая пыль |

| Увеличение степени выраженности → | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | | | 1 | | | 2 | | | 3 | | |
| 0/- | 0/0 | 0/1 | 1/0 | 1/1 | 1/2 | 2/1 | 2/2 | 2/3 | 3/2 | 3/3 | 3/+ |

*Рисунок 2.18.5-6. Схематическое представление о степени выраженности на рентгенограммах ОГК при ПК*

Различают два типа уплотнений: малые и большие. Малые уплотнения (маленькие, мелкие) классифицируют по четырём признакам: степени выраженности, распространённости, форме и размерам. Большие уплотнения классифицируют только по размерам.

***Степень выраженности малых уплотнений*** — это концентрация их в изменённых зонах лёгочных полей. Степень выраженности классифицируется по четырем категориям (0, 1, 2, 3):

0 — уплотнения практически отсутствуют;

1 — единичные маленькие уплотнения (лёгочный сосудистый рисунок дифференцируется);

2 — немногочисленные маленькие уплотнения (лёгочный сосудистый рисунок дифференцируется частично);

3 — множественные малые уплотнения (лёгочный сосудистый рисунок не дифференцируется).

Кроме того, определяются подкатегории степени выраженности в соответствии с 12-балльной шкалой от 0/–, 0/0, 0/1; 1/0, 1/1, 1/2; 2/1, 2/2, 2/3; 3/2, 3/3, до 3/+ (рис. 2.18.5–6). При этом числитель обозначает основную степень выраженности выявляемых малых уплотнений, а знаменатель — альтернативную степень выраженности.

Распространённость малых уплотнений классифицируется в зависимости от наличия изменений в следующих шести лёгочных зонах: верхней, средней, нижней справа и верхней, средней, нижней слева. Понятие лёгочных зон не является синонимом долей лёгких, это всего лишь условное деление правого и левого лёгочных полей на три примерно равные части для удобства описания рентгенологических изменений (рис. 2.18.5–7).

Форма малых уплотнений классифицируется в зависимости от преобладающего типа фиброза как округлая (узелковая) либо линейная (интерстициальная). Малые округлые уплотнения (узелковая форма) носят мономорфный диффузный характер и отображаются на рентгенограмме в виде мелких, округлых, чётко очерченных, однотипных уплотнений с преимущественным расположением в верхних и средних зонах (рис. 2.18.5–8, 9). Малые линейные или неправильной формы уплотнения (интерстициальная форма) отражают диффузный перибронхиальный, периваскулярный и интерстициальный фиброз с преимущественным расположением в субплевральных, средних и нижних зонах (рис. 2.18.5–10).

Размер малых уплотнений классифицируется по-разному в зависимости от их формы (округлые или линейные) (рис. 2.18.5–7).

Округлые малые уплотнения в зависимости от диаметра обозначаются следующими строчными латинскими буквами: p — до 1,5 мм; q — от 1,5 до 3,0 мм; r — от 3,0 до 10,0 мм.

Линейные малые уплотнения в зависимости от ширины обозначаются следующими строчными латинскими буквами: s — до 1,5 мм; t — от 1,5 до 3,0 мм; u — от 3,0 до 10,0 мм.

Большие изменения (рис. 2.18.5–11) классифицируются в зависимости от диаметра уплотнений (рис. 2.18.5–7):

A — одно большое уплотнение с наибольшим размером до 5 см или несколько больших уплотнений, суммарный наибольший размер которых составляет до 5 см.

B — одно большое уплотнение с наибольшим размером более 5 см, но не более размера правой верхней зоны; или несколько больших уплотнений, суммарный наибольший размер которых больше 5 см, но не больше размера правой верхней зоны.

C — одно большое уплотнение с наибольшим размером, превышающим размер правой верхней зоны; или несколько больших уплотнений, суммарный размер которых превышает размер правой верхней зоны.

Изменения плевры (при воздействии пыли асбеста) могут быть диффузными (плевральные утолщения) и локальными (бляшки) (рис. 2.18.5–7). Градации ширины плевральных утолщений:

a — до 5 мм,

b — от 5 до 10 мм,

c — более 10 мм.

Протяжённость диффузных плевральных утолщений определяется тремя градациями:

1 — длина плевральных наложений до 1/4 латеральной стенки грудной клетки;

2 — длина плевральных утолщений до 1/2 латеральной стенки грудной клетки;

3 — длина плевральных утолщений > 1/2 латеральной стенки грудной клетки.

Кодируются также дополнительные рентгенологические признаки:

ax — слияние узелков и некоторых мелких пятнистых теней,

alm — среднедолевой синдром,

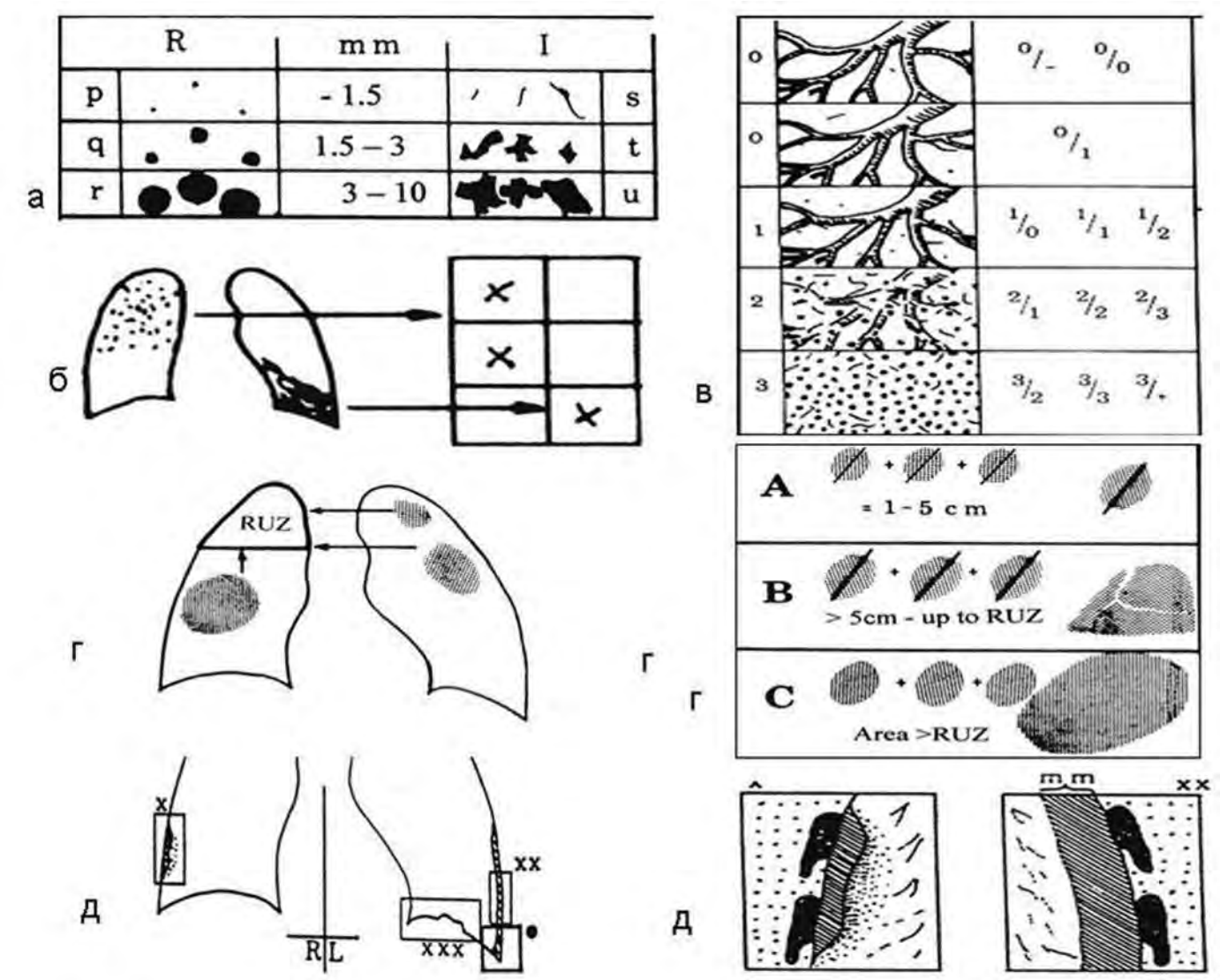



*Рисунок 2.18.5-7. Схема регистрации рентгенологических изменений при ПК:*
*а – малые затенения;*
*б – локализация малых затенений по зонам лёгких (верхняя, средняя, нижняя);*
*в – субкатегории профузии;*
*г – большие затенения;*
*д – изменения плевры локальные и диффузные.*
*RUZ – правая верхняя зона.*

bu — буллезная эмфизема,
ca — рак лёгкого или плевры,
cn — обызвествление затемнений (узелков),
cl — обызвествление лимфоузлов,
pgc — плевральные обызвествления,
co — изменение размеров, формы сердца,
es — скорлупообразное обызвествление внутригрудных лимфоузлов,
cp — лёгочное сердце,
cv — каверна,
di — смещение органов средостения, сердца и корней лёгких,
ef — выпот в плевральных полостях,
em — эмфизема лёгких,
fr — излом рёбер,
hi — увеличение внутригрудных лимфоузлов,
ho — лёгочные соты (сотовое лёгкое),
pgp — плевроперикардиальные спайки,

ih — неправильный контур сердца при поражении > 1/3 контура сердца,
pg — плевродиафрагмальные спайки,
id — неправильный контур диафрагмы при поражении > 1/3 контура,
kl — септальные линии (линии Керли),
od — другие важные изменения,
pi — плевральные спайки междолевой или медиастинальной плевры,
px — пневмоторакс,
rl — силикоартрит (синдром Каплана),
tb — туберкулёз.

## Клиническая картина

Клинические проявления заболевания зависят от формы пневмокониоза: узелковой, интерстициальной и узловой.

Для ***узелкового ПК*** (силикоз, металлокониозы, ПК электросварщиков, ПК шлифовальщиков) характерно длительное бессимптомное течение. Умеренная одышка при физической нагрузке часто является единственным симптомом этой формы ПК (одышка в покое бывает редко). Степень ДН не всегда коррелирует с выраженностью фиброзного процесса в лёгких по данным рентгенологического исследования. Общее состояние больных долгое время остается удовлетворительным. Симптомы могут прогрессировать даже после прекращения работы во вредных условиях. На поздних стадиях силикоза может выявляться мозаичность перкуторного звука, связанная с чередованием полей фиброза с эмфиземой. Аускультативная картина изменяется только на поздних стадиях в виде жесткого или ослабленного дыхания. При выраженных фиброзных изменениях может выслушиваться крепитация, развиваются лёгочная гипертензия и лёгочное сердце.

Одним из ранних симптомов ***интерстициальной формы ПК*** (асбестоз, талькоз, карбокониозы, графитовый фиброз лёгкого, другие силикатозы) является одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, прогрессирующие по мере развития интерстициального фиброза лёгких. Кашель сухой или с вязкой мокротой. При поражении плевры развиваются боли в грудной клетке. При воздействии асбеста можно наблюдать поражение кожи вследствие внедрения волокон асбеста в эпителиальный покров (асбестовые бородавки). При ПК от стекловолокна отмечаются признаки раздражения слизистых оболочек и открытых участков кожи: першение в горле, длительный насморк, носовые кровотечения, осиплость голоса, сухой «раздирающий» кашель, множественные фолликулы и сухость кожи, трещины межпальцевых складок верхних конечностей. В 32–42 % случаев асбестоза наблюдаются акроцианоз и деформация ногтевых фаланг по типу «пальцев Гиппократа». Аускультативно на ранних стадиях выслушиваются сухие рассеянные хрипы, обусловленные хроническим пылевым бронхитом, шум трения плевры чаще над нижнебоковыми отделами. Крепитация выслушивается в 32–80 % случаев и может предшествовать изменениям на рентгенограммах органов грудной клетки. При прогрессировании заболевания развиваются лёгочная гипертензия и лёгочное сердце.

Возможно формирование узелково-интерстициальной формы ПК, которая диагностируется у 62,1 % больных ПК от воздействия угольной пыли.

Наиболее частым осложнением ПК является туберкулёз лёгких. При тяжёлом узелковом фиброзе туберкулёз может встречаться в 60–70 % случаев, при интерстициальном — в 5–10 %. Неопластические процессы наиболее часто являются осложнением асбестоза и реже — силикоза.

В 10 % случаев силикоз (реже — ПК угольщика) может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями: ревматоидный артрит (синдром Каплана), системная склеродермия (синдром Эразмуса), системная красная волчанка, АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) — ассоциированные васкулиты, интерстициальный гранулематозный дерматит (синдром Аккермана), дерматомиозит.

Синдром Каплана — сочетание ревматоидного артрита (РА) и ПК, проявляющееся в виде внутрилёгочных узелков. РА при синдроме Каплана может предшествовать развитию силикоза, развиваться одновременно с ним или (чаще) — в разные сроки после установления диагноза силикоза. Патологоанатомически выявляется в 1–2 % случаев силикоза.

Синдром Эразмуса может развиться в среднем через 15 лет после воздействия диоксида кремния. В клинической картине заболевания превалируют признаки системных заболеваний соединительной ткани или васкулитов — синдром Рейно, признаки поражения суставов, кожи, слизистых оболочек, почек и других органов.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При ПК изменения общеклинических, биохимических, иммунологических, вирусологических и микробиологических показателей неспецифичны и диагностически незначимы.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) применяется для скрининга и диагностики пневмокониозов. В случаях, когда данных рентгенографии недостаточно, выполняют компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР) ОГК. На компьютерных томограммах при силикозе и антракозе выявляют перилимфатическую или центрилобулярную очаговую диссеминацию. Очаги имеют тканевую плотность и чёткие контуры. Ретикулярные изменения обусловлены утолщением междольковых и внутридольковых перегородок, утолщением стенок бронхов. Характерна петрификация лимфатических узлов в корнях по типу яичной скорлупы (рис. 2.18.5–8, 9).

При остром силикозе (силикопротеинозе) КТ-паттерн соответствует симптому «булыжной мостовой» — сочетание ретикулярных изменений и септальных утолщений с участками консолидации и «матового стекла».




*Рисунок 2.18.5-8. Пневмокониоз, узелковая форма*

*а – распространённое усиление лёгочного рисунка за счёт интерстициального компонента в виде сетчатости и мелкой ячеистости, на фоне которого во всех отделах лёгких видны очаговые тени до 0,2–0,4 см в диаметре;*

*б – множественные двусторонние очаговые затенения; скорлупообразные обызвествления лимфатических узлов;*

*в – распространённые интерстициальные изменения в обоих лёгких. Множественные очаговые ацинарные затенения, слияние затенений в верхних и средних долях. Корни расширены с нечёткими границами.*

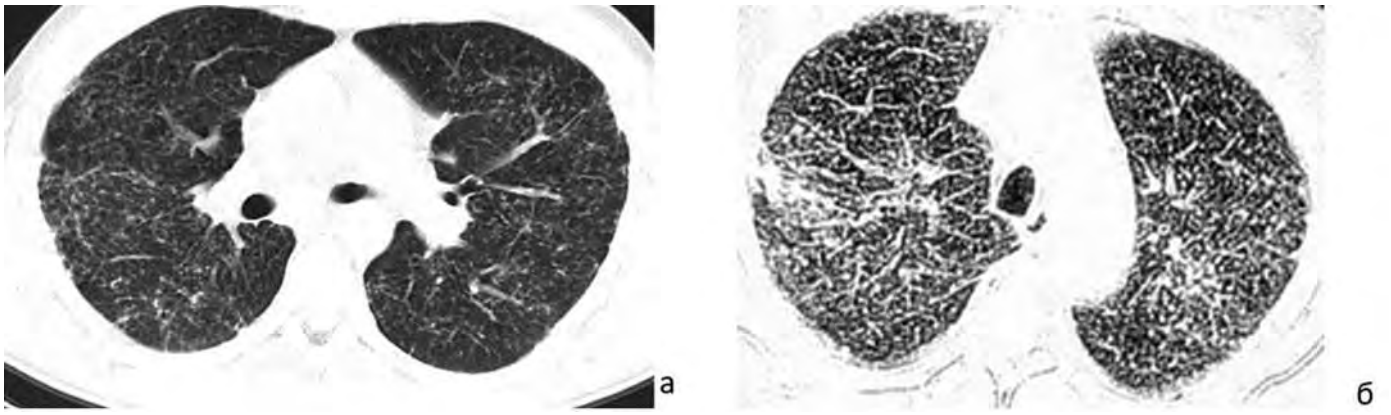



*Рисунок 2.18.5-9. Пневмокониоз, узелковая форма.*

*а – множественные очаги, ретикулярные затенения;*

*б – множественные очаги, местами сливающиеся, фиброзные поля.*

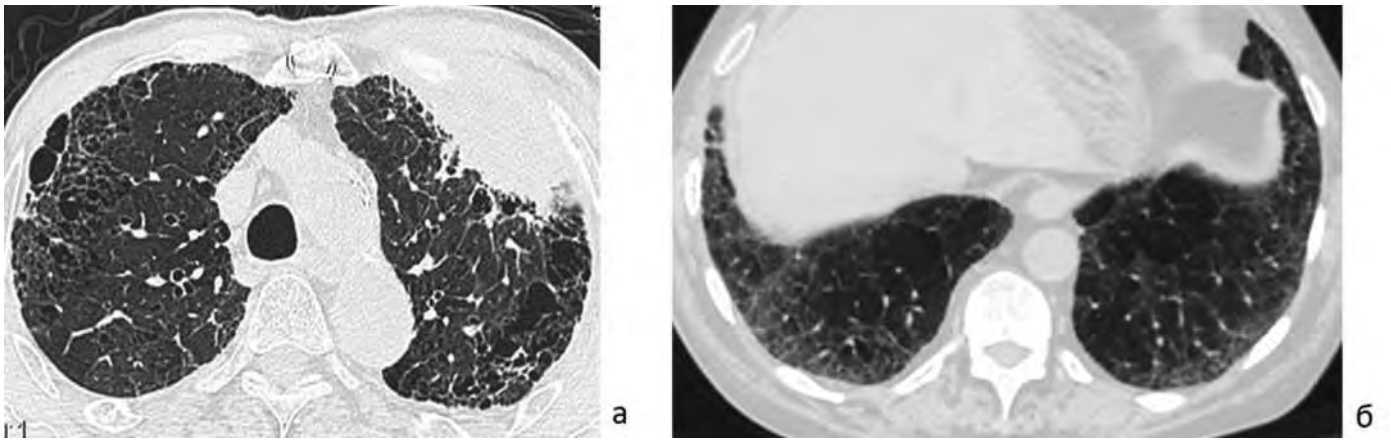



*Рисунок 2.18.5-10. Асбестоз*

*а – больной С: ретикулярные изменения с формированием «сот», мезотелиома левого лёгкого;*

*б – больной И: ретикулярные изменения.*

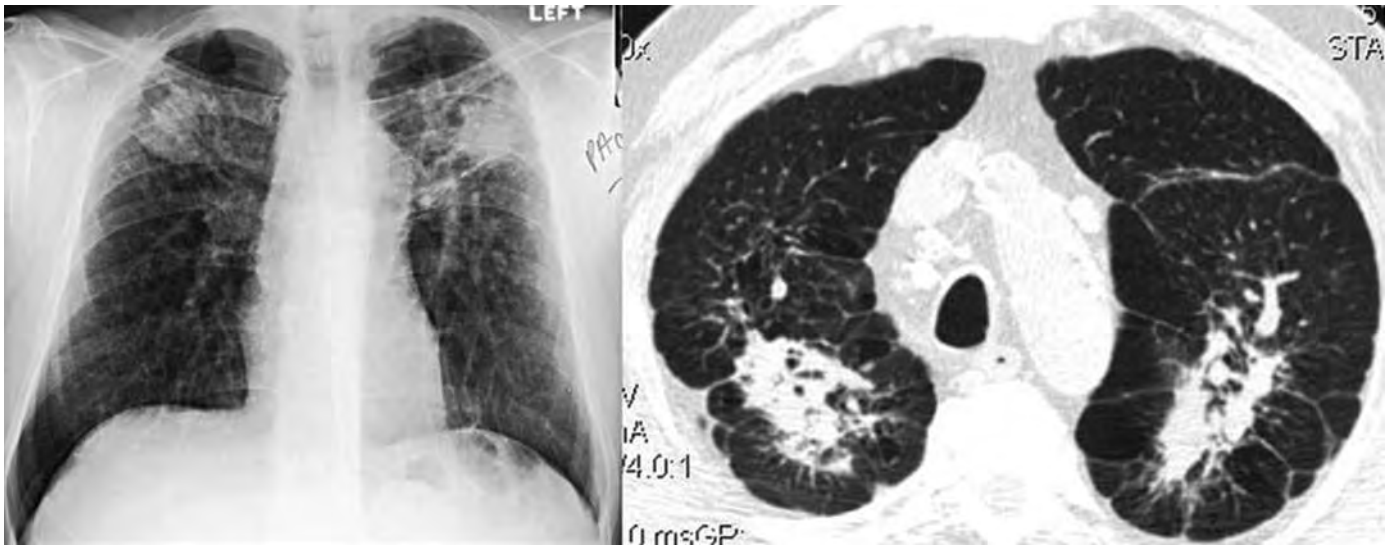


*Рисунок 2.18.5-11. Пневмокониоз, узловая форма*

Асбестоз проявляется КТ-паттерном обычной интерстициальной пневмонии (распространённые двухсторонние ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы с формированием «сотового лёгкого», преимущественной локализацией изменений в кортикальных и базальных отделах лёгких). Характерно наличие плевральных бляшек или диффузного утолщения плевры, множественных спаек (рис. 2.18.5–10).

ПК характеризуются как рестриктивными, так и обструктивными и смешанными нарушениями ФВД. В зависимости от формы ПК функциональные изменения могут развиться на II–III стадии заболевания (узелковая форма, узловая, рис. 2.18.5–11) или на I стадии (интерстициальная форма). ОЕЛ и её структура изменяется по смешанному или рестриктивному типу. Наиболее рано ДСЛсо снижается при интерстициальной форме пневмокониоза.

Фибробронхоскопия выявляет атрофические изменения слизистой оболочки бронхов, реже — трахеобронхиальную дискинезию различной степени выраженности, что указывает на развитие сопутствующего пылевого бронхита. В лаважной жидкости может выявляться как нейтрофилез, так и лимфоцитоз. Обнаружение двоякопреломляющих кристаллов, бурых или черных включений в альвеолярных макрофагах, а также асбестовых телец указывает на наличие контакта с фиброгенной пылью, но не может считаться признаком заболевания.

В сложных случаях диагностики показано проведение чрезбронхиальной (щипцовой, криобиопсии), видеоторакоскопической или открытой биопсии лёгких для гистологической верификации диагноза.

### Диагностические критерии

Диагноз ПК устанавливается согласно Международной рентгенологической классификации пневмокониозов МОТ (пересмотр 2011 года) по данным рентгенографии ОГК или, в случаях недостаточной информативности рентгенографии, по результатам ВРКТ и биопсии лёгкого.

### Диагноз

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Силикоз 2q, ДН I степени. (Силикоз II стадия, узелковая форма (умеренное количество узелков диаметром 2,5 мм), ДН — I степени).*
2. *Силикоз A 3q cn cl em cp, силикотуберкулёз, ДН II, субкомпенсированное лёгочное сердце. (Мелкоузловой силикотуберкулёз, силикоз III, эмфизема лёгких, ДН II, субкомпенсированное лёгочное сердце).*

### Дифференциальный диагноз

ПК следует дифференцировать со следующими заболеваниями:

- саркоидозом;
- туберкулёзом лёгких;
- экзогенным аллергическим альвеолитом;
- идиопатическим лёгочным фиброзом;
- метастатическим поражением лёгких (канцероматозным лимфангитом);
- раком лёгкого;

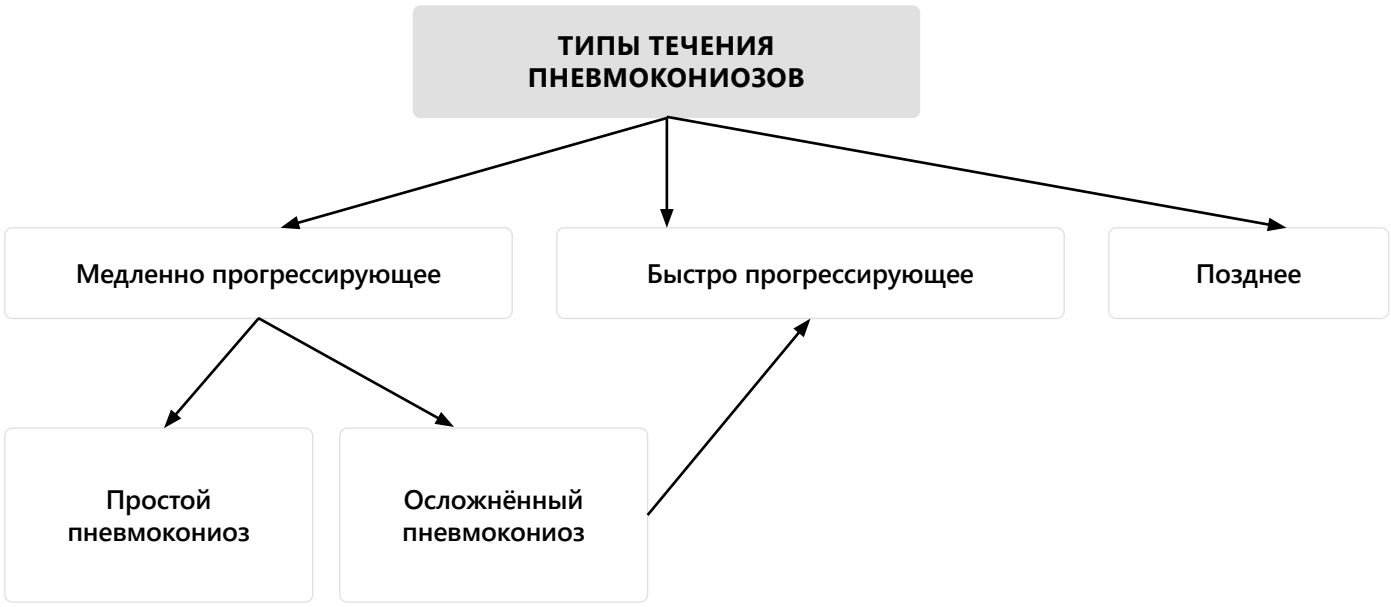



*Рисунок 2.18.5-12. Типы течения пневмокониозов*

- поражением лёгких при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ревматоидным артритом, склеродермией);
- лекарственно- или радиоиндуцированными поражениями лёгких.

## Течение

В настоящее время различают следующие типы течения пневмокониозов (рис. 2.18.5–12):

- ***Медленно прогрессирующее течение*** — развитие заболевания после 10–20 и более лет стажа в контакте с низкими концентрациями пыли. Наблюдается в большинстве случаев ПК, вызванных всеми видами фиброгенной пыли. Возможно развитие двух вариантов течения: так называемого простого либо осложнённого ПК.
  - ***Простой ПК*** характеризуется скудностью симптомов, незначительными изменениями в лёгочной ткани и редкостью развития утраты трудоспособности.
  - ***Осложнённый ПК*** характеризуется нарастанием фиброза лёгочной ткани с возможным формированием узловой формы фиброза (то есть переходом в так называемое ускоренное, или быстро прогрессирующее течение), снижением трудоспособности, частым формированием дыхательной недостаточности и возможностью летального исхода.
- ***Быстро прогрессирующее течение*** — развитие заболевания по типу осложнённого ПК с формированием узлового фиброза либо увеличением профузии более чем на одну субкатегорию в течение 5 лет. Как правило, развивается после 10 и менее лет стажа работы в контакте с высокими концентрациями кварцевой пыли.
- ***Позднее течение силикоза*** — развитие силикоза через 10–20, а иногда и более лет после прекращения контакта с кварцевой пылью.

## Прогноз

На начальных этапах заболевания, при условии отстранения от работы в запылённых зонах, прогноз может быть относительно благоприятным. При пневмокониозах, как правило, изменения в лёгких носят необратимый характер, а при силикозе и асбестозе могут прогрессировать даже после прекращения контакта с пылью. Летальный исход обычно связан с прогрессированием ДН и декомпенсацией хронического лёгочного сердца.

## Исходы

При простом ПК изменения в лёгких могут не прогрессировать. При осложнённом, быстро прогрессирующем ПК прогрессирование пневмофиброза приводит к развитию лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца.

## Лечение

В настоящее время доказанных методов лечения ПК не существует и наиболее эффективным мероприятием служит прекращение воздействия этиологического фактора — прекращение работы в условиях экспозиции пыли.

Лечебная тактика ПК основывается на трёх основных моментах:

1. улучшение экологической обстановки на рабочих местах;
2. исключение вредных привычек (в первую очередь, курения табака);
3. лечебные мероприятия, учитывающие патогенетические механизмы формирования пылевых заболеваний лёгких.

***Принципы лечения ПК:***

- усиление антиоксидантной защиты органов дыхания (антиоксиданты);
- повышение устойчивости альвеолярных макрофагов к энергодефицитному состоянию и внутриклеточной гипоксии (глутаминовая кислота, глутамат натрия, глутамат кальция);
- симптоматическая бронхорасширяющая терапия (по показаниям);
- противовоспалительная терапия при быстропрогрессирующем ПК (глюкокортикостероиды (ГКС) в небольших дозах и короткими курсами — ингаляционные ГКС, реже — пероральные ГКС);
- антифибротическая терапия при наличии фенотипа прогрессирующего лёгочного фиброза (нинтеданиб);
- длительная оксигенотерапия при выраженной ДН;
- на поздних стадиях ПК при прогрессировании ДН возможна трансплантация лёгких. В США больные с ПК составляют 1 % всех пациентов, подвергшихся пересадке лёгких.

### Профилактика

Профилактика заболеваний лёгких пылевой этиологии включает инженерно-технические и медицинские мероприятия. Инженерно-технические мероприятия направлены на снижение уровня запылённости, нормализацию микроклиматических условий на рабочих местах, внедрение очистных сооружений. Обязательно использование эффективных индивидуальных средств защиты органов дыхания в виде респираторов, противогазов, а при ряде работ — масок с принудительной подачей воздуха.

Медицинские профилактические мероприятия включают в себя предварительные (при поступлении на работу) и периодические медицинские осмотры.

## 2.19. Рак лёгкого

### Определение

**Рак лёгкого (бронхогенная карцинома, cancer pulmonum) — это злокачественные опухоли лёгкого, возникающие преимущественно из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, эпителия желёз стенки бронхов (бронхогенный рак) и очень редко из альвеолярного эпителия (пневмониогенный рак).**

### Распространённость

В настоящее время в экономически развитых странах заболеваемость раком лёгких занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости, хотя в начале века рак лёгких считался почти казуистическим заболеванием. Частота рака лёгких у мужчин в 4,8–7,7 раз выше, чем у женщин, особенно высока заболеваемость у мужчин старше 45 лет.

Рак лёгких является одной из главных причин смертности от злокачественных новообразований у мужчин среднего возраста.

Частота выявления различных типов рака лёгких чётко зависит от пола и возраста больных. У мужчин наиболее частой морфологической формой рака лёгких является плоскоклеточный, реже — различные формы недифференцированного рака, редко — аденокарцинома. У женщин аденокарцинома встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин.

У больных моложе 40 лет на фоне преобладания плоскоклеточного рака велика частота недифференцированного рака и аденокарциномы, в то время как у больных старше 60 лет преобладание плоскоклеточного рака становится более существенным, а доля недифференцированного рака и аденокарциномы снижается.

### Этиология и патогенез

Несмотря на огромные усилия, проблема этиологии рака лёгких, как и других злокачественных опухолей не решена.

Ряд экзогенных факторов имеет несомненное значение для развития рака лёгких. Во-первых, это значительное увеличение загрязненности воздушной среды вследствие вредного воздействия современной индустрии: у рабочих горнорудной, сталелитейной, деревообрабатывающей, металлургической, химической промышленности, а также у лиц, контактирующих с соединениями мышьяка, хрома, кадмия, малыми дозами ионизирующей радиации, у рабочих, занятых в никелевой, алюминиевой промышленности, у шоферов.

Загрязнение воздушной среды промышленными предприятиями и автомобильным транспортом, массовое строительство асфальтовых дорог и других асфальтовых покрытий также способствует увеличению заболеваемости раком лёгких у жителей крупных промышленных городов.

Во-вторых, по достоверным статистическим данным частота развития рака у курильщиков табака (особенно сигарет) в 8–10 раз выше, чем у некурящих, а среди больных раком лёгких до 90 % — это курильщики. При курении создаются концентрации канцерогенных веществ (в табачном дёгте их до 50), на несколько порядков превышающие концентрации производственных загрязнений.

В настоящее время курение признано ведущим экзогенным фактором в развитии рака лёгких, причем интенсивность и длительность курения прямо влияют на вероятность возникновения заболевания. Велика роль так называемого пассивного курения.

В-третьих, определённую роль в развитии рака лёгких играют хронические воспалительные процессы в лёгких, такие как хронический бронхит, бронхоэктазы, пневмофиброз, туберкулёз, ведущие к метаплазии эпителия бронхов.

В-четвёртых, существует влияние генетических факторов риска, связанных, прежде всего, с врождёнными дефектами в иммунной системе, однако наследственность не имеет серьёзного значения в реальном увеличении частоты рака лёгких. К основным генетическим критериям определения риска для рака лёгких относятся такие факторы, как первичная множественность опухолей (лечение ранее по поводу злокачественной опухоли) и наличие трёх и более наблюдений рака лёгких в семье у ближайших родственников.

При проведении медико-генетических исследований у больных раком лёгких обнаружены активированные онкогены в опухолевых клетках. Эти онкогены представляют собой точечные мутации в специфическом коде ras-онкогенов (H, K и N-ras гены) и обнаружены у 15 % больных с различными гистологическими типами рака лёгкого. Увеличение семейства myc-онкогенов (C, N и L-myc гены) характерна прежде всего для мелкоклеточного рака лёгкого.

## Морфология, классификация

В правом лёгком опухоль возникает чаще (в 56 % случаев), чем в левом (44 % случаев). Опухоль локализуется преимущественно в главных стволовых, долевых и сегментарных бронхах. Наиболее часто поражаются верхнедолевые бронхи с обеих сторон (50–75 %), несколько чаще — справа.

Наиболее частая локализация опухоли по сегментам — верхнедолевые сегменты и верхний сегмент (6-й сегмент) нижней доли обоих лёгких. Но рак лёгкого в принципе может возникнуть на любом уровне бронхиального дерева.

Исключительное разнообразие макроскопической картины, зависящей от локализации процесса, стадии его, метастазирования, степени распространённости, прорастания в соседние органы, вторичных лёгочных и внелёгочных изменений, создает трудности для разработки единой классификации рака лёгкого. В основе существующих классификаций рака лёгкого лежат два принципа: клинико-анатомический и патогистологический. В соответствии с клинико-анатомической классификацией (по А. И. Савицкому, 1957) рак лёгкого делится на три группы:

1. центральный рак — эндобронхиальный, перибронхиальный узловой, разветвленный;
2. периферический рак — круглая опухоль, пневмониеподобный рак, рак верхушки лёгкого (Пэнкоста);
3. атипичные формы рака, связанные с особенностями метастазирования, — медиастинальная, милиарный карциноматоз, печёночная, костная, мозговая форма и др.

Морфологическая характеристика центрального рака, поражающего главный, долевой, сегментарный, субсегментарный бронхи:

- при эндобронхиальной форме роста опухоль обнаруживается в просвете бронха и чаще всего имеет вид бугристого округлого образования, которое частично или полностью обтурирует бронх;
- при перибронхиальной узловой форме опухоль возникает из эпителия слизистой оболочки и растет преимущественно в тканях вокруг бронха, постепенно суживая его просвет;
- при разветвленном раке наблюдается перибронхиальный муфтообразный рост опухоли по ходу крупных бронхов, приводящий к равномерному сужению просвета бронха.

Морфологическая характеристика периферического рака, поражающего мелкие бронхи (пятого, шестого и более высоких порядков) или паренхиму лёгкого:

- круглая или узловатая опухоль наиболее часто встречается в форме шаровидного образования в ткани лёгкого, реже — в виде образований неправильной формы;
- пневмониеподобный рак, напоминающий по рентгенологическим данным неправильной формы пневмонический инфильтрат с нечёткими границами с локализацией в сегменте или доле лёгкого;
- рак верхушки лёгкого, растущий субплеврально в верхне-заднем отделе верхней доли рядом с верхним краем главной междолевой борозды, имеет тенденцию к быстрому прорастанию в задние отделы I и II рёбер, поперечные отростки шейных и верхнегрудных позвонков с их деструкцией и нервно-сосудистые образования, расположенные выше купола плевры. Для этой опухоли характерен клинический синдром, впервые описанный Пэнкостом.

Соотношение первично выявленного центрального и периферического рака составляет 67 % и 33 % соответственно.

Большое клиническое и прогностическое значение имеет также патогистологическая классификация рака лёгкого, позволяющая учитывать направление, степень дифференцировки клеток и сосуществование клеток с различной степенью дифференцировки. В гистологической классификации Н. А. Краевского, А. С. Ягубова (1969) и И. Г. Ольховской (1982) выделяются:

1. Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак:
- высокодифференцированный рак;
- умеренно дифференцированный рак (без ороговения);
- малодифференцированный рак.
2. Мелкоклеточный рак:
- овсяноклеточный, лимфоцитоподобный, веретеноклеточный рак;
- плеоморфный рак.

3. Аденокарцинома:
- высокодифференцированная аденокарцинома (ацинарная, папиллярная);
- умеренно дифференцированная аденокарцинома (железисто-солидная);
- малодифференцированная аденокарцинома (солидный рак с образованием слизи);
- бронхиоло-альвеолярная аденокарцинома («аденоматоз»).

4. Крупноклеточный рак:
- гигантоклеточный рак;
- светлоклеточный рак.

5. Смешанный рак (плоскоклеточный и аденокарцинома, аденокарцинома и мелкоклеточный и т.д.).

Из более чем 15 типов рака лёгкого наиболее часто (90 %) встречаются 4 типа: эпидермоидный, мелкоклеточный, аденокарцинома и крупноклеточный рак. При этом для клинициста с практической точки зрения важно разграничение больных раком лёгкого на две большие группы:

1. больные с мелкоклеточным раком;
2. больные с немелкоклеточным раком.

Эти характеристики во многом определяют терапевтическую тактику. Так как мелкоклеточный рак лёгкого отличается высокой биологической активностью и склонностью к быстрому метастазированию, и к моменту установления диагноза обычно имеет место генерализация процесса, то в настоящее время наблюдается отказ большинства хирургов от оперативного лечения. В противоположность этому при немелкоклеточном раке хирургический метод является основным, позволяющим обеспечить высокую выживаемость больных.

Выделение гистогенетического типа мелкоклеточного рака лёгкого имеет также большое практическое значение. Так, частота метастазов в головной мозг у больных с овсяно-клеточным типом опухоли составляет 49 %, а у больных с промежуточно-клеточным типом — всего 11 %. Смешанные формы опухолей с наличием ткани немелкоклеточного рака значительно ухудшают прогноз по сравнению с «чистым» мелкоклеточным раком.

Эпидермоидный (плоскоклеточный) рак (более 50 % всех случаев) различной степени дифференцировки наблюдается как при центральных, так и при периферических локализациях.

Аденокарцинома (20 % всех карцином лёгкого) развивается из эпителия слизистой бронхиальных желез и значительно чаще встречается среди периферических опухолей, причем у женщин чаще, чем у мужчин и мало связана с фактором курения.

Бронхиоло-альвеолярная аденокарцинома развивается из эпителия наиболее мелких бронхов, расположенных вблизи альвеол или из альвеолярного эпителия, причем встречается только при периферическом раке.

Мелкоклеточный рак лёгкого является наиболее злокачественно текущей и часто встречающейся формой низкодифференцированного рака лёгкого. Реже встречаются и менее злокачественны такие формы, как крупноклеточный, светлоклеточный и полиморфноклеточный раки.

Мелкоклеточный рак лёгкого состоит из мелких округлых или вытянутых клеток с интенсивно окрашенными ядрами. Гистогенез этой формы опухоли не вполне ясен, существуют две теории происхождения: эктодермальная — из плюрипотентных клеток базальных слоев эпителия бронхов и нейроэктодермальная — из нейроэндокринных клеток Кульчицкого подслизистой оболочки бронхов, относящихся к АПУД-системе. При электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме клеток мелкоклеточного рака обнаружены нейросекреторные гранулы, в которых содержатся вещества, подобные некоторым гипофизарным гормонам и нейроэндокринным аминам (АКТГ, антидиуретический, паратгормон, кальцитонин, соматостатин, серотонин, гистамин, катехоламины и др.). Клинически это проявляется так называемыми паранеопластическими синдромами.

Мелкоклеточный рак рано дает гематогенные и лимфогенные метастазы.

Смешанный рак (ди-, три-, полиморфный) наблюдается редко и характеризуется наличием двух различных морфологических структур в одной опухоли (например, плоскоклеточный и аденокарцинома, аденокарцинома и мелкоклеточный). Степень злокачественности процесса в этих случаях определяется клетками с низкой степенью дифференцировки.

Оценка распространённости (стадии) опухолевого процесса является одним из ведущих факторов, определяющих выбор метода лечения, объём оперативного вмешательства и прогноз. Одной из наиболее удобных классификаций рака лёгкого по стадиям является классификация, разработанная в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена раздельно для центральных и периферических опухолей, где учитывается величина и распространённость основного опухолевого узла, и состояние метастазирования.

Для I стадии центрального рака характерна ограниченная опухоль сегментарного бронха при отсутствии метастазов; для II стадии — опухоль в пределах долевого бронха и одиночные метастазы в бронхолёгочных лимфатических узлах; для III стадии — опухоль, распространяющаяся на соседний долевой, промежуточный или главный бронх с множественными метастазами в нескольких группах внутригрудных лимфатических узлов; для IV стадии — опухоль, распространяющаяся на трахею или же противоположный главный бронх и на большом протяжении прорастающая в соседние органы и ткани (грудная стенка, диафрагма, пищевод, перикард), с метастазами в надключичных узлах или отдаленных органах, с диссеминацией по париетальной плевре.

Для I стадии периферического рака характерна опухоль до 3 см в диаметре при отсутствии метастазов; для II стадии — опухоль от 3 до 6 см в диаметре, выходящая за пределы доли, с одиночными метастазами в бронхолёгочные лимфатические

узлы; для III стадии — опухоль более 6 см в диаметре, выходящая за пределы доли, и на ограниченном участке прорастающая грудную стенку, диафрагму или органы средостения с множественными метастазами во внутригрудных лимфоузлах; для IV стадии — крупная опухоль, прорастающая на большом протяжении соседние органы с метастазами в надключичных лимфоузлах или отдалённых органах и диссеминацией по плевре.

Международная классификация опухолей по системе TNM (Tumor, Nodes, Metastases) является наиболее совершенной, хотя представляет определённые трудности для практических врачей. Клиническая классификация TNM:

***T — первичная опухоль***

T0 — первичная опухоль не определяется;

Tis — прединвазивный рак (carcinoma in situ);

T1 — опухоль не более 3 см в наибольшем измерении, окруженная лёгочной тканью или висцеральной плеврой, без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии;

T2 — опухоль более 3 см в наибольшем измерении или опухоль любого размера, которая сопровождается ателектазом доли или обструктивной пневмонией, распространяющаяся на область корня лёгкого, без плеврального выпота, причем по данным бронхоскопии проксимальный край опухоли располагается не менее 2 см от карины;

T3 — опухоль любого размера непосредственно переходит на соседние анатомические структуры или опухоль, не доходящая до шпоры бифуркации трахеи менее, чем на 2 см, или опухоль с сопутствующим ателектазом или обструктивной пневмонией всего лёгкого или с плевральным выпотом опухолевой природы;

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли, или опухоль, доказанная при цитологическом исследовании мокроты или смыва из бронхов, но не видимая при рентгенологическом и бронхоскопическом исследовании.

***N — регионарные лимфатические узлы***

N0 — нет данных о поражении регионарных лимфатических узлов;

N1 — имеется поражение перибронхиальных и (или) лимфатических узлов корня лёгкого на стороне поражения, включая непосредственное распространение опухоли на лимфоузлы;

N2 — поражены лимфоузлы средостения;

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов.

***M — отдалённые метастазы***

M0 — нет признаков отдалённых метастазов (наиболее часто в кости, лёгкие, головной мозг, печень);

M1 — имеются отдалённые метастазы;

Mx — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

В качестве объективной характеристики периферического рака лёгкого используют определение такого показателя его роста, как время удвоения объёма опухоли (ВУО).

Выделяют бурный темп роста (ВУО менее 30 дней), быстрый темп (от 30 до 80 дней), средний темп (80–150 дней) и медленный темп (более 150 дней). Плоскоклеточный рак имеет тенденцию к среднему темпу роста, аденокарцинома — к медленному, а мелкоклеточный — к быстрому темпу. При наличии бурного темпа роста необходимо применение дополнительно к хирургическому методу химиотерапевтического лечения.

## Клиническая картина

Клиника рака лёгкого определяется клинико-анатомической формой, размерами и локализацией опухоли. Своеобразие клинической симптоматологии рака лёгкого состоит в том, что начальный период болезни характеризуется бедностью или полным отсутствием симптомов, в то время как поздним стадиям болезни присуще исключительное многообразие проявлений.

Специфических патогномоничных симптомов в ранней стадии рака лёгкого нет. Почти все признаки рака могут наблюдаться при различных специфических и неспецифических острых и хронических заболеваниях лёгких.

При центральном раке клиническая симптоматика выражена более чётко и проявляется в более ранние сроки. Центральный рак лёгкого проявляется кашлем, часто кровохарканьем и развитием клиники обтурационной пневмонии (сегментарной или долевой), что может сопровождаться повышением температуры тела, потливостью, болями в грудной клетке. При перкуссии определяется притупление перкуторного звука в проекции доли (сегмента), при аускультации в той же проекции — влажные мелкопузырчатые хрипы, шум трения плевры. Характерно рецидивирование пневмонии через 1–1,5 месяца. Все больные с рецидивирующей пневмонией нуждаются в бронхологическом исследовании, особенно мужчины-курильщики после 40 лет.

Кашель, который возникает в самом начале развития опухоли, носит рефлекторный характер и наблюдается у 80–90 % больных. Вначале он сухой, надсадный, мучительный, возникает без видимой причины и беспокоит постоянно. Позднее с нарастанием обтурации бронха опухолью кашель сопровождается выделением слизистой или слизисто-гнойной мокротой.

Кровохарканье наблюдается у половины больных и проявляется чаще всего в виде прожилок алой крови в мокроте. В поздних стадиях мокрота приобретает вид малинового желе.

Довольно ранним симптомом рака лёгкого является так называемая немотивированная одышка (у 10–15 % больных), а в дальнейшем при нарастании анатомических изменений в лёгких (сдавлении крупных лёгочных вен и артерий лёгкого, сосудов средостения, при появлении ателектаза и плеврального выпота) одышка наблюдается у 30–40 % больных, хотя прямого параллелизма между степенью одышки и выраженностью анатомических изменений нет.

Боль в грудной клетке на стороне поражения встречается в 60–65 % случаев при дыхании из-за вовлечения плевральных листков во вторичный воспалительный процесс.

Клинические проявления операбельного периферического рака лёгкого чрезвычайно скудны. Периферическая круглая опухоль долгое время развивается бессимптомно, достигая иногда значительных размеров. Жалобы появляются тогда, когда опухоль начинает прорастать стенку бронха (кашель, кровохарканье), париетальную плевру и грудную стенку (боли), диафрагму (икота). Периферический пневмониеподобный рак проявляется повышением температуры тела, кашлем со слизистой мокротой, болями в грудной клетке, что в сочетании с данными перкуссии и аускультации заставляют диагностировать «пневмонию». Как правило, в мокроте при цитологическом исследовании при пневмониеподобном раке выявляются клетки бронхиоло-альвеолярного рака.

Рак верхушки лёгкого представляет собой периферическую форму, которая проявляется описанной Пэнкостом триадой: упорными болями по ходу плечевого сплетения на стороне поражения с атрофией мышц верхней конечности, синдромом Горнера (миоз, птоз, энофтальм) и верхушечной локализацией опухоли. Клиническую симптоматологию триады Пэнкоста могут вызывать также метастатический рак, эхинококковая киста лёгкого, опухоли средостения, мезотелиома плевры, туберкулёз, лимфогранулематоз и другие поражения лёгких с верхушечной локализацией.

Клиника атипичных форм рака лёгкого определяется локализацией и величиной метастазов. Так, при медиастинальной форме определяется синдром сдавления верхней полой вены, при милиарном карциноматозе — клиника дыхательной недостаточности, при печеночной форме — увеличение печени, боли в правом подреберье, симптомы печеночной недостаточности.

Любая клинико-анатомическая форма рака лёгкого может сопровождаться и даже первоначально проявляться различными паранеопластическими синдромами (у 8–15 % больных), в большей степени эти синдромы характерны для мелкоклеточного низкодифференцированного рака лёгкого. Из паранеопластических синдромов наиболее часто возникает генерализованная гипертрофическая остеохондропатия типа Пьера Мари — Бамбергера (боли в костях, утолщение концевых фаланг по типу «барабанных палочек» и т.д.). Гипертрофическая артропатия может обнаруживаться от 2 до 36 месяцев до появления других признаков болезни. К этим синдромам относят также гинекомастию, артралгический и ревматоидный синдром, гиперкальциемию, гипонатриемию. В ряде случаев опухоль лёгкого может сопровождаться карциноидным синдромом, полиневритом, симптомами миастении, необъяснимым зудом, ихтиозом. При эффективном лечении рака лёгкого эктопическая гормональная активность и связанные с нею симптомы исчезают.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При лабораторном исследовании крови может быть выявлена умеренная гипохромная анемия, умеренный или выраженный лейкоцитоз, при метастазах опухоли в костный мозг в периферической крови наблюдается резкая анемия и лейкоцитоз со сдвигом влево. Наблюдается ускорение СОЭ. Нарастает содержание старых форм при исследовании тромбоцитарной формулы.

Проводится радиоиммунологическое определение так называемых биохимических маркеров рака лёгкого, появление которых опережает клинические проявления на 1,5–3 месяца и более: раково-эмбрионального антигена, кальцитонина, $\beta_2$-микроглобулина, а также паратгормона, кортизола, АКТГ, иммуноглобулина Е и др. Целесообразно определять уровни этих маркеров для установления распространенности процесса, контроля за эффективностью терапии и своевременной диагностики рецидива заболевания.

Правильно проведённое цитологическое исследование мокроты позволяет выявить даже carcinoma in situ. При центральном раке в мокроте удается обнаружить опухолевые клетки у 52–58 % больных, при периферическом — в 33–61 % случаев. Особенно ценно цитологическое исследование мокроты, полученной после бронхоскопии.

Рентгенологическое исследование при раке лёгкого является одним из основных методов его распознавания, позволяющее своевременно выявить заболевание у 80 % больных. Рентгенологическая семиотика центрального и периферического рака различаются также существенно, как и их клинические проявления.

При центральном раке на обзорных рентгенограммах или флюорограммах, обязательно выполняемых в двух проекциях, определяются изменения, связанные с гиповентиляцией или ателектазом части лёгочной ткани вследствие обтурации соответствующего бронха опухолевым узлом. Зона ателектаза выглядит в виде треугольника, вершиной направленного к корню лёгкого, причем в области вершины нередко видна тень опухоли. Выявляется положительный симптом Гольцкнехта — Якобсона — смещение средостения в сторону ателектаза при глубоком вдохе. У большинства больных имеются признаки параканкрозного рецидивирующего пневмонита — наиболее частой «маски» рака лёгкого. При наличии медиастинальных метастазов наблюдается расширение тени средостения. Рентгенотомографическое исследование позволяет выявить сужение или обрыв просвета крупного бронха более чётко, чем на обзорных снимках, определить контуры опухолевого узла, раздвигание угла бифуркации трахеи метастазами.

Компьютерная томография позволяет более точно определить локализацию и размеры основного опухолевого узла. Компьютерная томография дает также возможность диагностировать отдалённые метастазы в головном мозгу, печени, почках и т.д.

Использование на современном этапе спиральной КТ улучшает раннюю диагностику рака лёгкого (по сравнению с рентгенографией) в 4 раза.

У 85 % пациентов выявленный при профилактической КТ РЛ имел клиническую I стадию заболевания, проведённое им хирургическое лечение в сроки до одного месяца после установления диагноза, позволили добиться 86–92 % пятилетней выживаемости.

Периферический рак лёгкого обычно выглядит на обзорных рентгенограммах в виде округлой тени с нечёткими, как бы размытыми или лучистыми контурами. Характерной считается «дорожка», идущая от периферической тени к корню лёгкого, свидетельствующая о лимфогенном распространении опухоли или о воспалительном процессе вокруг опухоли. Выявляются также прикорневые и медиастинальные лимфоузлы. Рентгенотомографическое исследование и особенно компьютерная томография позволяют точно судить о характере периферической опухоли. Тень опухоли Пэнкоста обычно сливается верхним краем с мягкими тканями над куполом плевры. Имеет выпуклую границу с непоражённой тканью верхней доли, часто наблюдается деструкция задних отделов рёбер.

Ведущим методом раннего выявления рака лёгкого, прежде всего периферического, остается флюорография, которой каждый должен подвергаться один раз в год, а лица, отнесённые к группе повышенного риска — 2 раза в год.

Эндоскопическое исследование позволяет тщательно осмотреть верхние дыхательные пути, трахею и бронхиальное дерево, вплоть до разветвлений 4–5 порядков. При центральном раке обнаруживаются прямые признаки опухоли и проксимальные границы её распространения по слизистой оболочке, что определяет границы возможной резекции лёгких. Могут быть выявлены также и косвенные признаки, связанные с давлением опухолевого узла или лимфогенных метастазов. Обязательным элементом бронхоскопического исследования при центральном раке лёгкого является визуально контролируемая биопсия, которая более чем в 90 % случаев устанавливает патогистологический тип опухоли.

При периферическом раке бронхоскопическое исследование менее информативно. Прямые признаки выявляются редко, преимущественно при прорастании опухоли в крупные бронхи (явление централизации), чаще выявляются косвенные эндоскопические признаки опухоли и её лимфогенного метастазирования. При небольших размерах периферического рака лёгкого (с диаметром на рентгенограммах 2–3 см), когда лечение наиболее перспективно, осуществляется так называемая трансбронхиальная биопсия.

Достаточно эффективными методами морфологической верификации периферического рака являются трансторакальная пункционная биопсия и торакоскопия. Медиастиноскопия позволяет осуществить биопсию лимфоузлов средостения. Перспективными для диагностики периферического рака являются радионуклидные методы, в частности позитивная сцинтиграфия с 67Ga-цитратом.

### Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагностика рака лёгкого трудна, особенно в ранних стадиях заболевания до появления обтурации, перифокальной пневмонии, метастазов. В анамнезе больных обращают особое внимание на перенесённые «пневмонии» и так называемые «гриппозные состояния».

При подозрении на центральный рак лёгкого обязательными методами исследования являются: рентгенография в двух проекциях, томография, контрастное исследование пищевода для оценки состояния бифуркационных лимфоузлов, цитологическое исследование мокроты (5–6 анализов), бронхоскопия со взятием материала для морфологического исследования (отпечатки опухоли, смыв бронхов, прямая биопсия). При периферическом раке лёгкого обязательными методами являются: рентгенография в двух проекциях, томография (томограммы прицельные и центральной части бронхиального дерева), рентгеноскопия пищевода, цитологическое исследование мокроты, бронхологическое исследование (поиск косвенных признаков периферического рака и исключение первично-множественного рака лёгкого), трансторакальная биопсия опухоли.

Дополнительные методы исследования включают: пункцию или биопсию лимфоузлов, медиастиноскопию или парастернальную медиастинотомию, лапароскопию, диагностическую торакотомию, бронхографию, ультразвуковое исследование паренхиматозных органов брюшной полости, компьютерную томографию. Кроме этого, может быть необходимо применение радионуклидных методов.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Плоскоклеточный рак правого верхнедолевого бронха с ателектазом верхней доли и метастазами в бронхопульмональные, трахеопульмональные, трахеобронхиальные лимфоузлы (T2 N1 M0).*
2. *Периферический рак (аденокарцинома) VI сегмента левого лёгкого с метастазами в лимфатические узлы средостения, левой надключичной области (T2 N2 M1).*
3. *Бронхиоло-альвеолярный рак левого лёгкого, диффузно-узловая форма, с поражением нижней доли и язычкового сегмента (T2 N0 M0).*

Многообразие клинической симптоматологии рака лёгкого, отсутствие патогномоничных симптомов, особенно в ранней стадии заболевания, являются причиной большого количества диагностических ошибок. Процент нераспознанных раков лёгкого составляет от 15 до 48 по отношению к количеству случаев, выявленных на вскрытии.

Дифференциальный диагноз следует проводить прежде всего с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями лёгких, плевры, туберкулёзом, метастазами злокачественных опухолей другой локализации, доброкачественными опухолями и пороками развития лёгких.

Особые трудности представляет исключение туберкулёза. Опухоль часто развивается на фоне рубцов в лёгком, в том числе и метатуберкулёзных. Анамнестические данные, комплексное рентгенологическое, эндоскопическое исследование,

исследование мокроты на микобактерии туберкулёза, опухолевые клетки, проведение туберкулиновых проб и результаты лечения имеют большое значение для дифференциальной диагностики с туберкулёзом.

Большие сложности представляет дифференциальный диагноз диссеминированных форм рака от различных системных заболеваний опухолевой и неопухолевой природы (лимфогранулематоз, идиопатический фиброзирующий альвеолит, саркоидоз, гистиоцитоз Х, альвеолярный протеиноз и др.).

Нередко окончательная верификация процесса возможна лишь при морфологическом исследовании ткани лёгкого и лимфатических узлов, полученных при пункционной или открытой биопсии лёгкого.

### Течение, прогноз и исходы

Имеется длительный бессимптомный период течения болезни, между появлением опухоли и началом её клинического проявления проходит 2–3 года. Продолжительность жизни больных, не получавших специфического противоопухолевого лечения, составляет 3–9 месяцев со дня установления диагноза, все они умирают в течение первого года. Иногда встречается молниеносное течение рака лёгкого (от 1 до 3 месяцев), чаще у лиц моложе 40 лет с недифференцированным раком.

5-летняя выживаемость радикально оперированных больных составляет от 25 до 40 % (в среднем около 30–35 %) и не имеет заметной тенденции к повышению. Радикально оперировать удается не более чем 23–30 % заболевших.

Причин смерти при раке лёгких может быть три:

1. рак и его метастазы (50–60 %);
2. осложнения, непосредственно связанные с новообразованием (25–35 %);
3. случайные причины (2–10 %).

### Лечение

Тактика лечения рака лёгкого определяется, с одной стороны, стадией заболевания, а с другой — гистологической структурой опухоли. При немелкоклеточном раке основным методом лечения, позволяющим рассчитывать на выздоровление или на существенное продление жизни, является радикальное удаление опухоли (пневмоэктомия, лобэктомия).

Госпитальная летальность после лобэктомий не превышает 2–5 %, а после пневмоэктомий — 4–9 %. До 15–20 % больных после пневмоэктомий и около половины, перенесших лобэктомию, способны вернуться к трудовой деятельности через несколько месяцев после операции.

Эффективность дополнения радикального хирургического лечения химиотерапевтической и лучевой терапией при немелкоклеточном раке считается недоказанной.

При мелкоклеточном раке хирургическое лечение является бесперспективным, по крайней мере, у подавляющего большинства больных. Мелкоклеточный рак в большинстве случаев чувствителен к химиотерапии и лучевому лечению. Это лечение не дает шансов на выздоровление, но способно продлить жизнь до 1,5–2 лет после установления диагноза.

Полихимиотерапия мелкоклеточного рака должна быть интенсивной и длительной с использованием сочетания трех и более препаратов с разным механизмом действия. Наиболее эффективны: циклофосфан, адриамицин, винкристин, цисплатин, ифосфамид. При применении цитостатиков группы оксазафосфоринов (ифосфамида, циклофосфамида), вызывающих тяжёлые осложнения со стороны мочевыделительной системы, обязательным считается назначение уропротектора уромитексана.

После достижения ремиссии необходима поддерживающая терапия со снижением доз препаратов на 40–50 % в течение 1–2 лет. В фазе ремиссии имеет смысл применять иммуномодуляторы: тимазин, тактивин, левамизол, вакцину БЦЖ.

### Профилактика

Первичной (онкогигиенической, иммунобиологической, законодательно-правовой) профилактикой является система государственных и медицинских мероприятий, направленных на устранение или резкое уменьшение воздействия на организм канцерогенных веществ и факторов (борьба с загрязнением вдыхаемого воздуха, борьба с производственными (профессиональными) вредностями и крайне вредной привычкой — курением табака).

Вторичная или клиническая (медицинская) профилактика предусматривает планово-организационную систему обследования (диспансеризации) населения с целью выявления, учёта и лечения фоновых процессов и предопухолевых заболеваний лёгких — факторов повышенного риска рака лёгкого (пациенты, болеющие хроническим бронхитом, пневмонией или туберкулёзом, длительно курящие мужчины в возрасте 50 лет и старше, а также излеченные от злокачественного заболевания).

Диспансерное наблюдение этого контингента больных направлено одновременно на выявление истинно ранних форм заболевания, лечение которых дает хорошие отдалённые результаты.

# Глава III. Заболевания пищеварительной системы

## 3.1. Заболевания пищевода

### 3.1.1. Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь

#### Определение

**Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и, в ряде случаев, дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нём дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных — цилиндроклеточной метаплазии.**

Неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивный эзофагит следует считать двумя формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. НЭРБ — это субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов без эрозий слизистой оболочки пищевода, выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования в отсутствие антисекреторной терапии в данный момент.

Пищевод Барретта — замещение плоского эпителия в слизистой оболочке дистального отдела пищевода железистым цилиндрическим метаплазированным, выявляемое при эндоскопическом исследовании, подтверждённое наличием кишечной метаплазии при гистологическом исследовании биоптата, и в ряде случаев повышающее риск развития аденокарциномы пищевода (АКП).

#### Распространённость

Истинная распространённость заболевания неизвестна, что связано с большей вариабельностью клинических симптомов. Распространённость ГЭРБ в Российской Федерации варьируется от 11,3 до 23,6 %. Симптомы заболевания одинаково часто встречаются у мужчин и у женщин.

#### Этиология и патогенез

ГЭРБ — это кислотозависимое заболевание, при котором соляная кислота желудочного сока выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ. Патофизиология ГЭРБ включает плохо функционирующее пищеводно-желудочное соединение (ПЖС). ПЖС — это антирефлюксный барьер, состоящий из нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и ножек диафрагмы, в сочетании с пищеводным клиренсом и целостностью слизистой оболочки пищевода. Рефлюкс-эзофагит развивается, когда рефлюкс желудочного сока приводит к высвобождению цитокинов и хемокинов, вызывающих воспаление и способствующих возникновению симптомов. Другими причинами симптомов ГЭРБ могут быть: снижение слюноотделения, замедленное опорожнение желудка и гиперчувствительность пищевода. Натощак среднее внутрижелудочное значение pH составляет 1,4. После приёма пищи pH увеличивается до 4,4, но в области, прилегающей к кардиоэзофагеальному переходу, остается равным 1,6. Это связано с образованием на поверхности содержимого желудка слоя небуферизованной соляной кислоты, получившего название «кислотного кармана». Кислотный карман ***(англ. "acid pocket")*** — область в полости желудка и (или) в зоне пищеводно-желудочного перехода, образующаяся после приёма пищи, отличающаяся относительно высокой кислотностью и меньшим значением pH. Кислотный карман формируется примерно через 15 минут после еды и сохраняется около 2 часов. Кислотный карман после приёма пищи формируется как у здоровых лиц, так и у больных ГЭРБ. Однако источником кислотного рефлюкса он становится при определённом положении относительно пищеводно-желудочного перехода. Так, при расположении проксимального края кислотного кармана выше или на одном уровне с диафрагмой кислотными были 74–85 % всех эпизодов ГЭРБ, в то время как при его положении ниже диафрагмы — лишь 7–20 %. Следовательно, отличительной чертой ГЭРБ является миграция верхней границы кислотного кармана через кардиоэзофагеальный переход.

Гастроэзофагорефлюксная болезнь имеет следующие причины: нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера (снижение давления нижнего пищеводного сфинктера), снижение клиренса пищевода, повреждающие свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, жёлчные кислоты), неспособность слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию. Патогенез заболевания заключается в повреждении слизистой оболочки пищевода рефлюктатом, что зависит от частоты и длительности гастроэзофагеального рефлюкса (рис. 3.1.1–1).




*Рисунок 3.1.1-1. Схема патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни*

Нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера может быть следствием первичного дефекта гладких мышц сфинктера, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Другие причины недостаточности кардии: склеродермия, беременность, курение, применение препаратов снижающих тонус гладких мышц (нитратов, блокаторов кальциевых каналов, эуфиллина).

## Классификация

В настоящее время ГЭРБ рассматривается как спектр состояний, который включает в себя различные фенотипы заболевания:

- эрозивный эзофагит;
- неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ);
- пищевод Барретта (ПБ);
- гиперчувствительный пищевод (ГП);
- функциональную изжогу (ФИ).

На долю неэрозивной рефлексной болезни приходится до 85 % случаев заболевания. Для эрозивного эзофагита рекомендуют использовать классификацию, принятую на X Всемирном съезде гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994) (табл. 3.1.1–1).

Термин функциональная изжога (ФИ) введен в литературу в конце 1980-х — начале 1990-х годов с появлением Римских критериев для функциональных расстройств пищевода. Согласно Римским критериям — IV ФИ представляет собой отдельную нозологию и определяется как чувство жжения за грудиной или боль, рефрактерные к стандартной антисекреторной терапии. Диагноз ФИ может быть установлен при условии исключения ГЭРБ как причины изжоги, отсутствия патологических изменений слизистой оболочки пищевода (в том числе эозинофильного эзофагита) и значимых расстройств пищеводной моторики. Симптомы должны наблюдаться как минимум в течение 6 месяцев с наибольшей выраженностью в последние 3 из них, с частотой как минимум 2 раза в неделю.

Римские критерии — IV рассматривают гиперчувствительный пищевод (ГП) как отдельную нозологическую форму и определяют его как комплекс пищеводных симптомов (изжога, боль за грудиной), возникающий в ответ на физиологические гастроэзофагеальные рефлюксы при нормальной эндоскопической картине и отсутствии патологической ацидификации пищевода (табл. 3.1.1–2).

**Таблица 3.1.1-1**

**Классификация рефлюкс-эзофагита (Лос–Анджелес, 1994)**

| Степень тяжести | Характеристики изменений |
|---|---|
| **A** | Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, каждое из которых длиной не более 5 мм, ограниченное одной складкой слизистой оболочки |
| **B** | Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, причём повреждения не распространяются между двумя складками |
| **C** | Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки, причем повреждения распространяются между двумя складками, но занимают менее 75 % окружности пищевода |
| **D** | Повреждения слизистой оболочкипищевода, охватывающее 75 % и более по его окружности |
| **Осложнения** | Язва, кровотечение, перфорация, стриктура, пищевод Баретта, аденокарцинома |

**Таблица 3.1.1-2**

**Спектр фенотипов ГЭРБ**

| Фенотип | Клиническая симптосматика | Эндоскопические изменения СО пищевода | Результаты pH-импедансометрии |
|---|---|---|---|
| ЭЭ | +/- | Эрозивные | Патологический рефлюкс, нарушение моторики пищевода, связь с симптомами есть/нет |
| НЭРБ с катаральным эзофагитом | +/- | Катаральные | Патологический рефлюкс, нарушение моторики пищевода, связь с симптомами есть/нет |
| Эндоскопически негативная ГЭРБ | + | Отсутствуют | Патологический рефлюкс, есть связь с симптомами |
| Гиперчувствительный пиевод | + | Отсутствуют | Физиологический рефлюкс, есть связь с симптомами |
| Функциональная изжога | + | Отсутствуют | Физиологический рефлюкс, нет связи с симптомами |

Осложнения ГЭРБ: стриктуры, пептическая язва, пищевод Баррета, аденорарцинома пищевода, пищеводные кровотечения.

## Клиническая картина

Типичные симптомы ГЭРБ включают изжогу и регургитацию. Интенсивность клинических проявлений ГЭРБ зависит от частоты и длительности контакта рефлюктата со слизистой оболочкой пищевода, гиперчувствительности пищевода.

Наиболее широко применяемой в мире классификацией клинических проявлений ГЭРБ является Монреальская. Она подразделяет клинические проявления ГЭРБ на две большие группы: пищеводные проявления и внепищеводные проявления. В свою очередь, пищеводные проявления включают такие клинические синдромы, как типичный симптомокомплекс рефлюкса и некардиальную боль в грудной клетке, а также синдромы, при которых кроме жалоб имеются эндоскопические проявления заболевания (эзофагит, пищевод Барретта, стриктуры и др.)

***Пищеводные симптомы ГЭРБ***

Одним из ведущих симптомов ГЭРБ является изжога, она описывается как ощущение жжения за грудиной, поднимающееся от эпигастрия к шее. Изжога встречается как минимум у 75 % больных, возникает вследствие продолжительного контакта кислого содержимого желудка (pH < 4) со слизистой пищевода. Выраженность изжоги не коррелирует с тяжестью

эзофагита. Характерно её усиление после еды, приёма газированных напитков, алкоголя, при физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении.

Регургитация — это заброс желудочного содержимого вверх ко рту, часто сопровождающийся кислым или горьким привкусом. Отрыжка кислым, как правило, усиливается после еды, приёма газированных напитков. Срыгивание пищи, наблюдаемое у некоторых больных, усиливается при физической нагрузке и положении, способствующем регургитации.

Дисфагия и одинофагия (боль при глотании) встречаются реже. Появление стойкой дисфагии свидетельствует о развитии стриктуры пищевода. Быстропрогрессирующая дисфагия и потеря массы тела могут указывать на развитие аденокарциномы пищевода.

Боль за грудной может иррадиировать в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки, нередко имитирует стенокардию, может проявляться в сочетании с изжогой и регургитацией или быть единственным симптомом ГЭРБ. Для эзофагеальных болей характера связь с приёмом пищи, положением тела, купирование их приёмом щелочных и минеральных вод и антацидов.

***Внепищеводные симптомы ГЭРБ:*** бронхолёгочные — хронический кашель, приступы удушья; отоларингологические — осиплость голоса, фарингит; стоматологические — кариес, эрозии эмали зуба (табл. 3.1.1–3).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Патогномоничных для ГЭРБ лабораторных признаков нет. Рекомендуемые лабораторные исследования: клинический анализ крови, группа крови, резус-фактор. Всем пациентам ГЭРБ перед проведением зондовых методов (ЭГДС, pH / pH-импедансометрия) необходимо исследовать анализы крови на гепатиты B и C, антитела к HCV, HBsAg, ВИЧ, сифилис.

***Инструментальные исследования.*** Эзофагогастродуоденоскопия позволяет дифференцировать неэрозивную рефлюксную болезнь и рефлюкс-эзофагит, выявить наличие осложнений. При осложнённом течении ГЭРБ (язвы, стриктуры пищевода, пищевод Барретта) обязательно выполняется биопсия слизистой оболочки пищевода. При осложнённом течении ГЭРБ и для дифференциальной диагностики проводится рентгенологическое исследование грудной клетки, пищевода и желудка.

Исследования, проводимые в динамике: эзофагодуоденоскопия (при неэрозивной рефлюксной болезни можно не проводить); биопсия слизистой оболочки пищеводы при осложнённом течении ГЭРБ.

Дополнительные инструментальные методы исследования: внутрипищеводная 24-часовая pH-метрия. Этот метод позволяет оценить воздействие кислоты на пищевод для установления или исключения диагноза ГЭРБ и выявления корреляции симптомов с эпизодами рефлюкса. Во время тестирования оцениваются несколько факторов, включая время воздействия кислоты, количество случаев рефлюкса и корреляцию с симптомами.

Для оценки слабокислотного и некислотного рефлюкса и степени проксимального рефлюкса применяется pH-импедансометрия. Связь симптомов с рефлюксом по данным pH-импедансометрии может помочь предсказать их ответ на терапию и полезна в диагностике гиперчувствительности к рефлюксу.

Наиболее надёжными характеристиками для диагностики ГЭРБ являются общее время pH < 4 в пищеводе и индекс ДеМейстера: увеличение общего времени рефлюкса (pH < 4,0 более чем 5 % в течение суток) и длительность эпизода рефлюкса (> 5 мин).

Внутрипищеводная манометрия — проводят для оценки функционирования нижнего пищеводного сфинктера, моторной функции пищевода.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводят для выявления сопутствующей патологии органов брюшной полости.

**Таблица 3.1.1-3**

**Монреальская классификация клинических проявлений ГЭРБ (2006)**

| Пищеводные синдромы | | Внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ: | |
|---|---|---|---|
| Проявляющиеся исключительно симптомами | С повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ) | Установлена | Предполагается |
| 1. Классический рефлюксный синдром<br>2. Синдром боли в грудной клетке | 1. Рефлюкс-эзофагит<br>2. Стриктуры пищевода<br>3. Пищевод Барретта<br>4. Аденокарцинома | 1. Кашель рефлюксной природы<br>2. Ларингит рефлюксной природы<br>3. Бронхиальная астма рефлюксной природы<br>4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы | 1. Фарингит<br>2. Синуситы<br>3. Идиопатический фиброз лёгких<br>4. Рецидивирующий средний отит |

Электрокардиография и нагрузочные тесты используются для дифференциальной диагностики с ишемической болезнью сердца.

## Диагноз

Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании:

1. анамнестических данных (характерные жалобы, выявление ГЭРБ прежде);
2. инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании пищевода, выявление патологического желудочно-пищеводного рефлюкса при pH-метрии и pH-импедансометрии).

В диагнозе рекомендуется указать: эндоскопическую форму ГЭРБ, степень тяжести ГЭРБ по классификации Лос-Анджелес (1994), а также наличие внепищеводных проявлений, осложнений и предрасполагающего фактора (если имеются). При выявлении пищевода Барретта указывается протяженность сегмента кишечной метаплазии (Пражская градационная система).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *ГЭРБ, неэрозивная форма. Катаральный рефлюкс-эзофагит. Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.*
2. *ГЭРБ, эрозивная форма (степень С по LA), осложнённое течение. Пептическая язва (1,5 см) абдоминального отдела пищевода.*
3. *ГЭРБ. Эрозивный рефлюкс-эзофагит (степень В по LA), с очаговой желудочной метаплазией. Рефлюкс-индуцированный ларингит.*
4. *ГЭРБ. Эрозивный рефлюкс-эзофагит (степень А по LA). Пищевод Барретта (С3М5).*

## Дифференциальная диагностика

При типичной клинической картине заболевания диагностика обычно не представляет трудностей. При внепищеводных синдромах следует дифференцировать ГЭРБ от ишемической болезни сердца, бронхолёгочной патологии (бронхиальная астма и др.) Для дифференциальной диагностики ГЭРБ с эзофагитами иной этиологии проводят гистологическое исследование биоптатов.

## Лечение

Пациенты с неосложнённым течением ГЭРБ подлежат консервативному лечению. В большинстве случаев оно проводится амбулаторно. Однако при развитии осложнений, необходимости дообследования с целью верификации диагноза (например, при рефрактерном течении), при неэффективности адекватной медикаметозной терапии, тяжёлых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов.

***Немедикаментозное лечение. Изменение диеты и образа жизни.*** Общие рекомендации включают снижение массы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, приподнятое изголовье кровати, отказ от табака и алкоголя, от поздних приёмов пищи и перекусов перед сном, пребывание в вертикальном положении во время и после еды. Рационально отказываться от кофе, шоколада, газированных напитков, острых, кислых продуктов (такие как цитрусовые и помидоры), а также продуктов с высоким содержанием жира. Избегать обильного приёма пищи, после приёма пищи избегать наклонов вперед и горизонтального положения. Последний приём пищи — не позже чем за 3 часа до сна. Исключить нагрузки, повышающие внутригрудное 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). По возможности отказаться от приёма препаратов, способствующих возникновению рефлюкса (седативных и транквилизаторов, ингибиторов кальциевых каналов, α или β-блокаторов, теофиллина, простагландинов, нитратов).

Медикаментозное лечение включает назначение прокинетиков, антисекреторных средств, антацидов и алгинатов.

***Прокинетики*** улучшают функцию нижнего пищеводного сфинктера, стимулируют опорожнение желудка, наиболее эффективны в составе комбинированной терапии с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Предпочтительно использовать итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в день. Препарат тримебутин в дозе 100–200 мг 3 раза в день применяется для купирования изжоги и отрыжки при лечении неэрозивной рефлюксной болезни. Он нормализует скорость опорожнения желудка у пациентов с его замедленным опорожнением. Тримебутин способствует более выраженному купированию эзофагита и симптоматики ГЭРБ в сочетании с ИПП, чем при монотерапии ИПП. При такой комбинации полное купирование симптоматики наблюдается достоверно чаще.

Цель антисекреторной терапии — уменьшить повреждающее действие кислотного желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе. Препараты выбора — ***ингибиторы протонной помпы.*** Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — это препараты, подавляющие активность фермента $H^+$, $K^+$-АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ. Снижение кислотной продукции считается основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений. При наличии единичных эрозий пищевода (А степень) вероятность их заживления в течение 4 недель лечения высока. Поэтому основной курс в данном случае может составлять 4 недели с использованием стандартной дозы ИПП (рабепразол в дозе 20 мг в день, или эзомепразол 40 мг в день, или омепразол в дозе

20 мг 2 раза в день, или декслансопразол в дозе 60 мг, или пантопразол 40 мг в день) желательно с проведением контрольного эндоскопического исследования. Рекомендуется назначать ИПП за 30–60 минут до еды, а не перед сном, для контроля симптомов ГЭРБ. При осложнённых формах ГЭРБ возможно применение коротких курсов внутривенных форм ИПП, преимуществами которых является быстрое достижение антисекреторного эффекта и более высокая концентрация препарата в крови.

При недостаточно быстрой динамике заживления эрозий или при внепищеводных проявлениях ГЭРБ следует назначить удвоенную дозу блокаторов протонной помпы и увеличить продолжительность лечения до 12 недель и более. Критерий эффективности лечения — стойкое устранение симптомов. Поддерживающую терапию после заживления эрозий следует проводить, как минимум, в течение 16–24 недель. При наличии осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ингибиторами протонной помпы также в полной дозе. Поддерживающую терапию при эрозивных формах проводят в стандартной или половинной дозе в течение 26 недель, а при осложнённом течении заболевания (например, при кровотечении) — в течение 52 недель.

***Антациды и альгинаты*** можно использовать в качестве симптоматического средства для купирования нечастой изжоги, однако предпочтение следует отдавать приёму ингибиторов протонной помпы по требованию. Антацидные средства — алюминия фосфат 2,08 г, комбинированные препараты — магалдрат 400 или 800 мг и симетикон 20 или 40 мг, алюминия гидроксид 400 мг и магния гидроксид 400 мг применяют в лечении умеренно выраженных и нечасто возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни. Комбинированный препарат, содержащий магалдрат и симетикон («Антарейт» — жевательные таблетки, содержащие 800 мг магалдрата и 40 мг симетикона), способен быстро нейтрализовать соляную кислоту и длительно поддерживать стабильный уровень pH, очень активно связывать соли жёлчных кислот. При его применении наблюдается исчезновение симптомов у большинства пациентов с ГЭРБ.

Алгинаты — однокомпонентные препараты натрия альгината и многокомпонентные («Гевискон»), создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, способны уменьшать количество гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов. Доказана фармакологическая совместимость данных средств с антисекреторными препаратами для лечения ГЭРБ. Антациды и алгинаты назначают 3 раза в день через 40–60 минут после еды, когда чаще всего возникают изжога и боли за грудиной, а также на ночь.

При рефлюкс-эзофагите, обусловленном забросом в пищевод дуоденального содержимого (в первую очередь жёлчных кислот), хорошего эффекта достигают приёмом урсодезоксихолевой кислоты в дозе 250–350 мг/сут.

В случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и (или) сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4–8 недель) лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП используют термин «рефрактерная ГЭРБ». Наиболее распространённой причиной, приводящей к уменьшению эффекта от проводимой терапии, является недостаточная приверженность больных к лечению, то есть несоблюдение пациентами рекомендаций по изменению образа жизни и правилам приёма ИПП. Неэффективность терапии нередко наблюдается также при неправильном назначении и несоблюдении дозировки ИПП и сроков терапии. Фактором развития рефрактерной ГЭРБ является генетический полиморфизм CYP2C19. Быстрые метаболизаторы CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболизаторами. В настоящее время выделен ещё один тип метаболизаторов по изоферменту CYP2C19, названный «ультрабыстрым», который может встречаться в европейской популяции. В отдельных случаях такие больные нуждаются в применении высоких доз антисекреторных препаратов, что должно быть верифицировано с помощью 24-часовой pH-метрии.

***Цитопротективный препараты.*** Ребамипид (100 мг 3 раза в день 4–8 недель) оказывает влияние на ряд ключевых патогенетических механизмов ГЭРБ. В основе механизмов действия ребамипида лежат индукция синтеза эндогенных простагландинов E2 и I2 в слизистой оболочке ЖКТ и ингибирование продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов. В результате приёма ребамипида улучшается кровоснабжение слизистой оболочки желудка, повышается синтез гликопротеинов и бикарбонатов, усиливается пролиферация эпителиальных клеток желудка и улучшается функция эпителиального барьера

Комбинация ИПП и ребамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов и меньшей частоте рецидивирования заболевания. Применение ребамипида целесообразно у больных ГЭРБ, рефрактерных к терапии ИПП, а также при некислотном характере желудочно-пищеводных рефлюксов.

***Хирургическое лечение ГЭРБ.*** Антирефлюксное хирургическое лечение считается показанным при осложнённом течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Баррета с дисплазией эпителия высокой степени, доказанной двумя морфологами, частые аспирационные пневмонии). В некоторых случаях, когда пациент по тем или иным объективным или субъективным причинам не может получать консервативную терапию ГЭРБ, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении и при неосложнённом течении. Рассматривать вопрос об оперативном лечении нужно лишь совместно с опытным в данной области хирургом, если выполнены все мероприятия по нормализации образа жизни, доказано (с помощью pH-импедансометрии) наличие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса, а с помощью манометрии пищевода отсутствие больших дефектов перистальтики грудного отдела пищевода.

## Профилактика и диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение пациентов с эзофагитом без пищевода Барретта рекомендуется проводить 1 раз в 6 месяцев в течение 3 лет с момента последнего обострения. Пациентам с пищеводом Барретта рекомендуется диспан-

серное наблюдение для предупреждения АКП и ранней диагностики дисплазии эпителия, сроки которого определяются наличием и степенью дисплазии. Пациентам с верифицированным диагнозом пищевода Баррета при выявлении дисплазии низкой степени необходимо назначить ИПП с повторением гистологического исследования через 3 месяца. При сохранении дисплазии низкой степени больным рекомендуется продолжить постоянный приём полной дозы ИПП и провести гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев. Затем гистологическое исследование проводится ежегодно. Если выявляется дисплазия высокой степени, необходимо назначить двойную дозу ИПП с параллельной оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении больного.

### Прогноз

ГЭРБ — хроническое заболевание, у 80 % пациентов возникают рецидивы после прекращения приёма препаратов, поэтому многим из них необходимо длительное медикаментозное лечение. Неэрозивная рефлюксная болезнь и лёгкая степень рефлюкс-эзофагита, как правило, имеют стабильное течение и благоприятный прогноз. Заболевание не влияет на качество жизни больных, однако значительно снижает её качество в период обострения.

## 3.1.2. Ахалазия кардии

### Определение

> **Ахалазия кардии — нейромышечное заболевание пищевода, неясной этиологии, характеризующееся нарушением рефлекторного раскрытия кардиального отверстия при глотании, прогрессирующим снижением тонуса тубулярного отдела пищевода, нарушением его перистальтики и дисфагией (Рекомендации 2021). Синонимы: мегаэзофагус или долихоэзофагус, идиопатическое расширение пищевода, кардиоспазм и др.**

В основе патогенеза АК лежит постепенная дегенерация нейронов межмышечного нервного (ауэрбаховского) сплетения, предположительно связанная с врождённой его недостаточностью или инфекцией, локализующейся непосредственно в стенке пищевода.

Впервые ахалазия кардии описана в 1674 году английским врачом Thomas Williams, который вылечил пациента с постоянной прогрессировавшей рвотой, расширив пищевод с помощью губки, насаженной на китовый ус. В 1914 году в литературе появился термин «ахалазия кардии», который был предложен вначале C. Perry, а затем A. Hurst (1927), определившими её как отсутствие релаксации (от греч. a — отсутствие, chalasis — расслабление).

### Распространённость

Распространённость ахалазии кардии составляет 10 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 1 на 100 тыс. населения (вне зависимости от пола). АК встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин в возрастной группе от 25 до 60 лет.

### Этиология и патогенез

Этиология ахалазии кардии до настоящего времени не выяснена. Существуют гипотезы, что в развитии ахалазии имеет место патогенетическое влияние следующих факторов: генетическая предрасположенность к развитию аутоиммунного ответа, персистенция в межмышечных нервных ганглиях нейротропных вирусов, психоэмоциональный стресс. Перистальтические сокращения пищевода и расслабление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) регулируются нейронами, локализующимися в межмышечных нервных сплетениях (Ауэрбахово сплетение). Ауэрбахово сплетение представляет собой густую непрерывную сеть нервных ганглиев, расположенных между слоями продольных и циркулярных мышц стенки пищевода. Доказано, что при ахалазии кардии происходит постепенная гибель межмышечных нервных ганглиев, что приводит к отсутствию перистальтики и нарушению раскрытия НПС.

Причиной гибели межмышечных нейронов считается хроническое воспаление в ганглиях, обусловленное аутоиммунным процессом. При патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании образцов мышечной ткани из пищевода больных с ахалазией обнаруживается инфильтрация межмышечных ганглиев цитотоксическими лимфоцитами. Кроме того, в сыворотке крови таких пациентов определяются нейрональные аутоантитела (особенно часто такие изменения выявляются у пациентов со специфическим HLA-генотипом: HLA DQA1*0103 и DQB1*0603 аллели).

Триггером, запускающим аутоиммунный процесс, могут служить и нейротропные вирусы, такие как вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1), корь и вирус папилломы человека. В то же время ДНК ВПГ-1 достаточно часто определяется в стенке пищевода лиц, не страдающих АК. Возможно, это связано с тем, что для развития патологического иммунного ответа недостаточно только антигенной стимуляции внешними агентами. Необходима ещё определённая генетическая предрасположенность. На сегодняшний день уже выявлена ассоциация АК с полиморфизмом генов в молекулах HLA класса II, полиморфизмом генов к рецептору-1 вазоактивного интестинального пептида, интерлейкина-10 и рецептора к интерлейкину-23. Более того, описаны случаи семейной АК, что косвенно подтверждает роль генетических факторов в патогенезе заболевания.

Длительно прогрессирующие расстройства иннервации пищевода приводят к нарушению регуляции двигательной функции органа, утрате физиологического раскрытия кардиального отверстия при глотании, нарушению перистальтики стенки и атонии мышц пищевода. Поступление пищи в желудок происходит благодаря механическому раскрытию кардиального отверстия под действием давления жидкой пищи, скопившейся в пищеводе. Длительная задержка пищи в пищеводе приводит к его расширению, что, в свою очередь, усугубляет клинические проявления этого заболевания.

Морфологические изменения в стенке пищевода зависят от длительности заболевания. В начале заболевания макроскопические изменения могут отсутствовать. При прогрессировании заболевания происходит расширение пищевода, сужение его кардиального отдела. Микроскопически выявляется гипертрофия пучков гладкомышечных клеток, разрастание в стенке пищевода соединительной ткани, выраженные изменения в межмышечном нервном сплетении. Прогрессирование АК приводит к расширению просвета пищевода до 5 см в диаметре и более. Пищевод удлиняется и приобретает S-образную форму. В запущенных стадиях заболевания слизистая оболочка грубая, лишена складок, в стенке пищевода полностью отсутствуют нервные сплетения.

## Классификация

1. По этиологии заболевания:
   - первичная ахалазия кардии (идиопатическая);
   - вторичная ахалазия кардии (симптоматическая).
2. По рентгенологическим признакам:
   - 1-й тип. Выявляется умеренное сужение дистального отдела пищевода, циркулярные мышцы при этом находятся одновременно и в состоянии гипертрофии, и дистрофии. Отмечается расширение пищевода умеренной степени выраженности овальной или цилиндрической формы. Встречается приблизительно в 60 % всех случаев.
   - 2-й тип. Дистальный отрезок пищевода значительно сужен, мышечная оболочка атрофична, имеются прослойки соединительной ткани. Над этим участком пищевода имеется выраженное расширение. Сам орган принимает S-образную форму.

Первый тип АК способен переходить во второй, между ними могут существовать промежуточные формы.

## Клиническая картина

Основные симптомы АК — прогрессирующая дисфагия при приёме как твёрдой, так и жидкой пищи, регургитация слюны и непереваренной пищи, загрудинная боль, тошнота, эпизодическая рвота после еды, снижение массы тела, слюнотечение, изжога. В запущенных случаях АК частыми проявлениями являются ночной кашель, аспирация, рецидивирующие пневмонии. Изжога может быть вызвана скоплением кислого пищевого содержимого в просвете пищевода, а также образованием лактата в результате брожения пищевых масс.

Дисфагия возникает у 99 % пациентов при употреблении твёрдой пищи и у 90–95 % — жидкой. Характер возникновения дисфагии может быть различен. Иногда дисфагия развивается остро, обычно среди полного здоровья, после психотравмирующей ситуации. Чаще болеют молодые люди. Пациенты могут точно указать, когда они отметили появление симптомов и с чем это было связано. Часто дисфагия имеет парадоксальный характер: хорошо проходит твёрдая пища, а жидкость задерживается. Дисфагия может сопровождаться чувством задержки пищи в пищеводе на какое-то время с последующим «провалом» её в желудок. Другая форма характеризуется постепенным развитием заболевания, часто в течение многих лет, без парадоксальной дисфагии. Чаще болеют лица среднего и пожилого возраста, которые не могут вспомнить, когда именно они заболели и что послужило причиной возникновения болезни.

Пациент может самостоятельно уменьшить выраженность дисфагии, используя различные приёмы: запивание пищи большим количеством жидкости, заглатывание воздуха, повторные глотательные движения, ходьба. Немаловажное значение имеет и температура принимаемой пищи: большинство больных отмечают, что лучше проходит тёплая и горячая пища.

Ярким симптомом заболевания является активная и пассивная регургитация, которая отмечается у 84 и 68 % больных соответственно. Активная регургитация представляет собой срыгивание только что съеденной пищи или слизи и более характерна для начальных стадий болезни. Пассивная регургитация возникает вне приёма пищи, обычно в горизонтальном положении пациента или при наклоне туловища вперед, чаще наблюдается при ахалазии кардии. Регургитация, особенно пассивная, может сопровождаться аспирацией пищи в дыхательные пути, которая может привести к нарушению функции органов дыхания, сопровождающемуся одышкой и кашлем, и маскировать основное заболевание. Боли в области нижней и средней трети грудины (59 %) возникают при переполнении пищевода и исчезают после срыгивания или прохождения пищи в желудок, могут быть связаны со спазмом мускулатуры пищевода. В этом случае боли купируются нитроглицерином, атропином и нифедипином. Средняя потеря массы тела — 5–10 кг. Примерно у 8 % пациентов возникает икота, основной причиной которой является длительная обструкция дистального отдела пищевода, приводящая к раздражению диафрагмального нерва.

Для оценки клинических проявлений и эффективности лечения ахалазии применяется шкала Eckardt, которая позволяет рассчитать в баллах выраженность симптомов (табл. 3.1.2–1).

При физикальном обследовании особенно важны следующие моменты. Выявление снижения массы тела. Исследование шейных, надключичных и околопупочных лимфатических узлов для своевременного обнаружения возможных метастатических очагов рака пищевода, который также проявляется дисфагией. Тщательная пальпация печени — также для обнаружения метастазов.

**Таблица 3.1.2-1**

**Шкала Eckardt для оценки клинической симптоматики**

| Оценка | Дисфагия | Регургитация | Загрудинная боль | Похудение (в кг) |
|---|---|---|---|---|
| 0 | нет | нет | нет | нет |
| 1 | эпизодически | эпизодически | эпизодически | менее 5 |
| 2 | ежедневно | ежедневно | ежедневно | 5–10 |
| 3 | каждый приём пищи | каждый приём пищи | каждый приём пищи | более 10 |

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Всем пациентам с ахалазией кардии необходимо выполнить общий анализ крови (определение уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов), оценить коагулограмму (для определения риска развития кровотечения перед выполнением пневмокардиодилатации или оперативным вмешательством), установить уровень сывороточного креатинина и альбумина, провести общий анализ мочи (определение кетоновых тел, которые обнаруживают в моче при длительном голодании). Для подтверждения диагноза идиопатической ахалазии необходимо использовать инструментальные методы обследования, такие как рентгенография пищевода с контрастированием, эзофагодуоденоскопия и манометрия, которая признана золотым стандартом диагностики.

Перед проведением контрастного рентгенологического исследования пищевода и желудка рекомендуется провести обзорную рентгенографию грудной клетки.

Рентгеноконтрастное исследование выполняют с бариевой взвесью, при этом оценивают степень расширения пищевода, его деформацию (S-образный пищевод), длительность задержки контрастной массы в пищеводе, рельеф абдоминального отдела пищевода и области пищеводно-желудочного перехода в момент открытия кардиоэзофагеального сфинктера, наличие или отсутствие газового пузыря желудка и некоторые другие параметры.

Для определения стадии заболевания используют классификация Б. В. Петровского (1962) (рис. 3.1.2–1):

- I (начальная) — пищевод не расширен, рефлекс раскрытия кардии сохранен, моторика пищевода усилена и дискоординирована;
- II стадия — рефлекс раскрытия кардии отсутствует, отмечается нерезкое расширение пищевода до 4–5 см;
- III стадия — рубцовые изменения мышечных слоёв кардии, выраженные супрастенотическое расширение пищевода до 6–8 см, задержка в нём жидкости и пищи, отсутствие пропульсивной моторики;
- IV стадия — резко выраженный стеноз кардии с выраженной дилатацией пищевода, часто S-образной формы, и эзофагитом, периэзофагитом, фиброзным медиастинитом.

При проведении контрастного исследования важное значение имеют фармакологические пробы (проба с нитроглицерином, карбахолином и ацетилхолином). Проба с нитроглицерином: через некоторое время после введения бариевой взвеси пациент помещает под язык 1–2 таблетки нитроглицерина, что при ахалазии приводит к снижению тонуса НПС и быстрому продвижению контрастного вещества из пищевода в желудок.

При возникновении подозрения на наличие ахалазии кардии необходимо провести ЭГДС с целью исключения псевдоахалазии (сужения пищевода, обусловленного различными причинами, например, аденокарциномой кардиального отдела пищевода), которую выявляют у 2–4 % пациентов с диагнозом ахалазии. Эндоскопические признаки ахалазии: расширенный просвет пищевода; наличие в пищеводе пищевых масс; сужение кардиального отверстия пищевода и его минимальное открытие при нагнетании в пищевод воздуха.

***Рекомендуемые исследования***

Исследование двигательной функции пищевода — ***пищеводная манометрия.*** Характерные признаки ахалазии кардии: отсутствие или неполная релаксация НПС в момент глотания; повышенное давление в области НПС; повышенное внутрипищеводное давление в промежутках между глотательными движениями; различные нарушения перистальтики грудного отдела пищевода (от акинезии до эпизодов спастических сокращений). На ранней стадии заболевания эндоскопическое и рентгенологическое исследования являются менее чувствительными по сравнению с манометрией, и позволяют установить диагноз не более, чем у 50 % пациентов. Однако эндоскопия и лучевые методы исследования играют существенную роль в дифференциальной диагностике АК с псевдоахалазией и онкологическими заболеваниями пищевода.

При анализе результатов обследования пациентов с ахалазией кардии, проведенного с использованием манометрии высокого разрешения, следует учитывать Чикагскую классификацию нарушений моторики пищевода, созданную в 2008 году (табл. 3.1.2–2).

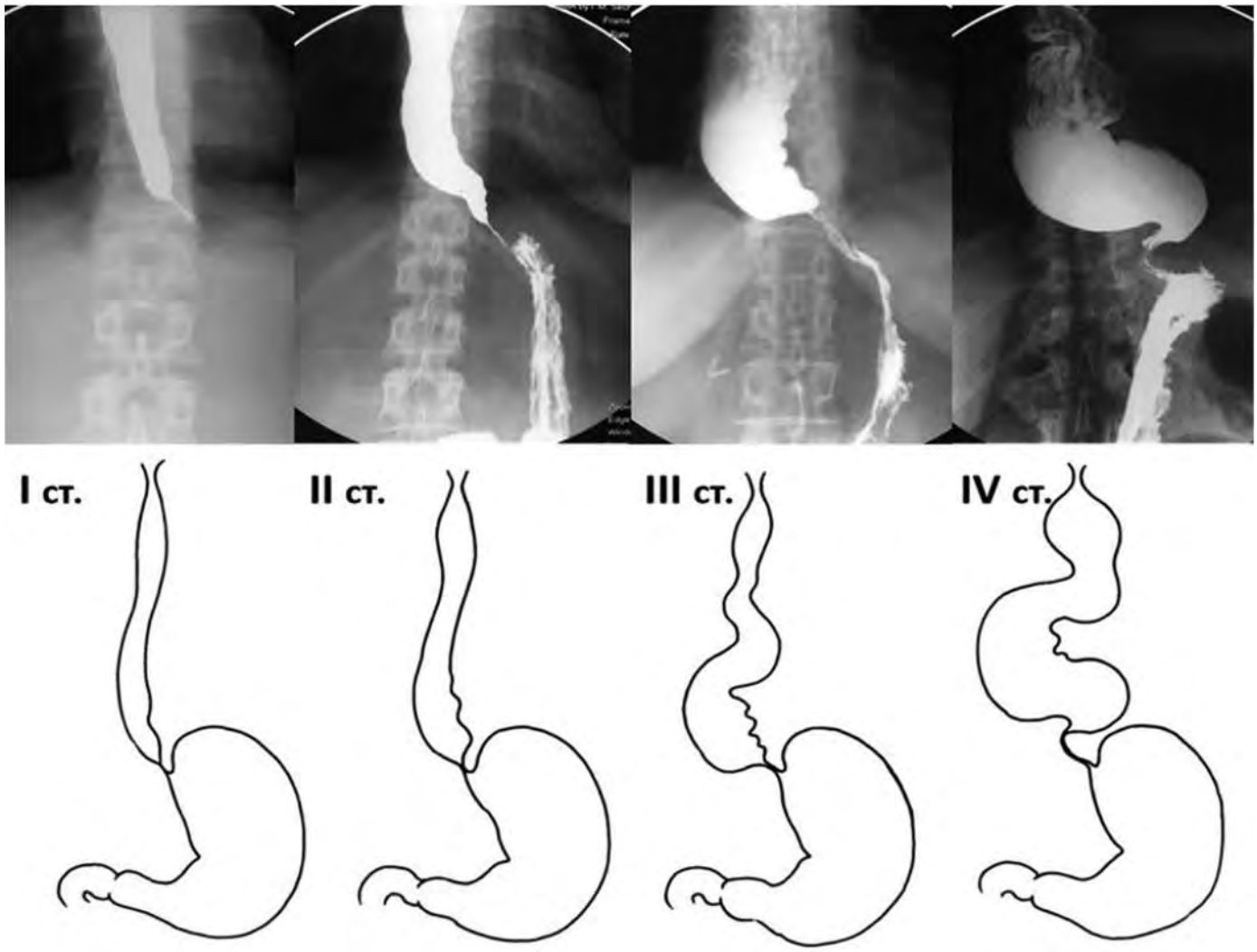



*Рисунок 3.1.2-1. Стадии ахалазии кардии по классификации Б.В. Петровского (1962)*

**Таблица 3.1.2-2**

**Чикагская классификация нарушений моторики пищевода (2008)**

| | |
|---|---|
| Ахалазия | • Тип I<br>• Тип II<br>• Тип III<br>• Нарушение проходимости кардии |
| Заболевания, связанные с нарушением моторики | • Диффузный эзофагоспазм<br>• Чрезмерная интенсивность сокращений (DCI > 8000 – «отбойный молоток»)<br>• Гипокинезия/отсутствие сокращений |
| Изменения перистальтики | • Нарушение перистальтики с большими разрывами<br>• Нарушение перистальтики с малыми разрывами<br>• Незавершенная перистальтика<br>• Ускоренные сокращения<br>• Гиперкинезия грудного отдела пищевода («пищевод щелкунчика») |

Применение этого метода исследования позволило выделить три типа ахалазии кардии в зависимости от выявленных изменений двигательной активности грудного отдела пищевода, что даёт возможность более точно прогнозировать эффективность лечения с помощью пневмокардиодилатации. При I типе (классическая ахалазия кардии) при 100 % влажных глотков отсутствует любая перистальтика грудного отдела пищевода. При ахалазии кардии II типа отсутствует нормальная перистальтическая волна сокращения, однако наблюдается равномерное спастическое сокращение умеренной интенсивности по всей длине пищевода от верхнего до нижнего пищеводного сфинктера более чем при 20 % влажных глотков. Ахалазия кардии III типа характеризуется отсутствием нормальной перистальтической волны, наличием отдельных эпизодов перистальтики в грудном отделе пищевода или преждевременными спастическими сокращениями (дистальный эзофагоспазм), зарегистрированными более чем при 20 % влажных глотков. ЭКГ (желательно во время приступа болей в грудной клетке) — для исключения возможной ИБС.

***Дополнительные инструментальные методы исследования*** используют для выявления патологии смежных органов или при необходимости дифференциальной диагностики:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- сцинтиграфия пищевода;
- компьютерная томография органов грудной клетки.

## Диагноз

Диагноз устанавливается на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины, типичных рентгенологических и эндоскопических изменений, с учётом данных эзофагоманометрии.

***Ключевыми клиническими симптомами*** АК служат стойкая дисфагия, имеющая длительный анамнез, регургитация непереваренной пищи, потеря веса.

Характерными ***рентгенологическими признаками*** АК являются конусовидное сужение в области НПС («мышиный хвостик» или «птичий клюв»), расширение пищевода, отсутствие газового пузыря желудка, замедление эвакуации контрастного вещества из пищевода в желудок.

***Эндоскопические признаки*** АК на ранних стадиях заболевания неспецифичны, в запущенных стадиях на ЭГДС выявляются расширение и девиация просвета пищевода, наличие в нём остатков пищи, жидкости и слизи. Кардия плотно сомкнута, с трудом раскрывается при инсуффляции воздуха.

***Манометрическими признаками*** АК являются повышение суммарного давления расслабления НПС более 15 мм рт. ст. и отсутствие нормальных перистальтических сокращений в грудном отделе пищевода.

*Пример формулировки диагноза*

*Ахалазия кардии, II тип. Стадия декомпенсации. (дата)*

## Дифференциальный диагноз

АК необходимо дифференцировать с раком пищевода и кардии, эзофагоспазмом, рубцовыми пептическими стриктурами пищевода, являющимися осложнением длительно текущей ГЭРБ, склеродермией, дефектами эмбриональной реканализации (кольца Шатцки), метастатическим и опухолевым поражением средостения.

## Лечение

В настоящее время не существует этиотропного лечения АК, все существующие методы лечения направлены лишь на паллиативное устранение симптомов заболевания. Лечение АК направлено на устранение функционального барьера в виде нераскрывающегося нижнего пищеводного сфинктера и может осуществляться как консервативными (в отдельных случаях с помощью лекарственных средств), так и хирургическими методами.

***Режим***. Ограничение нагрузок: физических, особенно на мышцы брюшного пресса, и психологических (сон больше 8 часов). Диета и модификация образа жизни. Пища должна быть тёплой, принимать её нужно медленно, тщательно пережевывая, с исключением острых и кислых блюд, 4- и 5-разовое питание небольшими порциями пищи. Во время сна пациент не должен находиться в строго горизонтальном положении.

***Лекарственная терапия.*** Для консервативного лечения пациентов с ахалазией кардии используют две группы препаратов: блокаторы кальциевых каналов и нитраты. При АК наиболее широко используются нифедипин (10–30 мг) сублингвально за 30–45 минут перед едой и изосорбида динитрат (5 мг) сублингвально за 10–15 минут перед едой. Нифедипин блокирует внутриклеточное поступление кальция и тем самым снижает давление в области НПС на 30–60 %. В связи с тем, что замедление перистальтики пищевода и, как следствие, задержка его опорожнения при АК делают непредсказуемой абсорбционную кинетику и эффективность перорально применяемых лекарств, нитраты и блокаторы кальциевых каналов рекомендовано применять сублингвально. Эти лекарственные средства снижают давление НПС в среднем на 47–63 %, однако полностью купировать симптомы ахалазии удается редко.

На сегодняшний день для медикаментозного лечения АК используется также ботулинический токсин А-нейротоксин, который блокирует выделение ацетилхолина из нервных окончаний. Препарат вводится в дозе 80–100 единиц в четырёх или восьми квадрантах НПС через иглу при проведении эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Более чем у 80 % больных имеется клинический эффект, который с течением времени уменьшается, и симптомы АК полностью воз-

**Таблица 3.1.2-3**

**Шкала Eckardt**

| Симптомы | Баллы | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Дисфагия | Никогда | Периодически | 1 раз в день | Каждый прием пищи |
| Регургитация | Никогда | Периодически | 1 раз в день | Каждый прием пищи |
| Боли в груди | Никогда | Периодически | 1 раз в день | Каждый прием пищи |
| Уменьшение массы тела, кг | Нет | <5 | 5-10 | >10 |

**0-3 балла – ремиссия, более 4 баллов – неэффективность ПД*

вращаются через 2 года. Положительный эффект от инъекций ботулинического токсина можно поддерживать повторными инъекциями, однако в долгосрочной перспективе их эффективность всё равно снижается. Ремиссия заболевания в пределах одного года сохраняется лишь у 60 % пациентов.

***Балонная пневматическая дилатация под флюороскопическим контролем.*** Процедура основана на расширении суженного участка пищеводно-желудочного перехода с помощью кардиодилататора, в результате чего снижается давление НПС и улучшается пассаж пищи по пищеводу. Показания к кардиодилатации: впервые выявленная ахалазия кардии I и II типа; рецидив заболевания после проведённой ранее кардиодилатации.

После дилатации и для мониторирования состояния после лечения, которое необходимо проводить 1 раз в год, жалобы пациентов могут быть оценены по шкале Eckardt (табл. 3.1.2–3).

***Хирургические вмешательства***

Лапароскопическая эзофагокардиомиотомия, дополненная фундопликацией, является золотым стандартом хирургического лечения АК. Хирургическое рассечение мышечного слоя дистального отдела пищевода и НПС, известное как миотомия по Геллеру, является проверенным временем методом лечения АК. Операция впервые была описана в 1913 году немецким хирургом Эрнстом Геллером и с тех пор широко используется с небольшими техническими изменениями. Следует отметить две наиболее важные модификации операции Геллера: рассечение мышечных волокон только по передней поверхности или по передней и задней поверхностям зоны пищеводно-желудочного перехода. Для снижения риска развития гастро-эзофагеального рефлюкса (ГЭР) дополнительно всегда выполняется фундопликация в различных модификациях.

***Пероральная эндоскопическая миотомия***

В случаях, когда проводимое лечение, включая хирургическое, на протяжении долгого времени оказывается безуспешным и у пациента сохраняются выраженные симптомы АК, субтотальная резекция пищевода с пластикой желудочным стеблем является операцией выбора.

## Профилактика

Специфической профилактики заболевания не существует. К профилактическим мероприятиям относят отказ от алкоголя и курения. Необходимо тщательно пережевывать пищу и избегать психоэмоциональных стрессов.

## Прогноз. Исходы

Ахалазия кардии может быть отнесена к предраковым заболеваниям, поскольку известно, что рак развивается у 3–8 % больных с кардиоспазмом и ахалазией кардии и вероятность его возникновения возрастает с увеличением продолжительности заболевания. В связи с этим необходимо своевременное выявление и лечение больных с данной патологией. Если оценивать длительность ремиссии после ПД как наиболее эффективного метода лечения, то в течение 5–10 лет она составляет в среднем около 75–90 %.

## 3.1.3. Рак пищевода

### Определение

**Рак пищевода — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки пищевода.**

### Распространённость

Рак пищевода является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований и занимает восьмое место в структуре смертности в мире. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) на 2014 год, заболеваемость составила 50,1 случаев на 100 тыс. населения в год, смертность — 34,3. Рак пищевода развивается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста, в 3,5 раза чаще у мужчин, чем у женщин. В настоящее время в развитых странах отмечается снижение заболеваемости плоскоклеточными формами рака пищевода и увеличивается заболеваемость аденокарциномой. Наиболее частой морфологической формой рака пищевода в России является плоскоклеточный рак, реже аденокарцинома (в основном, в дистальной части пищевода и пищеводно-желудочном переходе). Крайне редко встречаются карциносаркома, мелкоклеточный рак и меланома.

### Этиология и патогенез заболевания

В этиологии заболевания придаётся значение постоянному химическому, механическому или термическому раздражению слизистой оболочки пищевода, приводящему к развитию интраэпителиальной неоплазии (дисплазии эпителия). К непосредственным факторам риска относится постоянное употребление слишком горячей пищи и напитков. Курение табака и употребление алкоголя являются независимыми факторами риска и в сочетании с другими увеличивают риск возникновения заболевания. Отдельно выделяют заболевание — пищевод Барретта, при котором метаплазированный кишечный эпителий появляется в дистальных отделах пищевода у пациентов, длительно страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и является её осложнением. Риск возникновения рака пищевода у таких пациентов примерно в 30 раз выше, чем в популяции. У пациентов с наследственным гиперкератозом ладоней и стоп, наследуемым по аутосомно-доминантному типу, риск развития рака пищевода составляет 37 %.

### Классификация

Международная гистологическая классификация злокачественных опухолей пищевода (2019) представлена в табл. 3.1.3–1.

Для эпителиальных опухолей пищевода, включая плоскоклеточный рак, железистый рак, аденосквамозный рак, недифференцированный рак, нейроэндокринный рак и опухоли с нейроэндокринной дифференцировкой применяется ***TNM — классификация Американского противоракового комитета (AJCC)***, 2017 (табл. 3.1.3–2).

Саркомы и неэпителиальные опухоли стадируются как саркомы мягких тканей. Гастроинтестинальные стромальные опухоли стадируются самостоятельно. Для ранних опухолей (T1–2) существенное влияние на показатели выживаемости оказывает степень дифференцировки (G).

***Встречаются 3 типа роста рака пищевода***: экзофитный (узловой, грибовидный, папилломатозный — рост в просвет органа); эндофитный (язвенный); инфильтративный склерозирующий (циркулярная форма).

***Метастазирование в регионарные лимфатические узлы***: шейные паратрахеальные, правые и левые шейные паратрахеальные, правые и левые нижние паратрахеальные, параэзофагеальные, лимфоузлы правой и левой лёгочной связки, диафрагмальные, паракардиальные, лимфоузлы в непосредственной близости от пищеводно-желудочного перехода, узлы левой желудочной артерии, общей печёночной артерии, селезёночной артерии, чревного ствола. Метастазы в надключичные лимфатические узлы (Vb), лимфатические узлы по ходу сосудистого шейного пучка, узлы ворот селезёнки и печёночно-двенадцатиперстной связки должны расцениваться как метастазы в нерегионарные лимфатические узлы M1(Lymph). ***Отдалённые метастазы*** поражают печень, лёгкие, костную систему.

### Клиническая картина

На ранних стадиях данное заболевание практически никак себя не проявляет и не имеет специфических симптомов. Однако достаточно часто пациентам проводится лекарственная терапия по поводу диспепсии, гастроэзофагеального рефлюкса, нейроциркуляторной дистонии без надлежащего обследования. И нередко, что связано с анатомическими особенностями органа и его способностью к растяжению, первым симптомом заболевания становится дисфагия, что, естественно, указывает на значительное местное распространение процесса. В среднем, длительность анамнеза от появления первых симптомов до момента обращения за медицинской помощью составляет от 2 до 4 месяцев. При анализе данных анамнеза следует обращать особое внимание на следующие симптомы: потеря массы тела, боли в грудной клетке, отрыжка, изжога (рефлюкс) и начальные проявления дисфагии. Достаточно часто первыми симптомами заболевания является ощущение дискомфорта и жжения за грудиной, прогрессирующие по мере увеличения объёма неоплазии и постепенного сужения просвета органа. Дисфагия указывает на то, что от 50 до 75 % просвета пищевода заполнены опухолью, занимающей до 2/3 окружности. Вначале дисфагия появляется при проглатывании только твёрдой пищи и пациентам приходится всё время запивать съеденные кусочки. На более запущенных стадиях процесса, когда просвет пищевода полностью обтурирован,

## Таблица 3.1.3-1

**Международная гистологическая классификация рака пищевода и кардии (2019)**

| Код | Описание | |
|---|---|---|
| **Плоскоклеточные опухоли** | | |
| 8077/2 | Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия (дисплазия) (high grade) | |
| 8070/3 | Плоскоклеточный рак | |
| 8083/3 | Базалоидный плоскоклеточный рак | |
| 8560/3 | Аденосквамозный рак | |
| 8074/3 | Веретеноклеточный (плоскоклеточный) рак | |
| 8051/3 | Веррукозный (плоскоклеточный) рак | |
| 8020/3 | Недифференцированный рак (при наличии любого плоскоклеточного компонента классифицируется и стадируется как плоскоклеточный рак) | |
| 8082/3 | Лимфоэпителиомоподобный рак | |
| **Аденокарцинома** | | |
| 8148/2 | Железистая дисплазия (неоплазия) (high grade) | |
| 8140/3 | Аденокарцинома | |
| 8200/3 | Аденокистозный рак | |
| 8430/3 | Мукоэпидермоидный рак | |
| 8020/3 | Недифференцированный рак (при полном отсутствии плоскоклеточного компонента и наличии железистого компонента классифицируется и стадируется как аденокарцинома) | |
| **Другие гистологические типы** (подлежат стадированию по TNM, но не группируются в прогностические группы) | | |
| 8240/3 | Нейроэндокринная опухоль (NET) | |
| 8240/3 | Нейроэндокринная опухоль (NET) G1 | |
| 8249/3 | Нейроэндокринная опухоль (NET) G2 | |
| 8249/3 | Нейроэндокринная опухоль (NET) G3 | |
| 8246/3 | Нейроэндокринный рак (NEC) | |
| 8013/3 | Крупноклеточный нейроэндокринный рак | |
| 8041/3 | Мелкоклеточный нейроэндокринный рак | |
| 8154/3 | Смешанная нейроэндокринная-ненейроэндокринная опухоль (MiNEN) | |
| 8045/3 | Смешанный мелкоклеточный рак и аденокарцинома | |
| 8045/3 | Смешанный мелкоклеточный и плоскоклеточный рак | |
| Степень дифференцировки опухоли, G | Плоскоклеточный рак | Аденокарцинома |
| Gx | Степень дифференцировки опухоли не может быть оценена | |
| G1 – **высоко** дифференцированная | Наблюдаются признаки ороговения опухолевых клеток с формированием роговых жемчужин, цитологические признаки атипии минимальные. Митотическая активность низкая | > 95 % опухоли представлено хорошо сформированными железами |
| G1 – **умеренно** дифференцированная | Наиболее частый подтип. Представляет собой промежуточный вариант. Характеризуется большим разнообразием признаков. Обычно роговые «жемчужины» отсутствуют. Чёткие критерии не установлены | 50–95 % опухоли представлено железами и железисто-подобными структурами. Наиболее частый подтип |

## Таблица 3.1.3-1

**Международная гистологическая классификация рака пищевода и кардии (2019)**

| Код | Описание | |
|---|---|---|
| G3 – **низкодифферецированная** | Представляет собой отдельные гнёзда базально-подобных клеток, часто с центральным некрозом. Гнёзда имеют вид булыжной мостовой с редкими включениями клеток с признаками ороговения. Необходимо избегать необоснованной диагностики недифференцированного рака | Опухоль преимущественно состоит из гнёзд и слоев опухолевых клеток. Железисто-подобные структуры составляют менее 50 % опухоли |

## Таблица 3.1.3-2

**Стадирование критерия Т рака пищевода и кардии. Классификация Американского противоракового комитета (AJCC) 8Ed – 2017**

| Первичная опухоль, T | Определение |
|---|---|
| Tx | Первичная опухоль не может быть оценена |
| T0 | Нет признаков первичной опухоли |
| Tis | Карцинома in situ / дисплазия высокой степени |
| T1 | Опухоль поражает собственную пластинку, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой |
| T1a | Опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки или мышечную пластинку слизистой оболочки |
| T1b | Опухоль поражает подслизистый слой |
| T2 | Опухоль поражает собственно мышечную оболочку |
| T3 | Опухоль врастает в адвентицию |
| T4 | Опухоль поражает смежные структуры |
| T4a | Опухоль поражает плевру, перикард, непарную вену, диафрагму или брюшину |
| T4b | Опухоль поражает аорту, тела позвонков или трахею |
| **Регионарные метастазы, N** | **Определение** |
| Nx | Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены |
| N0 | Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах |
| N1 | Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов |
| N2 | Поражение от 3 до 6 регионарных лимфатических узлов |
| N3 | Поражение 7 или более регионарных лимфатических узлов |
| **Отдалённые метастазы, M** | **Определение** |
| Mx | Нет данных для оценки отдалённых метастазов |
| M0 | Нет отдалённых метастазов |
| M1 | Наличие отдалённых метастазов |

пациенты не в состоянии проглотить даже слюну. Данные симптомы согласуются с классификацией дисфагии, предложенной профессором А. И. Савицким:

- I стадия — затруднение при глотании твёрдой пищи;
- II стадия — затруднение при глотании кашицеобразной пищи;
- III стадия — затруднение при глотании жидкости;
- IV стадия — полная непроходимость.

Потеря массы тела связана с необходимостью смены привычной диеты по мере прогрессирования заболевания с последующим присоединением синдрома мальнутриции из-за недостаточного поступления питательных веществ и (или) нарушения метаболизма. Регургитация и гиперсаливация появляются уже при полной обструкции просвета органа. При изъязвлении карциномы может появиться симптом — одинофагии. Как правило, этот симптом становится постоянным, мучительным и сопровождается иррадиацией в спину. Не связанные с глотанием боли за грудиной указывают на распространение опухолевого процесса в средостение и диафрагму. К нетипичным симптомам можно отнести анорексию, быстрое насыщение, тошноту и рвоту, которые проявляются при распространении опухоли на желудок. Различные пульмонологические жалобы, такие как кашель с отхождением мокроты и диспноэ, могут быть вызваны как регургитацией и аспирацией, так и формированием пищеводно-трахеальных свищей. Осиплость голоса относится к более поздним симптомам и связана с вовлечением в процесс возвратного гортанного нерва. Хроническое кровотечение из распадающейся опухоли может привести к развитию гипохромной анемии. Профузные кровотечения случаются при вовлечении в процесс магистральных сосудов и практически во всех случаях приводят к смерти пациента.

## Диагностика заболевания

Диагноз устанавливается на основании жалоб, данных анамнеза, наследственной отягощенности по онкопатологии, физикального обследования и инструментальных исследований, патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала. 50 % заболевших раком пищевода предъявляют жалобы на боли при глотании, затруднение прохождения пищи, похудение, а также общую симптоматику (слабость, недомогание).

***Физикальное обследование***

Рекомендуется выполнить тщательное визуальное исследование, оценку общего состояния и оценку нутритивного статуса пациента с целью определения тактики сопроводительной терапии и программы нутритивной поддержки.

***Диагностические критерии***

- Местные: боли за грудиной, дисфагия, регургитация, слюнотечение, осиплость голоса, рвота.
- Вторичные: кашель, афония, поперхивание, повышение температуры тела, боли в грудной клетке, боли в области сердца при нагрузке, одышка.
- Общие: снижение массы тела, потеря аппетита, боли в костях.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Рекомендуется выполнять: развёрнутые клинический и биохимический ***анализы крови***, анализы на онкомаркёры РЭА и СА 19.9, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи.

После хирургического лечения проводится ***патологоанатомическое исследование операционного материала***. При этом у неоперабельных пациентов с аденокарциномой — кандидатов для противоопухолевой лекарственной терапии — рекомендуется исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов, статуса микросателлитной нестабильности (MSI) методом ПЦР или белков репарации ошибочно спаренных нуклеотидов с применением иммуногистохимических методов. У пациентов с неоперабельным плоскоклеточным раком — кандидатов для иммунотерапии — рекомендуется исследование белка к рецепторам PD-L1 в опухоли с применением иммуногистохимических методов (оценка CPS).

***Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)*** с мультифокальной биопсией — наиболее информативный метод исследования при раке пищевода, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для патологоанатомического исследования. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат, что требует повторной ступенчатой биопсии. Обязательно определение границ опухолевого поражения, расстояния от кардиоэзофагеального перехода, устья пищевода и уровня пищеводного отверстия диафрагмы. При аденокарциноме пищевода на фоне пищевода Барретта рекомендуется определение границ метаплазированного эпителия в пищеводе и оценка сегмента метаплазии в соответствии с Пражскими критериями. Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (хромоэндоскопии, увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, близкофокусной узкоспектральной эндоскопии и эндоцитоскопии).

***Эндосонография пищевода*** применяется при планировании эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя, при подслизистом инфильтративном росте опухоли с целью навигации ступенчатой биопсии или выполнения тонкоигольной пункции, а также при локализованном раке пищевода при недостаточности данных КТ (ПЭТ-КТ) с целью уточнения глубины инвазии опухоли.

***Рентгеноскопия пищевода*** позволяет определить распространённость опухолевого процесса и оценить пассаж пищи через зону опухолевого роста при недостаточности данных ЭГДС.

***Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием*** является необходимым методом диагностики для оценки состояния регионарных лимфоузлов и исключения отдалённых метастазов. Альтернативой КТ органов брюшной полости может являться ***магнитно-резонансная томография (МРТ)*** органов брюшной полости с внутривенным усилением.

Выполнение ***позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) с внутривенным контрастированием*** является альтернативой КТ органов грудной клетки, брюшной полости и УЗИ шейно-надключичных лимфоузлов. У пациентов с опухолями пищевода, расположенными на уровне или выше бифуркации трахеи, необходимо выполнить ***бронхоскопию*** для исключения инвазии в трахею и главные бронхи.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Плоскоклеточный рак пищевода (T3, N2, M1). Осложнение: Анемия средней степени тяжести.*
2. *Аденокарцинома пищевода (T2, N1, M0). Осложнение: Анемия лёгкой степени тяжести.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с заболеваниями/состояниями, которые сопровождаются подобной клинической картиной: рубцовые сужения пищевода, спазм пищевода, доброкачественные опухоли (полипы, аденомы, фибромы, нейрофибромы, миомы, лейомиомы).

## Прогноз

Прогноз при раке пищевода во многом зависит от стадии заболевания, но в целом неблагоприятный (5-летняя выживаемость < 5 %), так как клинические проявления развиваются на поздних стадиях. При опухолевом росте, ограниченном слизистой оболочкой, выживает 80 % пациентов; при распространении в подслизистый слой этот показатель составляет < 50 %, при прорастании собственного мышечного слоя — 20 %, при вовлечении прилежащих структур — 7 %, при наличии отдалённых метастазов — < 3 %.

## Лечение

Планирование тактики лечения с учётом факторов прогноза проводится онкологами в зависимости от стадии онкопроцесса.

Основные методы лечения: хирургические — выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки пищевода с диссекцией в подслизистом слое; эзофагэктомия; химиолучевая терапия; брахитерапия, при которой радиоактивный источник помещается вблизи опухоли, либо непосредственно рядом с ней, либо в саму опухоль, а при тяжёлой дисплазии и Tis — ***фотодинамическая терапия***; ***таргетная терапия***. При начальных стадиях рака пищевода (cT1N0M0 и cT2N0M0 низкого риска — отсутствие лимфоваскулярной инвазии, размер опухоли менее 3 см, 1–2 степень злокачественности) рекомендуется хирургическое лечение без проведения дополнительной химио- и лучевой терапии. В остальных случаях проводится предоперационная (периоперационная) химиотерапия с использованием комбинаций DCF и mDCF (доцетаксел, цисплатин, фторурацил), FOLFOX (оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил), FLOT (доцетаксел, кальция фолинат, оксалиплатин, фторурацил).

***Таргетная терапия (ТТ)*** при раке пищевода стала изучаться и применяться относительно недавно, по сравнению с таргетной терапией опухолей других локализаций. Основным препаратом ТТ рака пищевода с доказанной клинической эффективностью является трастузумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное каппа антитело класса IgG1), который назначается только HER-2 положительным пациентам.

У пациентов с нерезектабельными (вследствие распространённости процесса, возраста или сопутствующей патологии) опухолями пищевода основным методом лечения является химиолучевая терапия без хирургического вмешательства. У лиц с метастатическим раком пищевода и экспрессией PD-L1 дополнительно применяется иммунотерапия (пембролизумаб, ниволумаб).

***Паллиативная терапия.*** Неоперабельным пациентам при опухолевом стенозе выполняется установка пищеводного нитинолового покрытого стента-эндопротеза в зону опухолевого стеноза, чрескожная эндоскопическая гастростомия или оперативное лечение (гастростомия).

Устранение дисфагии может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация, электро-, аргонно-плазменная или лазерная деструкция, постановка стента-эндопротеза), лучевой терапией (дистанционная или брахитерапия). Эндоскопические реканализации дают быстрый, но кратковременный эффект, и подходят в случаях, когда в ближайшее время будет начато эффективное лечение (хирургия, химиотерапия, лучевая терапия).

***Диетотерапия***. Рекомендуется диета с исключением термического и механического повреждения слизистой пищевода, проведение энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки пациентам при планировании радикального и паллиативного лечения на основании проведённой оценки нутритивного статуса для улучшения результатов лечения и выживаемости пациентов. При выраженной нутритивной недостаточности (индекс массы тела ИМТ < 18,5) и дисфагии ≥ III степени проводится интенсивная инфузионная терапия, также может применяться питательная энтеростомия или еюностомия.

### Профилактика и диспансерное наблюдение

С целью профилактики развития рака пищевода рекомендована диета с исключением термического и механического повреждения слизистой пищевода, отказ от курения и алкоголя, своевременное лечение фоновых и предопухолевых заболеваний (пищевод Барретта, ГЭРБ, ахалазия кардии, стриктуры пищевода), в том числе с применением внутрипросветных эндоскопических вмешательств. Пациентам с пищеводом Барретта рекомендуется постоянная терапия препаратами группы ингибиторов протонового насоса. При выявлении слабой дисплазии эпителия пищевода Барретта рекомендуется повторное эндоскопическое исследование через 0,5 года и, при подтверждении диагноза слабой дисплазии, — радиочастотная аблация сегмента метаплазии.

## 3.2. Заболевания желудка

### 3.2.1. Функциональная диспепсия

### Определение

**Под ФД понимают комплекс симптомов: боли и чувство жжения в эпигастральной области, ощущение переполнения её после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев) и не могут быть объяснены органическими заболеваниями.**

Пациентов с диспепсией делят на лиц с:
- неуточнённой диспепсией, если они не подвергались исследованию;
- уточнённой при установленной ФД;
- уточнённой, но не относящейся к ФД.

Рефрактерная ФД характеризуется наличием постоянных симптомов диспепсии в течение как минимум 8 недель, эти симптомы не купируются при применении не менее двух схем терапии.

### Распространённость

Функциональной диспепсией страдают 16–26 % популяции, преимущественно в возрасте до 40 лет, женщины в 3 раза чаще, чем мужчины.

### Этиология

Факторы, способствующие развитию функциональной диспепсии, недостаточно изучены. Она развивается под действием как экзогенных, так и эндогенных факторов агрессии, нередко прослеживаются у детей, родители которых также имели подобные расстройства. Установлена взаимосвязь полиморфизма гена GN-β3 с функциональной диспепсией. Так, у лиц с генотипом CC гена GN-β3 риск постпрандиального дистресс-синдрома в 2 раза выше, чем у людей с генотипами TT или TC. Предположительно, нарушается чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам-стимуляторам опорожнения желудка. Алиментарные погрешности, курение, также могут увеличить риск развития функциональной диспепсии. Перенесённая пищевая токсикоинфекция способствует последующему возникновению функциональной диспепсии у 20% больных. Психосоциальные факторы (семейные, производственные, финансовые, жилищные и др.) являются эндогенными и нередко выступают в роли пускового механизма функциональной диспепсии, определяя высокий уровень тревоги и депрессии.

### Патогенез

Ведущим патогенетическим звеном развития функциональной диспепсии, как и других функциональных заболеваний органов пищеварения, является нарушение взаимодействия желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Эта патология связана с развитием синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, нарушением моторной функции пищеварительного тракта на разных уровнях. Формируется висцеральная гиперчувствительность, которая может быть двух типов — снижение порога восприятия боли и более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге её восприятия. Она не связана с органическими поражениями, выявляемыми стандартными методами диагностики. У одного пациента может быть несколько функциональных расстройств разных полых органов пищеварения.

### Морфология

Не исключается, что при функциональной диспепсии может определяться субклиническое (низкой степени активности) воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, выявляемое микроскопически, увеличение содержания эозинофилов в её слизистой оболочке (дуоденальная эозинофилия), и повышение проницаемости.

## Классификация

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов выделяют следующие клинические варианты ФД:

1. функциональная диспепсия с синдромом эпигастральной боли;
2. функциональная диспепсия с постпрандиальным дистресс-синдромом (у больного чаще 3 раз в неделю после еды при приёме пищи в обычном объёме возникает чувство переполнения желудка или раннее насыщение);
3. смешанный вариант.

## Клиническая картина

К симптомам функциональной диспепсии относят чувство переполнения в эпигастрии после еды, чувство быстрого насыщения, боль в эпигастрии, ощущение жжения в эпигастрии. Симптомы (один или несколько одновременно) беспокоят активно в течение 3 последних месяцев с началом симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза. По преобладанию симптомов в клинической картине функциональной диспепсии выделяют два основных синдрома: синдром эпигастральной боли (и (или) жжения), постпрандиальный дистресс-синдром в виде ощущения переполнения и быстрого насыщения после еды (табл. 3.2.1–1).

***Синдром эпигастральных болей*** диагностируют, если имеется боль и (или) жжение в эпигастрии (по отдельности или одновременно) без чёткой связи с приёмом пищи, боли сильные, влияющие на повседневную деятельность, не менее 3 дней в неделю в течение 3 последних месяцев, с началом симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза. У больного по меньшей мере 1 раз в неделю отмечаются умеренные или выраженные боли либо чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли могут возникать после приёма пищи, исчезать после приёма пищи или возникать натощак, не локализуются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции жёлчного пузыря или сфинктера Одди.

***Постпрандиальный дистресс-синдром*** диагностируют, если имеется чувство переполнения после еды, влияющее на повседневную деятельность, и чувство быстрого насыщения, не позволяющее закончить обычный приём пищи, которые по отдельности или одновременно беспокоят пациента после еды не менее 3 дней в неделю в течение 3 последних месяцев, с началом симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза.

Основной особенностью клинической картины заболевания является наличие признаков функционального генеза клинических симптомов — изменчивость жалоб, рецидивирующий характер жалоб, отсутствие прогрессирования, отсутствие уменьшения массы тела, усиление расстройства под действием стресса, сочетание с другими функциональными расстройствами (синдром вегетативной астении, ортостатические сосудистые расстройства, неврозы, синдром раздражённого мочевого пузыря).

Особое внимание при сборе жалоб и анамнеза необходимо уделять выявлению симптомов, которые носят не функциональный характер, а являются «***симптомами тревоги***»: постоянная или прогрессирующая диспепсия; впервые возникшие симптомы после 45 лет; короткий анамнез заболевания менее 6 месяцев; дисфагия; повторная рвота, особенно с кровью; мелена; лихорадка; необъяснимое снижение массы тела (на 10 % и более за 6 месяцев); наличие ночных симптомов, вызывающих пробуждение; отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям; постоянные интенсивные боли в животе (как единственный и главный симптом); лимфаденопатия; наличие патологии органов брюшной полости

**Таблица 3.2.1-1**

**Характеристика симптомов функциональной диспепсии**

| Симптомы | Определение |
|---|---|
| Боли в эпигастральной области | Под эпигастрием понимают область, расположенную между мечевидным отростком грудины и пупочной областью, и ограниченную справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые больные могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения |
| Чувство жжения в эпигастральной области | Неприятное ощущение жжения в эпигастральной области |
| Чувство переполнения в эпигастральной области | Неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке |
| Раннее насыщение | Чувство переполнения желудка, возникающее вскоре после начала приема пищи независимо от ее объёма, вследствие чего приём пищи не может быть завершен |

при физикальном исследовании (пальпируемый инфильтрат, гепатоспленомегалия); изменение лабораторных показателей (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, отклонения в биохимических тестах и т.п.). В этом случае следует отвергнуть диагноз функциональной диспепсии и провести тщательный диагностический поиск серьёзной органической патологии.

## Диагностические критерии

Диагноз функциональной диспепсии, как и других функциональных заболеваний органов пищеварения, — диагноз исключения вторичной диспепсии. Симптомы вторичной диспепсии уменьшаются или исчезают по мере стихания или разрешения основного заболевания. Например, симптомы диспепсии на фоне гастрита с ***H. pylori***-инфекцией купируются при её эрадикации. ***Синдром эпигастральных болей*** диагностируют, если имеется боль и (или) жжение в эпигастрии (по отдельности или одновременно) без чёткой связи с приёмом пищи, сильные, влияющие на повседневную деятельность, не менее 3 дней в неделю в течение 3 последних месяцев, с началом симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза. ***Постпрандиальный дистресс-синдром*** диагностируют, если имеется чувство переполнения после еды, влияющее на повседневную деятельность, и чувство быстрого насыщения, не позволяющее закончить обычный приём пищи, по отдельности или одновременно, с такой же длительностью и регулярностью. К диагностическим критериям относятся признаки функциональных заболеваний органов пищеварения:

- отсутствие органической патологии и видимого морфологического субстрата;
- отсутствие тревожных симптомов;
- множественные жалобы при общем хорошем состоянии и благоприятном длительном течении заболевания без значимого прогрессирования;
- существенное нарушение качества жизни пациента.

## Диагноз

В диагнозе рекомендуется указать клинический вариант функциональной диспепсии — с синдромом эпигастральной боли, с постпрандиальным дистресс-синдромом или смешанный. До получения результатов эндоскопического исследования пищевода и желудка, следует выставлять предварительный диагноз «диспепсия неуточненная». Функциональная диспепсия может сочетаться с хроническим гастритом, диагноз которого устанавливается только на основании морфологического исследования биоптатов из 5 стандартных точек.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Хронический гастрит, Hp-негативный, низкая активность, с очаговой атрофией и кишечной метаплазией антрального отдела (после эрадикационной терапии 1-й линии от: указать дату). Функциональная диспепсия с постпрандиальным дистресс-синдромом.*
2. *Функциональная диспепсия с синдромом эпигастральной боли.*
3. *Хронический рефлюкс-гастрит антрального отдела, Hp-отрицательный, умеренная активность, слабая атрофия, стадия I по OLGA. Функциональная диспепсия с синдромом эпигастральной боли.*

## Дифференциальный диагноз

Диагноз функциональной диспепсии устанавливается после исключения причин вторичной (органической) диспепсии: язвенной болезни, эрозий, опухоли желудка, панкреатита, а также хеликобактер-ассоциированной диспепсии (когда наблюдается стойкое исчезновение симптомов диспепсии более 6 месяцев после эрадикационной терапии). ФД может быть отдельной нозологией (чаще всего у лиц детского, подросткового и молодого возраста) или сочетаться с диагнозом «хронический гастрит», в том числе хеликобактерным, если после эрадикационной терапии сохраняются симптомы диспепсии.

Диагностические критерии функциональной диспепсии неспецифичны, принцип постановки диагноза — методом исключения, поэтому потребуется проведение дифференциального диагноза со многими заболеваниями. В первую очередь необходимо исключить такие заболевания, как язвенная болезнь, лекарственные поражения желудка и 12-перстной кишки, злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы и хронический панкреатит. Кроме того, синдром диспепсии может наблюдаться у больных ГЭРБ, целиакией, сахарным диабетом (чаще всего вследствие диабетического гастропареза), системной склеродермией, пациентов с инфильтративными поражениями желудка (при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе), хронической сердечной недостаточностью, азотемией, гипер- и гипотиреозом, гиперпаратиреозом, хронической надпочечниковой недостаточностью, лучевой болезнью, у беременных, у пациентов со скрыто протекающей депрессией. Функциональная диспепсия часто сочетается с другими функциональными нарушениями органов пищеварения (функциональной изжогой, функциональным метеоризмом, функциональным запором, функциональной диареей).

## Лабораторная и инструментальна диагностика

К методам диагностики относят гастродуоденоскопию, УЗИ, выявление ***H. pylori*** — инфекции, клинический и биохимический анализы крови, анализ кала. Проведение ЭГДС показано всем пациентам с синдромом диспепсии независимо от «тревожных признаков». Наличие «тревожных признаков» определяет лишь срочность эндоскопического исследования. Даже при соответствии клинических симптомов диагностическим критериям функциональной диспепсии и при отсутствии симптомов тревоги нецелесообразно отказываться от проведения гастродуоденоскопии. Это может привести

к диагностическим ошибкам, поскольку ранние стадии, например, рака желудка, могут протекать под «маской» функциональной диспепсии и без тревожных симптомов. Проведение ***гастродуоденоскопии*** позволяет исключить эрозивно-язвенные и рубцово-язвенные изменения с нарушением опорожнения желудка и 12-перстной кишки, новообразования и другие органические заболевания, наиболее часто протекающие с симптомами диспепсии, выявить рефлюкс-эзофагит, дуоденогастральный рефлюкс. Во время гастродуоденоскопии возможно проведения биопсии слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки с последующим установлением морфологического варианта сопутствующего хронического гастрита и дуоденита. Ультразвуковое исследование проводят с целью уточнить состояние печени, жёлчного пузыря и поджелудочной железы. Кроме того, выполнение УЗИ после приёма больным 200–300 мл теплой воды позволяет оценить эвакуаторную способность желудка. Для диагностики ***H. pylori***-инфекции используют серологический, морфологический, быстрый уреазный тест, 13С-уреазный дыхательный тест, определение антигена ***H. pylori*** в кале, определение ДНК ***H. pylori*** в кале и слизистой оболочке желудка. Могут потребоваться и дополнительные методы диагностики функциональной диспепсии: рентгенологическое исследование желудка и ДПК, внутрижелудочная pH-метрия, суточное мониторирование pH в пищеводе и желудке, методы исследования двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия желудка), компьютерная томография.

## Лечение

В настоящее время отсутствует этиотропная терапия ФД, поэтому лечение в первую очередь должно быть направлено на уже известные патогенетические механизмы и носить симптомно ориентированный характер. Оно должно начинаться с ориентации пациентов на относительно доброкачественный характер заболевания и необходимость проведения долговременной терапии. Лечение больных с ФД включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев — психотерапевтических методов лечения.

***Общие мероприятия*** предполагают выявление причин обращения больного к врачу (ухудшение качества жизни, боязнь онкологического заболевания и др.), тщательный сбор медицинского, социального и семейного анамнеза больного, установление доверительных отношений с пациентом и разъяснение механизмов возникновения у него симптомов ФД, анализ роли алиментарных факторов (желательно на основании данных «пищевого дневника» пациента) и др. Выполнение этих рекомендаций способствует значительному повышению эффективности лечения. Больным с ФД рекомендуют дробное (4–6 раз в день) питание небольшими порциями с ограничением потребления жирной и острой пищи, а также кофе. Желателен отказ от курения, употребления алкоголя, приёма нестероидных противовоспалительных препаратов.

***Фармакотерапия***. После исключения «тревожных признаков», при отсутствии изменений и отрицательном результате теста на ***H. pylori*** — инфекцию пациента расценивают как больного с функциональной диспепсией. Рекомендуется назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (омепразол, рабепразол 20 мг/сут); прокинетиков — препаратов, стимулирующих моторику ЖКТ (домперидон 30 мг/сут, итоприда гидрохлорид, акотиамид, препарат STW-5 («Иберогаст»), тримебутин в среднем в течение 4 недель. Не рекомендуется назначение ИПП, если имеется подозрение на онкологическое заболевание верхних отделов пищеварительного тракта.

Выбор лекарственных препаратов определяется клиническим вариантом ФД. При синдроме эпигастральных болей целесообразно назначить антисекреторные препараты, прежде всего ИПП, в стандартных дозах. Больным с постпрандиальным дистресссиндромом показан прием прокинетиков (рис. 3.2.1–2).

Другие группы препаратов: агонисты 5-НТ1-рецепторов (буспирон, суматриптан), улучшающие аккомодацию желудка после приёма пищи; агонисты мотилиновых рецепторов (алемцинал, митемцинал, атилмотин и др.); мотилиноподобный пептид грелин (агонист грелиновых рецепторов); аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (леупролид); агонисты k-рецепторов (федотоцин, азимадолин), снижающие висцеральную чувствительность, в настоящее время находятся на стадии клинического изучения.

При положительном результате тестирования на ***H. pylori*** — инфекцию больному проводят эрадикационную терапию. Терапией первой линии является стандартная тройная эрадикационная терапия, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность стандартной тройной терапии: приём ИПП в повышенной дозе (удвоенной по сравнению со стандартной) 2 раза в сутки; увеличение продолжительности стандартной тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней; добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки.

Если симптомы диспепсии проходят после эрадикации в срок до 6 месяцев, то больного рассматривают как пациента с диспепсией, ассоциированной с инфекцией ***H. pylori***. Если симптомы диспепсии не проходят и после 6 месяцев от момента эрадикации, то больного включают в группу пациентов с функциональной диспепсией.

Имеются сведения об эффективности цитопротектора ребамипида в регрессии клинических проявлений функциональной диспепсии, а также комбинированного препарата на основе гвайазулена и диметикона, который можно использовать, например, в качестве «стартовой» терапии беременным и в период лактации.

С целью коррекции синдрома избыточного бактериального роста больным с функциональной диспепсией рекомендуется применение неабсорбируемого антибиотика рифаксимин-α.

В некоторых случаях отмечается положительное влияние в лечении функциональной диспепсии с болевым синдромом в эпигастрии психотропных препаратов.

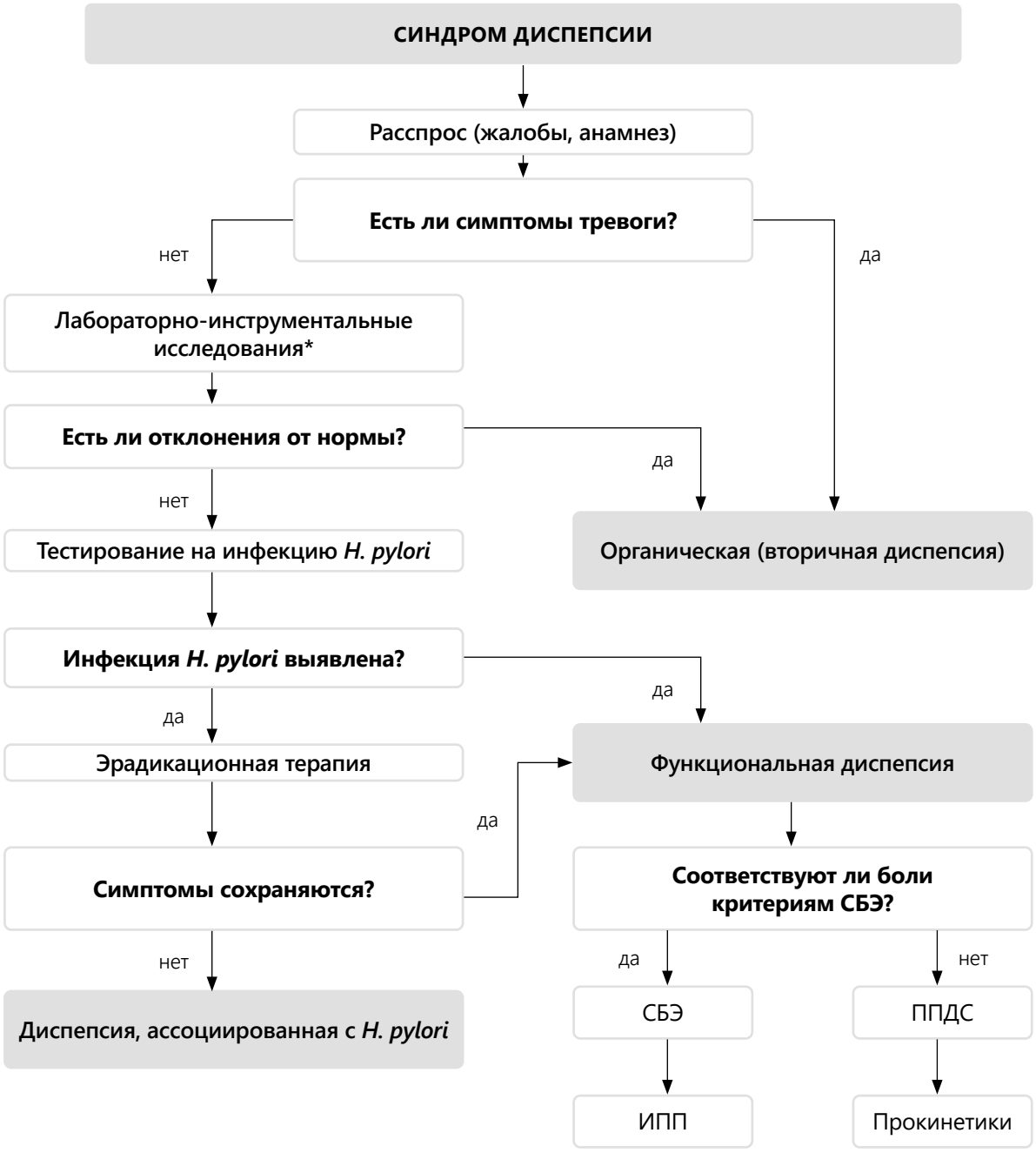



*Рисунок 3.2.1-2. Алгоритм ведения пациентов с функциональной диспепсией*

При обнаружении таких ***тревожных симптомов***, как угроза желудочно-кишечного кровотечения или перфорации; положительный симптом раздражения брюшины; повторная рвота; отсутствие отхождения газов и перистальтических шумов; усиление боли в животе; лихорадка; подозрение на абдоминальную форму острого инфаркта миокарда, мезентериальную ишемию — показана экстренная госпитализация, консультация хирурга и др. специалистов. Сочетание симптомов диспепсии с тяжёлой соматической патологией в пожилом возрасте может потребовать плановой госпитализации.

## Течение

У большинства пациентов заболевание протекает длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии. Примерно у одной трети больных симптомы диспепсии исчезают самостоятельно в течение года. Пациенты с лёгким течением функциональной диспепсии (40 %) редко обращаются к врачу и ведут обычный образ жизни без существенных ограничений. Пациенты с течением средней тяжести (35 %) всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения. Они жалуются на ухудшение качества жизни, снижение работоспособности, психологический дистресс. Эти пациенты могут часто обращаться к большому числу врачей, чтобы выполнить много дополнительных, не всегда нужных диагностических исследований.

### Прогноз. Исходы

Долгосрочный прогноз при ФД благоприятен у большинства пациентов, продолжительность жизни которых аналогична общей популяции. Риск развития язвенной болезни и рака желудка у таких пациентов не отличается от тех, у которых отсутствуют симптомы диспепсии.

В случае отсутствия эффекта от терапии в стандартные сроки или прогрессировании жалоб, диагноз функциональной диспепсии должен быть пересмотрен, необходим расширенный план диагностических обследований (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, колоноскопия и др.), должны быть привлечены для консультации других специалисты.

## 3.2.2. Хронический гастрит (дуоденит)

### Определение

> **Хронический гастрит — группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием кишечной метаплазии, атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка.**

Хронический дуоденит характеризуется воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, желудочной метаплазией эпителия и нарушениями гистоархитектоники в виде укорочения ворсинок и углубления крипт.

### Распространённость

Согласно статистическим материалам, за 2019 год зарегистрировано более 538 тыс. взрослых с установленным впервые в жизни диагнозом «гастрит и дуоденит», и заболеваемость взрослых составила 462 на 100 тыс.. Диагноз «гастрит» широко применяется в практике, однако он не точно отражает реальную частоту заболевания, поскольку не всегда сопровождается патологоанатомическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка. В различных регионах нашей страны 65–92 % взрослых инфицированы ***H. pylori***.

### Этиология и патогенез

Выделяют экзогенные и эндогенные факторы развития хронического гастрита. К экзогенным относят бактерию ***Helicobacter pylori***, которая колонизирует слизистую оболочку желудка и вызывает острый, а затем хронический гастрит. ***H. pylori*** выживает в желудочной среде с помощью фермента уреазы, нейтрализующей кислоту вокруг неё, других ферментов, разрушающих муцин, а также с помощью жгутиков, которые помогают двигаться бактерии в слизи над эпителием.

В геноме у 50–70 % штаммов бактерии ***H. pylori*** выделяют «островок патогенности» cag PAI, маркером которого служит ген cagA — «цитотоксин-ассоциированный ген А». Некоторые белки, кодируемые cag PAI, формируют секреторную систему IV типа бактерии, с помощью которой ***H. pylori***, прикрепляясь к эпителиоциту желудка, вводит внутрь клетки хозяина CagA, пептидогликан, а возможно и другие собственные молекулы. Белки ***H. pylori*** в эпителиоците «запускают» несколько сигнальных путей, что приводит к изменению цитоскелета клетки хозяина, нарушению межклеточных контактов изменению пролиферации и апоптоза, а также к провоспалительному эффекту. Эпителиоциты желудка отвечают на присутствие ***H. pylori*** высвобождением IL-8 и хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES). Активируется воспалительная реакция в слизистой оболочке. Около 50 % штаммов ***H. pylori*** секретируют высокоиммуногенный белок — вакуолизирующий цитотоксин А (VacA). Он вызывает вакуолизацию клеток in vitro, а in vivo — воспаление и апоптоз. Таким образом, ***H. pylori*** способствует персистенции воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка и атрофии — необратимой утрате желёз желудка с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием. Атрофический гастрит служит фактором риска аденокарциномы желудка, особенно гастрит тела желудка с гипохлоргидрией.

К экзогенным факторам также относят алиментарные факторы — беспорядочное питание всухомятку, «грубой пищей» (механически, химически и термически); вредные привычки — курение, злоупотребление алкоголем, постоянное использование жевательной резинки; профессиональные вредности — СВЧ, вибрация, пары кислот, щелочей; лекарственные влияния — НПВП, глюкокортикоиды; а также стрессы.

К эндогенным гастритам можно отнести аутоиммунный гастрит, при котором обнаруживают антитела против антигенов париетальных клеток, против внутреннего фактора. Аутоиммунный гастрит часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунным тиреоидитом, сахарным диабетом I типа, витилиго и другими). Кетоацидоз, уремию, хронические очаги инфекции (во рту, в ЛОР-органах) также можно отнести к эндогенным факторам риска развития хронического гастрита.

К особым формам гастрита относят лимфоцитарный гастрит, часто связанный с глютеновой энтеропатией, эозинофильный гастрит в рамках эозинофильного гастроэнтерита, гранулематозный гастрит, ассоциированный с болезнью Крона, саркоидозом, васкулитами.

## Морфология

Воспаление может приводить к атрофии, необратимой утрате желёз желудка, замещению их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием. Активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка коррелирует с синдромом повышенной эпителиальной проницаемости, который описан как при гастритах, так и при функциональной диспепсии. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка классифицируют по выраженности воспаления, выраженности атрофии и метаплазии, наличию и степени колонизации ***H. pylori***.

## Классификация

***По этиологии*** (Киотский консенсус, 2015):

- Аутоиммунный гастрит — при выявлении антител к париетальным клеткам желудка и (или) внутреннему фактору Касла, гипергастринемии, гипопепсиногенемии I по результатам гастропанели.
- Инфекционный гастрит, вызванный ***Helicobacter pylori, Helicobacter heilmannii, Enterococcus, Mycobacteria,*** вторичный сифилитический гастрит, флегмона желудка, вирусный гастрит (энтеровирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр), микотический гастрит (микормикоз, кандидоз, гистоплазмоз), паразитарный гастрит ***(Cryptosporidium, Strongyloides stercorale).***
- Гастрит, вызванный внешними причинами — лекарствами, алкогольный, радиационный, химический, вызванный билиарным рефлюксом, вызванный другими определёнными внешними причинами.
- Гастрит, вызванный специальными причинами — лимфоцитарный, болезнь Менетрие, аллергический, эозинофильный.
- Гастрит, обусловленный другими классифицированными заболеваниями — при саркоидозе, при васкулите, при болезни Крона.

***Система OLGA*** — новая система оценки гастрита и риска канцерогенеза, предложенная группой экспертов в 2008 году (OLGA — Operative Link for Gastritis Assessment). В этой системе применяется оценка гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе (3 биоптата) и теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей — степени и стадии хронического гастрита. Под степенью гастрита подразумевается выраженность воспаления (инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией — выраженность атрофии. Риск рака тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объём поражения. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития некардиального рака желудка.

Аналогичная по базовым принципам ***система OLGIM*** анализирует вместо атрофии кишечную метаплазию.

Эндоскопическая ***классификация по Кимура — Такемото*** (1969) определяет распространённость атрофии слизистой оболочки, производится оценка атрофической границы (рис. 3.2.2–1, см. QR-code). Кроме того, различают гастрит с эрозиями и без них.

## Клиническая картина

К основным симптомам гастрита можно отнести боль или жжение в эпигастральной области, чувство тяжести, переполнения в эпигастральной области после еды, чувство раннего насыщения после употребления небольшого объёма пищи. При осмотре живота при гастрите может определяться болезненность в эпигастральной и околопупочной области, в проекции желудка. Могут быть вторичные нарушения стула и жёлчевыделения. Все симптомы имеют связь с приёмом пищи. Гастрит с эрозиями может протекать с желудочным кровотечением.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Клинический анализ крови*** — для выявления микроцитарной (скрытые кровотечения, нарушение всасывания железа) или макроцитарной анемии (дефицит витамина $B_{12}$ при аутоиммунном гастрите). При подозрении на аутоиммунный гастрит — анализ крови на антитела к париетальным клеткам и антитела к фактору Касла. При подозрении на предраковые изменения желудка (атрофия, кишечная метаплазия) — анализ крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17, низкий уровень которых считают неинвазивным скрининговым маркером рака желудка и предракового заболевания — атрофического гастрита.

***Эзофагогастродуоденокопия*** — для диагностики предраковых состояний, изменений слизистой оболочки желудка. Предпочтительно проведение эндоскопического исследования высокого разрешения и виртуальной хромоэндоскопии с увеличением для выполнения прицельной биопсии с оценкой стадии атрофии, кишечной метаплазии, выявления неоплазии.

Для этиологической первичной диагностики инфекции ***H. pylori*** наиболее оптимальными считаются 13С-уреазный дыхательный тест на ***H. pylori*** или определение антигена ***H. pylori*** в кале. К методам первичной диагностики инфекции ***H pylori*** также относится быстрый уреазный тест во время проведения ЭГДС (исследуются 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела) и серологический метод выявления антител класса IgG к ***H. pylori.*** Микробиологическое исследование биоптатов слизистой желудка на ***H. pylori*** с определением индивидуальной чувствительности к антибактериальным препаратам применяют в случаях неэффективности лечения. Контроль эрадикации проводят через 4–6 недель по её окончании, предпочтительно используя 13С-уреазный дыхательный тест или определение антигена ***H. pylori*** в кале (с отменой ИПП за 2 недели до исследований). Полученный отрицательный результат на инфекцию ***H. pylori*** должен быть подтверждён другим методом диагностики.

## Диагностические критерии

Диагноз хронического гастрита основан на гистологическом выявлении воспаления слизистой оболочки желудка (нейтрофильные лейкоциты в собственной пластинке и интраэпителиально, плотность мононуклеарной воспалительной инфильтрации), а также атрофии и кишечной метаплазии.

## Диагноз

Рекомендуется указать этиологию, локализацию, морфологическую степень активности, выраженность атрофии и метаплазии, наличие и степень колонизации ***H. pylori*** (Сиднейская классификация (1990), модифицированная в 1994 году в Хьюстоне), прогностическую стадию по системе OLGA, а также особенности эндоскопической картины (острые или хронические эрозии, геморрагии, полипы, гиперпластический гастрит и др.). В настоящее время в формулировке диагноза хронический гастрит не используются понятия обострение и ремиссия, а указывается активность и стадия. Также не применяется обозначение «гастрит с повышенной или пониженной кислотностью», так как диагноз гастрит — морфологический.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Хронический антральный гастрит, **H. pylori**-ассоциированный, выраженная активность, с умеренной атрофией и очаговой кишечной метаплазией.*
2. *Хронический хеликобактер-ассоциированный пангастрит, умеренная активность, выраженная атрофия, с очагами толстокишечной метаплазии в антральном отделе, стадия III по OLGA.*
3. *Хронический аутоиммунный гастрит, Hp-негативный, слабая активность, выраженная атрофия в теле желудка, с кишечной метаплазией и дисплазией низкой степени (дата исследования), стадия IV по OLGA. $B_{12}$-дефицитная анемия лёгкой степени.*
4. *Хронический рефлюкс-гастрит с острыми эрозиями в антральном отделе и теле желудка, Hp-отрицательный, выраженная активность, с очаговой кишечной метаплазией в теле желудка, стадия II по OLGA.*
5. *Хронический неактивный гастрит антрального отдела смешанной этиологии (Hp-ассоциированный, рефлюкс-индуцированный), с атрофией слабой степени, стадия I по OLGA.*

## Лечение

Этиотропное лечение проводится всем пациентам с положительными тестами на инфекцию ***H. pylori***, в том числе с атрофическим гастритом для приостановки прогрессирования атрофии.

Стандартная тройная схема эрадикации первой линии: ИПП (омепразол 20 мг, пантопразол 40–20 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг) 2 раза в сутки, кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). При непереносимости препаратов группы пенициллина используется классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки). Эта же квадритерапия является основной схемой терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема терапии второй линии: ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки (омепразол 20 мг, пантопразол 20 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг), левофлоксацин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки). Терапия третьей линии подбирается по индивидуальной чувствительности ***H. pylori*** к антибиотикам.

Меры повышения эффективности эрадикационной терапии:

- длительность всех схем лечения — 14 дней (допускается — 10 дней, если исследования в данном регионе подтвердили её высокую эффективность);
- назначение высокой дозы ИПН (удвоенной по сравнению со стандартной), предпочтение при эрадикации отдается эзомепразолу (20 мг 2 раза в сутки) и рабепразолу (20 мг 2 раза в сутки);
- добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки);
- включение в схему эрадикации пробиотических штаммов с доказанной в клинических исследованиях эффективностью;
- включение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в схему эрадикации (регулирует уровень простагландинов, восстанавливает физиологическую продукцию слизи и плотных контактов).

Пациентам с эрозивным гастритом и дуоденитом, в том числе на фоне приёма НПВП, для заживления эрозий рекомендуется терапия ИПП 4–6 недель или ребамипидом 4–8 недель. Пациентам с хроническим гастритом, в том числе атрофическим, для потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно назначение висмута трикалия дицитрата или ребамипида 4–8 недель.

У пациентов с преобладанием боли и жжения в эпигастрии, в качестве симптоматической рекомендуется терапия ИПП. Если преобладают симптомы переполнения и тяжести после еды в эпигастрии, раннего насыщения, рекомендуется симптоматическая терапия прокинетиками (тримебутин, домперидон, итоприд). В случае обнаружения эндоскопически видимых патологических участков дисплазии низкой или высокой степени, раннего рака, может быть рекомендована эндоскопическая резекция единым блоком. Больным хроническим гастритом со сниженной секреторной функцией

желудка назначают средне- и высокоминерализованные хлоридно-натриевые, гидрокарбонатные натриевые воды (курорты Бобруйск, Горячий Ключ, Ессентуки, Нальчик, Старая Русса, Усть-Качка и др.) за 15–20 минут до еды, 3 раза в день. Больным хроническим гастритом с повышенной секреторной функцией желудка назначают пить слабо- и среднеминерализованные углекислые гидрокарбонатные натриевые, натриево-кальциевые, сульфатные кальциево-магниево-натриевые воды (Боржоми, Березовские минеральные воды, Дарасун, Железноводск, Ижевские минеральные воды) за 1–1,5 часа до еды 3 раза в день.

### Течение. Прогноз. Исходы

Течение гастрита может быть и малосимптомным. Гастродуоденальные эрозии нередко манифестируют острым желудочно-кишечным кровотечением.

Существенно облегчает определение прогноза хронического гастрита применение описанных выше прогностических систем риска развития рака желудка OLGA, OLGA-system, OLGIM. Риск рака желудка выше у пациентов с OLGIM–I/II, чем у пациентов с OLGA-III/IV, особенно у пациентов с полной кишечной метаплазией. В случае аутоиммунного гастрита имеется риск развития аденокарциномы желудка, нейроэндокринной опухоли желудка. Атрофический гастрит, особенно с поражением тела желудка и гипохлоргидрией, также является фактором риска аденокарциномы желудка

Эрадикационная терапия инфекции позволяет излечить неатрофический гастрит, происходит регрессия или, как минимум, стабилизация атрофии слизистой оболочки в теле и антральном отделе желудка. В отношении кишечной метаплазии возможно добиться только стабилизации, но не обратного её развития.

### Профилактика

С целью профилактики рака желудка при инфекции ***H. pylori*** рекомендуется проведение эрадикационной терапии. Пациентам со слабой и умеренной степенью атрофии слизистой оболочки, ограниченной только антральным отделом желудка, после успешной эрадикационной терапии ***H. pylori*** эндоскопическое наблюдение не рекомендуется. Пациентам с кишечной метаплазией только одной анатомической области чаще не рекомендуется наблюдение. Исключение составляют больные с отягощенным по раку желудка семейным анамнезом, при наличии неполной кишечной метаплазии и при персистенции инфекции ***H. pylori*** — им рекомендуется эндоскопическое наблюдение с хромоэндоскопией и прицельной биопсией 1 раз в 3 года. При выраженном атрофическом гастрите (выраженная атрофия и (или) кишечная метаплазия и в теле, и в антральном отделе желудка — OLGA/OLGIM III/IV) рекомендуется высококачественное эндоскопическое наблюдение каждые 3 года. Пациентам с выраженным атрофическим гастритом с отягощенным наследственным анамнезом по раку желудка рекомендуется эндоскопическое наблюдение 1 раз в 1–2 года При аутоиммунном гастрите эндоскопический контроль необходимо планировать 1 раз в 1–2 года. Осмотр гатроэнтеролога 1 раз в год.

## 3.2.3. Язвенная болезнь

### Определение

> **Язвенная болезнь (ЯБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, с чередованием периодов обострения и ремиссии, основным проявлением которого является образование дефекта (язвы) в стенке желудка и (или) двенадцатиперстной кишки.**

### Распространённость

Около 11 % населения в течение жизни могут заболеть язвенной болезнью. В двенадцатиперстной кишке язва встречается в 4 раза чаще, чем в желудке. Дуоденальные язвы чаще бывают у мужчин, а желудочные — одинаково у мужчин и женщин. В последние годы пациенты с неосложнёнными формами ЯБ госпитализируются реже, уменьшилась частота осложнений (перфорации, кровотечения).

### Этиология и патогенез

Основа язвообразования — нарушенное равновесие между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, усиление агрессии и ослабление защиты. К факторам агрессии относят увеличение массы обкладочных клеток (чаще наследственное), гиперпродукцию гастрина, пепсиногена и пепсина, нарушение регуляции желудочного кислотовыделения, нарушение гастродуоденальной моторики (замедление или ускорение эвакуации из желудка), инвазия ***H. pylori***. Обсеменение слизистой оболочки бактериями ***H. pylori*** на фоне дополнительных этиологических факторов (наследственная предрасположенность, 0(I) группа крови, курение, стрессы и др.) приводит к формированию язвенного дефекта, особенно на участках метаплазированной слизистой. Ферменты бактерий — уреаза, протеаза, фосфолипаза, а также цитотоксины повреждают защитный слой слизистой оболочки.

Ассоциация с ***H. pylori*** отмечена почти у 80 % больных с язвой двенадцатиперстной кишки и у 60 % больных с язвой желудка. ***H. pylori***-негативные язвы чаще обусловлены приёмом НПВП. Ослабление защиты может происходить при снижении выработки и нарушении состава желудочной слизи, снижении секреции бикарбонатов и регенерации эпителиальных клеток, ухудшении кровотока слизистой оболочки, уменьшении содержания простагландинов в стенке желудка (при действии НПВП).

## Морфология

Острые и хронические язвы желудка обычно появляются на малой кривизне, в антральном и пилорическом отделах. Хроническая язва желудка бывает обычно единичная, множественные язвы редки. Язва имеет овальную или округлую форму, размеры от нескольких миллиметров до 5–6 см, может проникать в стенку желудка на разную глубину, доходя иногда до серозного слоя. На поперечном разрезе хроническая язва имеет форму усеченной пирамиды. В периоде ремиссии происходит заживление язвы, формируется рубцовая ткань; нередко наблюдается эпителизация язвы. Хроническая язва двенадцатиперстной кишки чаще образуется на передней или задней стенке луковицы, реже ниже луковицы (постбульбарная язва). Встречаются множественные язвы двенадцатиперстной кишки, расположенные друг против друга по передней и задней стенкам луковицы.

## Классификация

Общепринятой классификации ЯБ нет. Выделяют ЯБ, ассоциированную и не ассоциированную с инфекцией ***H. pylori,*** эссенциальную ЯБ (как самостоятельное заболевание), симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (лекарственные, «стрессовые», эндокринные, при других хронических заболеваниях).

По локализации различают язвы:

- желудка — кардиального и субкардиального отделов, тела желудка, антрального отдела, пилорического канала;
- двенадцатиперстной кишки — луковицы, постбульбарного отдела;
- сочетание язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Язвы могут находиться на малой или большой кривизне, передней и задней стенках желудка и двенадцатиперстной кишки. По числу язвенных поражений различают одиночные и множественные язвы, а в зависимости от размеров язвенного дефекта — язвы малые (до 0,5 см в диаметре), средние (0,6–1,9 см в диаметре), большие (2,0–3,0 см в диаметре) и гигантские (свыше 3,0 см в диаметре).

Течение болезни состоит из обострения, заживления, рубцевания («красный» и «белый» рубец, рубцовая деформация желудка и двенадцатиперстной кишки), ремиссии.

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

## Клиника

Боли в подложечной области являются ведущим симптомом обострения ЯБ и обычно имеют чёткую связь с приёмом пищи: при язвах кардиального и субкардиального отделов желудка возникают сразу после еды; при язвах тела желудка — через полчаса-час после еды; при язвах пилорического отдела канала и луковицы двенадцатиперстной кишки — через 2–3 часа после еды (поздние боли), натощак (голодные боли, проходят после еды), ночные боли. Антисекреторные и антацидные препараты купируют эти боли.

Обострение ЯБ часто сопровождается отрыжкой кислым, тошнотой, запорами, реже — рвотой кислым содержимым. Пациенты нередко худеют, несмотря на хороший аппетит, так как ограничивают себя в еде из-за усиления болей. В период обострения ЯБ часто удается выявить болезненность в эпигастральной области при пальпации, сочетающуюся с умеренной резистентностью мышц передней брюшной стенки. Также может обнаруживаться локальная перкуторная болезненность в этой же области (симптом Менделя). Типична сезонность обострений ЯБ весной и осенью, с усилением симптомов на протяжении 3–8 недель.

***Симптоматические язвы*** имеют свои особенности. Стрессовые язвы обычно острые, множественные, малосимптомные, склонные к кровотечениям, бывают при массивных ожогах, травмах (язвы Курлинга), после операций, на фоне инфаркта миокарда, терминальной почечной недостаточности и т.п. Лекарственные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки также малосимптомные, множественные и склонные к кровотечению.

***Осложнения***

Под влиянием неблагоприятных факторов (например, физическое перенапряжение, приём НПВП и (или) препаратов, снижающих свертываемость крови, злоупотребление алкоголем) возможно развитие осложнений. К ним относятся кровотечение, перфорация и пенетрация язвы, формирование рубцово-язвенного стеноза, малигнизация язвы. ***Язвенное кровотечение*** наблюдается у 15–20 % пациентов, чаще с язвами более 1 см, и провоцируется, например, приёмом НПВП. Проявляется рвотой «кофейной гущей» или чёрным дёгтеобразным стулом (мелена). Массивное кровотечение сопровождается рвотой неизменённой кровью, падением АД, тахикардией, потерей сознания, слабостью. ***Перфорация (прободение) язвы*** встречается у 5–15 % пациентов с ЯБ, провоцируется физическим перенапряжением, приёмом алкоголя, иногда на фоне бессимптомного течения ЯБ. Проявляется внезапными острейшими («кинжальными») болями

в эпигастрии с коллапсом, резкой болезненностью при пальпации «доскообразного» живота, наличием перитонита, положительного симптома Щёткина– Блюмберга. ***Пенетрация*** представляет собой проникновение язвы в поджелудочную железу или малый сальник, жёлчный пузырь или общий жёлчный проток. Проявляется изменением характера боли — она становится упорной и без чёткой связи с приёмом пищи. ***Стеноз привратника*** формируется после рубцевания язв пилорического канала или начала двенадцатиперстной кишки. Проявляется рвотой съеденной накануне пищей, отрыжкой тухлым, похуданием. Объективно выявляется видимая перистальтика желудка и пальпаторно «поздний шум плеска» (симптом Василенко) в эпигастрии. ***Малигнизация*** (озлокачествление) доброкачественной язвы желудка происходит редко. Проявляется изменением характера болей — они становятся постоянными, присоединением анемии, повышением СОЭ.

### Лабораторная и инструментальная диагностика.

В клиническом анализе крови могут быть признаки анемии, анализ кала на скрытую кровь может быть положительным, что может свидетельствовать о явных или скрытых кровотечениях. У пациентов с множественными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, пищевода, тощей кишки, с выраженным болевым синдромом и диареей для исключения синдрома Золлингера — Эллисона (гиперсекреция соляной кислоты гастринпродуцирующей опухолью, чаще поджелудочной железы) необходимо исследование крови на уровень гастрина. При этой опухоли определяется уровень гастрина в 3–4 раза выше нормы. Дальнейшее подтверждение диагноза происходит с помощью провокационного теста с секретином, глюкагоном, а также УЗИ (в том числе эндо-УЗИ) и КТ исследование поджелудочной железы. Выявление язвенного дефекта обеспечивается проведением ЭГДС. Уточняется локализация, форма, размеры, глубина, состояние дна и краев язвы, могут быть выявлены признаки пенетрации, рубцовой деформации и стенозирования просвета органа, может быть установлена стадия язвенного процесса — обострение, заживление, рубцевание (по классификации Sakita и Miwa) (рис. 3.2.3–1, см. QR-Code).

При локализации язвы в желудке необходима множественная щипцовая биопсия из краев язвы для исключения злокачественного поражения. После окончания консервативного лечения язвы желудка рекомендуется контрольное ЭГДС с повторной множественной щипцовой биопсией, особенно если сохраняются симптомы язвенной болезни, или если непонятна этиология язвы.

Язвы двенадцатиперстной кишки крайне редко бывают злокачественными, поэтому выполнение биопсии не требуется, за исключением подозрения на изъязвленную форму нейроэндокринной и субэпителиальной опухоли, а также при подозрении на прорастание в двенадцатиперстную кишку опухоли соседних органов, чаще поджелудочной железы. Если после консервативной терапии сохраняется симптоматика язвы двенадцатиперстной кишки, необходима контрольная ЭГДС.

При невозможности выполнить ЭГДС диагноз язвенной болезни может быть подтверждён рентгенографией желудка и двенадцатиперстной кишки с выявлением прямого признака ЯБ — «ниши» на контуре или на рельефе слизистой оболочки и косвенных признаков заболевания — «указующего перста», конвергенции складок слизистой оболочки к «нише», рубцово-язвенной деформация желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.

Перфорация и пенетрация язвы требует проведения КТ, а при невозможности — УЗИ или рентгенографии, желудка и двенадцатиперстной кишки для выявления свободного газа в брюшной полости, оценки объема и характера выпота, определения места перфорационного отверстия.

Тестирование на инфекцию ***H. pylori*** с помощью 13С -дыхательного уреазного теста или определения антигена ***H. pylori*** в кале, или быстрого уреазного теста во время ЭГДС (2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела) необходимо всем пациентам с язвенной болезнью для определения показаний к эрадикационной терапии. Серологический метод выявления антител к ***H. pylori*** класса IgG может применяться для первичной диагностики инфекции ***H. pylori***. При неэффективности эрадикационной терапии для определения индивидуальной чувствительности ***H. pylori*** к антибиотикам используется микробиологический метод. Контроль эрадикации через 4–6 недель после окончания эрадикационной терапии лучше проводить с помощью 13С-уреазного дыхательного теста или определения антигена ***H. pylori*** в кале (за 2 недели отменить ИПН). Отрицательный результат исследования на инфекцию ***H. pylori*** должен быть обязательно подтвержден другим методом диагностики.

### Диагностические критерии

1. Анамнез язвенной болезни ранее, характерные жалобы.
2. Объективные симптомы — болезненность в эпигастрии, возможно — напряжение передней брюшной стенки при пальпации.
3. Обнаружение язвенного дефекта при эндоскопическом и рентгенологическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки.

### Диагноз

Уточняется локализация, форма, размеры, глубина, состояние дна и краёв язвы, могут быть выявлены признаки пенетрации, рубцовой деформации и стенозирования просвета органа, может быть установлена стадия язвенного процесса — обострение, заживление, рубцевание (по классификации Sakita и Miwa). Определяется ассоциация с инфекцией ***H. pylori.***

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Язвенная болезнь, ассоциированная с Helicobacter pylori, обострение. Язва (0,9 см) и рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.*
2. *Язвенная болезнь в фазе рубцевания, Hp-негативная, большая язва (1,5 × 2 см) в средней трети тела желудка на малой кривизне. Осложнение: язвенное кровотечение (data). Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести.*
3. *Язвенная болезнь в фазе ремиссии. Hp-отрицательная, после эрадикационной терапии 1 линии (data). Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.*
4. *Синдром Золлингера — Эллисона. Множественные язвы (0,5; 0,7; 0,9; 1,0 см) луковицы двенадцатиперстной кишки, Hp-отрицательная.*

## Течение. Прогноз. Исходы

ЯБ обычно имеет классическое течение с чередованием обострений и ремиссии, сезонностью обострений. Течение ЯБ при беременности в целом мало отличается от такового у небеременных женщин. Стенозирующая язва антрального отдела желудка может симулировать чрезмерную рвоту беременных, которая бывает независимо от еды, чаще по утрам, с мучительной постоянной тошнотой, слюнотечением. Беременность оказывает благоприятное влияние на течение язвенной болезни: почти у 80 % женщин отмечается ремиссия заболевания. Обострения чаще возникают на ранних сроках беременности или за 2–4 недели до родов. Неосложнённая язвенная болезнь не влияет на развитие плода.

Течение ЯБ у лиц пожилого и старческого возраста имеет особенности. Язвы часто расположены по малой кривизне тела или в субкардиальном отделе желудка, часто малосимптомны, склонны к кровотечениям, требуют проведения дифференциального диагноза с инфильтративно-язвенной формой рака желудка, характеризуются медленным рубцеванием. Лечение язв у пожилых имеет более высокий риск развития побочных эффектов.

## Лечение

Лечение ЯБ должно быть комплексным и включать в себя не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга различных мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приёма препаратов, обладающих ульцерогенным действием, нормализация режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение. Пациенты с неосложнённым течением ЯБ подлежат консервативному лечению. В большинстве случаев оно проводится амбулаторно. Однако при выраженном болевом синдроме, высоком риске развития осложнений (например, большие и гигантские размеры язв), необходимости дообследования с целью верификации диагноза (например, при неясном характере язвенного поражения желудка), тяжёлых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов.

Основные принципы диетического питания пациентов с язвенной болезнью, выработанные много лет назад, сохраняют свою актуальность и в настоящее время. Остаются в силе рекомендации частого (5–6 раз в сутки), дробного питания, соответствующие правилу: «шесть маленьких приёмов пищи лучше, чем три больших», механического, термического и химического щажения. Из пищевого рациона необходимо исключить продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка и возбуждающие секрецию соляной кислоты: крепкие мясные и рыбные бульоны, жареную и перчёную пищу, копчёности и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), соления и маринады, газированные фруктовые воды, пиво, белое сухое вино, шампанское, кофе, цитрусовые. Следует отдавать предпочтение продуктам, обладающим выраженными буферными свойствами (т.е. способностью связывать и нейтрализовывать соляную кислоту). К ним относятся мясо и рыба (отварные или приготовленные на пару), яйца, молоко и молочные продукты. Разрешаются также макаронные изделия, чёрствый белый хлеб, сухой бисквит и сухое печенье, молочные и вегетарианские супы. Овощи (картофель, морковь, кабачки, цветная капуста) можно готовить тушёными или в виде пюре и паровых суфле. В пищевой рацион можно включать каши, кисели из сладких сортов ягод, муссы, желе, сырые тёртые и печёные яблоки, какао с молоком, некрепкий чай. Важно принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша, сидя, тщательно прожёвывать пищу. Это способствует лучшему пропитыванию пищи слюной, обладающей буферными свойствами.

***Консервативное лечение*** (рис. 3.2.3–1). При обострении ЯБ проводится антисекреторная терапия ИПП в течение 4–6 недель. ИПП являются средством базисной терапии обострения ЯБ. Они купируют боль, способствуют рубцеванию язвы в более короткие сроки. ИПП в 1,5 раза эффективнее блокаторов гистаминовых Н2-рецепторов в отношении эпителизации язвенного дефекта. Применение ИПП, метаболизирующихся системой цитохрома Р450, требуют учёта конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами с подобным метаболизмом. Самым низким сродством к системе цитохрома Р450 обладают пантопразол и рабепразол, их метаболизм происходит без участия этой ферментной системы. При неэффективности ИПП, наличии противопоказаний, для заживления язв рекомендуется назначение в течение 4–6 недель Н2-гистаминоблокаторов.

Пациентам с ЯБ и с положительными результатами тестирования на инфекцию ***H. pylori*** проводится эрадикационная терапия (см. раздел «Хронический гастрит»). С целью повышения эффективности эрадикационной терапии рекомендуется добавление в схемы эрадикации ребамипида.

Пациентам с язвенным кровотечением, подтверждённым лабораторно и эндоскопически, ИПП вводятся внутривенно — одномоментно болюсно 80 мг эзомепразола, затем непрерывно внутривенно в дозе 8 мг в час в течение 72 часов. После перевода пациента на пероральный приём препарата проводится эрадикационная терапия.




*Рисунок 3.2.3-1. Алгоритм действий врача при язвенной болезни*

***Хирургическое лечение*** проводится у пациентов с осложнёнными формами ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация, другие) в экстренном порядке. Проведение ЭГДС для выявления источника кровотечения, выполнения гемостаза должно быть проведено в первые 2 часов после госпитализации. При невозможности остановки и контроля кровотечения эндоскопически используют хирургические методы лечения. У пациентов с высоким риском хирургического вмешательства предпочтительно выполнение рентгеноэндоваскулярной селективной ангиографии с последующей окклюзией кровоточащего сосуда. Пациентам с перфорацией язвы желудка и (или) двенадцатиперстной кишки проводят экстренную операцию с целью ликвидации перфорационного отверстия. При необходимости резекции желудка по поводу язвенной болезни её выполняют по Бильрот-II в модификации Гофмейстера — Финстерера. После хирургического лечения необходимо провести диагностику инфекции ***H. pylori***. Устранение пилородуоденального стеноза проводится с помощью эндоскопической баллонной дилатации, а при её неэффективности — с помощью операции пилоропластики, дренирования.

### Профилактика

Эрадикационная терапия, с учётом ведущей роли инфекции ***H. pylori*** в развитии язвенной болезни, является основным методом профилактики данного ЯБ. Диспансерное наблюдение пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки проводится ежегодно в течение 5 лет с момента последнего обострения. В период ремиссии ЯБ (через 2–3 месяца после стихания обострения) санаторно-курортное лечение в климатической зоне проживания пациента в течение 14–21 дня (например, в санаториях Дорохово, Ессентуки, Железноводск).

## 3.2.4. Рак желудка

### Определение

**Рак желудка (РЖ) — гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка.**

### Распространённость

РЖ, являясь одной из самых распространённых злокачественных опухолей человека, занимает 5-е место в структуре заболеваемости в Российской Федерации и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований. Отмечается географическая гетерогенность заболеваемости с максимальным уровнем в Японии, России, Чили, Корее, Китае, минимальным — в США, Австралии, Новой Зеландии. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет.

Рак желудка чаще локализуется в антральном и пилорическом отделах (60–70 %), в области малой кривизны тела желудка (10–15 %), в области кардильного отдела (8–10 %). Рак передней и задней стенок тела желудка составляет 2–5 %.

## Этиопатогенез

РЖ является полиэтиологичным заболеванием. Основные факторы риска:

1. Наследственность:
   - Наследственный диффузный РЖ. Аутосомно-доминантный синдром, при котором имеются мутации в гене CDH1, обеспечивающем клеточную адгезию за счёт молекулы Е-кадгерина. Приводит к развитию перстневидно-клеточного рака в 30–50 % случаев. Риск развития РЖ к 80 годам достигает 67 % для мужчин и 83 % для женщин, средний возраст — 37 лет.
   - Синдром Линча (Lynch) — наследственный неполипозный рак толстой кишки. Риск развития РЖ — от 1 до 13 %.
   - Синдром ювенильного полипоза. Риск развития РЖ достигает 21 %.
   - Синдром Пейтца — Егерса (Peutz — Jeghers). Риск развития РЖ достигает 29 %.
   - Семейный аденоматозный полипоз. Риск развития РЖ 1–2 %.
2. Инфицирование ***Helicobacter pylori.***
3. Вредные привычки — курение, алкоголь.
4. Алиментарные факторы — злоупотребление солёной, жареной, консервированной, маринованной, насыщенной пряностями пищей; употребление продуктов, содержащих нитраты, заражённых микотоксинами; дефицит поступления микроэлементов и витаминов.
5. Фоновые заболевания желудка — хронический атрофический аутоиммунный гастрит; хеликобактерный гастрит с атрофией и кишечной метаплазией; полипозный гастрит (аденоматозные полипы); гастрит при пернициозной анемии; состояния после резекции желудка; болезнь Менетрие (гипертрофическая гастропатия, гиперпластический гигантоскладочный гастрит).

## Классификация. Морфология

В зависимости от локализации, злокачественное новообразования (ЗНО) желудка разделяют на: ЗНО дна, тела, привратника, малой или большой кривизны желудка.

***Международная гистологическая классификация эпителиальных опухолей и прединвазивных процессов (ВОЗ, 2019)*** включает следующие формы:

- Доброкачественные эпителиальные опухоли и прединвазивные процессы (железистая интраэпителиальная опухоль низкого или высокого риска малигнизации; зубчатая дисплазия низкого или высокого риска малигнизации; аденома кишечного типа низкого и высокого риска малигнизации; аденоматозный полип с дисплазией низкого или высокого риска малигнизации).
- Злокачественные эпителиальные опухоли (аденокарцинома тубулярная, папиллярная, муцинозная; париетальноклеточный рак; перстневидноклеточный рак; диффузный рак; медуллярный рак с лимфоидной стромой; панетоклеточный рак; плоскоклеточный рак; недифференцированный рак; саркоматоидный рак; гастробластома; нейроэндокринная опухоль (рак); гастринома; соматостатинома; карциноид и др.).

***Гистологическая классификация РЖ по Лаурену (P. Laurén) (1965)***

1. Кишечный тип: аденокарцинома представлена разнокалиберными папиллярными и (или) железистыми структурами, а также солидными участками, выраженность слизеобразования значения не имеет (прототип — аденокарцинома кишечного типа).
2. Диффузный тип: аденокарцинома представлена диффузно растущими клетками с вариабельным содержанием внутри- и внеклеточного муцина, без формирования железистых, папиллярных или солидных участков строения; клетки опухоли могут иметь как перстневидную, так и неперстневидную морфологию (прототип — перстневидноклеточный рак).
3. Смешанный тип: аденокарцинома представлена различными сочетаниями участков кишечного и диффузного типов.
4. Неклассифицируемый тип: к данному типу относятся все виды рака желудка, не имеющие морфологических характеристик ни одного из описанных выше типов.

***Макроскопическая классификация РЖ:*** «ранний» РЖ (T1N0–3M0); распространённый рак желудка грибовидный или полиповидный; язвенный с чётко очерченными краями (блюдцеобразный); язвенно-инфильтративный; диффузно-инфильтративный (linitis plastica); ***неклассифицируемые опухоли.***

Стадирование РЖ по системе TNM представлено в табл. 3.2.4–1.

## Клиническая картина

РЖ часто протекает бессимптомно до поздних стадий, когда развиваются осложнения. Клинические симптомы при РЖ можно разделить на симптомы общего характера (синдром «малых признаков») и симптомы, обусловленные локализацией, формой роста опухоли, метастазированием.

***Синдром «малых признаков»*** при РЖ включает неспецифические жалобы: немотивированная общая слабость, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость, анорексия, отвращение к мясной пище, желудочный дискомфорт (тупые боли, чувство переполнения, тяжести в эпигастрии, не связанные с приёмом пищи), беспричинное похудение, психическая депрессия, апатия, некоторая отчуждённость, потеря интереса к окружающему, к тому, что раньше вызывало интерес.

## Таблица 3.2.4–1

**TNM-классификация AJCC (8-е изд., 2017)**

| Классификация TNM | |
|---|---|
| **T** – характеристика первичной опухоли, т. е. максимальная глубина инвазии опухоли в стенку желудка | |
| Tx | Первичная опухоль не может быть оценена |
| T0 | Данных о наличии первичной опухоли не выявлено |
| Tis | Карцинома in situ (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки) / тяжёлая дисплазия |
| T1 | Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой |
| T1a | Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки |
| T1b | Опухоль захватывает подслизистый слой |
| T2 | Опухоль захватывает мышечный слой |
| T3 | Опухоль захватывает субсерозную оболочку без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печёночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры. При наличии опухолевой перфорации брюшины, покрывающей связки желудка или сальник, опухоль классифицируется как T4 |
| T4 | Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры. Интрамуральное распространение опухоли на 12-перстную кишку или пищевод не считается распространением на соседние структуры, но используются для характеристики «T» в случае максимальной глубины инвазии в любой из этих областей |
| T4a | Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина) |
| T4b | Опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезёнка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство |
| **N** – характеристика состояния регионарных лимфатических узлов (для точной оценки pN необходимо иссечение и исследование не менее 16 лимфоузлов) | |
| Nx | Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены |
| N0 | Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах |
| N1 | Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов |
| N2 | Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов |
| N3 | Поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов:<br>• N3a – поражение 7–15 регионарных лимфатических узлов,<br>• N3b – поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов |
| **M** – характеристика отдалённых метастазов | |
| Mx | Наличие отдалённых метастазов установить невозможно |
| M0 | Отдалённые метастазы отсутствуют |
| M1 | Наличие отдалённых метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины |

***Симптомы, обусловленные локализацией, формой роста опухоли, метастазированием.*** При локализации опухоли в кардиоэзофагеальном отделе возникает дисфагия, при раке антрального отдела желудка с пилоростенозом — тошнота и рвота съеденной пищей. Изъязвлённый рак чаще осложняется кровотечением и перфорацией, диффузно-инфильтративный рак, приводящий к уменьшению объёма желудка, сопровождается чувством переполнения после приёма небольшого объёма пищи.

***Осложнения РЖ:*** стеноз привратника, желудочное кровотечение, анемия, перфорация опухоли, образование флегмон и абсцессов, эндогенная интоксикация и истощение, метастатическое поражение органов (печёночная и дыхательная недостаточность, панмиелофтиз при множественных метастазах в костный мозг, асцит), инфекции и тромбоэмболиии.

***Метастазирование:*** РЖ распространяется путем инвазии стенки желудка и окружающих его тканей лимфогенным, гематогенным путем (в печень, лёгкие, кости, головной мозг, надпочечники), путем имплантации свободных раковых клеток по брюшине (канцероматоз). Чаще всего встречается лимфогенное метастазирование. Лимфогенные метастазы обнаруживаются у более 50 % больных раком желудка (прежде всего в регионарных лимфатических узлах). В отдалённых лимфатических узлах метастазы обнаруживают значительно реже, метастазы в надключичные узлы обычно левые («вир-

ховские метастазы» или «вирховская железа» — у места впадения грудного лимфатического протока в венозный угол); в лимфатические узлы параректальной клетчатки («шницлеровские метастазы»), крукенберговский рак яичников (как правило, двустороннее поражение яичников). Канцероматоз брюшины — частый спутник рака желудка, при этом лимфогенное распространение по брюшине дополняется имплантационным путем. При прорастании в круглую связку печени рак желудка может метастазировать в пупок — метастаз сестры Марии Жозеф (Mary Joseph's).

***Клинико-морфологические особенности злокачественных эпителиальных новообразований желудка***

***Тубулярная аденокарцинома*** — наиболее частая разновидность аденокарциномы желудка (45–64 % случаев), прогноз которой напрямую ассоциирован со степенью злокачественности опухоли. ***Диффузный рак (включая перстневидноклеточный рак)*** — второй по встречаемости гистологический тип аденокарциномы желудка (20–54 % случаев), всегда имеющий низкую дифференцировку и высокую степень злокачественности**.** ***Слизистая (муцинозная) аденокарцинома*** — частота этого варианта аденокарциномы находится в пределах 2,1–8,1 %, генетически данный тип рака отличается от аденокарцином кишечного или диффузного типов (по Лаурену). ***Папиллярная аденокарцинома*** — частота данного вида рака желудка не превышает 10 %; несмотря на высокую дифференцировку, опухоль отличается высокой частотой метастатического поражения печени и неблагоприятным прогнозом. ***Аденокарцинома смешанного строения*** — опухоль встречается в 6–22 % случаев и состоит не менее чем из двух самостоятельных гистологических вариантов аденокарциномы. Прогноз смешанных аденокарцином менее благоприятен по сравнению с монокомпонентными аналогами. ***Медуллярный рак с лимфоидной стромой*** — аденокарцинома, канцерогенез которой ассоциирован с вирусом Эпштейна—Барр; частота встречаемости медуллярного рака составляет 1–7 %; несмотря на низкую степень дифференцировки, опухоль отличается благоприятным прогнозом; в сомнительных случаях для верификации диагноза рекомендуется применение флюоресцентной in situ гибридизации. ***Микропапиллярный рак*** — как самостоятельная опухоль (а не минорный компонент более частых аденокарцином) данный вид рака желудка встречается сравнительно редко и отличается высокой частотой развития лимфогенных метастазов. ***Плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак — редкие гистологические варианты рака желудка, которые могут отличаться более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии. Мукоэпидермоидный рак, панетоклеточный рак, париетальноклеточный рак, гепатоидная аденокарцинома, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, плеоморфный рак, саркоматоидный (веретеноклеточный) рак*** — крайне редкие разновидности рака желудка, в части случаев для верификации диагноза рекомендуется проведение прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала с применением дополнительных методов исследования.

***Недифференцированный (анапластический) рак*** всегда является диагнозом исключения и может быть поставлен только при полном исключении аденогенной, плоскоклеточной, нейроэндокринной или иной специализированной дифференцировки опухоли в ходе прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала с применением дополнительных методов исследования. Опухоль отличается более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии.

***Гастробластома*** — крайне редкая бифазная опухоль, ассоциированная с транслокацией MALAT-GLI1 и отличающаяся преимущественным поражением мужчин, молодым возрастом пациентов (медиана — 27 лет). Для постановки диагноза необходимо выявление транслокации MALAT-GLI1. В связи с редкостью выявления в настоящее время прогноз не может быть определён.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Всем пациентам с диагнозом РЖ рекомендуется выполнять развёрнутые клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, анализ мочи, кала на скрытую кровь. Всем пациентам с диагнозом РЖ проводится ***эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки*** с мультифокальной биопсией опухоли (6–8 биопсий стандартными эндоскопическими щипцами). Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной визуализации, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики).

Пациентам с «ранним» РЖ (T1N0–3M0) рекомендуется выполнять ***эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндосонографию) желудка*** в случаях, когда планируется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка или эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя. Данное исследование, выполняемое до начала лечения, позволяет определить глубину инвазии опухоли (T-стадия) и наличие патологически изменённых или увеличенных вовлечённых лимфоузлов (N-стадия), также прорастание опухоли в соседние структуры. Этот метод имеет особое значение при «раннем» РЖ (cTcis-T1aN0M0), когда точное определение глубины инвазии и распространённости процесса позволяет планировать органосохранное лечение (эндоскопическая резекция).

***Полипозиционное рентгеноконтрастное исследование*** позволяет определить локализацию и протяженность опухолевого поражения, выявить распространение на пищевод и двенадцатиперстную кишку, оценить выраженность и протяженность стеноза. Рентгенологическое исследование обладает высокой эффективностью при диффузно-инфильтративном раке желудка, когда из-за подслизистого роста результаты биопсии могут быть отрицательными.

Всем пациентам с диагнозом «рак желудка» с целью первичной оценки распространенности опухоли рекомендуется выполнять ***ультразвуковое исследование (УЗИ) надключичных зон***, и, при невозможности своевременного выполнения

КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. ***Трансабдоминальное УЗИ*** позволяет выявлять метастатическое поражение печени, увеличение перигастральных и забрюшинных лимфатических узлов, яичников, асцит, а также прорастание опухоли за пределы стенки органа и вовлечение соседних структур.

Рекомендуется выполнять ***компьютерную томографию (КТ)*** органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным и пероральным контрастированием для оценки распространённости опухолевого процесса и планирования лечения.

Пациентам с диагнозом рак желудка IB–IV стадий рекомендуется выполнять ***диагностическую лапароскопию с забором смывов с брюшины для цитологического исследования*** (определения) свободных опухолевых клеток в лаваже и забором материала обнаруженных изменений для патолого-анатомического исследования с целью выявления перитонеальной диссеминации и свободных опухолевых клеток в смыве с брюшины. Цитологическое исследование перитонеальной жидкости является обязательным элементом стадирования опухоли. Выявление опухолевых клеток в смыве из брюшной полости расценивается как M1 и требует соответствующего лечения. Процедура обязательна при тотальном и субтотальном поражении желудка.

***Позитронную эмиссионную томографию, совмещённую с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)*** с флудезоксиглюкозой, проводят при подозрении на метастазы рака желудка (за исключением перстневидноклеточного рака) по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения, с целью подтверждения M1 (преимущественно для локализации метастазов в лёгких, костях, забрюшинных лимфатических узлах) и определения показаний к хирургическому лечению или лучевой терапии. Пациентам с диагнозом РЖ выполняется ***патолого-анатомическое исследование биопсийного и операционного материала*** с применением дополнительных иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов с целью определения показаний к таргетной терапии. В случае местно-распространённой неоперабельной или диссеминированной аденокарциномы проводится патолого-анатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов или определение амплификации гена HER2 методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) для определения показаний к назначению трастузумаба; определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР для определения показаний к назначению иммунотерапии; определение экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом в блоках опухоли для определения показаний к назначению антител моноклональных (ингибиторов рецепторов PD-1).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Рак желудка, стадия I, с преимущественным поражением тела желудка (T1, Nx, M0).*
2. *Рак желудка, стадия 2, с преимущественным поражением большой кривизны желудка (T2, Nxa, M0). Анемия легкой степени тяжести.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз следует проводить с гастритом, язвенной болезнью, доброкачественными опухолями (полипами, лейомиомой, фибромой), другими злокачественными опухолями — MALT-лимфомой, саркомами (лейомиосаркома, фибросаркома), гастроинтестинальной стромальной опухолью (GIST) желудка. Клиническая картина начальных излечимых стадий РЖ мало отличается от проявлений большинства заболеваний системы пищеварения, поэтому первостепенное значение в дифференциальной диагностике принадлежит эндоскопии с гистологическим исследованием биоптата из стенки желудка.

## Течение. Прогноз. Исходы

Прогноз во многом зависит от стадии заболевания, но, в целом, неблагоприятный (5-летняя выживаемость < 5–15 %), так как у большинства пациентов обнаруживается поздняя стадия болезни. Если распространённость опухоли ограничена слизистой и подслизистым слоем, 5-летняя выживаемость достигает 80 %. При вовлечении регионарных лимфоузлов выживаемость составляет 20–40 %. Более распространённые опухоли, как правило, ведут к летальному исходу в течение 1 года. Прогноз при лимфомах желудка более благоприятный.

## Лечение

При РЖ применяются эндоскопические (резекция, диссекция подслизистого слоя), хирургические (субтотальная резекция желудка, гастрэктомия), лучевые методы, адъювантная химиолучевая терапия, комбинированная химиотерпия, таргетная и иммунотерапия.

***Гастрэктомия*** — полное удаление желудка с регионарными лимфатическими узлами — выполняется во всех случаях, кроме рака антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжёлой дисплазии и рака in situ в остающейся части желудка, рака кардиоэзофагеального перехода, а также небольших опухолей кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста.

***Комбинированное лечение*** РЖ при отсутствии отдалённых метастазов проводится по одному из вариантов: периоперационная химиотерапия (ХТ); режим FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил); после хирургического пособия — режим XELOX (CAPOX) (капецитабин, оксалиплатин). При неэффективности системной химиотерапии

в контроле симптомного асцита при РЖ с перитонеальным канцероматозом возможно применение внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением с паллиативной целью как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с лекарственной терапией.

***Таргетная терапия*** проводится в комбинации с химиотерапией при наличии у опухоли определённых молекулярно-генетических особенностей, при наличии метастатического РЖ. В лечении злокачественных опухолей желудка применяются три таргетных препарата: трастузумаб («Герцептин»); рамуцирумаб («Цирамза»); фам-трастузумаб дерукстекан («Энхерту»). При наличии у опухоли желудка HER2-позитивного статуса (в 22 % случаев) назначается трастузумаб, блокирующий Her2neu-рецепторы, которые реагируют на воздействие факторов роста опухолевой клетки. Рамуцирумаб включён в клинические рекомендации для второй линии терапии РЖ у пациентов с местно распространённой или метастатической аденокарциномой. Цирамза — человеческое моноклональное антитело, его действие направлено на подавление активации VEGFR2 и ангиогенеза в целом. Фам-трастузумаб дерукстекан — это новейший таргетный препарат, который в международных клинических исследованиях улучшил показатели ремиссии опухоли и общей выживаемости при РЖ.

***Паллиативная терапия***. Пациентам с признаками опухолевого стеноза выполняется установка пищеводного стента-эндопротеза в зону опухолевого стеноза, при невозможности — оперативное лечение (гастроеюностомия, паллиативная резекция / гастрэктомия у отдельных пациентов; чрескожная эндоскопическая или интервенционная гастростомия для питания пациентов с дисфагией; эндоскопическая или хирургическая еюностомия у пациентов со стенозом на уровне средней или нижней трети желудка).

Необходимость устранения опухолевого стеноза может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация, электро-, аргонно-плазменная или лазерная деструкция, постановка пищеводного стента-эндопротеза). Эндоскопические реканализации дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят в случаях, когда в ближайшее время будет начато эффективное лечение (ХТ, хирургическое лечение).

При планировании радикального и паллиативного лечения на основании проведённой оценки нутритивного статуса рекомендуется проведение энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки у пациентов.

***Обезболивающая терапия.*** Рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии, многокомпонентной трехступенчатой медикаментозной терапии (включая противоязвенную), локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома.

### Профилактика

С целью профилактики РЖ рекомендуется диета с исключением термического и механического повреждения слизистой оболочки желудка, отказ от курения и алкоголя, проведение эрадикационной антихеликобактерной терапии, своевременное лечение фоновых и предопухолевых заболеваний, в том числе с применением внутрипросветных эндоскопических вмешательств.

## 3.3. Заболевания тонкой кишки

### 3.3.1. Синдром мальабсорбции

### Определение

> **Синдром мальабсорбции (СМ), или общий энтеральный синдром — это комплекс расстройств, связанных с нарушением всасывания нутриентов, витаминов и микроэлементов в тонкой кишке. В широком смысле этот термин включает и синдром мальдигестии (синдром нарушенного пристеночного и полостного пищеварения, или местный энтеральный синдром), и расстройства переваривания пищи, которые приводят к нарушениям её всасывания. При сочетании СМ и мальдигестии используются термины «синдром мальассимиляции» или «мальнутриции».**

### Распространённость

Точные эпидемиологические характеристики СМ не известны. Среди наиболее частых причин, приводящих к развитию данного синдрома, встречаются болезни поджелудочной железы с экзокринной недостаточностью её функции, заболевания тонкой кишки (первичные и вторичные ферментопатии, целиакия, болезнь Крона), гепатобилиарной системы. Врождённый СМ (при целиакии, муковисцидозе, ферментопатиях) наблюдается в 10 %. Установлено, что данный синдром возникает у 5 % пациентов с диареей и полифекалией (масса кала более 300 г/сут) длительностью более 1 месяца. Если эти симптомы сочетаются со снижением массы тела и болями в животе, СМ диагностируется в 50 % случаев.

### Этиология

Различают первичный и вторичный синдром нарушенного всасывания.

***Первичный СМ*** связан с:

- наследственными и врождёнными аномалиями тонкой кишки — нарушения всасывания углеводов, аминокислот, цинка (энтеропатический акродерматит), меди (болезнь Менкеса), фосфора, жёлчных кислот, витамина Д, абеталипопротеидемия (болезнь Бессена — Корицвейга), хлоридорея и др.;
- ферментопатиями — дефицит ферментов щёточной каймы, недостаточность дисахаридаз (лактазы, сахаразы, изомальтазы, трегалазы), недостаточность пептидаз (глютеновая энтеропатия), недостаточность энтерокиназы.

***Вторичный СМ*** развивается в результате хронических заболеваний органов пищеварения и имеет в основе следующие причинные факторы:

- ***панкреатогенные*** (хронический панкреатит, рак, кистозный фиброз, резекция поджелудочной железы);
- ***гастрогенные*** (атрофический и аутоиммунный гастрит, резекция желудка, рак желудка, гастринома);
- ***энтерогенные*** (органические заболевания тонкой кишки — целиакия, экссудативная энтеропатия, болезнь Крона, болезнь Уиппла, дивертикулярная болезнь, опухоли, обширная резекция тонкой кишки; инфекционные и паразитарные заболевания тонкой кишки — туберкулез, лямблиоз, стронгилоидоз, аскаридоз, дифиллоботриоз, иерсинеоз, кампилобактериоз, сальмонеллез; тропическая спру; токсическая энтеропатия — тяжёлые металлы, алкоголь, уремия; лекарственная, аллергическая, аутоиммунная энтеропатия; функциональные заболевания тонкой кишки — вторичные ферментопатии, моторные дискинезии; опухоли (лимфомы) тонкой кишки);
- ***гепатогенные*** (холестатические заболевания печени, цирроз печени);
- ***эндокринные*** (сахарный диабет, тиреотоксикоз и гипотиреоз, карциноидный синдром, надпочечниковая недостаточность, гипопитуитаризм, гастринома, гипопаратиреоз);
- ***гемодинамические*** (нарушение мезентериального кровообращения, тяжёлая правожелудочковая недостаточность, кровопотери, лимфатическая обструкция, лимфангиэктазия);
- ***ятрогенные*** (антибиотики, антациды, цитостатики, холестирамин, лучевая терапия);
- ***другие*** (амилоидоз, муковисцидоз, системная склеродермия).

Предрасполагающими факторами развития СМ являются: отягощенная наследственность, несбалансированное питание (употребление преимущественно углеводной пищи, бедной белками, витаминами, пребиотическими компонентами), курение, алкоголь, иммунодефицитные состояния (ВИЧ, гипогаммаглобулинемия, дефицит IgA), недостаточность илеоцекального клапана (врождённая, приобретённая), перенесённые операции на желудочно-кишечном тракте, кишечный дисбактериоз.

## Патогенез

В основе развития СМ лежат два основных механизма: ***повреждение или уменьшение всасывательной поверхности тонкой кишки*** (органические заболевания тонкой кишки); ***нарушение всасывательной способности*** тонкой кишки (расстройства мезентериального кровообращения, лимфооттока, функциональные заболевания, ускорение моторики, недостаточное переваривание пищевых нутриентов при дефиците ферментов желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы, жёлчных кислот). Вследствие развития СМ из-за скопления невсосавшегося химуса возникают морфологические нарушения слизистой оболочки тонкой кишки, снижение активности ферментных и транспортных систем, развитие синдромов бродильной, гнилостной диспепсии и избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), что способствует ускорению моторики и развитию диареи осмотического и секреторного типа. Наличие СИБР приводит к разрушению пищеварительных ферментов, преждевременной деконъюгации жёлчных кислот кишечными бактериями, что нарушает их всасывание в подвздошной кишке, усугубляет расстройства всасывания жиров, жирорастворимых витаминов. При поражении проксимальных отделов тонкой кишки нарушается всасывание витаминов, микроэлементов, кальция, железа, аминокислот, моносахаридов. Расстройство всасывания витамина $B_{12}$ и жёлчных кислот связано с поражением дистальных отделов тонкой кишки. ***Нарушение всасывания жиров*** является наиболее частым проявлением СМ и приводит к снижению массы тела, развитию стеатореи, дефициту жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К, гипохолестеринемии с нарушением синтеза жёлчных кислот, половых гормонов, возникновению оксалатурии. ***Нарушение всасывания белков*** вызывает трофические нарушения кожи, атрофию мышц, гипоальбуминемию и гипоонкотические отёки, гипогаммаглобулинемию и снижение иммунитета. В тяжёлых случаях при СМ наблюдается ***нарушение всасывания углеводов,*** с развитием гипогликемических состояний. Кроме этого, может развиваться ***нарушение всасывания электролитов*** с появлением гипокалиемии, гипомагниемии, гипокальциемии с развитием остеопороза и остеомаляции. Довольно часто при СМ обнаруживается ***нарушение всасывания и дефицит витаминов,*** помимо жирорастворимых, витаминов группы В, фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты, а также железа, цинка, селена ***и других микроэлементов. Нарушение всасывания жёлчных кислот*** приводит к расстройству их энтерогепатической циркуляции, изменению реологических свойств жёлчи, развитию жёлчнокаменной болезни и усугублению нарушения всасывания жиров.

## Морфология

При СМ развиваются воспалительные и дистрофические изменения, нарушение регенерации с развитием последующей атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и её морфологических структур.

## Классификация

Существуют различные классификации СМ: по этиологии (см. раздел «Этиология»), по характеру поражения (парциальный (селективный) и тотальный СМ).

Классификация по степени тяжести:

- ***лёгкий (I степени)*** — преобладание местных кишечных симптомов, похудание до 5 кг (менее 10 % массы тела) в срок до 3 месяцев;
- ***среднетяжёлый (II степени)*** — потеря веса 5–10 кг (10–20 % массы тела) при условии полноценного питания, появляются анемия, трофические, электролитные нарушения, но они не доминируют в клинической картине;
- ***тяжёлый (III степени)*** — прогрессирующая потеря веса более 10 кг (более 20 % массы тела), доминируют общие проявления, дистрофические изменения в органах.

## Клиническая картина

При развитии СМ наблюдаются местные кишечные проявления, общие расстройства, а также клинические признаки основного заболевания. Выраженность этих симптомов зависит от вида нозологии, её длительности. ***Местный энтеральный синдром (синдром мальдигестии)*** характеризуется развитием диареи до 4–5 раз в сутки, часто сразу после еды (осмотическая диарея), полифекалия, стеаторея. При тяжёлых поражениях тонкой кишки диарея чаще проявляется в вечерние часы, ночью. В случае развития СИБР диарея приобретает водянистый характер (секреторная диарея) и не исчезает после пробы с голоданием. Характерны болевой абдоминальный синдром и симптомы кишечной диспепсии (урчание, переливание в животе, метеоризм). ***Общий энтеральный синдром (синдром мальабсорбции)*** проявляется снижением массы тела, у детей — задержкой роста и инфантилизмом. Могут наблюдаться анемический, сидеропенический, гипокальциемический, гипокалиемический, геморрагический, астенический и психоневрологические синдромы (депрессия, психические нарушения, парестезии, полинейропатия, фуникулярный миелоз), клинические признаки гиповитаминоза (дефицита витаминов группы В, жирорастворимых, аскорбиновой кислоты). ***Дефицит витамина С (аскорбиновой кислоты)*** — гиперплазия, кровоточивость дёсен и синеватая кайма, замедление заживления ран, точечные петехии на разгибательных поверхностях голеней, бёдрах, ягодицах, в тяжёлых случаях — кровоизлияния в мышцы, суставы, надкостницу, нарушение иммунитета, сонливость, слабость в ногах, сухость кожи с выбуханием волосяных сосочков («гусиная кожа»). ***Дефицит витамина Р (рутина)*** — боли в ногах, мелкоточечные кровоизлияния на конечностях в местах давления. ***Дефицит витамина А (ретинола)*** — гемералопия, сухость кожи и слизистых, ксерофтальмия, фолликулярный гиперкератоз, трещины кончиков пальцев и подошв, предрасположенность к фурункулезу, пиодермии, формирование камней в почках, плохое заживление ран. ***Дефицит витамина Д (Д2-эргокальциферола, Д3-холекальциферола)*** — у детей — рахит, у взрослых — остеопороз, переломы, боли в костях, в мышцах, парестезии. ***Дефицит витамина К*** — геморрагический синдром (кровоизлияния на коже после незначительного механического давления), кровоточивость дёсен, носовые кровотечения, кровоизлияния в сетчатку. ***Дефицит витамина Е (токоферола)*** — нарушение репродуктивных функций, спонтанные аборты, мышечная дистрофия, спинно-мозжечковая дегенерация, атаксия, периферическая нейропатия. ***Дефицит витамина $B_1$ (тиамина)*** — нейропатия (парестезии, боли в ногах снижение сухожильных рефлексов, чувство стянутости в ногах, болезненность в икроножных мышцах), сухость кожи, сердцебиения, правожелудочковая недостаточность, в тяжёлых случаях авитаминоза — болезнь бери-бери. ***Дефицит витамина $B_2$ (рибофлавина)*** — ангулярный стоматит (мокнущие трещины в углах рта), хейлит (ярко-красные губы с трещинами), себорейный дерматит в области носогубных складок, бровей, ушных раковин, волосистой части головы, ярко-красный язык с атрофией сосочков, может быть дисфагия (атрофия слизистой пищевода), трещины в области ануса, гениталий, поражение глаз (блефарит, конъюнктивит со светобоязнью, кератит), апатия. ***Дефицит витамина $B_3$ (пантотеновой кислоты)*** — парестезии, мышечная слабость, чувство жжения в конечностях, лабильность пульса и давления. ***Дефицит витамина $B_5$ (никотиновой кислоты)*** — глоссит (язык отёчный с отпечатками зубов, полированный малиновый, поперечные трещины, жжение на корне языка), пеллагроидный дерматит (симметричная пигментация на открытых участках тела с сухой шершавой кожей, гиперкератоз в области локтей, коленей, фаланговых суставов, ягодиц, ладоней и подошв). В тяжёлых случаях авитаминоза — пеллагра (характерно три «Д»: дерматит, диарея, деменция). ***Дефицит витамина $B_6$ (пиридоксина)*** — глоссит, ангулярный стоматит, себорейный дерматит в области носогубных складок, вокруг глаз, бровей, полиневриты, миокардиодистрофия. ***Дефицит витамина $B_{12}$ (цианкобаламина)*** — макроцитарная гиперхромная анемия, глоссит, атрофический гастрит, фуникулярный миелоз. ***Дефицит витамина $B_9$ (фолиевой кислоты)*** — макроцитарная гиперхромная анемия, спруподобная энтеропатия. ***Дефицит витамина Н (биотина)*** — себорейный дерматит, снижение аппетита, тошнота, парестезии, мышечная слабость, отёчность языка с атрофией сосочков.

В тяжёлых случаях СМ развивается полигландулярная недостаточность (гипофизарно-надпочечниковая, тиреоидная, половые дисфункции: бесплодие, выкидыши, нарушения менструального цикла, импотенция).

В зависимости от локализации поражения тонкой кишки выявляются особенности клинических проявлений. Так, при поражении тощей кишки наблюдаются непереносимость молока, сахара, железодефицитная анемия, гипопротеинемия, гипокалиемия. При вовлечении в процесс подвздошной кишки — хологенная диарея, $B_{12}$-дефицитная анемия, жёлчнокаменная болезнь.

При осмотре больных с СМ могут наблюдаться сухость, шелушение, снижение тургора кожи, высыпания на кожных покровах (герпетиформный, себорейный дерматит, экхимозы, пеллагроидная пигментация), повышенная ломкость ногтей, койлонихии, алопеция, глоссит, хейлит, стоматит, гипотрофия мышц. У пациентов обнаруживается вздутие вокруг пупка, урчание и шум плеска при пальпации слепой киши, болезненность в точке Поргеса. В тяжёлых случаях могут быть периферические гипоонкотические отёки, реже асцит.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Данные лабораторного обследования позволяют сделать предположение о наличии СМ. В ***клиническом анализе крови*** может выявляться макро-/микроцитарная анемия, абсолютная лимфопения. В ***биохимическом анализе крови*** — снижение железа, ферритина, кальция, магния, калия, натрия, общего белка, альбумина, гамма-глобулинов, холестерина, протромбина, витаминов D, A, $B_{12}$, фолиевой кислоты, в тяжёлых случаях — сахара крови. При выраженном остеопорозе — повышение активности щелочной фосфатазы. В общем анализе мочи — оксалатурия. Важным методом диагностики при СМ является копрограмма, с выявлением стеатореи, креатореи, амилореи, частым обнаружением йодофильной флоры (клостридии, кокки), перевариваемой клетчатки, свидетельствующих о наличии дисбиотических процессов в кишечнике. Для диагностики СМ могут применяться функциональные тесты, которые, однако, мало доступны в широкой клинической практике: нагрузочные абсорбционные тесты (проба с D-ксилозой, с лактозой, с кальцием хлоридом, с альбумином, меченным радиоактивным йодом, проба Ван де Камера, тест Шиллинга и другие), а также прямые (перфузионные) методы, основанные на определении скорости всасывания веществ, вводимых в кишечный сегмент в составе перфузионного раствора.

В рамках выявления причины СМ проводится исследование кала на: скрытую кровь; яйца глистов; протозойные инфекции; лямблиоз; эластазу-1, химотрипсин (снижены при патологии поджелудочной железы); фекальный кальпротектин; альфа-1-антитрипсин (для выявления потери белка); посев кала на дисбактериоз.

Для диагностики СИБР могут применяться ***водородный дыхательный тест с лактулозой, метод газожидкостной хроматографии дуоденального содержимого, масс-спектрометрия.*** Большую роль в диагностике причин СМ играют ***иммунологические исследования*** (при целиакии, иммунодефицитных состояниях, болезни Крона), ***серологическая диагностика*** (РНГА с иерсинеозным, псевдотуберкулезным, сальмонеллезным антигеном), ***ПЦР*** на гельминтозы, ***гормональные исследования*** (гормоны щитовидной железы, хромогранин, серотонин и др.), определение онкомаркеров, генетические тесты.

Методы инструментальной диагностики при СМ включают ***ультразвуковое исследование органов брюшной полости,*** а также, при необходимости, — ***эндосонографию*** для уточнения состояния поджелудочной железы, билиарного тракта. Основным способом обнаружения патологии тонкой кишки являются ***эндоскопические методы***: видеогастродуоденоскопия с прицельной биопсией дистального отдела 12-перстной кишки, при необходимости — аспирационной прицельной биопсией тощей кишки; видеокапсульная эндоскопия; интестиноскопия; илеоколоноскопия с биопсией подвздошной кишки. ***Гистологическое исследование слизистой тонкой кишки*** позволяет установить нозологический диагноз при целиакии, болезни Уиппла, болезни Крона, амилоидозе, лимфоме. Возможно также исследование мембранного пищеварения путем определения некоторых кишечных ферментов в биоптате слизистой. Дополнительно по показаниям применяется ***рентгенологическое исследование тонкой кишки с барием, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), гидро-МРТ или магнитно-резонансная энтерография, дуплексное сканирование и ангиография чревного ствола и мезентеральных артерий***. Выявление основного заболевания является первостепенной задачей при диагностике СМ.

## Диагноз

При формулировке диагноза СМ рекомендуется указать основное заболевание, которое привело к развитию данного состояния, степень тяжести и основные проявления СМ.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *ЖКБ III ст. Хронический билиарно-зависимый панкреатит с выраженным синдромом внешнесекреторной недостаточности, обострение. Синдром мальабсорбции II степени: $B_{12}$-дефицитная анемия лёгкой степени, дефицит витамина Д и цинка.*
2. *Целиакия, рефрактерная форма, тяжёлое течение, Marsh IIIB. Синдром мальабсорбции III степени: железодефицитная анемия тяжёлой степени, гипопротеинемия, дефицит витамина Д, остеопороз.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при СМ проводится по двум направлениям: по ведущему клиническому синдрому — диарее, а также по нозологической принадлежности (заболевания желудка, тонкой или толстой кишки, поджелудочной железы, гепатобилиарной системы и др.). При дифференциальной диагностике заболеваний тонкой кишки, сопровождаемых СМ, большое значение имеет выявление дополнительных признаков, которые могут быть характерны для определённых нозологий (характер диареи, синдром экссудативной энтеропатии, кишечное кровотечение, воспалительный синдром, мезентериальная лимфаденопатия, выявление инфильтрата при пальпации брюшной полости, поражение других органов (глаз, кожи, суставов, печени)).

## Течение

Течение СМ зависит от причины, вызвавшей данное состояние. При невозможности устранения этиологического фактора СМ может прогрессировать от парциальных нарушений до тотального нарушения всасывания.

## Прогноз. Исходы

Прогноз СМ зависит от характера течения основного заболевания, степени тяжести СМ и эффективности его коррекции. Возможен транзиторный СМ, купирующийся на фоне диетотерапии (при ферментопатиях, целиакии), который имеет

благоприятный прогноз. Развитие данного синдрома при тяжёлых органических поражениях тонкой кишки, её резекции имеет серьёзный прогноз, зависящий от адекватности этиотропной и патогенетической терапии.

### Лечение

Основные направления терапии СМ включают: лечение основного заболевания, диетотерапию (например, элиминационные диеты при ферментопатиях, аглютеновая диета при целиакии), коррекцию СИБР и восстановление эубиоза кишки (рифаксимин 1200 мг/сут 7–14 дней, пре- про- симбиотики курсами до 4 недель), улучшение пищеварения в тонкой кишке (заместительная ферментная терапия: панкреатин до 100–200 тыс. ЕД липазы в сутки), нормализацию моторной функции кишки (селективные спазмолитики, эукинетики — тримебутин 200 мг 3 раза в день, мебеверин 200 мг 2 раза в день за 20 минут до завтрака и ужина 4–8 недель), улучшение состояния слизистой оболочки тонкой кишки (ребамипид по 100 мг 3 раза в день 4–12 недель, вяжущие, адсорбирующие, обволакивающие препараты), коррекцию метаболических, электролитных нарушений, анемии, гиповитаминозов, эндокринных нарушений.

Пациентам проводится парентеральная ***заместительная терапия витаминами и минералами*** в дозах, превышающих суточную потребность: препараты калия, магния, кальция, железа («Венофер», «Монофер», «Феринжект»), витамины группы В, аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, солувит ($B_1$, $B_1$, $B_6$, $B_{12}$, С, РР, фолиевая кислота), «Аддамель» (железо, хром, медь, марганец, цинк, селен, калий), жирорастворимые витамины («Виталипид»); ***энтеральное питание*** в виде сипинга или зондового способа (гипоосмолярные, безглютеновые, безлактозные смеси: «Пептамен», «Модулен IBD», «Клинутрен», «Нутрикомп»); в тяжёлых случаях СМ — ***парентеральное питание*** (растворы аминокислот («Аминостерил», «Полиамин», «Вамин», «Аминоплазмаль»), жировые эмульсии («Липофундин», «Интралипид»), 5 % раствор глюкозы, комбинированные препараты («Нутрифлекс», «Кабивен», «Олеклиномель»).

### Профилактика

Профилактика СМ направлена на своевременное выявление и лечение основного заболевания, применение сбалансированного питания или пожизненной элиминационной диеты (аглютеновой, безлактозной и др.). После восстановления нутритивного статуса важным аспектом является диспансерное наблюдение и контроль лабораторных показателей, поддержание ремиссии заболевания.

## 3.3.2. Целиакия (глютеновая болезнь)

### Определение

> **Целиакия (глютеновая болезнь) — иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся наличием разнообразных глютен-зависимых клинических проявлений, специфических антител, HLA-DQ2 и DQ8 гаплотипов и энтеропатии.**

### Распространённость

Встречаемость среди жителей западных стран колеблется от 1:100 до 1:50 — это одно из самых распространённых генетических заболеваний (1 % всей популяции). У детей целиакия встречается одинаково часто у мальчиков и девочек, у взрослых целиакия чаще встречается у женщин (2:1).

### Этиология и патогенез

Заболевание наследуется, вероятно, по аутосомно-доминантному типу, являясь полигенным заболеванием. Главные компоненты глютена — проламины (название связано с тем, что при гидролизе этих белков образуется много пролина и глутамина). Проламины состоят из глиадина и глютенина — оба компонента значимы для больных целиакией. Помимо глиадина пшеницы сходно с ним действуют аналогичные ему фракции ржи, ячменя, овса, проса. При гидролизе глиадина образуется пептид-33 (указано количество аминокислотных остатков), который стимулирует иммунную воспалительную реакцию слизистой оболочки тонкой кишки. Атрофические процессы максимально выражены в ДПК (место основного гидролиза глиадина) и обычно уменьшаются каудально. Возможно мозаичное развитие атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. При повышенной проницаемости кишечного эпителия у больных целиакией происходит транспорт необработанных пептидов глютена через эпителиальный барьер. Проникновение пептидов глютена в ***lamina propria*** в отсутствии окончательного их гидролиза стимулирует воспалительную реакцию, опосредованную, в частности, через активацию ИЛ-15, который вызывает экспрессию группы рецепторов CD94 на межэпителиальных лимфоцитах, что определяет их цитотоксичность. ИЛ-15 также вызывает экспрессию на энтероцитах молекул разных классов системы HLA, синтезированные на основе генов HLA-DQ2 и DQ8, они избирательно связываются с пептидами глютена, которые отличаются высоким содержанием пролина. Происходит процессинг экзогенного антигена (глютена), образование стабильного комплекса рецептор-глютен и активация антигенпрезентирующих клеток.

Генетическая предрасположенность ассоциируется с наследственным гаплотипом: носительство антигена HLA II класса — 96–99 % больных, носительство антигенов HLA-DQ2.5–88 %, HLA-DQ2.2–4 % и HLA-DQ8–6 %, при отсутствии перечисленных антигенов — HLA-DQ7.5. Возможно также носительство антигенов HLA A1, HLA G1, B13, DR W3, DR

W7. Следует отметить, что наличие генов DQ2 и DQ8 означает только риск заболеть целиакией, и в популяции приблизительно у 25–30 % здоровых людей экспрессируются эти гены. Отсутствие этих генов практически исключает диагноз целиакии. Для развития болезни значимую роль играют различные аллели этих генов, а также полиморфизм генов других генетических локусов. Сейчас известно более 39 генов не HLA-системы, которые могут быть связаны с развитием целиакии и ассоциированных с ней аутоиммунных заболеваний. Помимо экспрессии на мембране энтероцитов молекул разных классов системы HLA, ИЛ-15 стимулирует выработку циклооксигеназы-2, которая участвует в воспалении через обмен простагландинов. Гиперпродукция ИЛ-15 — один из ключевых факторов в патогенезе целиакии. Благодаря обилию пролина и глутамина, пептиды, связанные с молекулами DQ2 и DQ8, являются идеальным субстратом для трансглютаминазы 2 (TG2). TG2 относится к группе Ca-зависимых трансглютаминаз и является мультифункциональным ферментом, уровень экспрессии которого играет роль при многих патологических состояниях. У носителей гаплотипов DQ2 и DQ8 комплекс «тканевая трансглютаминаза — глиадин» обладает сродством к рецепторам главного комплекса гистосовместимости, что приводит к активации цитотоксического и гуморального звеньев иммунитета. Активированные Т-лимфоциты вырабатывают провоспалительные цитокины, повреждающие слизистую оболочку кишечника, а также активируют В-лимфоциты, которые вырабатывают антиглиадиновые, антиэндомизиальные антитела и антитела к тканевой трансглютаминазе.

Повреждение слизистой двенадцатиперстной кишки вызывает торможение соматомедийной системы, следствием чего являются: подавление секреции гастрина, глюкагона, инсулина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), панкреатического пептида, секретина, мотилина, а также подавление экзокринной секреции в желудочно-кишечном тракте соляной кислоты в желудке, ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы, трипсина).

## Морфология

Характерна атрофия ворсинок тонкой кишки (частичная, субтотальная или тотальная), снижение числа энтероцитов и изменения их ультраструктуры, а также углубление крипт и межэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация. Эти изменения не являются строго специфичными для целиакии. Специфичным является то обстоятельство, что после длительного лечения аглютеновой диетой наступает морфологическая ремиссия — на месте плоской, истончённой слизистой оболочки возникают полноценные в функциональном отношении ворсинки. Обычно используется гистологическая классификация по Marsh — Oberhuber (1999) (табл. 3.3.2–1 и рис. 3.3.2–1, см. QR-code).

## Классификация

В зависимости от возраста начала клинической манифестации болезни:

3. в раннем детстве (через 4–8 недель после начала питания глютен-содержащими продуктами);
4. у взрослых;
5. в пожилом возрасте.

Ранее выделяли типичную форму (с кишечными симптомами) и атипичную (без них), но, учитывая значительно более частое развитие так называемой «атипичной» формы, особенно у взрослых (в 6–10 раз чаще), теперь выделяют:

- симптомные (с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями);
- бессимптомные (со стороны кишечника) формы заболевания.

Выделяют также два варианта латентной формы целиакии:

- с манифестацией у женщин после родов;
- с малыми клиническими проявлениями;

а также бессимптомную форму, которая подразделяется на:

- скрытую;
- потенциальную (у кровных родственников).

**Таблица 3.3.2-1**

**Гистологическая классификация целиакии**

| Стадия | Гистологические изменения |
|---|---|
| Marsh 1 | Повышенная инфильтрация эпителия ворсинок межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ) |
| Marsh 2 | Повышенная инфильтрация эпителия ворсинок МЭЛ + гиперплазия крипт |
| Marsh 3A | Частичная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт |
| Marsh 3B | Субтотальная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт |
| Marsh 3C | Тотальная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт |

В редких случаях возникает торпидная (рефрактерная) форма, при которой даже строгая аглютеновая диета не приводит к нормализации слизистой оболочки тонкой кишки. Выделяют разные периоды заболевания: латентный, клинической манифестации (активный период), период ремиссии (неполной или полной), период декомпенсации, возникающий, как правило, при нарушении аглютеновой диеты. По изменениям слизистой оболочки тонкой кишки выделяют частичную, субтотальную или тотальную атрофию.

## Клиническая картина

«Классическая» форма проявляется клинически у ребенка через 4–8 недель после введения в питание глютенсодержащих продуктов. Очень часто таким продуктом является манная каша, которую обычно включают в рацион ребенка в возрасте 4–6 месяцев, или геркулесовые отвары и смеси, содержащие толокно. Некоторые авторы говорят о «триаде спру»: диарея, стеаторея, потеря массы тела. Иногда манифестация целиакии у детей происходит позже, на втором году жизни (с началом использования хлеба и сухарей). Наиболее характерны поносы, стул обычно не оформлен, объёмный (полифекалия), каловые массы жирные, стеаторея. У детей стул обычно водянистый, у взрослых иногда появляются водянистые «кризы» с большой потерей жидкости, электролитов, с явлениями общей дегидратации. Возможна тошнота и рвота (чаще у детей), вздутие живота и боли, которые обычно носят ноющий характер. Вследствие упорных поносов у 15 % больных развиваются вторичные аноректальные осложнения. Появляется проктит с болями, тенезмами, анальным зудом. Могут образовываться трещины ануса. У подавляющего числа больных имеет место сниженный аппетит, вплоть до анорексии. Помимо кишечника, страдают и другие звенья системы органов пищеварения. Характерен глоссит и стоматит. В тяжёлых случаях появляются эрозии и язвы слизистой оболочки ротовой полости. Иногда наблюдается хейлит, ангулярный стоматит. Нередко возникает вторичный атрофический гастрит с выраженной секреторной недостаточностью, вплоть до ахилии. Снижается активность панкреатических ферментов, уменьшается выделение бикарбонатов.

Весьма характерно для глютеновой болезни наличие внекишечных симптомов. Их разнообразие нередко затрудняет диагностику первичного страдания, приводит к врачебным ошибкам. Характерна выраженная общая слабость и резкое похудание. Наблюдаются разнообразные изменения кожи в виде сухости, очаговой гиперпигментации, гиперкератоза на локтях, коленях, ладонных складках. У отдельных больных встречаются псориазноподобные и экзематозные поражения, различные пурпуры и ряд других изменений. К заболеваниям кожи, имеющим общую причину с целиакией, относится герпетиформный дерматит («целиакия кожи») с образованием полиморфных зудящих элементов — пузырьков, уртикарий, пятен, чешуек и корочек. Многие считают, и не без оснований, что «кожа является зеркалом кишечника». Почти у 1/3 больных целиакией возникают признаки повышенной кровоточивости (носовые кровотечения, экхимозы, пурпура, кровохарканье, гематурия, гемартрозы). Достаточно часто возникает железо- или $B_{12}$-дефицитная анемия. Резко нарастает потеря кальция с фекалиями, что приводит к деминерализации костей, вследствие чего возникает остеопороз, остеомаляция. У 10–60 % взрослых больных отмечаются безбелковые отёки. Разнообразны неврологические синдромы: подострая дегенерация спинного мозга в сочетании с другими признаками дефицита витамина $B_{12}$, нейромышечные симптомы, судороги, парестезии.

Типично развитие глютеновой атаксии (во всех случаях атаксии необходим скрининг на целиакию!). Встречаются и расстройства психики. При целиакии возникают половые расстройства — импотенция у мужчин, бесплодие — у женщин. По данным ряда авторов у 4–8 % женщин с необъяснимым бесплодием диагностируется целиакия.

Следует помнить, что кишечная форма целиакии у взрослых встречается редко, что затрудняет её распознавание. У взрослых целиакия обычно проявляется только внекишечными симптомами и ассоциированными с целиакией болезнями (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, синдром Шёгрена, болезнь Аддисона, Т-клеточные лимфомы тонкой кишки, первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, синдром Дауна, синдром Тёрнера и ряд других заболеваний). Выделяется также латентная форма с минимальными кишечными проявлениями или без них, которая чаще бывает у женщин, может манифестировать после родов и проявляется остеопорозом, невропатией и повышенной кровоточивостью.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Данные лабораторных исследований, так же, как и клиническая симптоматика, имеют выраженные различия и зависят от глубины и протяженности поражения тонкой кишки. Для тяжёлых форм целиакии характерны: анемия смешанного происхождения, удлинение протромбинового времени вследствие недостатка витамина К, снижение содержания в крови большинства электролитов, альбуминов, холестерина и липидов крови. Для более лёгких форм вышеперечисленные изменения избирательны. При копрологическом исследовании наблюдается неоформленный, кашицеобразный стул, мягкий, с непереваренными остатками пищи (лиенторея), микроскопически: стеаторея II типа (жирные кислоты, мыла), наличие зёрен крахмала, йодофильная флора. При микробиологическом исследовании кала имеет место дисбиоз разной степени выраженности.

Оценка абсорбционной функции тонкой кишки проводится с помощью нагрузочных проб или теста с Д-ксилозой. В диагностическом плане наиболее важны иммунологические параметры: определение уровня антиглиадиновых антител (АГА) классов Ig A и G, а также определение антиретикулиновых и антиэндомизийных антител (АРА и АЭМА соответственно). Наиболее важный диагностический тест — определение титра антител к тканевой трансглютаминазе (тест считается положительным, если уровень антител превышает 8 МЕ/мл). Следует помнить, что чувствительность этого теста снижается при выраженной атрофии ворсин, при большом количестве межэпителиальных лимфоцитов, у пожилых больных и при дефиците Ig A. Всем пациентам,

у которых обнаруживают повышенные концентрации этих антител, показано морфологическое изучение слизистой оболочки тонкой кишки. При обоснованном подозрении на целиакию биопсию следует проводить и в случае нормальных титров антител.

Обнаружение субэпителиальных депозитов антител класса IgA к тканевой трансглютаминазе в слизистой оболочке тонкой кишки ещё до развития атрофии — наиболее чувствительный и более ранний диагностический тест. Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки тонкой кишки выявляет описанные выше нарушения её структуры. В клинической практике обычно проводят биопсию слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при ФЭГДС. В недостаточно ясных случаях проводится генетический анализ на предрасположенность к целиакии (выявление гаплотипа HLA-DQ2.5, DQ8, выявление полиморфизма ряда генов, в частности, гена CTLA4, однонуклеотидный полиморфизм в регионе 6q25 — ген TAGAP и др.). Отрицательные результаты генетического типирования позволяют исключить целиакию.

В связи со сложностью диагностики Европейским обществом гастроэнтерологов и специалистов по питанию (ESPGAN) были выбраны следующие наиболее характерные признаки целиакии: стойкая непереносимость глютена; нарушение всасывательной функции тонкой кишки; характерные гистологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки; клинико-морфологическое ухудшение после повторного введения глиадина с пищей.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Целиакия взрослого (кишечная форма) с субтотальной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки (Marsh IIIB). Синдром мальабсорбции средней тяжести. Фаза обострения. Патологический перелом костей голени (дата). Множественная нейропатия.*
2. *Целиакия взрослого с внекишечными проявлениями: глютеновая атаксия, герпетиформный дерматит с локализацией на коленях. Частичная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки. (Marsh IIIA).*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз кишечной формы проводится в основном с заболеваниями, протекающими с синдромом мальабсорбции, которые проявляются нарушениями внутриполостного пищеварения (муковисцидоз, хронический панкреатит, дефицит энтерокиназы, синдром Золлингера — Эллисона); энтероцеллюлярными нарушениями (дисахаридазная недостаточность, моносахаридазная мальабсорбция, энтеропатический акродерматит) или постцеллюлярными нарушениями (поражение лимфатических сосудов кишечника). Достаточно трудна дифференциальная диагностика целиакии и аллергии к глютену. Клинический эффект элиминационных диетических мероприятий по результатам ведения пищевого дневника, повышение уровня IgE и отсутствие повышения антител к тканевой трансглютаминазе (при наличии антител к глиадину), а также отсутствие характерных морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки помогают исключить целиакию и поставить диагноз «аллергия к глютену». Дифференциальную диагностику следует также проводить с непереносимостью белков коровьего молока. У взрослых необходимо проводить дифференциальный диагноз с болезнью Крона, Уиппла, язвенным колитом. Определённые трудности возникают при распознавании глютеновой болезни в старших возрастных группах, когда болезнь длительно протекает скрыто или атипично.

## Течение

Течение целиакии характеризуется чередованием обострений и ремиссий. Иногда периоды удовлетворительного самочувствия отмечаются даже на фоне несоблюдения диеты. Однако всё же залогом благоприятного течения целиакии является пожизненное соблюдение аглютеновой диеты.

## Прогноз

Прогноз глютеновой болезни в значительной степени зависит от возникновения при этом заболевании злокачественных опухолей. Нередко развиваются лимфомы тонкой кишки. Рак тонкой кишки при целиакии встречается во много раз чаще, чем в популяции. Кроме злокачественных опухолей при глютеновой болезни наблюдаются и другие разнообразные ассоциативные заболевания. Имеет место устойчивая связь целиакии с сахарным диабетом 1-го типа, вероятно сочетание с аутоиммунной патологией щитовидной железы, аллергической бронхиальной астмой, эпилепсией, синдромом Сьёгрена, возможна ассоциация с болезнью Аддисона, деменцией, первичным билиарным холангитом, ревматоидным артритом и другими системными заболеваниями соединительной ткани. Во всех этих случаях именно сочетанная патология внутренних органов во многом определяет прогноз целиакии и судьбу больного. Гиперчувствительность к глютену у больных целиакией сохраняется в течение всей жизни. Продолжительность жизни при целиакии не уменьшается при условии, если больной постоянно строго соблюдает аглютеновую диету. Целиакия, проявившаяся в раннем детском возрасте, на аглютеновой диете течёт бессимптомно, но при малейшем нарушении строгого диетического режима может быстро декомпенсироваться.

## Лечение

Основным методом лечения глютеновой болезни является назначение аглютеновой диеты. Как уже подчеркивалось, глютен содержат злаки. Пищевые продукты, в состав которых при изготовлении вводятся злаки, также содержат глютен: сосиски, колбасы, жирные соусы, мясные консервы, пирожки с мясом, хлеб, каши, булочки, пудинги, печенье, макаронные изделия, сладости и др. Пиво также содержит глютен. Последний входит в состав различных приправ к салатам, кетчупов, горчицы, майонеза, шоколада, мороженого. В то же время не содержат глютена и могут использоваться при безглютеновой

диете: рисовый хлеб, картофельная мука, соевые бобы, овощи, бульоны, овощные супы, желе, кремы, блюда из риса, гречневая крупа, кукуруза, сахар, джемы, мёд, мясо, рыба, птица, маргарин, растительные масла, фрукты, соки, какао, кофе, чай, яйца, молочные продукты. Аглютеновая диета достаточно калорийна (3300–3500 ккал) и по химическому составу является физиологически полноценной с повышенным содержанием белка (140 г/сутки) и солей кальция. Назначение этой диеты приводит к значительному улучшению уже через 2–3 недели. Однако определённая часть больных оказывается резистентной к ней (15–20 %). Для нормализации полостного пищеварения и компенсации панкреатической недостаточности используются ферментные препараты (минимикросферы или микротаблетки). Они назначаются курсами по 1–2 месяца, повторно. Одновременно проводится лечение дисбиоза, витаминно-минеральной недостаточности, анемии. У 80–85 % больных целиакией аглютеновая диета дает хороший терапевтический эффект, хотя гистологическое восстановление слизистой оболочки тонкой кишки наступает лишь через 3–6 месяцев от начала соблюдения больным такой диеты. Все больные целиакией подлежат ежегодному диспансерному осмотру с возможной коррекцией диетического режима и лечения выявленных осложнений, сопутствующей патологии и т.д. При тяжёлых формах глютеновой болезни с резко выраженными пищеварительными нарушениями и при рефрактерной форме следует назначить преднизолон по 15–20 мг/в сутки в течение 3–4 недель или топические стероиды (будесонид 9 мг 4–8 недель с постепенным снижением дозы до 6 мг, а затем 3 мг). При недостаточном эффекте такого лечения применяют биологическую генно-инженерную терапию (инфлексимаб и др.) или цитостатики.

### Профилактика

Профилактика не разработана. Существовавшие до последнего времени представления о том, что продолжительное грудное вскармливание, введение глютен-содержащего прикорма в малых дозах на фоне грудного вскармливания в возрасте «окна толерантности» (4–6 месяцев) или отсроченное введение глютена снижают частоту возникновения целиакии, опровергнуты в ходе ряда многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

## 3.3.3. Болезнь Уиппла

### Определение

> **Болезнь Уиппла (БУ) — заболевание тонкой кишки инфекционного происхождения с полисистемными поражениями, возникающими вследствие закупорки лимфатических сосудов тонкой кишки и других органов мукополисахаридными комплексами бактериального происхождения. Впервые описана американским патологом Д.Уипплом (George H. Whipple) в 1907 году как кишечная липодистрофия.**

### Распространённость

Распространённость — 1–3:1 млн. Уровень заболеваемости составляет 1–6 на 10 млн. человек во всём мире. Болеют преимущественно мужчины (М:Ж = 3–5:1), заболевают в любом возрасте (включая детский), однако преобладают пациенты 40–60 лет, 97 % больных во всем мире — европеоиды.

### Этиология и патогенез

Возбудитель — ***Thropheryma whipplei*** (идентифицирована как возбудитель в 1992 году). Эта бактерия — широко распространённый комменсал, который редко вызывает заболевание (до 7 % людей являются бессимптомными здоровыми носителями этой бактерии по данным ПЦР кала). Полагают, что патогенными могут быть не все, а строго определённые штаммы возбудителя. Заражение — фекально-оральное, обычно в детстве — протекает либо бессимптомно, либо в одной из двух возможных клинических форм — острого энтероколита или пневмонии. Бессимптомное носительство может длиться десятки лет, но иногда происходит манифестация болезни либо в виде локальной хронической формы, либо генерализованной формы с классической клинической картиной. Инфекционная этиология БУ подтверждается данными электронной микроскопии. На электронных фотографиях отчётливо видны мелкие бактерии в слизистой оболочке тонкой кишки. Патогенез БУ — блокада лимфатического аппарата слизистой оболочки, лимфатических сосудов брыжейки и лимфоузлов тонкой кишки PAS-положительными макрофагами. Важную роль в патогенезе заболевания играет первичное нарушение Т-клеточного иммунитета и функции макрофагов, не способных переваривать бактерии или их антигены. Развитие синдрома мальабсорбции при БУ объясняют сдавлением макрофагальным инфильтратом лимфатических сосудов ворсинок, что нарушает транспорт абсорбированных нутриентов. Заболевание носит системный характер, поскольку глюкозоаминогликановые комплексы, вероятно являющиеся продуктом жизнедеятельности ***Tropherynia whippelii,*** обнаруживаются не только в тонкой кишке, но также в других органах, поэтому БУ иногда называют «кишечным коллагенозом».

### Морфология

Наиболее характерным признаком при световой микроскопии является инфильтрация собственной пластинки крупными полигональными макрофагами с пенистой цитоплазмой. Они ШИК (PAS) положительны, окрашиваются толуидиновым синим. Такие же макрофаги находят в лимфатических узлах, во многих органах (печень, селезёнка, суставы и др.). Воспа-

лительная инфильтрация незначительная. При электронной микроскопии структурные изменения в энтероцитах отсутствуют. В субэпителиальном пространстве в области базальной мембраны капилляров, в тесном контакте с псевдоподиями макрофагов и в самих макрофагах выявляются бактерии, которые достигают 1–2,5 мкм в длину и 0,25 мкм в поперечнике. Такие же бактерии находят в гладких мышцах, эндотелии, плазматических и тучных клетках, что дает основания относить их к внутриклеточным патогенам (рис. 3.3.3–1, см. QR-code).

### Клиническая картина

Манифестация болезни чаще всего проявляется суставным синдромом или (значительно реже) признаками трахеобронхита. У большинства больных артралгия предшествует кишечным проявлениям и возникает на 3–10 лет раньше (чаще всего поражаются коленные и голеностопные суставы, реже — суставы кистей, локтевые и лучезапястные). Поражение протекает в форме моно- или олигоартрита — отдельные атаки от нескольких часов до нескольких дней, у половины больных артрит сопровождается лихорадкой. Хроническое течение артрита — скорее исключение. У 10–25 % больных возникает сакроилеит (чаще всего у таких больных имеет место носительство HLA-B27). Помимо клинических проявлений со стороны суставов и лихорадки, возможно появление участков гиперпигментации кожи в местах, доступных инсоляции. Возможно появление периферической лимфоаденопатии — лимфоузлы обычно подвижные и безболезненные. Синдром мальабсорбции формируется постепенно (вторая стадия болезни), при этом проявления со стороны суставов и (или) дыхательной системы уменьшаются. Типична диарея, похудание, изменения кожи и её придатков — сухость, шелушение, ломкость ногтей, выпадение волос. Стул 3–10 раз/сутки — светлый, пенистый, трудно смывается, иногда имеется примесь крови. Часто бывает тошнота, вздутие живота, схваткообразные боли в животе, увеличение забрюшинных лимфоузлов. Выраженная стеаторея (потеря жира может достичь 50 г/сутки) вызывает характерный вид стула — он становится жирным. Типична ситофобия — боязнь есть. В ряде случаев появляются различные симптомы со стороны нервной системы — нистагм, парез лицевого нерва, глазодвигательных мышц, атаксия, тремор конечностей, часто снижается память, возможны нарушения поведения. Характерны ритмичные миоклонии (синхронные сокращения жевательных и (или) лицевых мышц). Могут быть симптомы со стороны глаз — увеит, кератит, глаукома. У 1/3 больных возникают изменения сердечно-сосудистой системы, чаще миокардит, реже — эндокардит. Возможны также полостные экссудаты или сухой плеврит с непродуктивным кашлем (до 50 % больных). Больные без лечения умирают через 1–2 года после присоединения кишечных симптомов, чаще всего — от надпочечниковой недостаточности или сердечной недостаточности из-за диффузного миокардита.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Ранняя диагностика до развития синдрома мальабсорбции — ***исследование суставной синовиальной жидкости*** — воспалительного экссудата (лейкоциты, в основном — гранулоциты, 5000–10000 клеток/мкл, и макрофаги). В ней также может быть найдена ДНК ***Tropherynia whippelii*** методом ПЦР или обнаружена сама бактерия с помощью ***электронной микроскопии***. На более позднем этапе развития болезни, когда имеется поражение органов брюшной полости, на КТ может быть выявлено увеличение забрюшинных и (или) медиастинальных лимфоузлов, асцит, выпот в полость плевры и перикарда. Важную роль играют данные ***эндоскопии*** — выявляются лимфангиоэктазии тонкой кишки, лимфостаз (рис. 3.3.3–2, см. QR-code).

Решающий метод диагностики — ***гистология тонкой кишки*** (обнаруживаются крупные макрофаги с пенистой цитоплазмой, содержащей большое количество PAS-положительных гликопротеиновых гранул, но надо иметь в виду, что у 1/3 больных гистологические изменения отсутствуют. Возможно также определение ДНК возбудителя в кале больных (специфичность — 93,3 %). При лабораторном обследовании больных БУ обнаруживают гипоальбуминемию, анемию, нарушение процесса всасывания Д-ксилозы, увеличение СОЭ до 40–50 мм/ч.

### Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз БУ может быть поставлен с учётом достаточно специфической клинической картины и данных морфологического исследования биоптатов из слизистых оболочек двенадцатиперстной или других отделов тонкой кишки. Дифференциальную диагностику при БУ проводят с лимфомой и болезнью Крона тонкой кишки, целиакией, амилоидозом, туберкулёзом кишечника. О БУ следует думать в каждом случае лихорадки и полиартралгии неясного генеза, полисерозитах и других поражениях внутренних органов и систем в сочетании с разной степенью тяжести синдромом мальабсорбции. В разграничении той или иной патологии тонкой кишки решающее значение имеет морфологическое исследование биоптатов её слизистой оболочки.

### Течение

БУ — патология с хроническим течением, которой присущи периоды ремиссий и рецидивов. Осложнения манифестируют в моменты рецидивов, которые имеют место при отсутствии профилактического лечения. Основные из них — неврологическая патология (прогрессирование слабоумия, нарушение координации движений, гидроцефалия, супрануклеарная офтальмоплегия и миоклония).

### Прогноз

Ближайший прогноз при БУ представляется вполне благоприятным. Своевременная диагностика и адекватное лечение ведут к выздоровлению. Тем не менее, первичное нарушение клеточного иммунитета, лежащее в основе патогенеза БУ,

служит основанием для многолетнего диспансерного наблюдения за больными, перенёсшими это заболевание, в связи с опасностью развития рецидивов (частота рецидивов — 8–10 %).

### Лечение

Основу лечения БУ составляет антибактериальная терапия. Можно использовать фторхинолоны — 2–5 месяцев ежедневно в средних терапевтических дозах, затем — интермиттирующая терапия до 9 месяцев (приём через 1 день или 3 дня в неделю) или возможен другой вариант — непрерывный приём 1–2 года. Сейчас предпочитают парэнтеральное введение бактерицидных антибиотиков, которые проникают в спинномозговую жидкость (курс 14 дней), например, цефтриаксон, потом котримоксазол 1–2 года или доксициклин в сочетании с сульфадиазином, возможно курсовое использование ГКС. Иногда используют антибиотики тетрациклинового ряда. Иногда в качестве поддерживающей терапии применяют 80 мг триметоприма / 400 мг сульфаметоксазола по 2 таблетки 2 р/сутки 12 месяцев или доксициклин по 100 мг 2 р/сутки и гидроксихлорохин по 200 мг 3 р/сутки в течение года. Некоторые авторы считают критерием прекращения терапии исчезновение PAS-положительных макрофагов в слизистой оболочке тонкой кишки, но, если при этом сохраняется суставной синдром, лечение следует продолжать. Необходима также коррекция синдрома мальабсорбции.

### Профилактика

Специфическая иммунопрофилактика не разработана. Предупредительные меры сводятся к предотвращению возможных рецидивов: пациенты, перенесшие болезнь Уиппла, должны проходить диспансерное наблюдение у гастроэнтеролога каждые 3 месяца и посещать инфекциониста каждые полгода.

## 3.4. Заболевания толстой кишки

### 3.4.1. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК)

Оба заболевания относятся к группе тяжёлых, трудно поддающихся лечению заболеваний, с плохим качеством жизни и серьёзным прогнозом.

ВЗК объединяются в общую группу хронических воспалительных нарушений неизвестной этиологии, вовлекающих весь желудочно-кишечный тракт. Группа подразделяется на ЯК и БК, а также выделяется недифференцированное ВЗК («неопределённый колит» по МКБ-11).

При ЯК всегда поражается только толстый кишечник. Оригинальное описание БК B. Crohn и соавт. в 1932 году локализовало болезнь, названную в его честь, в терминальной части подвздошной кишки (терминальный илеит). Однако впоследствии оказалось, что аналогичные изменения могут наблюдаться в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке, а также по ходу всей тонкой и толстой кишок, причём тотальное поражение кишечника может иметь место у 45 % больных, а изолированный гранулематозный колит — в 30 % случаев. Общепринятое название «болезнь Крона» является более широким, чем только «терминальный илеит», поскольку объединяет клинические и морфологические признаки заболевания не зависимо от их локализации по ходу пищеварительной трубки.

### Распространённость

В последние десятилетия имеет место стойкое возрастание заболеваемости и частоты встречаемости ЯК и БК в большинстве развитых стран Запада и в России. Первичная заболеваемость 3,9–7,0 на 100 тыс. населения в год (БК) и 8,7–11,8 на 100 тыс. населения в год (ЯК), а встречаемость (то есть численность больных) — 50–200 на 100 тыс. населения (БК) и 50–250 на 100 тыс. населения (ЯК). При этом поражаются все возрастные категории, но чаще страдают как мужчины, так и женщины в возрасте от 15 до 35 лет. В последние годы растет заболеваемость ЯК и БК у детей, а также у пожилых людей.

### Этиология и патогенез ВЗК

В патогенезе ВЗК ведущую роль играют генетические факторы. Родственники I линии родства имеют риск развития ЯК в 8–10 раз выше, а БК — в 10–35 раз выше, чем в общей популяции. Имеет место полигенный характер наследования — гены хромосом 3, 7, 12 и 16. Имеет значение также гены HLA B40, DR3, DR5, DQ2, DR1*3 — всего более 230 геннных полиморфизмов. Не многим более 20 из них специфичны для ЯК, не многим более 30 — для БК, а остальные — общие. Среди общих для ВЗК генетических изменений важную роль играют изменения генов локуса IBD3 на 6-й хромосоме, который кодирует синтез ТНФ альфа. У больных ЯК нарушения проницаемости эпителиального барьера опосредовано полиморфизмами гена множественной лекарственной резистентности MDR1. При БК более, чем у 30 % больных имеют место мутации в локусе IBD5 (гены этого локуса ответственны за регуляцию переноса органических катионов), а также полиморфизмы генов локусов CARD15 и NOD2 на 16 хромосоме. Ген CARD15 кодирует цитоплазматический рецептор

NOD2, который экспрессируется моноцитами/макрофагами, дендритными клетками, клетками Панета (продуцентами альфа-дефенсинов), эпителиальными клетками и Т-лимфоцитами. Nod-подобные цитоплазматические рецепторы (так называемые «образ распознающие рецепторы») контактируют с мурамил-дипептидом бактерий и вызывают продукцию NFkB, регулирующего воспалительный процесс. Активация Nod-подобных рецепторов приводит к формированию инфламмасом — белковых комплексов в макрофагах и нейтрофилах, которые приводят к запуску реакций врождённого иммунитета. Экспрессия NOD2 на Т-лимфоцитах и на колоноцитах происходит под влиянием ТНФа — центрального медиатора воспаления. Комплекс реакций, задействованных посредством CARD15 и включающий систему каспаз и других БАВ, в итоге приводит к активации NFkB, что приводит к синтезу провоспалительных медиаторов. ВЗК с очень ранним началом (в возрасте до 6 лет включительно) могут быть моногенными или включать полиморфизмы 2–3 генов — гена мевалонаткиназы, гена NLRP2, гена NLRP4, гена ИЛ-10 и его рецептора и ряд других генов. Также играют роль эпигенетические факторы — изменения экспрессии микро–РНК в слизистой оболочке кишечника, причём найдены различия между ЯК и БК — обнаружены различия в 15 микро-РНК, по экспрессии которых можно отличить ЯК и БК. На основании полученных данных разрабатываются микро-РНК-таргетные препараты. В манифестации ВЗК играют роль внешние факторы, в частности, особенности питания (вред приносят консерванты, рафинированные продукты и дефицит балластных веществ). Нутриенты могут оказывать влияние на активность генов (в частности, различные изменения метилирования ДНК у людей с разными энтеротипами микробиоты кишечника). Негативное влияние оказывает хронический стресс, приём НПВП, антибиотиков, курение (особенно при БК), загрязнение окружающей среды, возможно, некоторые инфекционные агенты (микобактерии паратуберкулёза, вирус кори). У жителей сельской местности ВЗК встречаются реже, чем у горожан, и показано, что воздействие факторов внешней среды в сельской местности в детстве (первые 5 лет) чётко ассоциируется с меньшим риском заболеть ВЗК в дальнейшем. Играет роль не только контакт с животными в сельской местности, но также качество воздуха, воды и особенности питания, и эти воздействия наиболее значимы в первые два года жизни — в период становления индигенной микробиоты и формирования иммунной системы, поскольку основной фактор инициации клинических проявлений ВЗК — срыв иммунологической толерантности к собственной (индигенной) микрофлоре. У больных ВЗК разнообразие микробных видов снижено, при этом уменьшено представительство ***Bacteroidetes***, в основном за счёт снижения видов ***Prevotella***, а с другой стороны имеет место экспансия ***Actinobacteria, Proteobacteria,*** таких как инвазивные штаммы ***Escherichia coli, Fusobacteria*** и ***Proteobacteria phylum***, обладающих провоспалительной активностью. У больных ВЗК нарушен host-microbiome crosstalk («обмен информацией между макроорганизмом и микробиотой»), что ведёт к нарушениям взаимодействия транскрипционных паттернов хозяина и метаболической активности микробиома и к потере ко-метаболических функций. Одна из причин нарушения crosstalk — дефицит пищевых волокон в диете, которые необходимы для функционирования сахаролитической микрофлоры кишечника, и их добавка может модулировать кишечную экосистему. Уменьшение количества клеток Панета и бокаловидных клеток и нарушения их функции (секреция дефенсинов и слизи) ведет к истончению защитного мукозного барьера, к снижению целостности мукозы, что в итоге приводит к нарушению барьерной функции и увеличивает бактериальную транслокацию. Это стимулирует активность дендритных клеток и макрофагов, что в свою очередь ведет к нарушению баланса между фракциями Т-лимфоцитов с увеличением продукции IFNγ и TNFα, продуцируемых Th1-лимфоцитами, и продукцию IL-6 Th2-лимфоцитами, а также IL-17, который выделяют Th17-лимфоциты — всё это вызывает воспалительный ответ и повреждение тканей. Это ещё больше ухудшает состояние дисбиоза и приводит к хроническому воспалению. Есть некоторые различия в клеточной активации у больных ЯК и БК. Для ЯК типична активизация Th2 лимфоцитов и NKT и повышенное выделение ИЛ-4 и ИЛ-13 при недостаточности супрессорной функции регуляторных Т-клеток и их цитокинов (TGFb и ИЛ-10). При БК — активизация Th1 и Th17 лимфоцитов с повышенным выделением ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23 и гамма-интерферона.

### 3.4.1.1. Язвенный колит

## Определение

> **ЯК — заболевание толстой кишки неизвестной этиологии, которое характеризуется диффузным характером некротизирующего воспаления слизистой оболочки с постепенным распространением процесса вверх начиная с проктосигмоидного отдела кишечника**

## Морфология

Морфологической особенностью ЯК служит начальное поражение ректосигмоидного отдела с распространением процесса проксимально по ходу толстой кишки. Помимо язв, появляются крипт-абсцессы, псевдополипы. Гистологически обнаруживается расширение капилляров, кровоизлияния в толщу слизистой оболочки, инфильтрация более глубоких слоев лейкоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами. При ЯК вся слизистая оболочка кажется изъязвленной, гиперемированной, обычно геморрагической («кровавые слёзы»). При эндоскопии обнаруживается лёгкая контактная ранимость слизистой оболочки. В просвете кишки могут быть видны кровь и гной. Воспалительной реакции у больных ЯК свойствен диффузный непрерывный характер; интактных участков, подобных тем, которые встречаются у больных БК, в этом случае нет.

## Классификация

По протяженности поражения толстого кишечника: дистальное поражение (проктит) (30–60 %); левосторонний колит, включая проктосигмоидит (10–40 %); панколит — распространение проксимальнее селезеночного угла (10–30 %). По характеру течения выделяют острый ЯК (с фульминантным или с постепенным началом); рецидивирующую форму (с частыми или редкими рецидивами) и непрерывное течение ЯК (ремиссии нет на протяжении 6 месяцев). По тяжести атаки (течения) выделяют лёгкие, средней тяжести и тяжёлые формы, иногда — ещё сверхтяжёлую форму атаки (табл. 3.4.1–1).

## Клинические проявления

Главными проявлениями в периоде обострения ЯК служат понос, содержащий макроскопически видимые примеси крови и слизи (более 90 % больных), и боли в животе (47 % больных), возможны тенезмы и боли при пальпации кишечника, особенно в левом нижнем отделе.

При лёгком течении частота стула не более 4 раз в сутки, он либо оформленный, либо кашицеобразный, с примесью крови, слизи. Общее состояние таких больных не страдает; отсутствует лихорадка, потеря массы тела, нет анемии и поражения других органов и систем. При изолированных проктитах довольно часто встречаются запоры, а главной жалобой могут быть мучительные тенезмы. При эндоскопии контактной кровоточивости слизистой оболочки может не быть, нередко определяется отёк слизистой и гиперемия.

При средней степени тяжести — стул до 8 раз в сутки, не оформлен, со значительной примесью слизи, крови и гноя. Отмечаются боли в животе, чаще в области левой её половины. Фебрильная температура, потеря массы тела до 10 кг за последние 1,5–2 месяца, умеренная анемия (до 105 г/л), увеличение СОЭ (до 30 мм/ч). При эндоскопии выявляются поверхностные язвы, псевдополипоз, выраженная контактная кровоточивость слизистой оболочки.

При тяжёлой атаке — стул более 10 раз в сутки, может выделяться алая кровь или сгустки крови без кала, иногда выделяется кровянисто-тканевый детрит, слизь и гной в большом количестве. Имеет место выраженная общая интоксикация, высокая лихорадка (38,5–39 °С) неправильного типа, похудание более 10 кг массы тела менее чем за месяц, признаки дегидратации, возможны судороги. При обследовании: анемия (содержание гемоглобина ниже 105 г/л), лейкоцитоз более $10–12 \times 10^9$ / л, СОЭ более 40–50 мм/ч, резкая гипопротеинемия, гипергаммаглобулинемия, диспротеинемия. При эндоскопии — ещё более выраженные изменения слизистой оболочки, в просвете кишки — много крови и гноя, большое число язв.

У многих больных ЯК имеют место внекишечные симптомы — около 50 % больных. Среди них выделяют аутоиммунные симптомы, связанные с активностью ЯК: артриты, узловатая эритема, везикуло-пустулёзная экзантема, гангренозная пиодермия, поражение глаз (иридоциклит, увеит, эписклерит), афтозный стоматит, тубулопатии (канальцевая протеинурия с выделением альфа-1 микроглобулина, N-ацетил-бета-D-глюкозоаминидазы). Аутоиммунные симптомы, не связанные с активностью ЯК: ревматоидный артрит (серонегативный), анкилозирующий спондилоартрит (особенно периферическая форма), сакроилеит (вместе с ЯК относятся в группу HLA B27-ассоциированных заболеваний — с них может начаться манифестация, а ЯК присоединяется через несколько лет), первичный склерозирующий холангит (у 60–80 % больных ПСХ имеется ВЗК, в частности — АНЦА-ассоциированный колит), псориаз. Кроме этих внекишечных проявлений, могут быть изменения, связанные с воспалением, метаболическими нарушениями и лекарственным воздействием (холелитиаз, жировая болезнь печени, тромбоз периферических вен, тромбоэмболия лёгочной артерии, амилоидоз). Типичные осложнения ЯК — перфорация кишки и перитонит, токсический мегаколон, кровотечение из толстой кишки, рак толстой кишки (особенно после 10-летнего «стажа» болезни).

**Таблица 3.4.1-1**

**Монреальская классификация ЯК по тяжести атаки**

| Симптомы | Лёгкая | Среднетяжёлая | Тяжёлая |
|---|---|---|---|
| Частота дефекаций с кровью | < 4 | 4-6, если: | > 6, если: |
| Пульс | Нормальные значения | < 90 | > 90 |
| Температура | Нормальные значения | < 37,5 | > 37,5 |
| Гемоглобин | Нормальные значения | < 105 г/л | > 105 г/л |
| СОЭ | Нормальные значения | < 30 мм/ч | > 30 мм/ч |
| Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки | Нет | Есть | Есть |

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Изменения лабораторных показателей мало специфичны и зависят в основном от тяжести течения и фазы заболевания. В период обострения ЯК определяются разной степени выраженности анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, гипоальбуминемия, диспротеинемия, положительный С-реактивный белок и др. Используются также некоторые иммунологические показатели: у больных ЯК сравнительно часто повышен уровень антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). Впрочем, эти находки не являются строго специфичными и могут вообще отсутствовать. Следует определить в кале (можно и в крови) кальпротектин — основной цитолитический белок нейтрофилов, названный так из-за наличия химической связи с кальцием, которая придает ему устойчивость. Но этот тест не специфичен и лишь подтверждает наличие воспаления в кишечнике. Он может быть более информативен для диагностики фазы ремиссии при уже установленном диагнозе (как ЯК, так и БК). Из инструментальных методов применяются ректороманоскопия (при проктитах, проктосигмоидитах), колоноскопия (ФКС) в сочетании с биопсией при более распространённых формах ЯК. Биопсию следует брать из всех отделов толстой кишки, а также из терминального отдела тонкой кишки, поскольку отсутствие эндоскопических изменений не означает отсутствия гистологических признаков воспаления. Эндоскопические находки целиком зависят от формы ЯК (тяжести течения). При этом наблюдается крайне широкий спектр изменений — от диффузной гиперемии и единичных поверхностных изъязвлений при лёгких формах, до интенсивного некротизирующего воспаления, псевдополипов, микроабсцессов при тяжёлых формах заболевания. Распространённость процесса (от проктита до тотальных форм) в значительной мере определяет тяжесть ЯК. Если у взрослых больных всегда при обострении ЯК при любой его форме имеется проктит, то у детей манифестация заболевания в 1/3 случаев начинается в других отделах толстой кишки. В ранней стадии и в период обострения ЯК при исследовании биоптатов в воспалительном инфильтрате преобладают лейкоциты. Имеются крипт-абсцессы, снижено количество бокаловидных клеток. В области дна язв обычно обнаруживают грануляционную ткань, покрытую слоем фибрина. ФКС не должна проводиться на высоте обострения ЯК, за исключением тех случаев, когда остается неясным диагноз. Следует также учесть, что в некоторых случаях ни эндоскопическая, ни гистологическая картина не позволяют дифференцировать ЯК или БК. В таких случаях выставляется диагноз неспецифического (неверифицированного) ВЗК. Используется также УЗИ и рентгенологическое исследование: слизистая оболочка покрыта грануляциями («спикулы»), изъязвления («пуговичные язвы»), псевдополипы, потеря гаустрации (рис. 3.4.1–1, см. QR-code).

*Пример формулировки диагноза*

*Язвенный колит, хроническая рецидивирующая форма, в фазе обострения средней степени тяжести (или «атака средней степени тяжести»), дистальная форма (проктит, сигмоидит). Анемия смешанного происхождения (постгеморрагическая и анемия хронического воспаления). Артрит коленного сустава. Правосторонний увеит.*

## Течение и прогноз

ЯК течет весьма вариабельно. На одном из полюсов заболевания — язвенный проктит или проктосигмоидит с минимальными или легко протекающими обострениями и редкими или вообще отсутствующими внекишечными симптомами. Главные проявления — ректальные кровотечения (они могут быть вне дефекации) и тенезмы. Болезнь обычно не расширяет «кишечного плацдарма» у таких больных. Примерно у 80–85 % больных с лёгким или даже средней тяжести течением время от времени возникают рецидивы, они нередко обходятся даже без госпитализации. На другом полюсе — в среднем у 15–20 % больных — болезнь приобретает более тяжёлое течение. Это чаще тотальные формы с выраженными кишечными симптомами и внекишечными и системными проявлениями, яркой общей интоксикацией.

Из кишечных осложнений весьма опасным является профузное кишечное кровотечение, но наиболее грозным — токсическая дилатация толстой кишки, часто предшествующая перфорации и перитониту. Признаками дилатации толстой кишки являются резкое ухудшение общего состояния, рвота. Стул теряет каловый характер, повышается температура до 38–39 °С, нарастает лейкоцитоз до 15–20 тыс. с нейтрофилёзом. На обзорной рентгенограмме живота определяется резкое вздутие толстой кишки, напоминающей «резиновую шину» (диаметр её может превышать 6 см). Внутри стенки кишки может быть виден воздух, на фоне которого контурируются участки изъязвлений слизистой оболочки. В патогенезе этого осложнения ведущую роль, по-видимому, играет воспалительное повреждение нервных интрамуральных сплетений в кишке. Определённое значение имеют дистрофические изменения мышечных волокон и нарушения электролитного баланса (гипокалиемия). Провоцирующим моментом в развитии дилатации может быть бариевая клизма, введение холинолитических препаратов, кодеина, лоперамида гидрохлорида. Летальность достигает 30–40 %. Вопрос о ведении таких больных решается совместно с хирургом. При отсутствии эффекта от введения солевых растворов показано срочное наложение илеостомы и колэктомия. Перфорации толстой кишки у больных ЯК встречаются нечасто, но сопровождаются чрезвычайно высоким процентом смертельных исходов (70–100 % случаев).

При панколите особенно высок риск развития рака (у не оперированных больных панколитом через 20 лет у 12–15 % развивается карцинома). Установлено, что риск развития рака составляет 12 % к 15 годам заболевания, 23 % — к 20 годам и 42 % — к 25 годам. В то же время ограниченные, дистальные формы ЯК имеют очень низкий риск развития рака. Наиболее тяжёлые формы ЯК могут осложняться сепсисом. Среди внекишечных осложнений ЯК отмечаются артриты (7–10

% случаев), их развитие не зависит от тяжести основного заболевания. Артрит носит рецидивирующий характер, может мигрировать с последовательным поражением одного или двух суставов. Наиболее часто страдают коленные и локтевые суставы, поражение мелких суставов конечностей не характерно для таких больных.

## Прогноз и исходы

Прогноз больных ЯК в значительной степени зависит от адекватности лечения, включая и хирургические методы лечения. Наибольшее прогностическое значение у этой категории больных имеют протяжённость и глубина патоморфологических изменений в толстой кишке. Лучший прогноз у больных с дистальными, ограниченными поражениями толстой кишки. Главными причинами смерти являются перфорация кишечника и перитонит, затем следуют повторные кровотечения, сепсис, сосудистые тромбозы, рак, эндогенная дистрофия и хирургические осложнения у оперированных больных.

## Лечение

Задачи лечения ЯК состоят в следующем: индукция ремиссии, противодействие диарее, борьба с интоксикацией, борьба с вторичной инфекцией, поддержание ремиссии. Решение этих задач во многом определяется особенностями течения ЯК, его формой. Как правило, тяжесть течения соответствует распространенности изменений толстой кишки: проктит, левосторонний или тотальный колит. Все эти формы динамичны и могут трансформироваться в ту или иную сторону. Всё же дистальная форма (проктосигмоидит и проктит), хотя и протекает нередко с частыми обострениями, не всегда обнаруживает тенденцию к экспансии в проксимальном направлении.

Тактика лечебных мероприятий учитывает 3 типа течения ЯК:

1. молниеносный и острый;
2. хронический непрерывный;
3. хронический, рецидивирующий.

Последний вариант наиболее характерен и встречается чаще других. Разграничение этих форм и типов ЯК открывает возможность дифференцированного лечебного подхода. При этом подразумевается не столько выбор базисных средств, сколько методика их применения. Как и при всех кишечных заболеваниях, диета служит обязательным условием успешного лечения ЯК. При остром течении и тяжёлом обострении рекомендуется первые 2–4 дня ограничиться чаем с сухарями. Одновременно необходимо проводить инфузии растворов электролитов, глюкозы, белковых и аминокислотных гидролизатов. При менее тяжёлых обострениях с самого начала могут рекомендоваться варианты диеты № 4 с категорическим запрещением использования цельного молока, усугубляющего клинические симптомы обострения. Существует 4 группы лекарственных средств: препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоиды (ГКС), иммуносупрессанты (азатиоприн, метотрексат), генно-инженерная биологическая терапия, направленная на нейтрализацию действия различных патогенетически значимых БАВ. При проктите (лёгкая и среднетяжёлая атака) — топическое использование месалазина 2 г/сутки. Оценка эффективности — через 2 недели. При отсутствии эффекта — добавить местно свечи преднизолона 10 мг 1–2 раза/сутки. При отсутствии эффекта через 2 недели — увеличить дозу месалазина per os 2,4–4,8 г/сутки. При отсутствии эффекта — добавление ГКС (40 мг/сутки) и азатиоприна (АЗА) 2 мг/кг/массы тела. Курс ГКС длится не более 12 недель. Левосторонний и тотальный колит — обязательное назначение гранулированных препаратов месалазина per os (2,4–3 г/сутки при лёгкой атаке и 3–4,8 г/сутки при среднетяжёлой атаке) в сочетании с ректальным введением 2–4 г/сутки месалазина. При лёгкой и среднетяжёлой атаке можно первые 2 недели ограничиться назначением препаратов месалазина. При отсутствии эффекта — ГКС ректально, а затем и per os 60 мг/сутки. При тяжёлой атаке — ГКС 75 мг/сутки + ректально суспензия гидрокортизона-ацетата 125 мг 1–2 раза/сутки вместе с лидокаином. Коррекция белково-электролитных нарушений и анемии (парэнтеральное введение препаратов железа), нутриционная поддержка. При выраженной интоксикации — дезинтоксикационная терапия, кишечные антисептики (метронидазол 500 мг 3 раза в день) и (или) антибиотики (фторхинолоны или цефалоспорины), рифаксимин (1200–1600 мг/сутки). Пробиотики («Энтерол», E. coli Nissle 1917*). При тяжёлой атаке — суммарный курс ГКС, также не более 12 недель: первые 2 недели — максимальная назначенная доза (зависит от тяжести атаки), с третьей недели — снижение на 10 мг, с четвёртой недели — снижение на 5–10 мг, последние 3–4 недели — снижение дозы не более, чем на 5 мг в неделю. При эффективности терапии — поддерживающая терапия препаратами месалазина 2–2,4 г/сутки (если нужно — вместе с продолжающимся применением АЗА).

При лечении ГКС — обязательный сопутствующий приём ИПП, препаратов кальция, витамина D, контроль уровня глюкозы в крови. При лечении тиопуринами — контроль уровня лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов.

Обязателен приём фолиевой кислоты при лечении метотрексатом. Пациентам, у которых обнаружена ДНК цитомегаловируса рекомендуется терапия ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14–21 дня для элиминации возбудителя. При гормональной зависимости и гормональной резистентности и неэффективности терапии при добавлении АЗА — биологическая терапия.

Под ***стероидорезистентной формой ЯК*** понимают сохранение активности заболевания при приёме преднизолона 75 мг/сутки в течение более 7 дней при тяжёлой атаке или 60 мг/сутки в течение 2 недель при среднетяжёлой атаке, а под ***стероидозависимосимой формой ЯК*** — увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения, или рецидив болезни в течение 3 месяцев после окончания курса ГКС.

В качестве биологической терапии могут использоваться различные направленные против TNFa (ФНО-альфа) — моноклональные антитела фракции IgG1, которые специфически связываются со свободным и мембранно-связанным ФНО-а, а также подавляют продукцию ИЛ-1 и регулируют повышенную проницаемость кишечного барьера (инфлик-

симаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол). Если используется инфликсимаб — то в сочетании с иммунодепрессантом. При использовании других биологических препаратов иммунодепрессанты не нужны. Наиболее опасное осложнение анти-ФНО-препаратов — различные инфекции и активизация латентного туберкулёза. Применение этих препаратов противопоказано при инфекционных заболеваниях, при тяжёлой сердечной недостаточности, демиелинизирующих заболеваниях, аллергических реакциях на сам препарат. У больных ЯК эффективен также ведолизумаб — человеческие IgG1-моноклональные антитела к a4b7-интегрину (интегрины способствуют выходу Т-лимфоцитов из сосудов в зону воспаления). Все эти препараты вводятся парэнтерально с определёнными интервалами (без строго фиксированной длительности лечения). Применяется также таблетированный препарат тофацетиниб — селективный ингибитор семейства янус-киназ; ингибирование янус-киназ 1 и 3 в итоге тормозит активность интерлейкинов 2, 4, 6, 7, 9, 15, 21.

В периоде ремиссии показана поддерживающая терапия препаратами месалазина, продолжение приёма иммуносупрессанта — 2–4 года (если он был назначен для индукции ремиссии) или продолжение введения биологического препарата по предлагаемой для каждого препарата схеме.

Оперативное лечение применяется при следующих осложнениях ЯК: кишечное кровотечение; перфорация толстой кишки; токсическая дилатация на фоне адекватной интенсивной терапии (экстренная операция в объёме субтотальной колэктомии или тотальной колэктомии, колпроктэктомии — при выраженной активности в прямой кишке); рак толстой кишки. Оперативное лечение ЯК также может быть показано больным с чрезвычайно частыми обострениями, которые с трудом купируются современной терапией, особенно при наличии в биоптате признаков дисплазии и угрозы малигнизации.

### Профилактика

Первичная профилактика ЯК не разработана. Профилактика обострений заключается в соблюдении режима приёма препаратов, поддерживающих состояние ремиссии, осторожность в применении НПВС и антибиотиков. Необходимо диспансерное наблюдение с коррекцией дозы лекарственных препаратов. Американское общество онкологов рекомендуют проводить контрольное эндоскопическое исследование с множественной биопсией (даже при отсутствии признаков обострения ЯК) через 8–10 лет после появления первых симптомов тотального ЯК, через 15–20 лет при левостороннем колите, далее фиброколоноскопию выполняют с частотой не реже 1 раза в 1–3 года.

## 3.4.1.2. Болезнь Крона

### Определение

**БК — хроническое мультисистемное рецидивирующее заболевание кишечника, которое характеризуется трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов пищеварительной трубки, с тенденцией к формированию свищей и стриктур, а также развитием внекишечных и системных осложнений.**

### Морфология

Типична лимфоцитарная трансмуральная инфильтрация с прерывистым её распространением, очаговая лимфоидная гиперплазия, гиперплазия лимфоидных фолликулов и пейеровых бляшек, фиброзирование всех слоев стенки кишки. Бокаловидные клетки в толстой кишке сохранены. БК нередко называют гранулематозным колитом. При этом развивается глубокое гранулематозное воспаление с обязательным поражением всех слоев стенки толстой кишки, включая серозную оболочку. Гистологически выявляются гранулёмы, состоящие из эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова — Лангханса, окружённых поясом из лимфоцитов. Они не имеют чётких границ и не окружены фиброзным ободком. В отличие от туберкулезных гранулём, в них отсутствует творожистый некроз. Крупные эпителиоидные гранулёмы в подслизистом слое обнаруживаются всего в 10 % случаев (только они патогномоничны для БК), чаще встречаются микрогранулёмы из 7–9 клеток. Типичны очаговые нарушения архитектоники крипт, но при этом абсцессы крипт встречаются редко. Процесс часто сопровождается стенозированием участков кишки, образованием глубоких извитых и линейных изъязвлений, что придает слизистой оболочке кишки вид «булыжной мостовой»; иногда формируются внутренние и наружные свищи. Важной морфологической особенностью служит «гнёздность» поражений — чередование участков нормальной и пораженной слизистой (воспаление распространяется подобно «прыжкам кенгуру»). При БК в процесс может вовлекаться анус и перианальные ткани.

### Классификация

Существует Монреальская классификация БК по нескольким направлениям.

***По возрасту начала болезни:***

- A1 — до 16 лет;
- A2–17–40 лет (чаще всего);
- A3 — после 40 лет.

***По локализации:***
- L1 — илеит;
- L2 — ободочная кишка;
- L3 — илеоколит;
- L4 — верхние отделы ЖКТ;
- сочетания L1+ L4; L2+ L4; L3+ L4.

***По характеру течения:***
- B1 — нестриктурирующее, непенетрирующее (воспалительная, люминальная форма может длительно протекать с захватом только подслизистого слоя);
- B2 — стриктурирующее;
- B3 — пенетрирующее (свищи, воспалительные инфильтраты, абсцессы);
- Bp — перианальные поражения (B1p, B2p, B3p).

Классификация в зависимости от числа обострений в год: нечастые обострения (1 раз), частые обострения (2 и более раз), непрерывное течение.

Существует классификация в зависимости от суммарной протяжённости поражения пищеварительной трубки: локальные поражения (суммарная протяжённость < 30 см) и экстенсивная форма (> 100 см). По международному консенсусу 2004 года предложено давать балльную оценку трёх степеней тяжести течения БК исходя из большого количества показателей (например, индекс Беста — см. табл. 3.4.1–2). Индекс был разработан в 1976 году (Charles Herbert Best и коллеги) и состоит из восьми критериев, каждый из которых суммируется после корректировки с помощью весового коэффициента. В индексе используются только клинические критерии (не эндоскопические).

По 1 баллу добавляется за каждое осложнение:
- наличие болей в суставах (артралгия) или явного артрита;
- воспаления радужки или увеита;
- наличие узловатой эритемы, гангренозной пиодермии или афтозных язв;
- анальные трещины, фистулы или абсцессы;
- фистулы другой локализации;
- лихорадка в течение предыдущей недели.

Интерпретация

0–149 баллов Бессимптомная ремиссия

150–220 баллов Болезнь Крона лёгкой или умеренной активности

221–450 баллов Болезнь Крона умеренной или сильной активности

451–1100 баллов Сильная активность или скоротечная форма болезни

## Клиническая картина

Различные отделы пищеварительной трубки поражаются с разной частотой: тонкая и толстая кишка — 45 %, только

**Таблица 3.4.1-2**

**Расчёт индекса Беста (критерии CDAI – Crohn's Disease Activity Index)**

| Клиническая или лабораторная переменная | Весовой коэффициент |
|---|---|
| Количество жидкого или мягкого стула каждый день в течение семи дней | × 2 |
| Боль в животе (от 0 до 3 по степени тяжести) каждый день в течение семи дней | × 5 |
| Общее самочувствие, субъективно оценивается от 0 (хорошо) до 4 (ужасно) каждый день в течение семи дней | × 7 |
| Наличие осложнений | × 20 |
| Прием ломотила или опиатов от диареи | × 30 |
| Наличие опухолевидного образования в брюшной полости (0 – нет, 2 – сомнительно, 5 – определенно) | × 10 |
| Гематокрит <0.47 у мужчин и <0.42 у женщин | × 6 |
| Отклонение вес от стандарта в процентах | × 1 |

тонкая или толстая кишка — 25 %, прямая кишка в сочетании с другими отделами ЖКТ — 10–15 %, пищевод, желудок, дуоденум — 3–5 %, аноректальная область (в сочетании с другими локализациями) — 40 %.

Главными общими клиническими проявлениями любой локализации БК являются: боли в животе, особенно после еды (75–80 % больных), поносы (у 50 % больных, стул 3–6 раз в сутки, в том числе ночью, кровь в кале (не более, чем у 25 % больных), общая утомляемость, слабость или недомогание, лихорадка неправильного типа, похудание. Боли в животе могут быть постоянными, ноющими или схваткообразными, что отражает чаще всего степень сужения просвета кишки — её стеноз. Могут возникнуть тяжёлые аноректальные осложнения, такие, как свищи, трещины и перириктальные абсцессы. Появлению осложнений могут предшествовать явные признаки поражения самой прямой кишки. При поражении тонкой кишки чаще возникает тошнота, рвота, быстро развиваются признаки синдрома мальабсорбции. При развитии спаечного процесса при пальпации живота может определяться болезненный конгломерат.

При хронических формах БК заболевание может протекать своеобразно и проявляться необъяснимой лихорадкой и похуданием, заставляющим не без основания предполагать злокачественную опухоль. У некоторых больных БК может сразу проявиться синдромом кишечной непроходимости, а иногда неожиданным появлением свищей. Системные и внекишечные проявления сходны с таковыми у больных с ЯК. Существуют предикторы высокого риска прогрессирования БК: молодой возраст начала болезни, изначально экстенсивное поражение кишечника, тяжёлые перианальные поражения, пенетрирующий и стенозирующий фенотипы БК и висцеральное ожирение как маркер риска развития пенетрирующего фенотипа.

При остром илеите диагноз практически ставится только на операционном столе — операцию проводят, подозревая острый аппендицит. При этом хирург видит своеобразно измененный терминальный отдел подвздошной кишки и регионарный лимфаденит, совершенно не типичный для острого аппендицита. В редких случаях при БК поражаются верхние отделы пищеварительной трубки — желудок, пищевод, ротовая полость.

К осложнениям БК относят: стенозы кишки с развитием кишечной непроходимости (острой или хронической), свищи (наружные и внутренние), перфорацию кишки, перитонит, абсцессы брюшной полости, токсико-септические осложнения, рак кишечника. В отличие от ЯК, кишечное кровотечение и токсический мегаколон встречаются редко.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При ***исследовании периферической крови*** часто обнаруживается анемия, обусловленная дефицитом железа и иногда дефицитом витамина $B_{12}$ и фолиевой кислоты, возможны и смешанные формы малокровия. Кроме того, отмечается увеличение СОЭ, тромбоцитоз, гипоальбуминемия. При преимущественном поражении тонкой кишки рано выявляются лабораторные признаки синдрома мальабсорбции: стеаторея, анемия, гипокальциемия и др. При ***рентгенологическом исследовании*** выявляется изменение рельефа слизистой по типу «булыжной мостовой», сужение просвета кишки, стеноз, отсутствие растяжения кишки, фистулы, изъязвления, асимметричное сморщивание брыжейки. Типично сегментарное, прерывистое распространение процесса в кишке. При ***эндоскопии*** в типичных случаях видят афтозные или язвенные поражения на фоне нормальной или воспаленной слизистой, фиссуральные язвы, рельеф булыжной мостовой, сужение просвета кишки, сегментарное, прерывистое поражение кишки (рис. 3.4.1–2, см. QR-code).

Гистологические находки — см. раздел «***Морфология***».

Применяются также следующие инструментальные методы: ***УЗИ*** (выявляет анэхогенное утолщение кишечной стенки); ***МРТ*** (диагностика абсцессов, внутренних свищей, перианальных осложнений)***; МРТ-энтерография, МРТ ХПГ*** (диагностика склерозирующего холангита, который может сочетаться с ВЗК); ***КТ*** и ***КТ-энтерография, капсульная эндоскопия или баллонная энтероскопия*** (при подозрении на поражение тонкой кишки); ***ПЭТ*** — регистрирует воспалённые участки кишки, различает воспалительные и фиброзные стриктуры. Для диагностики возможных поражений верхних отделов ЖКТ необходима ***ФЭГДС***. При наличии свищей — ***фистулография, эндоанальное УЗИ*** и (или) МРТ.

Обследование на выявление ВЗК должно проводиться всем больным, имеющим хроническую диарею с примесью крови или просто диарею, сочетающуюся с повторяющимися болями, субфебрильной или неправильного типа фебрильной лихорадкой, той или иной степенью общей интоксикации и похуданием. В типичных случаях клиническая картина, эндоскопические и гистологические изменения позволяют поставить диагноз ЯК или БК. ВЗК следует дифференцировать с другими заболеваниями ЖКТ, протекающими с колитическим синдромом, в том числе с инфекционными колитами (бактериальными — сальмонеллы, шигеллы, кампилобактер, иерсинии, микобактерии, клостридии, эшерихии, нейссерии, хламидии, гистоплазмы; вирусными — цитомегаловирус, вирус герпеса; вызванными простейшими — жиардии, лямблии, шистозомы, амёбы).

Необходимо помнить о клостридиальном псевдомембранозном колите, который составляет до 20 % всех случаев антибиотик-ассоциированной диареи и протекает с поносами с примесью крови. Носительство ***Clostridium difficile*** в популяции — 3–5 %, а при лечении антибиотиками оно возрастает до 15–40 % (из-за подавления активности индигенной микрофлоры, подавляющей рост ***Clostridium difficile***). Токсигенные штаммы ***Clostridium difficile*** выделяет энтеротоксин А (повреждает клетки эпителия кишечника) и цитотоксины группы В (системное повреждающее действие). Диагностика — иммуноферментный анализ на эти токсины (кал) — чувствительность метода 70–80 %. Также достаточно типична эндоскопическая картина — видны мембраны, покрывающие большую часть воспаленной кишки и тесно связанные со слизистой оболочкой, а также возвышающиеся узелки белесоватого или желтоватого цвета 2–10 мм в диаметре. Следует иметь в виду, что псевдомембранозный колит может осложнить течение ВЗК, особенно после курса антибактериальной терапии ЯК или БК. Возможны также рецидивы псевдомембранозного колита. В таких случаях рекомендуется трансплантация кала от здорового донора.

С поносами с примесью крови и болевым синдромом может также протекать ишемический колит (ИК) как одна из форм ишемической болезни органов пищеварения у пожилых больных с распространённым атеросклерозом. Частота ИК в последние годы неуклонно возрастает. У таких больных, как правило, есть клинические признаки поражения атеросклерозом других органов, и может выслушиваться систолический шум над крупными сосудами в брюшной полости. Дуплексное сканирование аорты и отходящих от неё сосудов может выявить клинически значимое сужение верхней и (или) нижней брыжеечных артерий. Применяется также КТ и ангиография. Тромбоз и эмболия нижней брыжеечной артерии, тяжёлая сердечная недостаточность, шок, оперативные вмешательства на аорте также может вызвать ИК. Причиной ИК может также быть обструкция толстой кишки из-за сдавливания извне (опухолями, грыжами, дивертикулами, пролапсом слизистой оболочки, спайками). Многие лекарства предрасполагают к развитию ишемии кишечника (антибиотики, средства, подавляющие аппетит, химиотерапевтические препараты, сердечные гликозиды, диуретики, гормональные препараты, статины, психотропные средства, иммуносупрессивные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, вазопрессоры). В последнее время растёт также частота радиационного колита и энтерита, который может возникнуть в процессе лучевой терапии злокачественных опухолей органов брюшной полости, малого таза и гениталий, если суммарная доза облучения превышает 35 Грей для тонкой кишки (энтерит) и 40–45 Грей для толстой кишки (энтероколит). Развитие лучевого поражения связано как с непосредственным повреждением слизистой оболочки и развитием воспаления (ранняя реакция), так и с повреждением мелких артериол подслизистого слоя (поздняя реакция). Специфических клинических признаков нет, и заболевание может протекать сходно с ВЗК. БК с локализацией процесса в тонкой кишке в ряде случаев следует дифференцировать с лимфомой, аденокарциномой тонкой кишки, целиакией, иерсениозным илеитом. Ректальные и перианальные изъязвления чаще всего являются проявлением БК, но иногда могут быть связаны с раком, лимфогранулематозом, туберкулезом, сифилисом, простым герпесом. Дифференциальная диагностика ЯК и БК при типичном их течении (см. табл. 3.4.1–3).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Болезнь Крона, локальная воспалительная форма с нечастыми обострениями лёгкой степени активности (индекс Беста 180 баллов), терминальный илеит (L1B1). Нестенозирующий фенотип. Артрит правого плечевого сустава.*
2. *Болезнь Крона, экстенсивная воспалительная форма с частыми обострениями средней степени тяжести (индекс Беста 310 баллов), илеоколит с воспалительным перианальным поражением (L3B1p). Грануломатозная пиодермия.*

### Течение и прогноз

БК относится к заболеваниям с весьма разнообразными клиническими симптомами и своеобразным течением. Она относится к хроническим, медленно, но неуклонно прогрессирующим заболеваниям. Обычно поражения кишечника носят строго локализованный характер и редко распространяются по всей длине пищеварительной системы. Прогрессирование заболевания происходит чаще всего в месте первичного поражения кишечника, где нарастают рубцовые изменения, появляется сужение просвета кишки с постепенно развивающейся кишечной непроходимостью. В связи с тотальным поражением всей стенки кишки возможно развитие её перфораций. У большинства больных болезнь длится годами, носит рецидивирующий характер. При длительном наблюдении 25 % больных сохраняли трудоспособность, однако 50 % инвалидизируются из-за стойких болей в животе, поносов, образования свищей, обменных расстройств, возникновения

**Таблица 3.4.1-3**

**Дифференциальный диагноз ЯК и БК**

| Проявления | Язвенный колит | Болезнь Крона |
|---|---|---|
| Характер стула | Понос с кровью и слизью | Нормальный стул или понос; кровь в стуле редко |
| Боли в животе | Сравнительно редко | Типичны, особенно после еды |
| Лихорадка | Сравнительно редко | Типична |
| Потеря веса | Умеренная | Значительная |
| Повреждения анальной области | Редко | Типичны |
| Болезненный конгломерат при пальпации живота | Не характерно | Часто |
| Анемия | Выраженная | Умеренная |
| Лабораторные признаки воспаления | Умеренные | Выраженные |

кишечной непроходимости из-за стенозирования (более 1/3 больных БК подвергаются оперативному лечению 2–3 раза за время течения болезни). У пожилых людей БК протекает менее тяжело, с более редкими, чем у молодых, рецидивами. Большинство больных отмечают рецидив в течение первого года после первых проявлений, что соответствует рецидивирующей природе заболевания. В то же время могут быть длительные периоды ремиссии с минимальной симптоматикой.

### Лечение

У больных с терминальным илеитом и (или) правосторонним колитом индукция ремиссии при первой атаке болезни может быть начата с помощью топического стероида будесонида 9 мг/сутки не менее 8 недель с постепенным снижением (9-я неделя — 6 мг/сутки; 10-я неделя — 3 мг/сутки). Возможно постепенное повышение дозы до 18 мг/сутки (при среднетяжёлой форме и отсутствии системных иммунных проявлений). При отсутствии эффекта или при наличии внекишечных иммунных проявлений — преднизолон 60 мг/сутки до 3 недель с последующим снижением дозы, общая продолжительность лечения не более 12 недель, при хорошем эффекте возможен обратный переход на будесонид. У больных с БК толстой кишки с поражением её левых отделов при среднетяжёлой и тяжёлой атаке — системные стероиды (до 12 недель) — 60 мг/сутки; можно первые несколько дней (7 дней) метипред 500 мг в/в, обычно в сочетании с курсом антибактериальной терапии (метронидазол 500 мг 3 раза в день или ципрофлоксацин 500 мг в/в 2 раза в день, или рифаксимин 1200–1600 мг/сутки). Необходима коррекция синдрома мальабсорбции, профилактика и лечение остеопороза (препараты кальция и витамина D или бисфосфонаты под контролем денситометрии). При необходимости — полное парентеральное питание на 5–10 дней, затем использование энтеральных питательных смесей — 500 мл методом сиппинга между приёмами пищи (например, специальной смеси для больных ВЗК «Модулен IBD»); приём пре- и пробиотиков. Эффективность такой схемы не превышает 60 %. При отсутствии эффекта и (или) развитии стероидорезистентности — иммунодепрессанты (см. «Лечение ЯК»). При отсутствии эффекта от их добавления — биологическая терапия: из анти-ФНОа-препаратов может использоваться инфликсимаб (в сочетании с иммуносупрессантом), адалимумаб и цертолизумаб пэгол. Используется также устекинумаб — человеческие моноклональные антитела класса IgG1 с молекулярным весом около 148 600 дальтон к p40 субъединице ИЛ-23 и к самому ИЛ-23. Показана эффективность этого препарата как при лечении «наивных» пациентов, так и тех, которые резистентны к анти-ФНО-препаратам. При возникновении значимых стенозов тех или иных отделов кишки — оперативное лечение. Большинство хирургов говорят о низкой эффективности, паллиативном характере операций при БК. Лишь жизненные обстоятельства и полная неэффективность современных средств терапии заставляют таких больных прибегать к помощи хирургов. Несмотря на отчётливо недостаточную эффективность лечения БК всеми рассмотренными агентами, они, так или иначе, уменьшают длительность и тяжесть обострений, удлиняют ремиссии. Хотя, конечно, столь длительный приём любого из этих средств неминуемо сопровождается теми или иными проявлениями побочного действия, всё же активная иммунодепрессивная и противовоспалительная терапия реально повышает качество жизни больных, изменяет течение болезни, подавляет активность БК, но не приводит к выздоровлению.

### Профилактика

Первичной профилактики не существует. Вторичная профилактика — прекращение курения, постоянная (пожизненная) терапия и регулярный (пожизненный) мониторинг активности заболевания. Периодичность и объём диспансерного наблюдения определяется индивидуально, но для большинства пациентов целесообразно выполнять следующее: каждые 3 месяца выполнять исследование уровня СРБ, а также исследовать уровень фекального кальпротектина; каждые 3 месяца (а у пациентов, получающих иммуносупрессоры — ежемесячно) выполнять общий анализ крови; каждые 6 месяцев выполнять УЗИ кишечника; ежегодно выполнять рентгенологическое исследование или МРТ кишечника для исключения стриктурирующих и других осложнений; ежегодно выполнять местный осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки для исключения перианальных осложнений, а при необходимости использовать УЗИ ректальный датчик.

## 3.4.2. Микроскопический колит (МК)

### Определение

**МК — воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, которое характеризуется хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений при исследовании бипсионного материала. Различают две формы МК, сходные по клиническим проявлениям, но различающиеся по гистологической картине — *коллагеновый колит (КК) и лимфоцитарный колит (ЛК).***

### Распространённость

По частоте встречаемости МК вполне сопоставимы с ВЗК. КК — 42 на 100 тыс. населения, ЛК — 69 на 100 тыс. МК чаще возникают у женщин старше 50 лет (ж/м = 4–8/1). Преобладание женщин особенно характерно для КК (20:1), который является одной из самых частых причин хронической диареи у пожилых женщин. Почти у каждого второго больного МК

имеется какое-либо другое аутоиммунное заболевание (чаще при КК): аутоиммунный тиреоидит (наиболее частое сочетание — до 25 %), ревматоидный артрит, синдром Рейно, синдром Шёгрена (Съёгрена), целиакия.

### Этиология и патогенез

Имеются определённые факторы риска развития МК: курение, приём некоторых лекарственных препаратов (НПВС, длительный приём малых доз аспирина, статины, бета-блокаторы, ИПП, Н2-гистаминоблокаторы, ингибиторы обратного захвата серотонина и ряд других), нарушение циркуляции жёлчных кислот (их мальабсорбция). Вероятно, существенную роль играет генетическая предрасположенность. Отмечена связь КК с генотипом HLA-DQ2, а ЛК — с генотипами HLA-A1 и HLA-DRW53. В патогенезе МК играет роль избыточная активация иммунной системы в ответ на какие-либо антигены, присутствующие в кишечнике, возможно, бактериальные антигены, в том числе иерсениозные. Частая связь с аутоиммунными заболеваниями также подтверждает возможность аутоиммунного характера МК. У больных КК нельзя исключить роль генетической предрасположенности к нарушениям метаболизма коллагена, в частности избыточный синтез коллагена IV типа, и также может иметь место генетический полиморфизм отдельных металлопротеиназ, что приводит к местному угнетению распада коллагена из-за снижения активности металлопротеиназы 1-го типа и повышение активности ингибитора тканевых металлопротеиназ.

### Морфология

Гистологические критерии ***ЛК***: диффузное увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов (> 20 на 100 эпителиальных клеток при норме — 4–6/100), повышено количество лимфоцитов и иногда эозинофилов в собственной пластинке, дегенерация поверхностного эпителия и нормальное строение крипт (рис. 3.4.2–1, см. QR-code).

***КК***: утолщение субэпителиального слоя коллагена III (более 10 ммк, а в норме преобладает коллаген IV типа толщиной 3–5 ммк), небольшое повышение количества лимфоцитов интраэпителиально и в собственной пластинке слизистой оболочки, дегенерация поверхностного эпителия.

### Клиническая картина

Ведущий симптом — интермиттирующая или персистирующая водянистая диарея (до 4 литров в сутки), в том числе ночная (3–5 раз в сутки, возможно недержание кала) без примеси крови. Возможны боли в животе и потеря массы тела в результате постоянной потери жидкости и изменения пищевого поведения больных — часто уменьшение потребления нутриентов в попытке снизить частоту дефекаций. В редких случаях может возникнуть синдром мальабсорбции.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Основной метод диагностики — ***колоноскопия с биопсией*** во всех отделах толстой кишки с последующей оценкой биоптата. Не всегда поражение тотальное — иногда поражаются только проксимальные отделы толстой кишки. Почти у половины больных с ЛК выявляются аутоантитела (к клеткам кишечного эпителия, микросомам, тиреоглобулину).

*Пример формулировки диагноза*

*Микроскопический лимфоцитарный колит. Коморбидное заболевание — аутоиммунный тиреоидит.*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с заболеваниями, протекающими с колитическим синдромом (см. раздел «ВЗК»), а также с СРК, протекающим с диареей.

### Течение и прогноз

Сравнительно доброкачественное, возможны спонтанные ремиссии, особенно у больных ЛК. В редких случаях (7 % больных) — упорное течение с плохо купируемой диареей. Встречаются случаи трансформации ЛК в КК. Следует иметь в виду частую возможность рецидивов после успешного курса лечения (60–80 % больных).

### Лечение

Для индукции ремиссии применяются топические ГКС — будесонид 9 мг/сутки, курс 6–8 недель. Это лечение эффективно более чем у 80 % больных. С учётом частых рецидивов МК возможно применение для поддержания ремиссии небольшой дозы будесонида (6 мг/сутки) несколько месяцев. Несмотря на редкость системных эффектов при приёме будесонида, для профилактики остеопороза следует использовать препараты кальция и (или) витамина D. В редких случаях рефрактерности МК к терапии будесонидом или развития стероидозависимости применяются иммунодепрессанты (азатиоприн) или биологические препараты (инфлексимаб, адалимумаб). В качестве дополнительной терапии рассматривается лоперамид (короткий курс для купирования диареи), субсалицилат висмута и месалазин. Системные ГКС не используются.

**Профилактика** не разработана.

## 3.4.3. Синдром раздражённого кишечника (СРК)

### Определение

**Согласно Римским критериям — IV (2016) СРК как функциональное заболевание кишечника определяется рецидивирующей абдоминальной болью, в среднем как минимум 1 день в неделю за последние 3 месяца, в сочетании со следующими симптомами: боль связана с дефекацией; изменение частоты стула и его формы. Эти критерии считаются валидными при условии их наличия в течение последних 3 месяцев и начала симптомов не менее 6 месяцев назад.**

В 2021 году опубликована модификация Римских критериев — IV:

1. следует оценивать, насколько тягостны пациенту его симптомы и насколько велика степень его беспокойства;
2. частоту возникновения жалоб не следует считать обязательным критерием — важнее учитывать степень снижения качества жизни и нарушения повседневной деятельности.

### Распространённость

Данные о частоте распространения СРК колеблются от 14–22 до 38–48 % при соотношении женщин и мужчин 2–4:1. Чаще болеют женщины в репродуктивном возрасте, иногда первичное развитие заболевания происходит у лиц старше 40 лет, подобные больные подлежат тщательному обследованию для исключения органической патологии. Однако сведения о распространенности СРК нельзя считать полностью достоверными, так как лишь 10 % больных обращается за медицинской помощью. Метаанализ эпидемиологии СРК (2012) выявил следующее:

- суммарная оценка распространённости СРК в популяции составила 11,2 %;
- существуют различия распространённости в разных регионах земного шара — от самой низкой в Южной Азии (7 %) до самой высокой в Южной Америке (21 %).

Более поздние исследования на основе анкетирования, проведённого через интернет (2020), выявили меньшую частоту СРК — 4,1 % в популяции. В любом случае СРК относится к числу самых распространённых заболеваний ЖКТ и составляет 1/3 всех пациентов у врачей общей практики.

### Этиология и патогенез

К факторам, вызывающим раздражение рецепторов кишечника с развитием его функциональных расстройств, относят лактозу и другие сахара, жирные кислоты с короткой цепью, пищевые аллергены, инфекционные агенты, в связи с избыточным бактериальным ростом и дисбактериозом. Имеет место генетическая предрасположенность к заболеванию СРК. Выявлены значимые полиморфизмы целого ряда генов, например, генов, ответственных за формирование альфа-2-адренорецепторов, влияющих на моторику кишечника, генов, ответственных за синтез g-протеина, влияющего на ЦНС и местную (кишечную) НС, генов, ответственных за синтез интерлейкина 10, снижение уровня которого может играть роль в возникновении гиперсенситивности слизистой оболочки толстой кишки, и ряда других генов. Специальные электрофизиологические исследования показали, что у больных СРК нарушена моторика кишечника, имеет место двигательная дискоординация в работе толстой и тонкой кишок. Преимущественно функциональная природа СРК подтверждается высокой частотой сочетания с отклонениями в психоэмоциональной сфере больных (у 70–80 %), причём почти у 1/3 изменения достигают степени скрытой (ларвированной) или явной депрессии. По общему мнению, среди отклонений в психоэмоциональной сфере преобладают астеноипохондрические и депрессивные состояния. Этот факт не кажется удивительным, так как в стенке толстой кишки, в её межмышечных нервных сплетениях и мозговых структурах (преимущественно в коре головного мозга), почти в зеркальном отображении, представлены идентичные нейротрансмиттеры (часть из которых относится к биогенным аминам, в частности к серотонину), обеспечивающие все основные регуляторные процессы на межнейронном уровне. СРК часто сочетается с другими функциональными заболеваниями ЖКТ — гиперсенситивным пищеводом, функциональной изжогой, функциональной желудочной диспепсией, дисфункцией жёлчного пузыря и (или) сфинктера Одди. Принято считать, что пусковой механизм СРК связан, прежде всего, с хроническими стрессорными расстройствами, приводящими к «срыву» в двигательной активности кишечника. Большую роль играет нарушение оси «головной мозг — кишечник» (brain — gut axis). С одной стороны, повторяющиеся стрессы сопровождаются моторными расстройствами кишечника, с другой стороны, — на фоне повышенной рецепторной реакции в кишечнике вырабатываются афферентные стимулы, достигающие центральных (корковых) отделов ЦНС, в свою очередь, изменяющие их функциональную деятельность. При этом СРК рассматривается как дисрегуляторный синдром, включающий нарушения моторики, сенсорные расстройства кишечника и кортикальные сдвиги, обусловленные патологическими афферентно-эфферентными связями. Установлено, что нарушения моторики часто имеют разнонаправленный характер и даже полярную направленность в разных участках кишечника. Иными словами, имеют место дисмоторные, дискинетические нарушения как тонкой, так и толстой кишок. Установлено, что у таких больных развивается бродильная диспепсия, связанная с дискоординацией в работе тонкой и толстой кишки. На фоне ускоренного пассажа пищевого химуса тонкой кишки часть углеводов не подвергается должному расщеплению и всасыванию. Поступая в просвет толстой кишки, они подвергаются микробному сбраживанию. Принимающие в этом участие микроорганизмы приобретают более высокую активность и возможность к размножению. Развивается дисбиоз. Одновременно, в результате бродильной диспепсии, создается чрезмерная концентрация органических кислот и других осмотически активных веществ, что влечёт за собой транссудацию, а затем и экссудацию жидкости вследствие развивающегося

воспаления слизистой оболочки кишки Возникающие в связи с этим разжижение и увеличение объёма содержимого приводит к растяжению и возбуждению перистальтики толстой кишки. Этому способствуют и органические кислоты. У больных СРК чувствительность к растяжению стенок толстой кишки любыми стимулами резко повышена. Одной из причин этого является кишечный дисбиоз, вызывающий повышение проницаемости кишечной стенки и активацию иммунокомпетентных клеток с выделением провоспалительных цитокинов и повышением экспрессии TRPV1 (ваниллоидного рецептора 1-го типа), что приводит к возбуждению сенсорных афферентных волокон и снижению порога болевой чувствительности. Дисфункционально-дисрегуляторные нарушения включают корковые центры, вегетативную нервную систему, периферический нервно-рецепторный аппарат кишечника с системой нейротрансмиттеров, что приводит к нарушению взаимодействия макроорганизма с кишечной микробиотой. В каждом из этих звеньев происходят патологические, подчас разнонаправленные сдвиги, разрушающие тонко организованную и стройную систему координации многокомпонентной двигательной активности кишечника в целом. Исходя из этого, в настоящее время СРК называют биопсихосоциальным заболеванием.

Вместе с тем, имеются данные о гетерогенности этого заболевания и о конкретной роли некоторых факторов в патогенезе болезни. Так, выявлена важная роль перенесённой острой кишечной инфекции (бактериальной или вирусной) в генезе СРК по крайней мере у 6–17 % больных. К факторам риска развития этой особой формы СРК, получившей название постинфекционной (ПИ-СРК), относятся: женский пол, молодой возраст, длительное лечение бактериальной инфекции антибиотиками и, возможно, характер возбудителя. Этот вариант СРК описан также как одно из проявлений постковидного синдрома у лиц, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

Выявлена также группа больных СРК, у которых иммуногистохимически определяется неярко выраженное воспаление слизистой оболочки кишки (low-grade inflammation) или имеет место генетический полиморфизм выделения про- и антивоспалительных цитокинов, серотонина и его переносчика, G-белка β3, холецистокинина и ряда других БАВ, а также имеется повышенная экспрессия Toll-Like рецепторов, воспринимающих бактериальные антигены. Это указывает на роль изменения индигенной микрофлоры в патогенезе СРК. Практически у всех больных СРК имеет место кишечный дисбиоз. Все эти данные ставят под сомнение представления об СРК как единой нозологической форме, а также о чисто функциональном характере заболевания, по крайней мере у некоторых больных.

## Морфология

Несмотря на отсутствие патогномоничных морфологических изменений, у большинства больных СРК определяются воспалительные изменения, лейкоцитарная инфильтрация базальной мембраны, нарушение слизеобразования, дистрофические изменения и разрушение щеточной каемки призматических клеток, возможны кровоизлияния, истончение или утолщение сосудистых клеток, набухание эндотелия, усиливаются процессы пролиферации и апоптоза колоноцитов, возможна гиперплазия энтерохромаффинных клеток — продуцентов серотонина и мелатонина, а также скопление лимфоцитов и тучных клеток и их дегрануляция в зоне нервных окончаний, что может привести к изменению восприятия боли. Всё это является проявлениями изменения микробно-тканевого комплекса у больных СРК.

## Классификация

В зависимости от ведущего клинического симптома согласно Римским критериям принято различать ***4 основных варианта СРК.***

Первый вариант (с преобладанием диареи), для которого характерно:

- жидкий стул (более 25 % всех опорожнений кишечника) 2–4 раза в день, преимущественно в утренние часы, после завтрака, иногда с примесью слизи;
- неотложные (императивные) позывы на дефекацию (изредка);
- отсутствие диареи в ночное время.

Второй вариант (с преобладанием запоров):

- отсутствие дефекации в течение 2 суток и более, твёрдый кал — более 25 % всех опорожнений кишечника;
- чередование запоров с поносами;
- чувство неполного опорожнения кишечника (стул в виде овечьего кала, или лентообразный);

Третий вариант — смешанный, и четвёртый вариант — не классифицируемый.

В практической деятельности можно использовать более простую классификацию: СРК с преобладанием поносов; СРК с преобладанием запоров и алгическая форма СРК (преобладание болевого синдрома): схваткообразные абдоминальные боли, сочетающиеся с метеоризмом, болезненность при пальпации спазмированных участков толстой кишки, связь болей с дефекацией.

Предлагается выделять два варианта кала — жидкий и твёрдый (Римские критерии – IV). Можно использовать и более детальную Бристольскую шкалу кала (рис. 3.4.3–1).

## Клиническая картина

В целом, главной особенностью клинической картины СРК является так называемый кишечный дискомфорт. Опоясывающие схваткообразные боли чаще начинаются слева, а затем распространяются на весь живот. Боли могут иррадиировать в спину, поясницу, копчик. У некоторых больных боли могут носить постоянный характер, достигать степени «жгучих». Иногда боли описываются как «нытье» в одном из боковых отделов живота. По механизму боли могут быть

| | | |
|---|---|---|
| Тип 1 | Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются |  |
| Тип 2 | В форме колбаски, но комковатый |  |
| Тип 3 | В форме колбаски, но с ребристой поверхностью |  |
| Тип 4 | В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий |  |
| Тип 5 | Мягкие маленькие шарики с ровными краями |  |
| Тип 6 | Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный |  |
| Тип 7 | Водянистый, без твердых частиц |  |

*Рисунок 3.4.3-1. Бристольская шкала кала (из Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздражённого кишечника. Римские критерии – IV.Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 79–85).*

спастическими. Они, как правило, сочетаются с метеоризмом, урчанием, избыточным отхождением газов. Типичны ургентные позывы к дефекации, крайне невротизирующие больных, делая их социально ущербными. Стул чаще всего бывает по утрам, он редко обилен, чаще полуоформлен, иногда больные отмечают несколько дефекаций в течение короткого интервала времени. Выделены наиболее характерные клинические симптомы СРК. Их можно сгруппировать следующим образом:

- нарушения регулярности опорожнения кишечника (преимущественно в виде запоров, иногда — поносов);
- метеоризм, чувство распирания живота, урчание, чрезмерное отхождение газов;
- трудно локализуемые боли в животе, в ряде случаев исчезающие или уменьшающиеся по интенсивности после дефекации;
- чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации при отсутствии тенезмов.

Последнему симптому придается почти патогномоничное значение при СРК. Кроме того, в пользу функционального генеза клинических расстройств свидетельствуют следующие признаки: изменчивость жалоб, избыточная яркость их описания больными; рецидивирующий их характер (в течение полугода и более); отсутствие прогрессирования заболевания; частое усиление расстройств под влиянием стресса; отсутствие жалоб в ночное время. Выделен целый ряд внекишечных сопутствующих симптомов и коморбидных заболеваний: боли в поясничной области, хроническая тазовая боль (50 % больных), дизурия, дисменорея, синдром хронической усталости (51 %), фибромиалгия (20–50 %), патология височно-нижнечелюстного сустава (64 %), ГЭРБ.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагноз ставится в соответствии с Римскими критериями — IV (см. «Определение СРК») при отсутствии «симптомов тревоги», к которым относятся: примесь крови в кале, полифекалия, появление симптомов в ночные часы, лихорадка, немотивированное похудание, стойкое снижение аппетита, локализованные стойкие боли, анемия, повышение СОЭ, начало заболевания в пожилом возрасте. По некоторым данным, до 20–25 % больных, которые соответствуют Римским критериям, имеют другие заболевания, которые на момент обследования протекают под маской СРК (целиакия, ВЗК, непереносимость дисахаридов, рак кишечника, дивертикулярная болезнь, полипоз кишечника, микроскопический колит), поэтому всегда следует помнить, что ***диагноз «СРК» — это диагноз исключения***.

Первичное обследование больных с СРК должно включать ***общий клинический анализ крови, копрограмму с определением скрытой крови, посев кала на бактериальную флору*** (сальмонеллы, шигеллы, иерсинии и др.), а также ректороманоскопию и в более сложных случаях — колоноскопию с биопсией.

Ректороманоскопия является обязательным методом диагностики. Она важна не только для исключения органической или воспалительной патологии в толстой кишке, но и для констатации типичных признаков для СРК: спазмированная сигмовидная кишка, гиперемия слизистой оболочки дистальных отделов кишки, скопление слизи и т.д. При обнаружении эндоскопических признаков проктосигмоидита необходима прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием биоптата с целью верификации колита. Последний при СРК может носить преходящий реактивный характер, связанный с резким изменением pH каловых масс, которое вызывает ответную реакцию со стороны слизистой оболочки, а также с выраженным дисбиозом. При упорном диарейном синдроме необходимо определение кальпротектина в кале, скрининг на целиакию, а у лиц, старше 50 лет обязательна колоноскопия.

При необходимости исследуется кишечная микробиота: посев кала на дисбактериоз, спектр летучих жирных кислот в кале, ПЦР в режиме реального времени, определение метаболитов микробиома, дыхательный тест с радиоактивным изотопом водорода (приём меченой лактулозы — диагностика избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР)). По показаниям используются инструментальные методы (УЗИ с заполнением кишечника водой, манометрия, интестинография).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Синдром раздражённого кишечника с преобладанием запоров в фазе обострения. Вторичный дисбиоз кишечника II степени.*
2. *Синдром раздражённого кишечника с преобладанием диареи в фазе ремиссии. Астеновегетативный синдром. Вторичный дисбиоз кишечника I степени.*

## Дифференциальный диагноз

Проводится со всеми заболеваниями, которые протекают с колитическим синдромом, в том числе с ВЗК, целиакией, дивертикулярной болезнью, а также с раком кишечника. Всегда следует ориентироваться на ранее указанные «симптомы тревоги». При варианте СРК с преобладанием запора необходимо исключить наиболее часто встречающийся «простой запор» (алиментарный), а также более редкую патологию — «инертную кишку» с аноректальными дисфункциями, энтероцеле или ректоцеле. С этой целью по показаниям проводят соответствующие исследования (в частности, аноректальную манометрию).

## Течение и прогноз

Болезнь носит хронический, рецидивирующий характер, сопровождается подчас непредсказуемыми обострениями и такими же ремиссиями. При своевременной диагностике и правильном лечении СРК характеризуется обычно благоприятным течением и прогнозом. Пятилетние проспективные наблюдения свидетельствуют о том, что у 18,5 % больных наступает полное выздоровление, у 51 % — улучшение, отсутствие изменений в состоянии — у 23,4 %, ухудшение — у 8,6 %. Типичный СРК не сопровождается серьёзными осложнениями, но может заметно снизить качество жизни.

## Лечение

Большинство больных СРК относятся к разряду «трудных». Среди них много мрачных, погружённых в себя ипохондриков — пессимистов, нередко отягощенных канцерофобией. Для таких больных нормализация стула становится нередко доминирующей целью их жизни. Отсюда вполне понятно, насколько важно и необходимо для врача после верификации СРК и даже обоснованного предварительного предположения о возможности именно этой патологии, провести с больным спокойную, неторопливую беседу, разъяснить функциональный характер заболевания и благоприятный прогноз. Следует рекомендовать определённые виды диеты в зависимости от характера стула (преобладание поноса или запора), а также, при необходимости, специальные виды диеты (например, безлактозная диета; аглютеновая диета при выявлении сенсибилизации к глютену). Целесообразно ограничить потребление алкоголя, кофеина, острой пищи и цельного молока (у многих больных СРК возникает вторичная лактазная недостаточность), уменьшить потребление животных жиров и рекомендовать достаточное потребление растительной клетчатки (лучше — в составе растительных продуктов, а не в виде пищевых добавок).

В связи с вариабельностью клиники СРК трудно указать какое-либо одно направление фармакологической коррекции, тем более сложно назвать одно или несколько средств, целиком решающих проблему лечения. Следует выделить 4 основные направления лечебной тактики: борьба с болевым синдромом; восстановление нормального микробного пейзажа в кишечнике; нормализация частоты опорожнения кишечника и нормализация функции ЦНС. Для лечения болевого синдрома используются селективный М2-, М3-холинолитик (гиосцина бутилбромид по 10 мг 3 раза в сутки), селективный миотропный спазмолитик пинаверия бромид, который селективно блокирует $Ca^{2+}$-каналы в клетках гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, что сопровождается спазмолитическим эффектом, применяется в дозе 50–100 мг 2–3 раза в сутки. Другой селективный миотропный спазмолитик — мебеверин, блокирующий натриевые каналы в полупроницаемой мембране миоцитов и нарушающий ток ионов натрия в клетку, при этом ионы кальция также не проникают через мембрану и мышечные волокна перестают сокращаться. Препарат принимают по 1 таблетке 135 мг 3 раза в сутки до еды. Может использоваться спазмолитик с высокой избирательной активностью в отношении дистальных отделов пищеварительного тракта — отилоний бромид с новым механизмом действия. Известно, что в механизме сокращения толстой кишки ведущая роль принадлежит изменению концентрации ионов кальция в цитозоле. Этот препарат препятствует входу кальция в клетку из внеклеточного пространства и одновременно блокирует мобилизацию ионов кальция из депо, являясь патогенетическим средством выбора для спастических дискинезий. Он не абсорбируется после приёма внутрь и на 95 % в неизменённой форме экскретируется с калом. Это обусловливает исключительно местное активное действие препарата и отсутствие системных эффектов. Рекомендуемая суточная доза — по 40 мг 3–4 раза в день в течение двух недель. Используются также нормокинетики, влияющие на различные опиоидные рецепторы (препараты тримебутина). В некоторых случаях целесообразно использовать комбинированный препарат «Метеоспазмил» (комбинация альверина цитрата и симетикона), который не только действует как спазмолитик, но также уменьшает метеоризм. Рекомендуется также комплексный растительный препарат «STW 5», который связывается с серотониновыми, мускариновыми-М3 и опиоидными рецепторами и оказывает многоцелевое действие. Для коррекции микробного «пейзажа» в кишечнике используют пребиотики, син- и симбиотики, а также метабиотики. Во многих

национальных Клинических рекомендациях по лечению СРК для диарейного варианта болезни рекомендуется таргетный пробиотик, содержащий штамм Bifidobacterium longum 35624. Кроме антидиарейного действия, этот штамм доказал свою эффективность в купировании таких симптомов, как абдоминальная боль и вздутие живота. Могут использоваться и другие пробиотики. Хороший эффект оказывает «Энтерол», содержащий высушенные клетки лиофилизированного штамма лечебных дрожжей (штамм Saccharomyces boulardii CNCM I-745 — это тоже таргетный препарат для лечения СРК с преобладанием диареи). Попадая в желудочно-кишечный тракт, дрожжевые клетки начинают быстро и активно размножаться, поскольку температура в кишечнике оптимальна для их жизнедеятельности. Важно, что сахаромицеты не колонизируют желудочно-кишечный тракт, клетки дрожжей элиминируются с калом в течение нескольких дней после окончания курсового лечения. Препарат подавляет рост практически всех известных патогенов, за исключением вирусов, при этом он не влияет на рост нормальной флоры, обладает антитоксинным действием, улучшает ферментацию и повышает противоинфекционную защиту энтероцитов. Есть наблюдения, показывающие эффективность метабиотика — микрокапсулированного бутирата натрия, восполняющего дефицит масляной кислоты, возникающий в результате кишечного дисбиоза у больных СРК. При диарейном синдроме могут использоваться препараты висмута, энтеросорбенты, кишечные антисептики (нитрофураны, невсасывающийся кишечный антибиотик рифаксимин). Среди препаратов, уменьшающих моторику кишечника и блокирующих диарею, наиболее эффективными оказываются опиоидные соединения, к которым принадлежит лоперамид. Он избирательно связывается с опиоидными рецепторами кишечника, уменьшает активность кольцевой и продольной мускулатуры, при этом увеличивается сегментация (гаустрация) толстой кишки и уменьшается скорость продвижения каловых масс. Количество жидкости в кале уменьшается, он густеет, повышается его вязкость. Лоперамид повышает тонус анального сфинктера и уменьшает число дефекаций. Первоначальная доза лоперамида — 4 мг, последующие дозы — по 2 мг после каждой дефекации в случае сохранения жидкого стула. Максимальная суточная доза — 16 мг. Препарат нельзя использовать для длительной терапии, в лучшем случае его следует применять от нескольких дней до одной недели. Обычно лоперамид включают в «stop-терапию» при выраженном обострении СРК.

При варианте СРК с преобладанием запора рекомендуются препараты лактулозы или лактилол, препараты на основе оболочек семян подорожника (псиллиум). Эти оболочки способны удерживать вокруг себя воду в количестве, во много раз превосходящем их собственный вес. Тем самым значительно увеличивается объём стула, и он становится мягким. Псиллиум практически не имеет пищевой ценности и не всасывается. При его применении обязательным условием является использование больших количеств жидкости. Вместо псиллиума можно использовать пшеничные отруби в постепенно нарастающих дозах (от 1 чайной до 1 столовой ложки), либо как сухую безвкусную добавку к любой пище, либо в виде набухшей «кашицы», которая образуется при заваривании сухих отрубей крутым кипятком. Пищевые добавки могут включаться в пищевые рационы на 2–3 месяца, возможны и повторные курсы. Эффективным средством воспитания «ленивой» толстой кишки являются препараты макрогола 4000. В особо упорных случаях запора назначается суперселективный агонист серотониновых (5-НТ4) рецепторов — прукалоприд.

Использование антрахинонов и других лаксативов (слабительных) не желательно и уж тем более не допустимо их длительное использование! Они приводят к быстрому развитию привыкания и формированию «ленивой» толстой кишки.

У больных СРК необходима коррекция часто встречающегося тревожно-ипохондрического синдрома и личностных особенностей, способствующих субъективному искажению ощущения боли. С этой целью используются различные психотерапевтические методики, а также приём растительных анксиолитиков и при необходимости — трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и нейролептиков.

**Профилактика** заключается в рациональном питании, богатом растительной клетчаткой, здоровом образе жизни, аккуратном использовании антибактериальных препаратов (только по строгим показаниям) из-за опасности развития дисбиоза, при необходимости — профилактический приём пребиотиков, метабиотиков и таргетных пробиотиков.

## 3.4.4. Дивертикулярная болезнь кишечника

### Определение

**Дивертикулы бывают врождёнными и приобретёнными. Врождённые (истинные) дивертикулы — мешковидные выпячивания всех слоев кишечной стенки. Такие дивертикулы обычно располагаются на стороне, противоположной прикреплению брыжейки. Приобретённые (ложные) дивертикулы — мешковидные выпячивания только слизистой оболочки кишки, они не содержат мышечной оболочки и обычно располагаются у брыжеечного края кишки. Под дивертикулярной болезнью понимают заболевание, которое характеризуется клиническими проявлениями воспалительного процесса (дивертикулит) и его возможными осложнениями — абсцедированием, перфорацией, образованием свищей, перитонитом и кровотечением.**

### Распространённость

Дивертикулы тонкой кишки — 0,5–2,3 % в популяции (в том числе дивертикулы двенадцатиперстной кишки, дивертикул Меккеля, дивертикулы тощей и подвздошной кишки); дивертикулы толстой кишки встречаются чаще — 3–5 % в популяции

(причём частота дивертикулёза — множественных дивертикулов — увеличивается с возрастом: у лиц старше 40 лет — 10 %, старше 60 лет — 30 %, старше 80 лет — 60–66 %). Вероятность развития дивертикулярной болезни у больных дивертикулёзом составляет 5–20 %, при этом чаще всего возникает острый дивертикулит (75 %). В европейской популяции излюбленная локализация дивертикулов толстой кишки — левая половина ободочной кишки (сигмовидная кишка (60 %), нисходящий отдел ободочной кишки (24 %). Кровотечение из толстой кишки возникает у 3–15 % больных и составляет 20–40 % от всех причин толстокишечных кровотечений.

## Этиология

1. Влияние факторов, повышающих внутрикишечное давление (запор, метеоризм, стеноз кишки, длительное употребление лаксативов).
2. Влияние факторов, вызывающих ослабление кишечной стенки (местные дефекты развития кишечной стенки, воспалительные заболевания, авитаминозы, травма брюшной стенки, жировая дистрофия, особенности питания — дефицит растительной клетчатки).

## Патогенез

Пульсионные дивертикулы возникают при дискинезиях и спазмах кишки, а тракционные дивертикулы возникают из-за действия на кишечную стенку из вне. Дивертикулы (ложные) обычно располагаются на той стороне кишки, от которой отходит брыжейка — в этом участке мышечный слой кишечной стенки тоньше. Существенную роль в генезе дивертикулов играет сегментация — возникновение в кишке участков (сегментов) с высоким давлением на кишечную стенку. Следует отметить, что употребление в достаточном количестве пищевых волокон (25–30 г/сутки) уменьшает процесс сегментации, а употребление большого количества красного мяса усиливает процесс сегментации. Более того, недостаточное употребление растительных нутриентов приводит к количественному росту коллагена III типа и эластина в кишечной стенке, что делает её более плотной и хрупкой. Определённую роль играют обменно-дистрофические изменения соединительной ткани, в частности, генетически детерминированные различные варианты полного и неполного синдрома дисплазии соединительной ткани, а также нейроэндокринный дисбаланс, о чём свидетельствует повышение показателей деструкции соединительной ткани в крови (эластазы и глюкозаминогликанов). Характерно увеличение численностиколоноцитов, продуцирующих субстанцию Р, повышение количества тучных клеток, особенно при развитии дивертикулита. Имеет значение и кишечный дисбиоз: в каждом дивертикуле формируется особый микробиоценоз — «дисбиоз каждого дивертикула дисбиотичен по-своему» (феномен «Анны Карениной») — поэтому лечение стандартными пробиотиками малоэффективно.

## Морфология

При дивертикулярной болезни возникает воспаление в стенке дивертикула — дивертикулит. Происходит задержка выхода из полости дивертикула через его узкую шейку содержимого, оно уплотняется и формируется фекалит. Воспаление может перейти на окружающие дивертикул ткани. В зависимости от вирулентности возбудителя и возможностей иммунной системы макроорганизма, воспаление может варьировать от незначительного отёка окружающей кишку жировой клетчатки до формирования абсцесса, перфорации стенки дивертикула и развития перитонита.

## Дивертикулы тонкой кишки

Дивертикулы тощей и подвздошной кишки чаще имеют бессимптомное течение (до 80 %), иногда могут быть жалобы на эпизодические схваткообразные боли в животе, метеоризм, неприятный запах изо рта. При развитии дивертикулита возникает болевой синдром, диспепсический синдром, признаки общей интоксикации. При дивертикулярной болезни тонкой кишки типично развитие СИБР, характерна рецидивирующая диарея, возможен дефицит витамина $B_{12}$ из-за конкурентного потребления этого витамина бактериями при СИБР, а также нарушение энтерогепатической циркуляции жёлчных кислот. При множественных дивертикулах тонкой кишки может возникнуть синдром мальабсорбции.

Особую форму дивертикула тонкой кишки представляет дивертикул Меккеля (МД) — врождённая аномалия, обусловленная неполным зарастанием желточно-кишечного или пупочно-кишечного протока (в эмбриональном периоде соединяет желточный мешок со средней кишкой и зарастает к концу третьего месяца внутриутробного развития). Впервые описан в 1809 году и встречается у 2–3 % всего населения. Обычно располагается на расстоянии 40–50 см от илеоцекального клапана на стороне кишки, противоположной стороне прикрепления брыжейки — то есть является истинным дивертикулом. Представляет собой слепое выбухание кишечной стенки длиной 4–6 см (80 %), или трубчатое образование, направленное к пупку (20 %), диаметр разный — от 1 до 50 см. МД часто сочетается с другими врождёнными аномалиями. До половины случаев в МД содержатся участки слизистой оболочки желудка и (или) поджелудочной железы, которые могут быть источником язвенного кровотечения, кишечной непроходимости и развития опухолей (чаще — карциноида или лимфомы, а из доброкачественных опухолей — липомы, фибромы, лейомиомы). Клиническая картина чаще всего проявляется в первые годы жизни, как правило, при развитии осложнений — кровотечение из-за развития язвы в очаге эктопии в МД — причина 50 % кровотечений у детей до 2-х летнего возраста. У детей также возможно развитие кишечной непроходимости из-за заворота кишки вокруг дивертикула, или инвагинации подвздошной кишки в МД, или из-за формирования каловых «камней» (энтеролитов) в МД. У взрослых возможно длительное бессимптомное течение, иногда возникает воспаление (признаки дивертикулита) — чаще у пожилых больных (до 20 % всех осложнений). При этом возникают симптомы интоксикации, болевой синдром, который может носить волнообразный характер и иногда может симулировать острый аппендицит с возможной перфорацией и развитием перитонита.

## Дивертикулы толстой кишки

Классификация дивертикулов толстой кишки (ДБТК):

A. 1. Дивертикулез (наличие дивертикулов толстой кишки).
   2. Дивертикулит (воспаление в области дивертикулов).
   3. Дивертикулярное кровотечение.

B. 1. Осложнённая форма ДБТК.
   2. Не осложнённая форма ДБТК.

### Клиническая картина

Дивертикулёз чаще всего протекает бессимптомно, иногда возможен диспепсический синдром (особенно после избыточной пищевой нагрузки или употребления необычной пищи). Неосложнённая дивертикулярная болезнь достаточно часто (до 75 % случаев) проявляется болевым синдром (непродолжительные рецидивирующие боли, иногда иррадиирующие назад и вниз, уменьшаются после дефекации или отхождения газов), запор или чередование запора и поноса, метеоризм, отсутствие ощущения полного опорожнения кишечника после дефекации. Самое частое осложнениё — дивертикулит — острый или рецидивирующий (основные причины развития — кишечный дисбактериоз, местные нарушения кровообращения). Основные симптомы и осложнения дивертикулита встречаются в разных сочетаниях и различной интенсивности: болевой синдром, нарушения стула, симптомы интоксикации, тошнота, рвота, отсутствие аппетита, снижение массы тела, дизурические расстройства, кишечное кровотечение (9–38 %), причём чаще у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом (в 70–80 % останавливаются самостоятельно), кишечная непроходимость (4–42 %), перфорация дивертикула (прикрытая перфорация приводит к образованию свищей — 1–23 % — чаще всего возникают кишечно-пузырные свищи, и чаще они встречаются у мужчин, перитонит, абсцесс (3–23 %), перивисцерит, пилефлебит.

Существуют особые клинические формы ДБТК:

1. дивертикулы правых отделов толстой кишки («азиатский вариант» дивертикулярной болезни);
2. дивертикулярная болезнь у больных со сниженным имунитетом — малосимптомное течение и склонность к осложнениям;
3. подострый дивертикулит — сохранение умеренно выраженных симптомов дивертикулита после активной терапии, в том числе антибактериальной;
4. дивертикулит, рецидивирующий после резекции толстой кишки по поводу ДБТК, — 1–10 % больных (особенно часто, если не была резецирована сигмовидная кишка).

Дивертикулы ТК часто сочетаются со следующими заболеваниями: грыжи передней брюшной стенки, варикозное расширение вен нижних конечностей, дивертикулёз тонкой кишки и (или) мочевого пузыря, геморрой, поликистоз почек, бронхоэктазы. Описана триада Сента (сочетание дивертикулов толстой кишки, ЖКБ и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы).

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Применяется ***рентгенологический метод (ирригоскопия),*** при дивертикулите взвесь сульфата бария задерживается в полости дивертикулов 2 и более суток. ***УЗИ*** позволяет определить утолщение стенки дивертикула как признак воспаления. ***КТ, фиброколоноскопию*** проводят после стихания симптомов острого дивертикулита, в неясных случаях и для выявления локализации кровотечения.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Распространённый дивертикулёз поперечно-ободочной и сигмовидной кишки. Неосложнённая дивертикулярная болезнь.*
2. *Осложнённая дивертикулярная болезнь кишечника: острый дивертикулит, толстокишечное кровотечение.*

### Лечение

***Острый и рецидивирующий дивертикулит:*** госпитализация; 1–3 дня голод или приём энтеральных смесей методом сиппинга, при необходимости — парэнтеральное питание; антибиотики широкого спектра действия (метранидазол + фторхинолон; амоксиклав); местнодействующий антибиотик рифаксимин 7–10 дней с повторными курсами, гранулированный месалазин до 3,0 г/сутки в течение года. При отсутствии эффекта или развитии осложнений — хирургическое лечение.

***Неосложнённая ДБТК***: диета, обогащённая растительной клетчаткой (овощи и фрукты не менее 400–500 г/сутки, за исключением очень грубых). При плохой переносимости продукты, содержащие растительную клетчатку, необходимо подвергать предварительной обработке (измельчение, варка) и принимать дробными порциями. Используются также пищевые отруби — 25–30 г/сутки или псиллиум (связывает воду и повышает объём кишечного содержимого).

Для лечения дисбиоза — пребиотики (например, лактулоза, лактилол, псиллиум), метабиотики (препараты масляной кислоты), рифаксимин — в течение 7 дней каждый месяц (возможно — в сочетании с гранулированными препаратами 5-АСК). Применение стандартных пробиотиков малоэффективно, поскольку в каждом дивертикуле — свой особый микробиоценоз.

При болевом синдроме — спазмолитики (селективные миотропные спазмолитики и холинолитики), нормокинетики;- борьба с метеоризмом — метеоспазмил.

### Прогноз и профилактика

Прогноз зависит от характера и тяжести течения осложнённой ДБТК. Профилактика дивертикулёза — рациональная диета с достаточным количеством растительной клетчатки, нормализация опорожнения кишечника и коррекция его изменённой микробиоты.

## 3.4.5. Колоректальный рак

### Определение

**Колоректальный рак (КРР) — собирательное понятие злокачественного новообразования при локализации в разных отделах толстой кишки, прямой кишки.**

### Распространённость

КРР занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости в мире у женщин и третье место — у мужчин. По данным ВОЗ, колоректальный рак занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости в европейском регионе. Смертность от КРР составляет 28,2 на 100 тыс. населения. Возраст возникновения КРР чаще отмечен в группе старше 40 лет. Частота КРР выше у жителей цивилизованных стран, реже — у населения Африки и Дальнего Востока.

### Этиопатогенез

У 3–5 % больных раком ободочной кишки выявлены наследственные синдромы: синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки или MutYH-ассоциированный полипоз. Особая роль в выявлении данной формы рака отводится сбору отягощенного семейного анамнеза. К факторам риска развития КРР относятся: хронические воспалительные заболевания толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона), курение, алкоголь, преобладание в рационе красного мяса, сахарный диабет, ожирение, низкая физическая активность.

### Морфология

Морфология КРР разнообразна. Экзофитная форма приводит к обтурации просвета, чаще встречается при поражении правых отделов, эндофитная — может распространяться на брюшину, чаще выявляется при поражении левых отделов.

### Классификация

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019). Эпителиальные опухоли кишечника:

1. доброкачественные опухоли (тубулярная, ворсинчатая, тубулярно-ворсинчатая аденомы, аденоматозный полип, зубчатая дисплазия);
2. интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени или низкой степени);
3. рак (аденокарциномы: БДУ 1, зубчатая, аденомоподобная, микропапиллярная, муцинозная; рак с диффузным типом роста, перстневидно-клеточный, железисто-плоскоклеточный, медуллярный; недифференцированный рак БДУ; рак с саркоматоидным компонентом; варианты нейроэндокринных опухолей; мелкоклеточный рак).

Согласно Классификации ВОЗ (2019) гистологическая градация аденокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки стала 2-ступенчатой (ранее была 4-ступенчатой):

- низкая степень злокачественности (включает карциномы G1–G2),
- высокая степень злокачественности (включает карциномы G3–G4).

Также актуальна общепринятая классификация по стадиям TNM-8 (2017). Для раннего рака прямой кишки применяется стадирование по Kikuchi, существует МРТ-подклассификация Т3.

### Клиническая картина

Клиническая картина зависит от расположения опухоли, её формы, строения. КРР может быть бессимптомным до момента прорастания или возникновения обтурации. При этом могут отмечаться неспецифические симптомы: повышенное газообразование с неприятным запахом стула, чередование запоров и поносов, отрыжка, неприятный запах изо рта, снижение аппетита. Для КРР характерен синдром кишечной диспепсии. Болевой синдром в животе зависит от локализации процесса, при его возникновении характерно нарастание его интенсивности, особенно при кишечной непроходимости. Запоры чаще возникают при левосторонней локализации рака, поносы — при правосторонней. При левосторонней локализации отмечается нарушение характера стула по типу овечьего, лентовидного, появления в стуле примесей алой крови и слизи, чаще встречаются признаки кишечной непроходимости (метеоризм, урчание, схваткообразные боли). При правосторонней локализации чаще развиваются общеинтоксикационный (недомогание, общая слабость) и анемический синдромы. У части пациентов с КРР характерна неправильная фебрильная

лихорадка. Для рака слепой кишки характерно сочетание анемии и лихорадки. При раке прямой кишки основными жалобами являются примесь алой крови в начале дефекации, тенезмы. При поражении анального отверстия характерны недержание кала, газов.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагноз КРР основан на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Физикальный осмотр должен обязательно включать ***пальцевое ректальное исследование, оценку нутритивного статуса***. Лабораторная диагностика включает: ***клинический и биохимический анализы крови, онкомаркеры (с определением РЭА), коагулограмму, общий анализ мочи, копрограмму, анализ кала на скрытую кровь.***

Основным методом инструментальной диагностики считается ***тотальная колоноскопия с биопсией***, которая позволяет визуализировать опухоль, её размеры, локализацию, макроскопический тип, возможные осложнения (кровотечение, перфорацию), получить материал для морфологического исследования. При невозможности выполнения тотальной колоноскопии необходимо выполнение ***ирригоскопии*** или ***КТ-колонографии***. КТ-колонография в сравнении с ирригоскопией имеет бóльшую чувствительность в выявлении полипов, особенно в проксимальных отделах толстой кишки.

***КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием*** является обязательным методом обследования. Выполнение только УЗИ брюшной полости допустимо при технической невозможности проведения КТ. Также обязательно выполнение КТ органов грудной клетки (исключение метастазов в лёгкие, лимфоузлы средостения). Обязательно выполнение ЭКГ.

Дополнительные методы обследования: ***УЗ-колоноскопия, МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием.*** При противопоказаниях к использованию внутривенного контрастирования возможно выполнение МРТ в режиме DWI. При опухолях ректосигмоидного перехода, прямой кишки необходимо выполнение МРТ или КТ малого таза с внутривенным контрастированием (для оценки местного распространения опухолевого процесса). При подозрении на метастатическое поражение костей скелета показано выполнение остеосцинтиграфии.

Основным методом, подтверждающим КРР, являетс***я гистологическое исследование биопсийного/операционного материала.*** Кроме общепринятого гистологического исследования, разработаны рекомендации по дополнительным методам: при II стадии болезни, а также при местнораспространённом раке прямой кишки до начала лечения рекомендуется выполнить исследование на наличие микросателлитной нестабильности (MSI) / дефицита белков системы репарации неспаренных оснований. При выявлении отдалённых метастазов показан анализ биоптата опухоли на наличие мутации генов семейства RAS (экзонов 2–4 генов KRAS и NRAS), гена BRAF и на MSI / дефицит белков системы репарации неспаренных оснований. Существуют разработанные критерии для отбора с целью тестирования на MSI в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР (MSI) или выявления дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ (иммуногистохимии). При выявлении MSI показано направление к генетику, генетическое тестирование. Пациентам с высоким уровнем MSI показана иммунотерапия. Исследование на MSI и мутации в дальнейшем помогают определить тактику ведения пациента.

Критериями для генетического обследования при подозрении на синдром Линча (наследственное заболевание, при котором в толстом кишечнике образуются злокачественные опухоли) для российских пациентов являются:

1. пациент с колоректальным раком в возрасте до 43 лет;
2. наряду с колоректальным раком ещё 2 случая и более злокачественных опухолей любой локализации у самого больного или у кровных родственников независимо от возраста.

Существуют также Критерии Amsterdam I, II, Bethesda для тестирования на MSI. Генетическое тестирование на синдром Линча включает выявление мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. При подозрении на семейный аденоматоз выполняется тестирование на наличие мутации гена APC. Все наследственные синдромы (исключая MutYH-ассоциированный полипоз, синдром Блума), связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии отягощенного семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключённым семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для диагностики более редких заболеваний: синдромов Пейтца — Егерса, Ли — Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака.

## Диагноз

Ставится на основании данных обследования, в том числе гистологического исследования с указанием стадии, распространённости процесса.

*Пример формулировки диагноза*

*Аденокарцинома LG восходящей ободочной кишки, pT3, N2, M1.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при КРР проводится с неоплазиями (саркома, карциноид, доброкачественные новообразования), вторичными поражениями (метастазы из отдалённых органов: рак яичника, матки, простаты, поджелудочной железы, жёлчного пузыря), ВЗК, специфическим процессом (туберкулез, сифилис), эндометриозом и др.

## Течение

При прогрессировании КРР возможны: кишечное кровотечение, обтурация с развитием кишечной непроходимости, при прорастании опухоли — поражение соседних органов, перфорация кишки, перитонит. Метастазирование при КРР происходит в печень, лёгкие, почки, надпочечники, головной мозг.

## Прогноз

Пятилетняя выживаемость зависит от степени дифференцировки, локализации опухоли, её инвазии, наличия вторичных изменений и осложнений.

## Лечение

Основным методом лечения КРР является хирургический метод. Лечение плоскоклеточного рака прямой кишки (локализованные формы), учитывая высокую чувствительность к химиолучевой терапии, проводится без применения хирургического этапа лечения. Все полипы толстой кишки без признаков малигнизации должны быть эндоскопически удалены. Перед удалением полипа размером 1 см и более должна быть выполнена биопсия и исключена малигнизация. После полипэктомии всем пациентам показано наблюдение. Периодичность наблюдения зависит от числа и размера полипов, наличия установленных наследственных синдромов.

Эндоскопическое лечение раннего рака ободочной кишки рекомендуется выполнять при: тубулярно-ворсинчатых аденомах с тяжёлой степенью дисплазии эпителия; аденокарциномах с инвазией в пределах слизистого слоя по данным УЗИ/МРТ; умеренной или высокой степени дифференцировки аденокарцином. Варианты эндоскопических вмешательств: эндоскопическая полипэктомия; эндоскопическая подслизистая резекция. При раке ободочной кишки 0–I стадии (Tis–T1sm1N0M0) рекомендуется эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое. При низкой степени дифференцировки опухоли и (или) определении при эндоскопическом исследовании уровня IV по классификации Haggitt и (или) глубины инвазии pT1sm1 (при эндоУЗИ) показано удаление сегмента кишки. Адъювантная терапия в вышеописанных случаях не проводится.

При раке ободочной кишки I–III стадий (T1–4N0–2M0) проводится хирургическое лечение, объём операции определяется локализацией и местным распространением опухоли. При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печёночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки выполняют правостороннюю гемиколэктомию. При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объёме хирургического вмешательства принимается индивидуально. При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезёночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки рекомендуется выполнять левостороннюю гемиколэктомию. При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки рекомендуется выполнять резекцию сигмовидной кишки или операцию типа Гартмана. При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки рекомендуется выполнять резекцию сигмовидной кишки с чрезбрюшной резекцией прямой кишки или операцию типа Гартмана.

При раке ободочной кишки II–III стадий (T2N1–2M0, T3–4N0–2M0), региональной лимфаденопатией, прорастании серозной оболочки (pT4a), врастании в соседние органы (pT4b) и наличии факторов риска показана адъювантная химиотерапия. У пациентов с cT4 или cN+ при отсутствии высокого уровня MSI на первом этапе проводится 6–12 недельный курс неоадъювантной химиотерапии (оксалиплатин и фторипиримидин).

При нерезектабельном раке ободочной кишки (T4bN0–2M0) проводится курс индукционной химиотерапии (оксалиплатин и фторипиримидин) в течение 6–12 недель с последующим решением вопроса о возможности хирургического лечения.

У пациентов с MSI рекомендуется проведение предоперационной иммунотерапии (пембролизумаб, комбинация ниволумаба с ипилимумабом) до 4–6 месяцев при отсутствии прогрессирования и до 12 месяцев при сохраняющейся нерезектабельности. При невозможности хирургического лечения при высоком риске развития кишечной непроходимости операции ограничиваются формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы. В дальнейшем показана химиотерапия.

При неоперабельном раке толстой кишки на фоне тяжёлой сопутствующей патологии проводится паллиативное противоопухолевое лекарственное лечение или симптоматическая терапия.

При генерализованном раке толстой кишки с резектабельными / потенциально резектабельными метастазами в печени или лёгких (M1a) рекомендуется проводить хирургические вмешательства в объёме резекции органов с метастазами.

При локализованном раке прямой кишки (T1sm3–2–3bN0–1M0 раке нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки) показано проведение курса химиолучевой терапии. При контрольном обследовании пациенту с раком прямой кишки должны быть выполнены: пальцевое исследование прямой кишки, МРТ малого таза, видеоректоскопия. Возможно проведение тотальной неоадъювантной химиотерапии на дооперационном этапе, до или после лучевой/химиолучевой терапии.

При местнораспространённом раке прямой кишки (T3–4N0–2M0) с MSI рекомендуется проведение 12–24 недель терапии анти-PD-антителами в монотерапии или комбинации ипилимумаба с ниволумабом (IgG4) в качестве альтернативы другим видам предоперационного лечения. При достижении полного клинического ответа возможно отказаться от хирургического лечения с продолжением иммунотерапии до 12 месяцев. При исходно нерезектабельном раке прямой кишки (T4bN0–2M0) рекомендуется проведение мелкофракционной дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами.

В случае осложнённого течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость, наличие связанных с опухолью свищей), перед химиолучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о колостомии/стентировании прямой кишки, как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки.

Стандартные объёмы оперативных вмешательств при раке прямой кишки: передняя резекция прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, операция Гартмана, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. При наличии противопоказаний к формированию первичного анастомоза рекомендуется выполнять обструктивную резекцию с формированием концевой колостомы (операция Гартмана). При распространении опухоли за пределы мезоректальной фасции показано экстрафасциальное удаление прямой кишки. Пациентам с кишечной непроходимостью, со свищами, вызванными раком прямой кишки, рекомендуется ограничивать хирургическое лечение формированием двуствольной трансверзо- или сигмостомы с целью проведения последующего комбинированного лечения. При клинически значимом кровотечении и (или) перфорации с развитием перитонита, вызванными раком прямой кишки, показано выполнение оперативного вмешательства с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. При других осложнениях опухолевого процесса предпочтение следует отдавать формированию временной или постоянной кишечной стомы.

При раннем раке прямой кишки 0–1 стадии (Tis–T1sm1-sm2N0M0) рекомендуется трансанальное полнослойное эндоскопическое удаление опухоли или эндоскопическая подслизистая диссекция. При раннем раке прямой кишки 0–1 стадии адъювантная терапия не проводится. Послеоперационная химиолучевая терапия назначается при выявлении после операции: поражения опухолью циркулярного края резекции; pT любое N2; pT 3–4N любое для рака нижнеампулярного отдела прямой кишки; pT 3c-4N любое для рака среднеампулярного отдела прямой кишки.

Больным раком прямой кишки с резектабельными отдалёнными метастазами и благоприятным прогнозом рекомендуется проведение предоперационной лучевой терапии. Больным раком нижнеампулярного отдела прямой кишки и больным с вовлечением мезоректальной фасции рекомендуется проведение пролонгированных курсов химиолучевой терапии. После пролонгированного курса химиолучевой терапии хирургическое лечение проводится не ранее 7 и не позднее 18 недель.

При метастатических очагах в зависимости от наличия или отсутствия MSI, мутации RAS, BRAF, резектабельности, локализации рака к химиопрепаратам добавляют различные таргетные препараты — цетуксимаб или панитумумаб при отсутствии мутации RAS и BRAF и при локализации первичной опухоли в левом отделе толстой кишки (границей которых считают селезёночный изгиб ободочной кишки); бевацизумаб вне зависимости от статуса RAS и BRAF и локализации первичной опухоли в правом отделе. Анти-EGFR антитела не должны применяться в комбинации с капецитабином или струйными режимами фторпиримидинов. У пациентов с нерезектабельными метастазами и бессимптомной первичной опухолью хирургическое лечение не показано.

***Симптоматическая терапия***. Пациентам с острым кровотечением рекомендуется выполнить срочное эндоскопическое исследование, системную гемостатическую терапию, при возможности производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство. При опухолевом стенозе рекомендуется установка самораспрaвляющегося стента в зону опухолевого стеноза или оперативное лечение. При болевом синдроме рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии (ЛТ), медикаментозной терапии, регионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома. При асците к терапии добавляются диуретики, возможно проведение лапароцентеза.

***Динамическое наблюдение*** проводится в первые 1–2 года — каждые 3–6 месяцев, через 3–5 лет с момента операции — 1 раз в 6–12 месяцев. Через 5 лет и более с момента операции проводится ежегодно или при появлении жалоб. Обязательны для выполнения:

- опрос, физикальное обследование;
- определение уровня онкомаркера РЭА (каждые 3 месяца в первые 2 года и далее каждые 6 месяцев в последующие 3 года);
- колоноскопия (через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет; при выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно);
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза (каждые 3–6 месяцев в зависимости от риска прогрессирования);
- рентгенография органов грудной клетки (каждые 12 месяцев);
- КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием (однократно через 12–18 месяцев после операции).

## Прогноз и исходы

Прогноз и исходы зависят от гистологической картины и распространённости опухолевого процесса. При отдалённых метастазах прогноз неблагоприятный.

## Профилактика

Первичная профилактика включает здоровый образ жизни, рациональное питание (увеличение количества клетчатки, фруктов и овощей в питании, снижение потребления красного мяса и жиров), регулярный стул. Вторичная профилактика: лечение ВЗК, целиакии, скрининговое эндоскопическое исследование кишечника в старших возрастных группах и при появлении симптомов, своевременная полипэктомия с гистологическим исследованием, обследование пациентов при множественном полипозе кишечника в том числе генетическое.

## 3.5. Заболевания печени

### 3.5.1. Функциональные гипербилирубинемии

#### Определение

**Функциональные (доброкачественные) гипербилирубинемии или пигментные гепатозы — заболевания, связанные с генетическим дефектом обмена билирубина, проявляющиеся хронической или перемежающейся желтухой без выраженного изменения структуры и функции печени и явных признаков повышенного гемолиза и холестаза. Заболевание описано ещё в 1901 году, когда наблюдалась перемежающаяся желтуха у молодых людей без признаков гемолиза, закупорки жёлчных путей и поражения печени, обозначенная «простой семейной холемией». В 1938 году был предложен термин «ювенильная интермиттирующая желтуха». В дальнейшем это нарушение пигментного обмена с повышением содержания непрямого билирубина было описано под различными названиями: семейная негемолитическая желтуха, конституционная дисфункция печени, доброкачественная гипербилирубинемия, функциональная гипербилирубинемия, ретенционная желтуха. Подчеркивая «печёночный» генез гипербилирубинемий, А. С. Блюгер, Э. З. Крупникова предложили называть их «хроническими доброкачественными пигментными гепатозами».**

Термин «пигментный гепатоз» стал собирательным понятием, включающим различные нарушения обмена билирубина. Большинство из них (важнейшее исключение — синдром Криглера—Найяра) доброкачественные. Эти гипербилирубинемии возникают как за счёт непрямого, так и прямого билирубина.

#### Классификация

В настоящее время в группу наследственных пигментных гепатозов («функциональных гипербилирубинемий») включают 8 её клинико-патогенетических форм:

***С неконъюгированной гипербилирубинемией***

1. синдром Жильбера (и его вариант — постгепатитную гипербилирубинемию);
2. синдром (болезнь) Мейленграхта;
3. синдром Криглера—Найара I и II типа;
4. синдром Люси—Дрисколла;

***С конъюгированной гипербилирубинемией***

1. синдром Дабина—Джонсона;
2. синдром Ротора;
3. болезнь Байлера;
4. синдром Аагенеса—Саммерскилла.

#### Синдром Жильбера

***Синдром Жильбера (СЖ)*** — самая распространённая форма среди доброкачественных гипербилирубинемий. Наследуется по аутосомно-доминантному типу, но с неполной пенетранностью, т.е. с различной частотой проявления дефектного гена в фенотипе его носителей.

Распространённость синдрома Жильбера составляет 4–16 % в популяции. Клинические проявления характерны для раннего подросткового возраста и чаще встречаются у мужчин. Соотношение мужчин и женщин 3–7:1.

Впервые был описан в 1901 году Августином Жильбером, который отметил характерную триаду клинических проявлений: «печёночная маска» (желтуха), ксантелазмы век, периодичность симптомов.

#### Этиология и патогенез

В основе СЖ лежит наследственно детерминированный генный дефект микросомального фермента уридиндифосфат — глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ), обусловливающий частичную редукцию печёночного клиренса свободного (неконъюгированного) билирубина и накопление его в крови (рис. 3.5.1–1). В промоторном участке (регионе) А (ТА)6 ТАА-гена, кодирующего микросомальный фермент УДФ-ГТ (экзон 1 УДФ-ГТ 1А-гена) имеется дополнительный динуклеотид ТА, который вызывает образование участка (региона) А (ТА)7 ТАА. Это приводит к снижению активности фермента УДФ-ГТ 1А1, ответственного за конъюгацию свободного билирубина с глюкуроновой кислотой и образование связанного билирубина. Этот процесс снижается до 30 % от нормы. Кроме того, при СЖ установлен дефицит фермента билитрансферазы и Y- и Z-белков (их сейчас идентифицируют с ферментом глутатион-S-трансферазой), в связи с чем нарушается захват (экстракция) свободного билирубина из плазмы крови в синусоидах печени, перенос его в цитоплазму гепатоцита и транспортировка к микросомам печёночной клетки. Это приводит к избыточному накоплению в крови свободного билирубина.

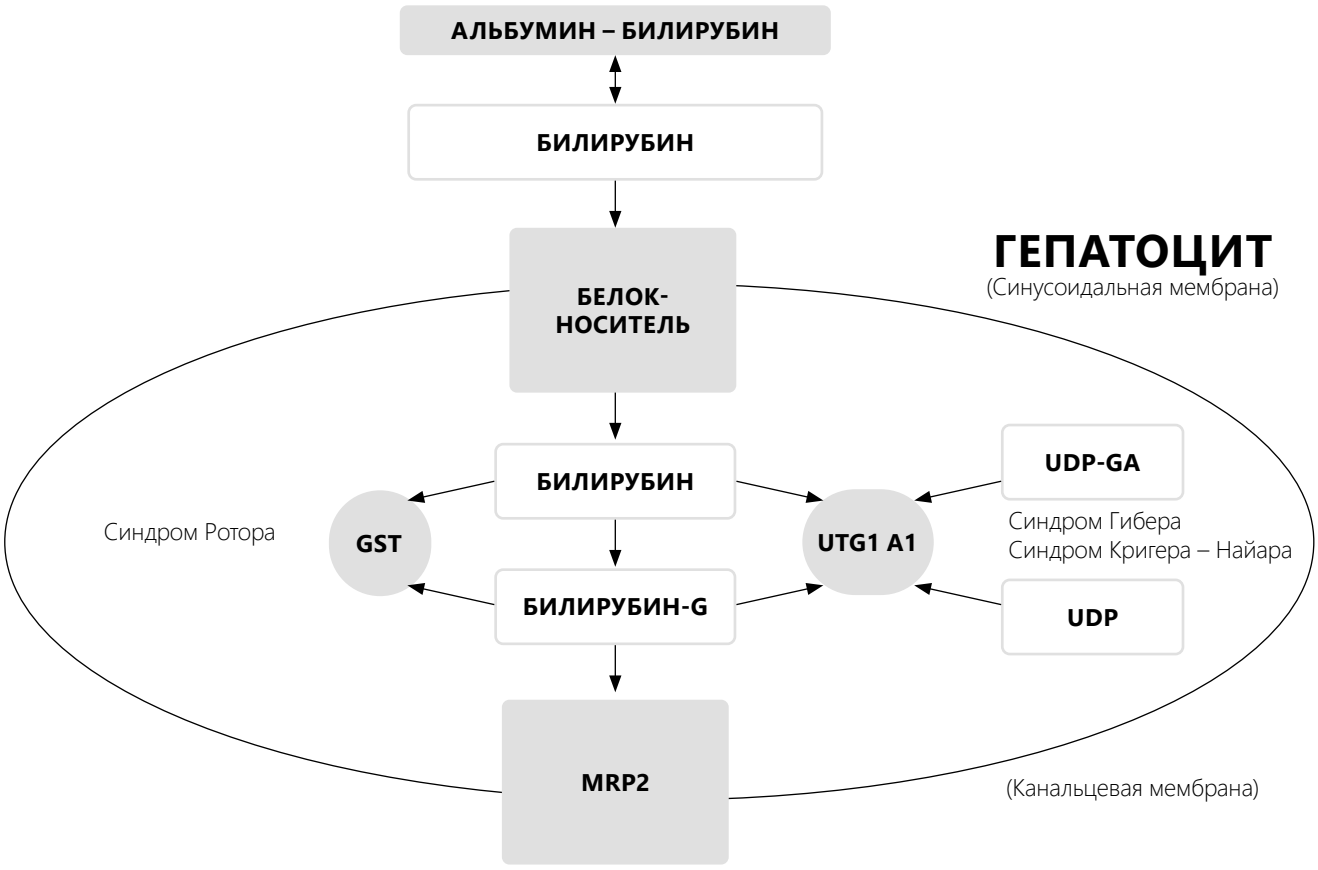



*Рисунок 3.5.1-1. Патогенез синдрома Жильбера, Ротора и Криглера – Найяра*

## Морфология

Макроскопически печень не изменена. При гистологическом исследовании в 80 % случаев определяется нормальная структура печёночной ткани или может выявляться накопление липофусцина в гепатоцитах, активация купферовских клеток, жировая дистрофия. Признаков некроза гепатоцитов не наблюдается.

## Клиническая картина

Первые признаки нарушения обмена билирубина появляются во время полового созревания. Самочувствие таких людей не страдает. Из анамнеза можно обнаружить указание на затянувшуюся желтуху в период новорождённости. Желтушность в детском или юношеском возрасте редко бывает постоянной и обычно носит перемежающийся характер.

Провоцирующими факторами могут быть усиленная физическая нагрузка, нервное переутомление, оперативные вмешательства, интенсивная инсоляция, ряд лекарственных препаратов. При обследовании выявляются умеренная желтуха (чаще иктеричность склер на фоне матово-желтушной кожи, особенно лица). Иногда наблюдается частичное окрашивание носогубного треугольника, ладоней, подмышечных впадин, стоп. Желтуха усиливается при дегидратации, голодании, инфекции (в том числе вирусной), приёме алкоголя, тяжёлой физической и умственной работе, стрессах. Примерно у 50% пациентов с СЖ наблюдается клиническая симптоматика: тупые боли или чувство тяжести в правом подреберье, диспепсические явления (понижение аппетита, тошнота, запор или диарея и др.), зябкость с появлением «гусиной кожи», мигренеподобная головная боль, склонность к брадикардии и артериальной гипотензии, нейромышечная перевозбудимость. Часто при СЖ определяется астеновегетативный синдром, повышенная тревожность, депрессия или лёгкая возбудимость, нарушения ночного сна, биоритмологические сдвиги. У 15–20% пациентов печень слегка увеличена на 1–2 см, безболезненна, обычной консистенции

Иногда выявляют дисфункцию жёлчного пузыря и сфинктерного аппарата внепечёночных жёлчных путей.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторная диагностика СЖ основана на ***биохимических исследованиях***. Отмечается повышение уровня свободного (неконъюгированного) билирубина в 2–3 раза выше нормы, около 30–40 ммоль/л (максимум до 140 ммоль/л). Анализ кала на стеркобилин отрицательный. АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ — как правило, в пределах нормальных значений или незначительно повышены.

Проводится ***прямая ДНК-диагностика,*** заключающаяся в определении числа (ТА)-повторов в гене UGT1A1.

Разработаны и специальные ***тесты для диагностики синдрома Жильбера***.

***Проба с фенобарбиталом***: приём препарата, являющегося индуктором (активатором) микросомального фермента УДФ-ГТ, в дозе 3 мг/кг в сутки в течение 5 дней существенно снижает содержание свободного билирубина в крови (диагноз ex juvantibus).

С помощью ***УЗИ органов брюшной полости*** определяют размеры и состояние паренхимы печени, размеры, форму, толщину стенок, возможные конкременты в жёлчном пузыре и жёлчных протоках.

При наличии показаний для исключения хронического гепатита (ХГ), цирроза печени ***проводят чрескожную пункционную биопсию печени*** с морфологической оценкой биоптата.

*Пример формулировки диагноза*

*Доброкачественная гипербилирубинемия. Синдром Жильбера.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с другими гипербилирубинемиями (синдром Криглера—Найяра, Дабина—Джонсона, Ротора) (табл. 3.5.1–1), вирусным гепатитом, механической желтухой, гемолитической анемией.

Отличительным признаком синдрома Жильбера является семейная, неконъюгированная, негемолитическая гипербилирубинемия. Дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим исключить вирусный гепатит, служит отсутствие в сыворотке крови маркеров репликативной и интегративной стадии развития вирусов гепатитов В, С и дельта. В пользу механической желтухи свидетельствуют конъюгированная гипербилирубинемия, наличие опухоли, калькулеза, стриктур жёлчевыделительной системы и ПЖ, которые подтверждаются путем проведения УЗИ, ЭГДС, КТ и т.д. В пользу гемолитической анемии свидетельствует положительная проба Кумбса.

## Прогноз.

Прогноз благоприятен. Специального лечения не требуется.

## Лечение

Диета с исключением мяса жирных сортов, консервов, жареных и острых блюд. Рекомендуются нежирное молоко, кисломолочные продукты, творог, растительное масло, нежирное мясо и рыба, овощи и фрукты. При усилении желтухи назначают шадящий стол № 5 по Певзнеру. Если уровень билирубина достигает 50 мкмоль/л и сопровождается плохим самочувствием, возможен приём фенобарбитала коротким курсом (1,5–2,0 мг/кг, или 30–200 мг/сут в 2 приёма в течение 2–4 недель). Показаны назначения гепатопротекторов («Эссенциале», «Гептрал», «Урсосан», «Урсофальк»).

## Профилактика

Профилактика включает соблюдение режима труда, питания, отдыха. Следует избегать значительных физических нагрузок, ограничения жидкости, голодания и гиперинсоляций. Недопустимо употребление спиртных напитков, гепатотоксичных препаратов. Синдром Жильбера не является поводом для отказа от прививок. Обязательны санация хронических очагов инфекции и лечение имеющейся патологии жёлчевыводящих путей.

## Синдром Дабина—Джонсона

***Синдром Дабина—Джонсона (СДД)*** впервые описан в 1954 году I. N. Dubin и F. B. Johnson под названием «хроническая идиопатическая желтуха» («chronic idiopathic jaundice»). СДД — наследственно детерминированная конъюгированная гипербилирубинемия с аутосомно-доминантным типом наследования.

## Распространённость

Встречается редко. Страдают лица молодого возраста. Частота — 0,2–1,0 %. Клинические проявления обычно развиваются у мужчин 20–30 лет.

## Этиология и патогенез

СДД развивается вследствие несостоятельности АТФ-зависимой канальцевой транспортной системы, локализованной в билиарной мембране гепатоцита, что затрудняет экскрецию связанного билирубина в жёлчь и вызывает его частичное поступление (рефлюкс, регургитацию) из гепатоцита в кровь. Как установлено, в части случаев СДД наблюдается также затруднение при захвате и переносе свободного билирубина из крови в гепатоцит, поэтому гипербилирубинемия часто имеет смешанный характер: повышается одновременно содержание и связанного, и свободного билирубина.

## Морфология

Макроскопически в ткани печени определяются тёмные пятна («шоколадная печень»), появление которых связывают с нарушением секреции метаболитов тирозина, триптофана, фенилаланина. Микроскопически выявляют грубые зерна пигмента липофусцина, которые накапливаются преимущественно в центре долек.

**Таблица 3.5.1-1**

**Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий (по А.И.Кузнецову с соавт., 2001)**

| Синдромы | Тип наследования | Патогенез | Клинические проявления | Лечение |
|---|---|---|---|---|
| Криглера – Найяра 1-го типа | Аутосомно-рецессивный | Отсуствие УДФГТ | Манифестация в первые часы жизни, ядерная желтуха тяжелого течения, билирубиновая энцефалопатия. Билирубин > 200 мкмоль/л | Фототерапия, трансплантация печени |
| Криглера – Найяра 2-го типа | Аутосомно-рециссивный | Снижение активности УДФГТ | Манифестация в первые месяцы жизни, ядерная желтуха средней степени тяжести. Билирубин < 200 мкмоль/л | Фенобарбитал, фототерапия |
| Жильбера | Аутосомно-доминантный | Снижение активности УДФГТ, нарушение захвата билирубина гепатоцитом | Чаще у мальчиков, манифестация в возрасте от 7 до 30 лет. Интермиттирующая иктеричность склер и кожи, редко- диспепсия, астенизация | Фенобарбитал |
| Дабина – Джонсона | Аутосомно-доминантный | Нарушение транспорта билирубина в гепатоцит и из него | Чаще у мужчин в возрасте 25-30 лет. Желтуха, боли в правом подреберье, гепатоспленомегалия | Нет |
| Ротора | Аутосомно-доминантный | Тот же, что при синдроме Дабина – Джонсона и нарушение коньюгации билирубина | Чаще у мальчиков в пубертатном периоде. Желтуха, диспепсия, боли в парвом подреберье | Нет |

## Клиническая картина

Клинически СДД проявляется повышенной утомляемостью, абдоминальными болями, вплоть до коликообразных, локализующихся в правом подреберье, тошнотой, иногда — диареей, а также симптомами вегетативной дистонии. Желтуха постоянная, может сопровождаться незначительным кожным зудом. В редких случаях возможен субфебрилитет. 20–30 % пациентов с СДД жалоб не предъявляет. В небольшой части случаев увеличены размеры печени, очень редко селезёнки. У 50 % пациентов кал ахоличен, наблюдается билирубинурия, а также повышенная экскреция копропорфиринов с мочой.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика синдрома Дабина—Джонсона основана на выявлении в крови конъюгированной и неконъюгированной (за счёт деконъюгации и рефлюкса билирубина в кровь) гипербилирубинемии до 100 мкмоль/л, в моче билирубинурии. Показатели щелочной фосфатазы обычно не изменены. Характерен подъём уровня бромсульфалеина в крови через два часа после введения. При назначении бромсульфалеина его содержание в крови быстро падает, чтобы затем вновь подняться: на 90-й и 120-й минуте концентрация превышает таковую на 45-й минуте, то есть происходит нормальный захват красителя с затруднением освобождения из клеток печени. Рекомендовано УЗИ органов брюшной полости. При холецистографии тень жёлчного пузыря отсутствует. При пункции печени выявляется накопление коричневого липохромного пигмента в гепатоцитах, обуславливающего их окраску в зеленовато-коричневый цвет за счёт меланина или липофусцина.

*Пример формулировки диагноза*

*Синдром Дабина—Джонсона.*

### Дифференциальный диагноз

Проводится с другими гипербилирубинемиями (синдром Криглера—Найяра, Жильбера, Ротора) — табл. 3.5.1–1.

### Течение, прогноз, лечение

Течение СДД волнообразное. Прогноз благоприятный.

Лечение не разработано. Рекомендуют витамины, соблюдение диеты, отказ от приёма алкоголя.

### Синдром Ротора

***Синдром Ротора (СР)*** — впервые описан A. B. Rotor et al. в 1948 году под названием «семейная негемолитическая конъюгированная желтуха» («familial non-hemolytic joundice with direct van den Bergh reaction»). СР — редкая, наследственно детерминированная, преимущественно конъюгированная гипербилирубинемия с аутосомно-доминантным типом наследования. Манифестирует обычно с момента рождения ребенка, иногда в пубертатном периоде, чаще у детей мужского пола.

### Этиология и патогенез

В основе СР лежит врождённое ослабление АТФ-зависимой транспортной системы, специфичной для некоторых мультивалентных анионов, в том числе для связанного билирубина. Частично нарушен и транспорт свободного билирубина из крови в гепатоцит. В результате возникает затруднение экскреции связанного билирубина из гепатоцита в жёлчь на уровне аппарата Гольжди, в периканикулярной зоне и (или) на билиарном полюсе гепатоцита с последующим рефлюксом (регургитацией) связанного билирубина в кровь.

### Клиническая картина

Клинически проявляется хронической или интермиттирующей нерезко выраженной желтухой. Иногда гипербилирубинемия достигает 100 мкмоль/л, главным образом за счёт связанного билирубина, с преобладанием билирубинмоноглюкуронидов. У значительной части пациентов с СР наблюдается также умеренное повышение фракции свободного билирубина. Часть больных с СР предъявляют диспепсические жалобы, испытывают болевые ощущения в правом подреберье, указывают на снижение аппетита, повышенную утомляемость, однако их общее состояние нарушается мало. Возможно и бессимптомное течение СР. Иногда определяется небольшое увеличение размеров печени, но селезёнка остается в пределах нормы. Функции печени, как правило, не нарушены. Содержание стеркобилина в кале периодически снижено, и он становится гипохоличен. В моче определяется билирубинурия, содержание копропорфиринов в моче незначительно повышено. Признаков гемолиза нет.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

В ***биохимическом анализе крови*** гипербилирубинемия за счёт конъюгированного билирубина. ***Бромсульфалеиновая проба*** регистрирует задержку выделения красителя до 45 минут, но отсутствует характерный для СДД вторичный подъём «пик» концентрации индикатора в крови.

***Лапароскопия*** не выявляет коричнево-чёрной окраски печени, а при гистологическом исследовании её биоптатов в гепатоцитах отсутствуют зёрна тёмного пигмента, но в части случаев определяется мелкокапельная жировая дистрофия по ходу жёлчных канальцев.

При внутривенной ***холецистографии*** жёлчный пузырь не визуализируется, но пероральная холецистография выявляет тень жёлчного пузыря.

*Пример формулировки диагноза*

*Синдром Ротора. Бессимптомное течение.*

**Прогноз** благоприятный. Специального лечения не существует.

### Синдром Криглера—Найяра

***Синдром Криглера—Найяра (СКН)*** впервые описан в 1952 году J. F. Crigler и V. A. Najjar у новорождённых детей под названием «врождённая семейная негемолитическая ядерная желтуха» («congenital familial non-hemolytic jaundice with kernicterus»). СКН — врождённая хроническая негемолитическая желтуха с повышением уровня несвязанного билирубина у новорождённых.

### Этиология и патогенез

Наследственный дефект передается только гомозиготами и локализуется в одном из 5 экзонов (1А-5) гена фермента УДФ-ГТ, несущего ответственность за конъюгацию свободного билирубина с глюкуроновой кислотой. Дефект заключается в делеции в гене, который является общим для всех ферментов УДФ-ГТ, что обусловливает преждевременное появление стопкадонов и синтез дефектных (неактивных) форм фермента УДФ-ГТ.

### Классификация и клиническая картина

Синдром имеет две генетически гетерогенные формы.

***I тип*** передается по аутосомно-рецессивному варианту наследования. Характерна интенсивная, в большинстве случаев — ядерная желтуха, с повышением уровня непрямого билирубина сыворотки крови в 15–50 раз выше нормы (340–800

мкмоль/л). Поскольку у новорождённых детей почти не функционирует гематоэнцефалический барьер, высокотоксичный свободный билирубин легко преодолевает его и накапливается в базальных ядрах серого вещества больших полушарий головного мозга, вызывая их повреждение и тяжёлую ядерную желтуху. Проникая в клетки и митохондрии, свободный билирубин блокирует процессы окислительного фосфорилирования в гипоталамусе, хвостатом ядре, подкорковых ядрах и мозжечке с развитием ***«билирубиновой энцефалопатии»***, которая клинически проявляется тоническими и спастическими судорогами, опистотонусом, нистагмом, атетозным гиперкинезом и мышечным гипертонусом, и, в итоге, приводит к гибели ребенка в первые часы и дни жизни. Фенобарбитал не снижает концентрацию билирубина. Помимо неврологических симптомов, при СКН I типа отмечается отставание детей в физическом и психическом развитии, увеличение печени и селезёнки. В клиническом и биохимическом анализах крови, как правило, отклонений нет. Кал ахоличен, билирубинурия и уробилинурия отсутствуют.

***II тип*** наследуется по аутосомно-доминантному типу. В гепатоцитах синтезируется неполноценный фермент УДФ-ГТ со сниженной активностью и наблюдается мутация гена в экзонах 1А-5, но со смешанной гетерозиготностью. Характерна более слабая желтуха с 5–20-кратным повышением непрямой фракции билирубина сыворотки крови. Жёлчь окрашена, в кале выявляют значительное количество уробилиногена. Уменьшение концентрации билирубина сыворотки достигается применением фенобарбитала. Признаки «билирубиновой энцефалопатии» обычно отсутствуют или нерезко выражены. Желтуха появляется в первые недели после рождения ребенка и имеет тенденцию к прогрессированию. Билирубинурия отсутствует, структура и функции печени сохранены. Прогноз более благоприятен, чем при СКН I типа.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Выраженное повышение билирубина в сыворотке крови, преимущественно неконъюгированного. Снижено содержание билирубина в жёлчи, а также активность глюкуронилтрансферазы в печёночной ткани. При биопсии печени — жёлчные тромбы, перипортальный фиброз.

*Пример формулировки диагноза*

*Синдром Криглера–Найяра II типа.*

**Дифференциальный диагноз** проводится с другими гипербилирубинемиями (синдром Жильбера, Дабина—Джонсона, Ротора), вирусным гепатитом, механической желтухой — см. табл. 3.5.1–1.

### Лечение

Медикаментозное ***лечение СКН I типа*** малоперспективно. Для лечения используют в основном частые повторные сеансы фототерапии: облучение ребенка светом с длиной волны 450 нм. Каждый сеанс длится до 16 ч/сут, при этом глаза ребенка должны быть защищены. При фототерапии происходит фотохимическое превращение высокотоксичного свободного билирубина в относительно малотоксичный и стабильный пространственный изомер — люмирубин. Эффект проявляется в снижении до 50 % уровня свободного билирубина в крови, что способствует продлению жизни ребенка. Однако к 15–20 годам у многих из них все-таки развивается ядерная желтуха и возникает угроза жизни. По этой причине фототерапию следует, по-видимому, рассматривать как подготовку к трансплантации печени, являющейся радикальным средством лечения. Побочные эффекты фототерапии: внутрисосудистый гемолиз и бронзовый цвет кожи.

Испытываются также различные вспомогательные методы терапии СКН I типа: повторные кровопускания, обменные переливания крови, плазмаферез, внутривенные инфузии 10–20 % растворов альбумина, но их эффект непродолжителен.

***Лечение II типа.*** Определённый эффект при СКН II типа может быть получен при назначении фенобарбитала, индуцирующего синтез микросомального фермента УДФ-ГТ, в дозе 30–180 мг/сут в течение 3–4 недель. У больных снижается уровень свободного билирубина в крови, улучшается их общее самочувствие. В части случаев больным СКН II типа также требуется фототерапия.

## 3.5.2. Хронические гепатиты

### Определение

**Хронический гепатит (ХГ) — диффузное полиэтиологическое воспалительно-дистрофическое поражение печени, продолжительностью более 6 месяцев, с развитием в ней фиброзных изменений и исходом в цирроз печени (ЦП). Важнейшей особенностью ХГ, отличающей его от ЦП, является сохранение дольковой структуры печени.**

### Распространённость

ХГ занимают около 70 % в общей структуре патологических процессов печени в РФ и встречаются с частотой 50–60 случаев на 100 тыс. населения. По частоте распространённости в настоящее время лидирует неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), на втором месте находится алкогольный гепатит. Хронические вирусные гепатиты В и С теперь

встречаются несколько реже, благодаря внедрению вакцинопрофилактики гепатита В и появлению препаратов, позволяющих излечивать гепатит С.

## Этиология

Существует 5 основных причин, приводящих к развитию ХГ:

1. Вирусные: гепатит В, С, Д, реже — F, G, TTV, SENV, Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, Коксаки, герпеса, жёлтой лихорадки.
2. Жировая болезнь печени (алкогольная/неалкогольная).
3. Аутоиммунные: аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный холангит (ПБХ).
4. Лекарственные: допегит, тубазид, амиодарон, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальные препараты, антиконвульсанты, анаболические стероиды, некоторые БАДы.
5. Болезни накопления: гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова, дефицит 1-антитрипсина, порфирии.

Кроме этого, в развитии ХГ играют роль:

- профессиональные токсические факторы (соли тяжёлых металлов, тринитротолуол, четыреххлористый углерод, афлотоксины, грибной яд);
- нарушение венозного оттока крови от печени (застойная гепатопатия, гипоксический гепатит) при тяжёлой правожелудочковой сердечной недостаточности, констриктивном перикардите;
- другие инфекции (сифилис, шистосомоз), саркоидоз, гипервитаминоз А;
- в 20 % причина ХГ остается неизвестной (криптогенный ХГ).

## Патогенез

Действие этиологического фактора приводит к повреждению (некрозу) гепатоцитов с развитием воспалительной инфильтрации и дистрофических процессов в печени. Ткань печени обладает высоким регенераторным потенциалом, однако при длительном хроническом процессе развивается неспецифическая реакция в виде формирования фиброза, с последующей трансформацией в ЦП и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). По мере прогрессирования ХГ и замены паренхимы печени на фиброзную ткань снижается синтетическая и детоксикационная функции печени, развиваются астеновегетативный, холестатический, и диспепсический синдромы. Последний определяется дефицитом выработки жёлчи и билиарной дисфункцией. Фиброз печени (ФП), его стадия и темпы прогрессирования определяют прогноз ХГ. Скорость прогрессирования фиброгенеза зависит от многих факторов: этиологического фактора, наследственности, возраста и пола пациента, наличия вредных привычек, метаболического синдрома и другой сопутствующей патологии.

При ХГ, на доцирротической стадии, возможно формирование ***функциональной (синусоидальной) портальной гипертензии (ПГ)***, связанной со способностью миофибробластов сокращаться и изменять просвет синусоида, а также с нарушениями микроциркуляции в синусоидальном русле. Функциональная ПГ потенциально обратима. При дальнейшем прогрессировании ФП с трансформацией в ЦП формируется необратимая органическая ПГ.

## Морфология

Для ХГ характерно наличие различных вариантов дистрофии и некроза гепатоцитов, гистиолимфоплазмоцитарной инфильтрации портальных трактов, гиперплазии звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов (купферовских макрофагов) и развитие ФП. ***Активность ХГ определяется выраженностью воспалительной инфильтрации, дистрофических и некротических изменений***. На сегодняшний день используется полуколичественный метод определения индекса гистологической активности по Knodell R. G. (табл. 3.5.2–1) и соавт. (1981), а также шкалы METAVIR, Ishak.

**Таблица 3.5.2-1**

**Определение индекса гистологической активности по R.G.Knodell (1981)**

| Морфологические характеристики ХГ | Количество баллов |
|---|---|
| Перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные | от 0 до 10 |
| Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов | от 0 до 4 |
| Воспалительный инфильтрат в портальных трактах | от 0 до 4 |
| Фиброз | от 0 до 4 |
| 1–3 балла – минимальная активность; 4–8 баллов – слабая активность; 9–12 баллов - умеренная активность; 13–18 баллов – выраженная активность | |

**Таблица 3.5.2-2**

**Морфологическая диагностика стадии ФП при ХГ**

| Стадия (фиброз) | Шкала | | |
|---|---|---|---|
| | METAVIR | Knodell | Ishak |
| Нет фиброза | F0 | 0 | 0 |
| Портальный фиброз нескольких портальных трактов | F1 | 1 | 1 |
| Портальный фиброз большинства портальных трактов | F1 | 1 | 2 |
| Несколько мостовидных фиброзных септ | F2 | 3 | 3 |
| Много мостовидных фиброзных септ | F3 | 3 | 4 |
| Неполный цирроз | F4 | 4 | 5 |
| Полностью сформированный цирроз | F4 | 4 | 6 |

***Стадия ХГ определяется локализацией и выраженностью ФП*** и также оценивается по шкалам Knodell, METAVIR, Ishak (табл. 3.5.2–2).

Различают 4 стадии ФП. В начале формируются перипортальные тяжи соединительной ткани, затем — порто-портальные, далее — порто-центральные септы. Финальной стадией ФП является диффузное разрастание соединительной ткани, перестройка дольковой и сосудистой архитектоники печени, узловая регенерация печёночных клеток с формированием ложных долек, имеющих свою сосудистую сеть — ЦП. Для определения этиологии ХГ патоморфологи используют прямые (видимые структуры этиологического агента) и косвенные (характерные для определённой этиологии тканевые и клеточные изменения) морфологические признаки.

## Классификация

В клинической практике используется международная классификация ХГ, принятая в Лос-Анджелесе (1994), в основе которой лежат этиологическая характеристика, патогенетические особенности, степень выраженности воспалительных изменений (активность) и фиброзирования в ткани печени (стадия).

***По этиологии и патогенезу выделяют:***

- хронический вирусный гепатит (B, C, D, F, G, TTV, SENV);
- АИГ (тип 1, 2, 3);
- лекарственно-индуцированный ХГ;
- криптогенный ХГ (неустановленной этиологии).

Дополнительно на сегодняшний день выделяют:

- алкогольный стеатогепатит (в рамках алкогольной болезни печени);
- неалкогольный стеатогепатит (в рамках НАЖБП);
- токсический ХГ;
- наследственный ХГ (болезни накопления);
- холестатические заболевания печени (ПБХ, ПСХ);
- смешанный ХГ.

***По степени активности.*** Гистологическая активность по шкалам Knodell, METAVIR, Ishak, а также по клинико-биохимической оценке:

- минимальная активность — уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) < 3 верхней границы нормы (ВГН);
- слабовыраженная активность —АЛТ 3–5 ВГН
- умеренная активность — АЛТ — 5–10 ВГН;
- выраженная активность — АЛТ > 10 ВГН.

***По стадии***. Выраженность ФП по V. Desmet:

- 0 — фиброз отсутствует;
- 1 — слабо выраженный перипортальный фиброз;
- 2 — умеренный фиброз с портопортальными септами;
- 3 — выраженный фиброз с портоцентральными септами;
- 4 — ЦП.

## Клиническая картина

Клиническая картина ХГ зависит от этиологии, активности и стадии заболевания. Довольно часто ХГ длительное время, до развития ЦП, протекает бессимптомно и случайно обнаруживается при обследовании (выявление гепатомегалии и (или) изменение печёночных ферментов).

На доцирротической стадии ХГ длительное время может присутствовать только ***астеновегетативный синдром*** (слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, раздражительность, подавленное настроение, головные боли). Кроме этого, может наблюдаться ***синдром билиарной диспепсии*** (тяжесть или ноющая боль в правом подреберье, непереносимость жирной пищи, горечь и сухость во рту, тошнота по утрам, отрыжка воздухом).

При ПБХ, ПСХ, реже других видах ХГ развивается синдром холестаза (желтушность кожи, склер, диффузный кожный зуд, особенно в ночное время, потемнение мочи, осветление стула). При аутоиммунных и вирусных ХГ встречается ***иммуно-воспалительный синдром*** (субфебрильная лихорадка, артралгии, артриты, синовиты, миалгии, лимфоаденопатия, тиреоидит, гломерулонефрит, васкулиты, синдром Шёгрена («сухой» синдром), похудание).

При физикальном осмотре пациента с ХГ обнаруживаются: гепатомегалия, в ряде случаев — иктеричность склер и (или) желтуха, иногда следы расчесов на коже, спленомегалия (при выраженном иммунно-воспалительном синдроме и развитии ПГ), «печёночные знаки» — телеангиэктазии, пальмарная эритема (при высокой активности ХГ).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При верификации ХГ используется лабораторная диагностика, направленная на выявление этиологического фактора, определение степени активности заболевания, синдромов холестаза, иммунного воспаления, печеночно-клеточной недостаточности (табл. 3.5.2–3).

На сегодняшний день существуют методы ***неинвазивной лабораторной диагностики стадии ФП***, основанные на измерении различных биомаркеров сыворотки крови (ФиброМакс-тест), позволяющие оценить также степень активности воспалительного процесса, стеатоза в печени, влияние алкогольного фактора (AshTest) и метаболических нарушений (NashTest) (рис. 3.5.2–1, см. QR-code). Кроме этого, применяются ***онлайн-калькуляторы стадии ФП*** (NAFLD fibrosis score), FIB-4 и другие.

***План лабораторного обследования пациента с ХГ включает:***

- клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови — аспартатаминотрансфераза (АСТ), АЛТ, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий билирубин и его фракции, общий белок, протеинограмма, липидограмма, глюкоза, насыщение трансферрина железом, ферритин, церулоплазмин, мочевина, креатинин;
- коагулограмму;
- иммунную панель печени — антинуклеарные (ANA), антигладкомышечные (SMA), антимитохондриальные антитела (AMA), антитела к микросомам печени и почек (LKM-1), растворимому печёночному антигену (SLA);
- иммунограмму;
- альфа-фетопротеин (онкомаркер ГЦК);
- маркеры гепатитов B, C, D — анти-HCV, HBsAg, антианти-HBcIgM и G, анти-HDV, по показаниям — HCV-РНК, HBV-ДНК, HDV-РНК, определение генотипа HCV;
- анализ мочи на суточную экскрецию меди;
- уровень альфа-1 антитрипсина;
- генетический анализ крови на наличие мутаций HFE-гена (при подозрении на гемохроматоз);

**Таблица 3.5.2-3**

**Биохимические синдромы при ХГ**

| Синдром | Показатели |
|---|---|
| Цитолитический | Повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ и изоэнзима ЛДГ5, увеличение концентрации ферритина, железа сыворотки, витамина $B_{12}$ |
| Холестатический | Повышение активности ЩФ, ГГТП, 5-нуклеотидазы, прямого (конъюгированного/связанного) билирубина, холестерина, желчных кислот |
| Иммуно-воспалительный (мезенхимально-воспалительный) | Повышение уровня общего белка, гамма-глобулинов, IgA, M, G, циркулирующих иммунных комплексов, фибриногена, С-реактивного белка, показателей тимоловой пробы |
| Синдром печёночно-клеточной недостаточности | Снижение уровня альбумина, фибриногена, протромбина, холестерина, липопротеидов высокой плотности, трансферрина; повышение непрямого билирубина, увеличение содержания аммиака и фенолов сыворотки крови |

- ATP7B (при болезни Коновалова — Вильсона);
- PNPLA3 (при наследственном стеатозе печени);
- аллелей Pis и Piz (при дефиците альфа-1 антитрипсина).

Инструментальная диагностика при ХГ направлена на уточнение этиологии, стадии заболевания печени, выявления признаков ПГ и исключения ГЦК. ***План инструментального обследования*** включает:

- ультразвуковое исследование брюшной полости, фиброэластографию печени (ФЭГ) сдвиговой волной или транзиентную эластометрию (Фиброскан);
- видеогастродуоденоскопию;
- по показаниям — магнитно-резонансную томографию и холангиографию, компьютерную томографию, допплерографию воротной, печёночных и селезёночной вен.

Золотым стандартом диагностики ХГ является биопсия печени, которая дает возможность определить этиологию заболевания, активность воспалительного процесса и стадию заболевания. При этом проводится вирусологическое исследование (методом ПЦР), специфическое окрашивание биоптата на железо (реакция Перлса), медь (орсеин, рубеановая кислота), амилоид (конго красный), иммуногистохимическое исследование.

## Диагноз

При формулировке диагноза ХГ рекомендуется указать: этиологию, степень активности воспалительных изменений (по данным биопсии или, при их отсутствии, по клинико-лабораторным показателям); степень стеатоза (при жировой болезни печени); стадию фиброзирования в ткани печени (по данным биопсии или фиброэластографии/Фиброскану/Фибромакс-тесту). При вирусных гепатитах дополнительно указывается фаза вирусной инфекции, генотип вируса и уровень вирусной нагрузки.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Хронический гепатит (HCV, 3а генотип), выраженная активность, фиброз F-3 ст. по ФЭГ печени (дата).*
2. *Неалкогольный стеатогепатит, стеатоз S-3 ст., умеренная активность А-2, стадия фиброза F-3 по ФиброМакс-тесту и фиброэластографии (дата).*
3. *Аутоиммунный гепатит 1 типа, выраженная активность, цирротическая стадия по Фиброскану (дата).*
4. *Хронический гепатит криптогенный, умеренная активность (по клинико-лабораторным данным), синдром холестаза, неустановленная стадия фиброза.*

## Дифференциальный диагноз

При выявлении гепато-спленомегалии необходимо проведение дифференциального диагноза между ХГ и другими заболеваниями, вызывающими появление данного синдрома: болезнями системы крови и кроветворных органов (гемолитические анемии, острые и хронические лейкозы и др.); инфекционными и паразитарными заболеваниями (инфекционный мононуклеоз, токсоплазмоз, висцеральный лейшманиоз, малярия, альвеококкоз, сифилис, бруцеллез, абдоминальный туберкулез, септический эндокардит), болезнями сосудов печени (синдром и болезнь Бадда — Киари, тромбоз воротной, селезёночной вен, нижней полой вены, веноокклюзионная болезнь).

## Течение

Течение ХГ прогрессирующее и зависит от этиологии, стадии заболевания, своевременности начала и эффективности проводимой терапии.

## Прогноз и исходы

Прогноз ХГ определяется возможностью устранения этиологического фактора, стадией фиброзных изменений в печени, а также зависит от возраста пациента, приёма алкоголя, гепатотоксичных препаратов, наличия синдрома холестаза, стеатоза, перегрузки железом гепатоцитов, сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, сердечная недостаточность). Следует отметить, что возможно регрессирование печёночного фиброза при своевременно начатом лечении. При развитии ЦП фиброзные изменения необратимы, возможна трансформация в ГЦК.

## Лечение

Лечение ХГ направлено на устранение этиологического фактора, купирование воспалительной активности, замедление процессов прогрессирования фиброгенеза, предотвращение осложнений (ПГ, печёночной недостаточности, ГЦК). ***Немедикаментозное лечение*** включает соблюдение строгой диеты (№ 5 по Певзнеру), отмену алкоголя, гепатотоксичных препаратов, ограничение физических и психоэмоциональных нагрузок, коррекцию ожирения. До установления этиологического фактора, с учётом ведущих клинико-лабораторных синдромов проводится ***гепатопротективная терапия***, которая имеет свои особенности при определённых формах ХГ. Существует большой арсенал гепатопротекторов: препараты, содержащие извлечения из расторопши («Легалон», «Карсил», «Гепабене»), глицирризиновую кислоту из солодки («Фосфоглив»), артишока («Хофитол»), эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) («Эссенциале», «Эссливер», «Фосфоглив»).

Препараты с прямым детоксицирующим действием (L-орнитин-L-аспартат), с непрямым детоксицирующим действием, которые уменьшают образование эндогенных токсинов (лактулоза), активируют образование метаболитов, оказывающих детоксицирующее действие (адеметионин, ремаксол), или ускоряют метаболизм токсикантов (метадоксин, фенобарбитал). Препараты жёлчных кислот — урсодезоксихолевая кислота (УДХК), обетихолевая кислота; антиоксиданты — тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, янтарная кислота (реамберин, ремаксол), тиотриазолин, бициклол.

***Этиотропная терапия ХГ*** имеет важное значение, особенно на доцирротической стадии. Данный вид терапии детально рассмотрен в соответствующих главах данной книги.

Отдельным показанием терапии ХГ является ***антифибротическая терапия***, которая включает применение препаратов «Фосфоглив» (комбинация глицирризиновой кислоты и ЭФЛ), УДХК, силибинин. При выраженных синдромах цитолиза, холестаза, ПКН назначается дезинтоксикационная терапия (ремаксол, реамберин, реополиглюкин, поляризующий раствор, раствор Рингера, раствор глюкозы 5 % с витамином С, энтеросорбенты). Важным направлением терапии пациентов с ХГ является ***коррекция диспепсического синдрома и состояния кишечной микробиоты*** (ферменты, селективные спазмолитики, рифаксимин, пре-/про-симбиотики).

### Профилактика

***Первичная профилактика*** включает скрининг на вирусы гепатита В и С, наследственную отягощенность по заболеваниям печени, злоупотребление алкоголем, оценку состояния печени при использовании гепатотоксичных препаратов, метаболическом синдроме, проведение обязательной вакцинации в целях профилактики гепатита В новорождённых, а также групп риска (медицинских работников, пациентов на гемодиализе и др.). Проведение экстренной профилактики при инфицировании вирусом гепатита В.

***Вторичная профилактика*** направлена на адекватную терапию ХГ, предотвращение и коррекцию факторов риска, диспансерное наблюдение, своевременное выявление признаков прогрессирования заболевания, стадии фиброзирования и их коррекция, скрининг на развитие ГЦК (контроль уровня альфа-фетопротеина 1 раз в 6–12 месяцев). При ХГС рекомендовано проведение вакцинации против вирусов гепатита А и В для предотвращения микст-инфицирования. При ХГ минимальной активности, в фазе компенсации заболевания показано санаторно-курортное лечение (Пятигорск, Ессентуки, Кисловодск, Белокуриха).

## 3.5.3. Циррозы печени

### Определение

> **Цирроз печени (ЦП) (от греч. kirrhos — оранжевый, цвет загара) — диффузный процесс, для которого характерно сочетание фиброза печени (ФП) с узловой трансформацией паренхимы печени на фоне её некротических и воспалительных изменений, что приводит к нарушению архитектоники печёночной дольки, развитию печёночно-клеточной недостаточности (ПКН), портальной гипертензии (ПГ) и метаболических расстройств в организме.**

### Распространённость

Встречаемость ЦП в целом составляет менее 1 % населения. ЦП в 3 раза чаще наблюдается у мужчин, в возрасте после 40 лет. Наиболее частыми причинами ЦП являются вирусные гепатиты (30–40 %) и алкогольная болезнь печени (40–50 %). В предстоящие 15 лет ожидается существенное увеличение частоты ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени.

### Этиология

***ЦП является исходом всех хронических заболеваний печени:*** вирусных гепатитов (B, C, D, G), жировой болезни печени (алкогольной, неалкогольной), аутоиммунного гепатита, метаболических наследственных заболеваний (наследственного гемохроматоза, болезни Вильсона — Коновалова, недостаточности α1-антитрипсина, муковисцидоза, гликогенозов, порфирии и др.), лекарственных и токсических поражений печени; ***заболеваний жёлчных путей*** (первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита, болезни Байлера, синдрома Зельвегера и др.); ***нарушений венозного оттока из печени*** (синдрома Бадда — Киари, веноокклюзионной болезни, кардиального ЦП при тяжёлой правожелудочковой недостаточности). В 10 % случаев этиология остается не известной (криптогенный ЦП).

### Патогенез

По современным представлениям, трансформация ФП в ЦП — это не просто чередование процессов повреждения и рубцевания в печени. Ведущими факторами формирования ЦП, кроме роста соединительной ткани, являются ***нарушение цитоархитектоники печёночной дольки, формирование ложных долек, ангиогенез в узлах регенерации, развитие ПГ и ПКН*** (рис. 3.5.3–1).

***Механизм фиброгенеза в печени.*** В результате повреждающего действия этиологических факторов, клетки печени выделяют большое количество цитокинов (фактор некроза опухолей (TNF-α), фактор агрегации тромбоцитов (TGF-β1), хемокины, интегрины), под влиянием которых ***клетки Ито*** (они входят в состав синусоидального компартмента) трансформируются в миофибробласты, синтезирующие коллаген в пространство Диссе. В результате этого происходит «капилляризация сину-




*Рисунок 3.5.3-1. Схема патогенеза ЦП*

соидов» — образование базальной мембраны у эндотелиоцитов, что ухудшает обмен веществ между гепатоцитами и кровью. Первоначально развивается ***функциональная ПГ,*** связанная со способностью миофибробластов сокращаться и изменять просвет синусоида, а также с нарушениями микроциркуляции в синусоидальном русле. Стимуляция печёночного неоангиогенеза в формирующихся септах и ложных дольках при дальнейшем прогрессировании ФП приводят к формированию ***органической ПГ.*** Повышению давления в v. porta способствует также формирование гиперкинетического типа центральной гемодинамики, развивающееся вследствие проникновения из повреждённых гепатоцитов в кровь большого количества вазодилататоров (оксид азота, глюкагон, простациклин и др.). Возникающее ***снижение общего периферического сопротивления сосудов*** приводит к активации симпатоадреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), увеличению уровня антидиуретического гормона, с нарастанием минутного объёма кровотока, ударного объёма, объёма циркулирующей крови. Эти изменения способствуют первоначально поддержанию, а затем повышению портального давления при раскрытии портокавальных анастомозов. ***Клинически значимой ПГ*** становится при увеличении портального градиента давления > 10 мм рт. ст. Вследствие ПГ происходит формирование спленомегалии и синдрома гиперспленизма, варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода, кардиального отдела желудка, передней брюшной стенки, аноректальной области, появляется асцит. В ***патогенезе асцита при ЦП*** играют роль несколько механизмов: повышение синусоидального гидростатического давления и усиленное лимфообразование при ПГ, гипоальбуминемия (вследствие нарушения белковосинтетической функции печени) и снижение онкотического давления, стимуляция РААС и секреции антидиуретического гормона (вследствие снижения эффективного объёма циркулирующей плазмы крови), развитие сердечной недостаточности на фоне гиперкинетического состояния гемодинамики (вследствие хронической перегрузки сердца при данном типе гемодинамики, а также формирования метаболической кардиомиопатии). При ***поздней стадии ЦП*** развивается выраженный синдром печёночно-клеточной недостаточности, в основе которого лежит повреждение печёночных клеток, приводящее к расстройству детоксицирующей и синтетической функции печени, в том числе к снижению синтеза компонентов свертывающей системы крови, холестерина, глюкозы и глюкуроновой кислоты; нарушению инактивации стероидных гормонов, серотонина и гистамина; образованию и выделению билирубина и жёлчных кислот. Вследствие этого развиваются геморрагический, холестатический, отёчно-асцитический синдромы, гиперэстрогенемия, трофологическая недостаточность, метаболический ацидоз. Декомпенсированный ЦП сопровождается появлением осложнений ПГ — кровотечений из ВРВ пищевода, рефрактерного асцита, гепаторенального синдрома (ГРС), гепатопульмонального синдрома, спонтанного бактериального перитонита (СБП). В результате резкого нарушения дезинтоксикационной функции печени и возникновения портосистемных шунтов, приводящих к проникновению в головной мозг токсических продуктов из кишечника (минуя печень), возникает токсическое поражение головного мозга продуктами обмена азотистых веществ (аммиак, фенолы, меркаптан и др.) — ***печёночная энцефалопатия (ПЭ) и кома.***

## Морфология

Основными морфологическими критериями ЦП являются:

- дистрофические изменения гепатоцитов вплоть до их некроза;
- диффузное разрастание соединительной ткани;
- перестройка дольковой и сосудистой архитектоники печени;
- узловая регенерация печёночных клеток с формированием ложных долек, имеющих свою сосудистую сеть.

В настоящее время термины «микронодулярный», «макронодулярный» ЦП лишены клинического значения.

## Классификация

ЦП классифицируются в зависимости от этиологии, стадии ПКН по Чайлду — Пью (Child — Pugh):

- компенсированная (класс А);
- субкомпенсированная (класс В);
- декомпенсированная (класс С) (табл. 3.5.3–1);
- наличия осложнений.

Кроме того, при характеристике тяжести декомпенсированного ЦП используется индексы MELD (Model for End-stage Liver Disease) и MELD Na, рассчитываемые при помощи on-line калькулятора с учетом уровня билирубина, креатинина, МНО. Они используется для оценки прогноза смертности в течение 3 месяцев и определения показаний и сроков для трансплантации печени. При показателе MELD > 15–20 пациента включают в список ожидания трансплантации печени, так как риск летального исхода в течение ближайших 3 месяцев составляет от 20 до 60 %. При MELD > 35 баллов — риск летального исхода составляет 80 %.

***Осложнения ЦП***: кровотечения из ВРВ пищевода, рефрактерный отёчно-асцитический синдром, СБП, ПЭ и печёночная кома, ГРС, гепатопульмональный синдром, синдром гиперспленизма, тромбоз портальной и селезёночной вен, инфекционные осложнения (пневмония, сепсис, мочевая инфекция, инфекции мягких тканей), камнеобразование в жёлчных путях, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК).

## Клиническая картина

ЦП характеризуется множеством специфических симптомов в зависимости от этиологии, стадии и активности патологического процесса в печени. Клиническая картина заболевания складывается из синдромов хронического гепатита (астеновегетативного, диспептического, холестатического), а также ПГ, ПКН и связанных с ними геморрагическим синдромом (кровотечения из ВРВ пищевода, носовые кровотечения, экхимозы, вследствие синдрома гиперспленизма (тромбоцитопении), дефицита факторов свертывания крови), ПЭ, синдромом эндокринопатии (гиперэстрогенемия, вторичный гиперальдостеронизм, гиперпаратиреоз) и другими осложнениями.

***Начальная стадия ЦП, компенсированный ЦП, (класс А по Чайлду — Пью)*** характеризуется наличием астеновегетативного, холестатического, диспепсического синдромов (метеоризм, чувство тяжести или боль в верхней половине живота и правом подреберье, неустойчивый стул), умеренной гепатомегалии (печень с плотным заострённым краем) и сплено-

**Таблица 3.5.3-1**

**Градация тяжести ПКН по Чайлд-Пью**

| Признаки | Градации (класс) | | |
|---|---|---|---|
| | A | B | C |
| Билирубин, мкмоль/л | Менее 35 | 35–50 | Более 50 |
| Альбумин, г/л | Более 35 | 35–30 | Менее 30 |
| Протромбиновый индекс, % | Более 60 | 60–40 | Менее 40 |
| Состояние питания | Хорошее | Удовлетворительное | Неудовлетворительное |
| Асцит | Нет | Легко контролируется | Резистентный |
| Энцефалопатия | Нет | I-II стадия | III-IV стадия |

*Каждый из приведенных показателей в градации А оценивается в 1 балл, в градации В – в 2 балла, в градации С – в 3 балла.* ***Сумма 5-6 баллов*** *– градация А (компенсированная стадия),* ***7-9 баллов*** *– градация В (субкомпенсированная стадия),* ***10-15 баллов*** *– градация С (декомпенсированная стадия).*

мегалии. Имеются признаки начальной ПГ, которая может быть обратимой. У 20 % больных на этой стадии заболевание протекает латентно и обнаруживается случайно.

***Субкомпенсированный ЦП (класс B по Чайлду — Пью) х***арактеризуется стойкими проявлениями ПГ: упорный диспепсический синдром, асцит (который купируется медикаментозно), ВРВ пищевода, синдром гиперспленизма (носовые, маточные, десневые кровотечения, экхимозы), начальные признаки ПКН и ПЭ (сонливость днём, бессонница ночью, изменения почерка).

***Декомпенсированный ЦП (класс C по Чайлд — Пью)*** характеризуется вовлечением в процесс других систем органов, трофологической недостаточностью, прогрессированием ПЭ (табл. 3.5.3–2), развитием осложнений.

При физикальном осмотре пациента с ЦП могут обнаруживаться: гепатомегалия или уменьшение печени, спленомегалия, печеночные знаки (телеангиэктазии, пальмарная эритема), асцит и отёки нижних конечностей, желтуха, иктеричность склер, атрофия яичек, выпадение волос в подмышечных впадинах и на лобке, шум Крювелье — Баумгартена (сосудистый шум в области пупка, обусловленный функционированием венозных коллатералей), атрофия скелетной мускулатуры, изменения концевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек, контрактура Дюпюитрена (более типична для алкогольного генеза ЦП), печёночный запах, хлопающий тремор (астериксис), кровоподтёки и другие проявления геморрагического синдрома.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

При выявлении ЦП выполняются специальные ***лабораторные диагностические тесты*** для верификации этиологии заболевания, оценивается степень выраженности биохимических синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления, печёночно-клеточной недостаточности и синдрома гиперспленизма.

***Неинвазивные методы*** инструментального обследования применяются для выявления признаков поражения печени, выраженности фиброзирования и портальной гипертензии: УЗИ брюшной полости, УЗИ-эластография печени, фиброэластография печени сдвиговой волной или транзиентная эластометрия (Фиброскан), радиоизотопное сканирование печени, магнитно-резонансная томография и холангиография, компьютерная томография, рентгенологическое исследование пищевода и желудка с барием, эзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия, допплерография сосудов печени и селезёнки. Биопсия печени относится к ***инвазивным методам*** исследования**.** Дополнительные методы диагностики — выявление печёночной энцефалопатии с проведением психометрического тестирования, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга; диагностический лапароцентез (выполняется при впервые выявленном асците, подозрении на инфицирование асцитической жидкости или наличие онкопроцесса).

### Диагноз

При формулировке диагноза ЦП рекомендуется указать: этиологию, степень активности воспалительных изменений печени (по гистологическим или клинико-лабораторным параметрам), стадию ЦП по выраженности печёночно-клеточной недостаточности (ПКН) по Чайлду — Пью (Child — Pugh), степень тяжести ПГ и выраженность её проявлений (ВРВ пищевода с указанием степени, асцит с указанием степени, спленомегалия, синдром гиперспленизма), осложнения, прогностический индекс MELD.

**Таблица 3.5.3-2**

**Стадии ПЭ**

| Стадии ПЭ | Состояние сознания | Интеллект | Поведение | Нейро-мышечные нарушения |
|---|---|---|---|---|
| 0<br>Латентная ПЭ | Не изменено | Не изменён | Не изменено | Клинически не обнаруживаются |
| I<br>Лёгкая | Нарушение ритма сна | Снижение концентрации внимания | Акцентуация личности на себе, неврастения | Изменение почерка, тремор |
| II<br>Средняя | Летаргия | Отсуствием чувства времени, нарушение счета | Отсутствие торможения, страх, апатия | Астерексис, смазанная речь |
| III<br>Тяжёлая | Дезориентация | Неспособность к счёту, глубокая амнезия | Неадекватное поведение | Повышение рефлексов, спастичность |
| IV<br>Печёночная кома | Отсуствие сознания и реакции на боль | Отсутствует | Отсутствует | Арефлексия, потеря тонуса |

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Хронический гепатит (HCV), умеренная активность, цирротическая стадия, декомпенсированная, класс С по Чалду — Пью. Портальная гипертензия: напряженный асцит, спленомегалия, синдром гиперспленизма, ВРВ пищевода III степени. MELD — 18. Осложнение: печёночная энцефалопатия 2 ст. Кровотечение из ВРВ пищевода, лигирование (дата).*
2. *Цирроз печени алкогольной этиологии, выраженная активность, субкомпенсированный, класс В по Чайлду — Пью. Портальная гипертензия: ВРВ пищевода II степени, портальная гастропатия, начальный асцит, спленомегалия, синдром гиперспленизма. MELD — 10. Осложнение: латентная печёночная энцефалопатия.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при ЦП проводится в отношении этиологического фактора его развития, а также причин возникновения ПГ, асцита и энцефалопатии. Причинами ***надпечёночной ПГ*** могут быть заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная недостаточность), тромбоз печёночных вен (болезнь и синдром Бадда — Киари), обструкция нижней полой вены (тромбоз, мембрана в просвете нижней полой вены); ***печёночной ПГ*** — ЦП любой этиологии, острый алкогольный гепатит, острая жировая печень беременных, системный мастоцитоз, злокачественные новообразования печени, гранулематозы (саркоидоз, шистосомоз, туберкулез), миелопролиферативные заболевания, нодулярная регенераторная гиперплазия, поликистоз печени, воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин), идиопатическая (нецирротическая) ПГ; ***подпечёночной ПГ*** — тромбоз воротной и селезёночной вен, кавернозная трансформация воротной вены, висцеральная артериовенозная фистула, идиопатическая тропическая спленомегалия. ***Наличие асцита*** может быть связано с поражением сосудов печени (воротной вены, печёночных вен, артериовенозные шунты), застойной сердечной недостаточностью, констриктивным перикардитом, нефротическим синдромом, острым панкреатитом, энтеропатией с большой потерей белка, канцероматозом брюшины, перитонитом (бактериальная, туберкулезная, паразитарная, грибковая инфекция), гипотиреозом, полисерозитом при аутоиммунных заболеваниях.

## Течение

ЦП имеет прогрессирующее течение и входит в число 6 основных причин смерти среди лиц наиболее трудоспособного возраста (35–60 лет).

## Прогноз. Исходы

Прогноз при ЦП зависит от его этиологии, выраженности ПГ и развития осложнений, а также эффективности проводимой терапии. Основной прогностической системой при ЦП является классификация по Чайлду — Пью. При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 лет, при сумме 12 и более — 2 месяца. В целом, при градации А — 10-летняя выживаемость составляет 47 %, при градации С — 16 %. Шкала MELD обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение 3 месяцев у пациентов с декомпенсированным ЦП. Так, при MELD более 35 баллов летальный исход прогнозируется в 80 % случаев, от 20 до 34 баллов — в 10–60 %, при MELD менее 8 баллов — в 3 % случаев.

## Лечение

***Основной целью лечения*** ЦП является замедление процессов прогрессирования фиброгенеза, лечение ПГ и ПКН. Пациентам показана диета № 5, с содержанием белка 1,2–1,5 г/кг массы тела, при развитии ПГ и асцита — малосолевая диета (5 г соли/день). Для коррекции гипопротеинемии назначается энтеральное питание (смеси аминокислот с разветвлённой боковой цепью — «Нутриком-Гепа», «Гепатонутрил»), альбумин 20 %, аминостерил, гепастерил. Отменяется алкоголь, гепатотоксичные препараты и средства, в том числе медленно метаболизирующиеся в печени (седативные, транквилизаторы, сильнодействующие слабительные, анальгетики). Ограничиваются физические и психоэмоциональные нагрузки. Этиотропная терапия ЦП актуальна, в особенности при компенсированной стадии заболевания. Также проводится антифибротическая терапия, так как процесс фиброзирования при ЦП не прекращается.

***Основные направления лечения*** ЦП:

- уменьшение активности воспалительного процесса в печени (антиоксиданты — препараты янтарной кислоты, адеметионин);
- «торможение активации» клеток Ито (фосфоглив — комбинация глицирризиновой кислоты и ЭФЛ, УДХК, силимирин);
- воздействие на синдром холестаза (адеметионин, УДХК);
- коррекция ПГ (b-блокаторы (пропранолол, карведилол), нитропрепараты (изосорбида мононитрат), блокаторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона (верошпирон, эплеренон);
- дезинтоксикационная терапия (ремаксол, реамберин, реополиглюкин, поляризующий раствор, раствор Рингера, раствор глюкозы 5 % с витамином С; энтеросорбенты);
- метаболическая и коферментная терапия (витамины группы В, фолиевая кислота, адеметионин, янтарная кислота; коррекция гипопротеинемии);

- коррекция процессов пищеварения и дисбактериоза (ферменты, селективные спазмолитики, антациды, секретолитики, рифаксимин, пробиотики).

***При развитии ПЭ*** необходимо устранение триггерных и отягощающих факторов — кровотечения, инфекции, гиповолемии, кислотно-щелочного и электролитного дисбаланса, кишечного дисбактериоза, запора. Используются препараты, способствующие подавлению аммониепродуцирующей флоры и уменьшению образования аммиака в кишечнике — лактулоза, антибиотики (рифаксимин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, неомицин, метронидазол); усилению обезвреживания аммиака в печени — L-орнитин-L-аспартат, ремаксол; увеличению связывания аммиака в крови — глютаминовая кислота; уменьшению тормозных процессов в головном мозге — флумазенил, адеметионин, пирацетам. ***При отёчно-асцитическом синдроме*** применяются: спиронолактон (от 50 до 400 мг/сут), диуретики (фуросемид от 40 до 160 мг/сут, торасемид, тиазидовые), под контролем массы тела, суточного диуреза, состояния электролитного баланса, почечных функций, психоневрологического статуса. По показаниям назначаются препараты калия и магния, плазма, альбумин. При рефрактерном асците — лапароцентез с удалением не более 5 л жидкости и назначением альбумина — 8 г на каждый удаленный литр. ***При кровотечении из ВРВ пищевода*** используется гемостатическая терапия (аминокапроновая кислота, викасол, дицинон, свежезамороженная плазма), трансфузия эритромассы, терлипрессин или октреотид, соматостатин, ингибиторы протонной помпы, баллонная тампонада пищевода (зонд Блэкмора), эндоскопическое лечение (лигирование, клипирование, склеротерапия). Пациентам с выраженной ПГ и наличием высокого риска её осложнений (кровотечений из ВРВ пищевода или кардиального отдела желудка и их рецидивов, ГРС, СБП и другие) показано хирургическое лечение — трансюгулярное интрапечёночное портосистемное шунтирование (TIPS), перитонеовенозное шунтирование, парциальная эмболизация селезеночной артерии или спленэктомия. Радикальный метод лечения ЦП и его осложнений — ортотопическая трансплантация печени.

### Профилактика

Первичная профилактика включает своевременную диагностику и лечение заболеваний, которые могут приводить к развитию ЦП. Вторичная профилактика направлена на адекватную терапию ЦП и его осложнений, профилактику рецидивов кровотечений из ВРВ пищевода. У всех больных с ЦП каждые 6 месяцев должно проводиться обследование на ГЦК — УЗИ печени и определение уровня α-фетопротеина в крови.

## 3.5.4. Неалкогольная жировая болезнь печени

### Определение

> **Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени, характеризующееся накоплением триглицеридов (ТГ) более чем в 5 % гепатоцитов при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя и других вторичных причин стеатоза печени.**

### Распространённость

НАЖБП в настоящее время является самым частым хроническим заболеванием печени в развитом мире и достигает в среднем 25 % в популяции. Наиболее высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке (31 %) и на Среднем Востоке (32 %), далее следуют Азия (27 %), США (24 %) и Европа (23 %), самый низкий показатель в Африке (14 %). В России распространённость НАЖБП составляет 37,3 % (около 54 миллионов человек). Наиболее часто НАЖБП наблюдается у лиц в возрасте от 40 до 70 лет.

### Этиология

НАЖБП тесно связана с метаболическим синдромом (МС) и расценивается рядом специалистов как его пятый (печёночный) компонент. В связи с этим в качестве этиологических факторов НАЖБП принято рассматривать избыточный вес (особенно ожирение), нарушение углеводного (инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД) 2-го типа) и липидного обменов.

В настоящее время открыт ряд генетических вариаций (наиболее изучены варианты генов PNPLA3 и TM6SF2), которые способны влиять не только на выраженность стеатоза печени, но и на прогноз НАЖБП и прочих компонентов МС.

### Патогенез

В своем развитии НАЖБП может проходить этапы от простого стеатоза печени до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с последующим прогрессированием печеночного фиброза и возможным исходом в цирроз печени (ЦП) с риском формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), в том числе на доцирротической стадии. Патогенез НАЖБП ранее представлялся как теория двух «ударов». Первым ударом является развитие ИР, приводящей к компенсаторной гиперинсулинемии, активации липолиза с освобождением пула свободных жирных кислот (СЖК) и поступлением последних в печень, где они откладываются в виде ТГ. Развитие второго «удара» сопряжено с повышением выработки активных форм кислорода, образованием продуктов перекисного окисления липидов и высвобождением пула провоспалительных цитокинов, что в совокупности приводит к апоптозу, некрозу гепатоцитов и хроническому воспалению. Таким образом,

стеатоз трансформируется в стеатогепатит с последующим развитием фиброза печеночной паренхимы. В настоящее время существует ***гипотеза мультифакторного патогенеза***, включающего различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность (ИР), липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иммунитета, влияние микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов. ***Факторами риска прогрессирования НАЖБП*** являются: мужской пол и возраст старше 45 лет, этническая принадлежность (выше риск у латиноамериканцев, ниже — у представителей негроидной расы), компоненты метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, ИР, гипертриглицеридемия, гипергликемия, артериальная гипертензия), избыточное употребление сахарозы, фруктозы, насыщенных жиров, низкая физическая активность, кишечный дисбиоз, полиморфные варианты генов. Важно подчеркнуть, что НАЖБП на сегодняшний день рассматривается как мультисистемное заболевание, которое повышает риски сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, СД 2-го типа. Возможными механизмами служат оксидативный стресс, субклиническое воспаление, ИР, эндотелиальная дисфункция, возникающая на фоне фиброзирования синусоидального русла печени, нарушение секреции адипоцитокинов.

## Морфология

По гистологическим признакам выделяют стеатоз, НАСГ и ЦП в исходе НАЖБП. Основные морфологические критерии НАЖБП: макровезикулярный стеатоз, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии дольки; баллонная дистрофия гепатоцитов; преобладание лобулярного воспаления, представленного полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарами; перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса — месте наихудшего кровоснабжения. Для оценки морфологических изменений в печени при НАЖБП предложена шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS), которая отражает в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза.

## Классификация

Выделяют три основные клинико-морфологические формы НАЖБП:

1. ***стеатоз печени*** от 1-й до 3-й степени (простой стеатоз; стеатоз с лобулярным или портальным воспалением без баллонной дистрофии; стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления);
2. ***НАСГ*** (необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления одновременно) с фиброзом печени от 0 до 3-й стадии;
3. ***цирроз печени*** (фиброз 4-й стадии с нарушением цитоархитектоники печёночной дольки).

Выраженность стеатоза, воспаления и фиброза определяется при гистологическом исследовании биоптата печени по шкалам NAFLD activity score, METAVIR, Knodell. Однако в реальной клинической практике биопсия печени при НАЖБП выполняется крайне редко, поэтому для уточнения степени изменений используются другие доступные лабораторно-инструментальные методы диагностики.

## Клиническая картина

У 55–60 % пациентов с НАЖБП отсутствуют клинические симптомы («печень болеет молча»). У 30–45 % с НАСГ отмечаются повышенная утомляемость, слабость, у 30 % пациентов — дискомфорт или боль в правом подреберье. При НАЖБП на стадии ЦП могут появляться асцит, желтуха, печёночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит, печёночный гидроторакс и другие осложнения.

При физикальном обследовании у пациентов с НАЖБП можно обнаружить гепатомегалию, абдоминальный тип ожирения. В ряде случаев у пациентов с выраженной ИР выявляется чёрный акантоз. У лиц с тяжёлым фиброзом или ЦП могут присутствовать телеангиэктазии, пальмарная эритема, асцит, гепатоспленомегалия и печёночная энцефалопатия.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При НАЖБП на стадии стеатоза чаще всего наблюдаются нормальные значения печёночных ферментов, что не исключает данный диагноз. Довольно часто отмечается повышение гаммаглютамилтранспептидазы (ГГТП) до 3–4 верхних границ нормы (ВГН). При развитии НАСГ в крови наблюдается цитолитический синдром в виде повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), как правило, не выше 4–5 ВГН. Соотношение АСТ/АЛТ составляет не более 1,5, но возрастает при выраженном фиброзе. На стадии ЦП наблюдается снижение белково-синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия), повышение билирубина за счёт прямой фракции.

Для неинвазивной диагностики стеатоза печени применяются онлайн-калькуляторы: FLI (Fatty Liver Index), рассчитывается на основании определения окружности талии, индекса массы тела (ИМТ), уровня ТГ, ГГТП; HSI (Hepatic Steatosis Index), который учитывает соотношение АЛТ/АСТ, ИМТ, пол, наличие СД 2-го типа. Кроме этого, для уточнения степени стеатоза, воспалительной активности, стадии фиброза и роли метаболических нарушений применяется FibroTest® (включает альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, возраст и пол пациента, уровень билирубина и аполипопротеина А1). С целью исключения тяжёлого фиброза, как наиболее важного прогностического показателя и маркера развития печёночных и внепечёночных осложнений у пациентов с НАЖБП, в клинической практике применяются онлайн-калькуляторы — NFS (NAFLD fibrosis score, основан на комбинации 6 параметров: ИМТ, отношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, наличие гипергликемии и альбумин); шкала FIB-4 (Index for Liver Fibrosis, включает 4 параметра: возраст, АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов).

При НАЖБП характерно ***выявление лабораторных маркеров МС***: дислипидемии, гипергликемии, ИР — повышен индекс HOMA-IR (глюкоза в ммоль/л × инсулин в мкМЕ/мл / 22,5 = более 2,5), гиперлептинемии, гиперурикемии. В 25–30 % случаев могут присутствовать признаки дисметаболического синдрома перегрузки железом — гиперферретинемия, при нормальном или повышенном насыщении трансферрина железом.

В качестве ***инструментальной диагностики*** НАЖБП в первую очередь рассматривается УЗИ печени. Наличие характерных признаков стеатоза по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) печени — дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность и увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечёткость и обеднение сосудистого рисунка, при отсутствии данных за другую этиологию, является достаточным основанием для постановки диагноза НАЖБП. Более точными, но менее доступными методами диагностики служат высокопольная МРТ или МР-спектроскопия. Компьютерная томография обладает невысокой специфичностью в отношении НАЖБП и показана только при подозрении на новообразование печени. ***Для оценки жёсткости печени и определения стадии фиброза*** применяется фиброэластография сдвиговой волной (ФЭГ) или транзиентная эластография (Фиброскан) печени. Эталонным стандартом диагностики НАСГ является ***биопсия печени.***

## Диагностические критерии

Для установления диагноза НАЖБП, согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП 2022 года, необходимо наличие трёх критериев:

1. наличие избыточного количества жировых отложений в печени (определённое гистологическим исследованием или визуализирующими методами);
2. отрицание в анамнезе хронического употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах;
3. исключение других причин жировой инфильтрации печени (гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственное поражение печени).

## Диагноз

При формулировке диагноза НАЖБП следует указать клинико-мофрологическую форму, выраженность стеатоза (S1–3 степени), биохимической активности (отсутствует/низкая/умеренная/высокая) и стадию фиброза (F0–4 стадия). При выявлении ЦП необходимо указать степень печёночно-клеточной недостаточности по Чайлду — Пью (A, B, C), наличие и признаки портальной гипертензии, осложнения.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Неалкогольный стеатоз печени S1 ст., неустановленной стадии фиброза.*
2. *НАСГ, умеренной биохимической активности, стеатоз S3, фиброз F2 (по ФЭГ печени (data).*
3. *Цирроз печени в исходе НАЖБП, низкая биохимическая активность, стеатоз S2, F4 (по ФЭГ (data). Класс B по Чайлду — Пью. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2 ст., спленомегалия, асцит 1 ст.*

## Дифференциальный диагноз

Помимо НАЖБП, развитие стеатоза печени может быть связано с употреблением алкоголя в гепатотоксичных дозах, питанием (быстрая потеря веса, парентеральное питание), лекарственными препаратами (метотрексат, тамоксифен, амиодарон, кортикостероиды, химиотерапия), метаболизмом (липодистрофии, болезнь Вильсона — Коновалова), другими причинами (например, гепатит С (3-й генотип), шунтирующие операции, избыточный бактериальный рост, целиакия). Учитывая возможное сочетание НАЖБП с другими заболеваниями печени требуется проведение скрининга вирусных, аутоиммунных, лекарственных гепатитов и болезней накопления.

## Течение

В целом НАЖБП является медленно прогрессирующим заболеванием. Активный фиброгенез наблюдается лишь в 20 % случаев: при простом стеатозе печени фиброз увеличивается на 1 стадию за 14 лет, при НАСГ — за 7 лет. Скорость прогрессирования фибротических изменений удваивается при наличии у пациента факторов риска, указанных выше.

## Прогноз. Исходы

На прогноз пациента влияет выраженность фиброза, поэтому именно он определяет стадию НАЖБП, в то время как стеатоз и воспаление — обратимые процессы, отражающие активность заболевания. Лица со стеатозом печени в долгосрочной перспективе, как правило, сталкиваются с сердечно-сосудистыми осложнениями, а пациенты с НАСГ подвержены риску развития печёночной недостаточности и ГЦК. Важно, что при НАЖБП фиброз печени может развиваться на фоне стеатоза (без стеатогепатита), а рак печени может сформироваться ещё до стадии ЦП.

## Лечение

Основные ***цели терапии НАЖБП***: выведение жира из гепатоцита и профилактика прогрессирования фиброзного поражения печени, а также снижение кардиометаболических рисков, связанных с избытком жира в печени. В основе лечения НАЖБП лежит уменьшение массы тела и коррекция ассоциированных метаболических нарушений (лечение дислипидемии при помощи диеты, статинов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, эзетимиба; нормализация

углеводного обмена с использованием диеты, аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида), метформина). Рекомендуется медленное (на 2 кг/месяц) снижение веса на 7–10 % от исходного, с применением урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для профилактики жёлчнокаменной болезни. Следует придерживаться средиземноморской диеты и увеличивать физическую активность (оптимально более 150 минут в неделю физических нагрузок средней интенсивности за 3–5 занятий в виде как аэробных, так и силовых тренировок). При наличии ожирения возможно рассмотрение бариатрической хирургии. В рамках медикаментозной терапии НАЖБП официально разрешены всего два препарата — пиоглитазон (45 мг/сут) и витамин Е (800 МЕ/сут). Тем не менее, для назначения каждого из них необходим диагноз НАСГ, верифицированный гистологическим исследованием, а витамин Е противопоказан при ЦП и СД 2-го типа. В качестве базисного препарата при лечении НАЖБП в настоящее время рассматривается УДХК, которая оказывает плейотропные эффекты: цитопротективное, антиоксидантное, антифибротическое действие; модулирует процесс апоптоза; обладает гиполипидемическим и антиканцерогенным эффектом. При наличии фиброзных изменений в печени используется «Фосфоглив» или «Фосфоглив УРСО», содержащие глицирризиновую кислоту — мощный антифибротический препарат. Существующие гепатопротекторы (адеметионин, эссенциальные фосфолипиды, силимарины, альфа-липоевая кислота и др.) имеют меньшую доказательную базу при НАЖБП, но могут рассматриваться в рамках патогенетической терапии при наличии биохимической активности заболевания.

### Профилактика

Меры по профилактике НАЖБП включают поддержание оптимальной массы тела, регулярные физические упражнения и лечение любых сопутствующих метаболических нарушений, таких как ИР, СД 2-го типа, дислипидемия. Отказ от насыщенных жиров, высокого потребления фруктозы и алкоголя может также снизить риск развития НАЖБП. Пациенты с НАЖБП должны находиться под наблюдением смежных специалистов (гастроэнтерологи, эндокринологи, кардиологи, диетологи). Врачебные усилия должны быть направлены как на профилактику самой НАЖБП и её последствий (прогрессирование фиброза, развитие ГЦК и других опухолей), так и на профилактику ассоциированных с НАЖБП кардиоваскулярных заболеваний.

## 3.5.5. Алкогольная болезнь печени

### Определение

**Алкогольная болезнь печени (АБП) — группа нозологических форм заболеваний печени (алкогольный стеатоз, стеатогепатит, цирроз печени), обусловленных повреждающим действием этанола.**

### Распространённость

АБП занимает вторую позицию в структуре хронических заболеваний печени среди лиц европеоидной расы, уступая лишь неалкогольной жировой болезни печени, и является одной из доминирующих причин смерти людей трудоспособного возраста. Наиболее часто АБП регистрируется в странах Восточной, Южной Европы, США, Азии, самые низкие показатели — в мусульманских странах. Стеатоз печени развивается у 90 % лиц, хронически употребляющих алкоголь. У 1/3 больных с алкогольным стеатозом возникает стеатогепатит. У 8–20 % пациентов заболевание прогрессирует до цирротической стадии. У 3–10 % с АБП развивается гепатоцеллюлярная карцинома.

### Этиология

Употребление алкоголя в дозе более 3 алкогольных единиц (АЕ) для мужчин и более 2 АЕ для женщин в сутки на протяжении более 5 лет является предиктором АБП. 1 АЕ соответствует: 10 г чистого спирта или 250 мл пива (3–5 %), 100 мл сухого вина (9–12 %), 70 мл крепкого вина (18 %), 30 мл крепких напитков (40 %). ***Факторы риска прогрессирования АБП:*** продолжающийся приём алкоголя, тип алкоголя (крепкий алкоголь, пиво), характер употребления алкоголя (вне приёма пищи, «кутёжное пьянство» 1–2 раза в неделю), курение, ожирение или трофологическая недостаточность, женский пол, наличие сопутствующих заболеваний печени (вирусные гепатиты В, С, ВИЧ, гемохроматоз и др.), приём лекарственных препаратов (антибиотики, НПВС, амиодарон, стероиды, эстрогены, антидепрессанты и др.), генетические особенности (национальная принадлежность — азиаты, африканцы, полиморфные варианты генов алкогольдегидрогеназы (АДГ), альдегиддегидрогеназы (АлДГ), PNPLA3, цитохрома Р450).

### Патогенез

Основное гепатотоксическое действие оказывает продукт метаболизма этанола — ***ацетальдегид***, который образуется под действием АДГ. Патогенетические механизмы при АБП заключаются в развитии оксидативного стресса, цитокин-индуцированного воспаления, митохондриальной дисфункции (нарушение транспорта антиоксиданта — глютатиона из цитозоля в митохондрии), внутрипечёночного холестаза, недостаточности протеасом, прогрессирующего фиброза печени. Ацетальдегид вызывает нарушение работы системы микротрубочек в цитозоле гепатоцита (гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз), угнетение белково-синтетической функции печени, активацию клеток Ито, определяющих в последующем фиброгенез. Дальнейшее превращение ацетальдегида в ацетат под действием АлДГ приводит к снижению

бета-окисления жирных кислот в митохондриях, их отложению в печени, повышению синтеза триглицеридов с развитием стеатоза печени. При хроническом злоупотреблении алкоголя и превышении возможностей АДГ увеличивается активность микросомальной этанол-окисляющей системы, которая представлена изоферментом цитохрома Р-450 (CYP2E1). В результате образуются свододные радикалы кислорода и инициируется перекисное окисление липидов, приводящее к повреждению гепатоцитов. Ацетальдегид образует комплексы с белками клеточных мембран гепатоцитов и цитохромами. Эти комплексы, выступая в качестве антигенов, индуцируют аутоиммунные реакции.

## Морфология

Наиболее характерными признаками АБП являются: стеатоз, преимущественно макровезикулярный и перицентральный, баллонная дистрофия гепатоцитов. При алкогольном гепатите обнаруживаются воспалительная полиморфно-клеточная нейтрофильная инфильтрация преимущественно лобулярной локализации, с локальными некрозами; тельца Мэллори в цитоплазме гепатоцитов (конденсированные промежуточные филаменты цитосклелета); гигантские митохондрии; лимфоцитарный флебит; внутрипечёночный холестаз; перивенулярный (перипортальный) фиброз различной степени с последующим нарушением долькового строения печёночной ткани и формированием цирроза печени. При окраске по Перлсу регистрируется усиленное отложение железа.

## Классификация

Различают три клинические формы АБП:

- алкогольный стеатоз,
- алкогольный стеатогепатит (нетяжёлый и тяжёлый),
- цирроз печени (класс А, В, С по Чайлду — Пью).

В рамках алкогольного гепатита рассматривают: острый алкогольный гепатит (атака гепатита при алкогольном эксцессе), хронический гепатит без или с фиброзом печени.

## Клиническая картина

Клиническая картина АБП вариабельна и зависит от стадии заболевания. ***При алкогольном стеатозе*** клинические проявления чаще всего отсутствуют или могут выявляться астенический, диспепсический синдромы (тошнота, снижение аппетита, дискомфорт в правом подреберье), обнаруживается гепатомегалия. Разновидностью алкогольного стеатоза является ***синдром Циве***, который характеризуется выраженным нарушением липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперфосфолипидемия), гемолитической желтухой с повышением билирубина, вследствие снижения резистентности эритроцитов на фоне дефицита витамина Е. ***Острый алкогольный гепатит*** может развиваться на любой стадии АБП и характеризуется разнообразной клинической картиной: слабость, лихорадка, желтуха, синдром холестаза, боли в правом подреберье, геморрагический синдром, печёночная энцефалопатия, портальная гипертензия. Различают ***латентную, желтушную, холестатическую и фульминантную формы***. Развитие острой печёночной недостаточности на фоне хронической (синдром ACLF — Acute on Chronic Liver Failure) сопровождается быстрым нарастанием печёночной энцефалопатии, геморрагическим синдромом, появлением синдрома системного воспалительного ответа (SIRS — Systemic Inflammatory Response Syndrome), вплоть до сепсиса, гепаторенального синдрома. При ACLF отмечается высокий риск смерти пациента в короткие сроки (от 28 дней до 3 месяцев). ***Хронический алкогольный стеатогепатит*** характеризуется развитием гепатомегалии, астенического, диспепсического синдромов, а также наличием биохимических печёночных синдромов (цитолитического, иммуно-воспалительного, в ряде случаев — холестатического). ***Алкогольный цирроз*** печени на начальной стадии протекает преимущественно бессимптомно (присутствуют только слабость и дискомфорт в правом подреберье) и часто устанавливается на декомпенсированной стадии, при которой развиваются отёчно-асцитический, геморрагический синдромы, печёночная недостаточность и варикозное расширение вен пищевода. У пациентов наблюдаются гепатоспленомегалия, проявления портальной гипертензии, «печёночные знаки», полиорганные поражения, характерные для хронической интоксикации этанолом (хронический панкреатит, кардиомиопатия, полинейропатия, энцефалопатия, нефропатия).

При физикальном осмотре пациента с АБП могут выявляться ***«алкогольные стигмы» (habitus potatoris)***: увеличение околоушных желез, яркие телеангиэктазии, выпадение волос на теле, контрактура Дюпюитрена, одутловатость и гиперемия лица с расширением сети подкожных капиляров, ринофима, гинекомастия, пальмарная эритема, атрофия мышц плечевого пояса, снижение мышечной массы, повышенная потливость, раздражительность. Помимо алкогольных стигм, существуют и другие, менее специфичные физикальные признаки хронического злоупотребления алкоголем, представленные в модифицированной сетке LeGo (P. M. LeGo, 1976) — тесте, состоящем из объективных физических признаков хронической алкогольной интоксикации.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Лабораторными маркерами АБП*** являются: макроцитоз (вследствие дефицита витамина $B_{12}$ и фолиевой кислоты при употреблении алкоголя); лейкоцитоз со сдвигом влево вплоть до лейкемоидной реакции при тяжёлом алкогольном гепатите; высокая активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 8–10 норм (диагностически значимым является повышение концентрации ГГТП с её последующим снижением на фоне воздержания от приёма алкоголя), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрасферазы (АЛТ), причём соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) > 1,5–2 (более низкий уровень АЛТ связан с дефицитом пиридоксаль-5-фосфата в печени при злоупотре-

блении алкоголем, который является кофактором энзиматической активности АЛТ). Характерны: повышение уровня IgA, гамма-глобулинов, мочевой кислоты, десиалотрансферрина (углеводдефицитного трансферрина), гипокалиемия, гипомагниемия. При тяжёлом гепатите и циррозе печени наблюдаются признаки печёночно-клеточной недостаточности (снижение протромбина, фибриногена, альбумина), гипербилирубинемии, гепаторенального синдрома (азотемия, гиперкалиемия). В клинической практике для оценки наличия и степени выраженности степени фиброза печени применяются ***диагностические лабораторные расчётные индексы:*** FibroTest (учитывает при расчёте α2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, аполипопротеин А1, билирубин, пол, возраст), AshTest (учитывает ГГТП, АЛТ, общий билирубин, α2-макроглобулин, аполипопротеин, гаптоглобин, АСТ, возраст, пол). В ряде случаев при проведении экспертизы применяются ***прямые лабораторные маркеры*** наличия алкоголя в организме: фосфатидилэтанол (PEth), этилглюкуронид (EtG), этилсульфат (EtS), в сыворотке и моче, EtG и этиловые эфиры жирных кислот (FAEE) в волосах.

***Инструментальная диагностика АБП*** включает ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию брюшной полости, ультразвуковую допплерографию портальной вены, фиброэластографию печени или Фиброскан. Биопсия печени при АБП показана при необходимости проведения дифференциального диагноза поражения печени, повышении АСТ и (или) АЛТ более 10 норм, алкогольном гепатите тяжёлого течения, когда рассматривается глюкокортикоидная терапия.

## Диагностические критерии

Ключевое значение в постановке диагноза АБП играет сбор алкогольного анамнеза (количество употребляемого алкоголя в сутки/неделю, доза, вид напитка), а также опрос родственников и использование специальных валидизированных опросников — AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) AUDIT-C, CAGE. Диагноз АБП предполагают при документировании избыточного потребления алкоголя > 30 г/сут (3 АЕ/сут или 21 АЕ/нед у мужчин и более 2 АЕ/сут или 14 АЕ/нед у женщин) и наличии «алкогольных стигм», клинических и (или) лабораторных признаков поражения печени. ***Клинический диагноз острого алкогольного гепатита*** считается подтверждённым в случае быстрого развития или ухудшения желтухи или других печёночных осложнений в сочетании с уровнем общего билирубина > 3 мг/дл, АЛТ и АСТ > 1,5 норм, но менее 400 ЕД/л, с индексом АСТ/АЛТ > 1,5, и подтверждённым постоянным злоупотреблением алкоголем в течение предшествующих 8 недель до появления симптомов при отсутствии других причин для поражения печени. ***Диагностическими критериями тяжёлого алкогольного гепатита*** являются расчётные прогностические индексы Мэддрея ≥ 32, MELD ≥ 18, шкала Глазго ≥ 8 баллов ( табл. 3.5.5-1).

## Диагноз

При формулировке диагноза АБП следует указать клиническую форму, степень стеатоза, тяжесть течения гепатита (индекс Мэддрея, MELD, Глазго), стадию фиброзных изменений печени. При наличии цирротической трансформации — степень печёночно-клеточной недостаточности по Чайлду — Пью, наличие и проявления портальной гипертензии, осложнения.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Алкогольный стеатоз печени 2 ст. или Стеатоз печени S2 ст. токсического генеза.*
2. *Токсический (алкогольный) стеатогепатит, нетяжёлый, умеренная активность, фиброз F3 ст. по фиброэластографии (дата).*
3. *Острый алкогольный гепатит, холестатическая форма, тяжёлой степени тяжести (индекс Мэддрея 34, MELD-20, Глазго-9).*
4. *Цирроз печени алкогольной этиологии, класс С по Чайлду — Пью. Портальная гипертензия (асцит, спленомегалия, ВРВ пищевода I ст.). Гиперспленизм (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). печёночная энцефалопатия I ст.*

## Дифференциальный диагноз

Чаще всего проводят дифференциальную диагностику АБП с неалкогольной жировой болезнью печени, а также с другими заболеваниями печени и жёлчевыводящих путей: вирусными гепатитами А, В, С, Д, аутоиммунными, лекарственными гепатитами, болезнями накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова, дефицит альфа-1-антитрипсина), билиарной обструкцией, синдромом Бадда — Киари. Обнаружение второго заболевания печени не исключает наличие АБП.

## Течение

АБП варьирует от латентного алкогольного стеатоза до развития тяжёлых осложнений и цирроза печени. Наиболее неблагоприятной является атака острого алкогольного гепатита, которая ассоциирована с высокой смертностью (до 50–75 %). Алкогольный стеатоз при прекращении употребления алкоголя более 4–6 недель регрессирует, но у 8–20 % прогрессирует в фиброз и цирроз печени. При этом, в случае продолжения употребления алкоголя, 5-летняя выживаемость при компенсированном циррозе снижается с 89 % до 68 %.

## Прогноз, исходы

В клинической практике при алкогольном гепатите используются расчётные индексы, необходимые для определения прогноза и лечебной тактики: ***индекс Мэддрея*** (использует для расчёта уровень билирубина и протромбиновое время

**Таблица 3.5.5-1**

**Шкала Глазго для оценки прогноза алкогольного гепатита**

| Количество баллов | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | < 50 | > 50 | |
| Лейкоциты ($10^9$/л) | < 15 | > 15 | |
| Мочевина (ммоль/л) | < 5 | > 5 | |
| ПВ (пациент/контроль) | < 1,5 | 1,5–2,0 | > 2,0 |
| Билирубин (ммоль/л) | < 125 | 125–250 | > 250 |

*Результат по шкале Глазго более 8 баллов указывает на неблагоприятный прогноз, выживаемость к 28 дню составляет 46 %, к 84 дню – 40 %.*

(ПВ)), MELD (Model of End-stage Liver Disease, учитывает креатинин, МНО, билирубин), ***Лилль*** (учитывает возраст, уровень билирубина на 1-й и 7-й день терапии, альбумин, креатинин, протромбиновое время). Для расчёта прогностических шкал применяются специальные онлайн-калькуляторы. При индексе Мэддрея > 32 вероятность летального исхода в течение 1 месяца составляет более 50 %. При значении MELD > 18 выживаемость в течение 3 месяцев составляет менее 50 %. ***Индекс Лилль*** более 0,45 свидетельствует об отсутствии ответа на глюкокортикоидную терапию и является показанием для трансплантации, 6-месячная выживаемость составляет 25 %. Кроме этого, используется ***шкала Глазго*** (табл. 3.5.5–1).

### Лечение

Лечение АБП основывается на следующих принципах: полный отказ от алкоголя; нутритивная поддержка (коррекция белково-энергетической недостаточности — не менее 2000 ккал/сут и не менее 1–1,5 г/кг белка; коррекция дефицита фолиевой кислоты, витаминов $B_1$, $B_6$, $B_{12}$, A, D, E, цинка, калия, магния); лекарственная терапия. Важным аспектом лечения является устранение кофакторов: ожирение, курение, перегрузка железом, вирусный гепатит. При развитии абстинентного синдрома применяются тиамин до 300 мг/сут, бензодиазепины средней продолжительности действия, карбамазепин, при галлюцинациях — галоперидол.

***При алкогольном гепатите тяжёлого течения*** назначаются глюкокортикоиды (при отсутствии активной инфекции, желудочно-кишечных кровотечений): преднизолон 40 мг или будесонид 9 мг/сут с оценкой по шкале Лилль через 7 дней, курс 4–6 недель; пентоксифиллин (назначается при наличии противопоказаний к глюкокортикоидам, в дозе 1200 мг/сут); антиоксиданты (N-ацетилцистеин 600 мг/сут, адеметионин, метадоксин). При лечении АБП используются гепатопротекторы с антифибротическим действием — урсодезоксихолевая кислота, «Фосфоглив» (комбинация фосфатидилхолина и глицирризиновой кислоты); с антиоксидантным эффектом — препараты янтарной кислоты.

При нетяжёлом гепатите применяются гепатопротекторы — адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, метадоксин, эссенциальные фосфолипиды, препараты расторопши, таурин.

Лечение алкогольного цирроза печени включает коррекцию портальной гипертензии и отёчно-асцитического синдрома (анаприллин, верошпирон, петлевые диуретики), печёночной недостаточности (лактулоза, L-орнитин-L-аспартат, рифаксимин), применение гепатопротективной, дезинтоксикационной терапии, лечение осложнений. При резистентном тяжёлом алкогольном гепатите и декомпенсированном циррозе печени рассматривается трансплантация печени, при условии полного прекращения употребления алкоголя не менее 6 месяцев до операции.

### Профилактика

Основным принципом профилактики АБП является исключение употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах, отказ от употребления алкоголя при наличии хронического заболевания печени, при наличии фиброза печени 2-й стадии и более. При наличии АБП пациенты должны находиться под диспансерным наблюдением каждые 3 месяца в первые 2 года, затем 1 раз в 6–12 месяцев. Ведение пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, целесообразно осуществлять совместными усилиями специалистов соматического и наркологического звена.

## 3.5.6. Хронические вирусные гепатиты

### Определение

**Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) — хронические инфекционные воспалительные заболевания печени, вызванные гепатотропными вирусами (B, C, D), персистирующие более 6 месяцев.**

## Распространённость

Среди всех хронических заболеваний печени вирусные гепатиты находятся на третьем месте после неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени. ХВГВ зарегистрирован у 257 млн. человек в мире, около 70 % из них проживают в Азии. Ежегодная смертность от гепатита В составляет 1 млн. человек в мире. ХВГС встречается в среднем у 1 % населения планеты (в Африке и Азии — у 3 % населения, в Америке и Европе — у 1,5–2 %), что составляет около 71 млн. человек, из них 2/3 остаются хронически инфицированным, а 1/3 — выздоравливают самостоятельно или вследствие лечения. ХВГД болеют от 15 до 20 млн. человек в мире (среди 4–14 % инфицированных гепатитом В).

## Этиология

***Возбудитель ХВГВ — частица Дейна*** — ДНК-содержащий вирус гепатита В (ВГВ) семейства ***Hepadnaviridae***, состоящий из ядра и внешней оболочки. В структуре этого вириона выделяют антигенные системы: HBsAg (поверхностный антиген — белок внешней оболочки, указывающий на инфицированность ВГВ); HBcAg (сердцевинный, ядерный (core) белок, обнаруживаемый только в биоптатах печени); HBeAg (белок ядра вируса, указывающий на его активность и высокую вирулентность). Популяция ВГВ гетерогенна и включает 10 генотипов, обозначаемых латинскими прописными буквами от A до J (генотип вируса влияет на клиническое течение, исход заболевания и эффективность противовирусной терапии препаратами интерферона). Для каждого генотипа характерна определённая географическая и этническая зона распространённости. Основной путь передачи — парентеральный, возможна передача вируса через повреждённые слизистые оболочки и кожные покровы (перинатально, при половых контактах, при использовании общего бритвенного прибора, зубной щетки и прочее). Вирус чрезвычайно устойчив во внешней среде и вирулентен — для заражения достаточно всего $10^7$ мл крови (по контагиозности в 100 раз превосходит ВИЧ). Инкубационный период ВГВ длится 45–180 дней, в среднем — 120 дней.

***Возбудитель ХВГС — РНК-содержащий вирус гепатита С (ВГС)*** семейства ***Flaviviridae***. Выделяют 8 генотипов ВГС, которые обозначаются арабскими цифрами от 1 до 8, и несколько десятков субтипов ВГС, которые обозначаются латинскими буквами (генотип вируса влияет на выбор и эффективность противовирусной терапии). Вариабельность генома вируса обусловливает изменения в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител. Это препятствует созданию эффективной вакцины против ВГС. Основной путь передачи — парентеральный (при употреблении внутривенных наркотических препаратов, медицинских манипуляциях, травмирующих косметических процедурах, включая маникюр и педикюр, нанесение татуировок и установку пирсинга), существенно реже — половой и вертикальный пути передачи. ВГС обладает сравнительно невысокой устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. Инкубационный период составляет от 2 недель до 6 месяцев.

***Возбудитель ХВГД — «дефектный» РНК-вирус (дельта-агент)*** рода ***Deltavirus***, не обладающий собственной оболочкой и необходимым набором ферментов. Его суперкапсид (оболочка) образована HBsAg, поэтому он вызывает инфекционный процесс ***только в присутствии вируса гепатита В***. Имеет 8 генотипов, определяющих особенности клинического течения. Заражение происходит парентеральным путем. Инкубационный период — от 21 до 180 дней.

## Патогенез

***Инфицирование ВГВ приводит к хроническому течению у 1–5 % взрослых, тогда как у детей до 5 лет — в 25–50 % случаев, а в перинатальном периоде — до 90 %.*** При этом, в течение 5–10 лет у 20 % больных развивается цирроз печени (ЦП) с дальнейшей трансформацией в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). У ряда пациентов заболевание может регрессировать под влиянием терапии или спонтанно, что зависит от взаимоотношений иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической ВГВ-инфекции выделяют 5 фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга (табл. 3.5.6–1).

***1-я фаза — HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция*** (ранее называлась «фаза иммунной толерантности») — регистрируется, как правило, у молодых лиц, инфицированных перинатально, продолжается в среднем до 20–30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию ВГВ. При этом не регистрируется гистологическая активность гепатита, уровни АЛТ и АСТ в норме, но определяется очень высокий уровень виремии — более $10^8$ МЕ/мл и HBeAg. Эти пациенты высококонтагиозны из-за высокого уровня ДНК HBV.

***2-я фаза — HBeAg-положительный хронический гепатит В*** (прежнее название — «иммуноактивная фаза» или «стадия иммунного клиренса») — характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением уровня активности АЛТ и АСТ, высоким уровнем виремии ($10^6$–$10^{10}$ МЕ/мл) на фоне сохраняющегося HBeAg и отсутствия антиHBe. В основе патогенеза этой стадии болезни лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных ВГВ. Длительность этой фазы — от нескольких лет до десятилетий, что в свою очередь определяет риск развития ЦП: он тем выше, чем дольше длится данная фаза болезни. Эта фаза наблюдается спустя нескольких лет после первой фазы, чаще всего встречается у лиц, инфицированных во взрослом возрасте. Завершение этой фазы бывает различным. Большинство пациентов могут достичь сероконверсию HBeAg, подавление ДНК HBV и переход в HBeAg-отрицательную фазу инфицирования. Другие пациенты переходят в HBeAg-негативную фазу хронической HBV-инфекции.

***3-я фаза — HBeAg-отрицательная хроническая HBV-инфекция*** (ранее называемая фазой «неактивного носительства») — регистрируется у 25–50 % пациентов в возрасте до 40 лет при спонтанной сероконверсии по HBeAg и характеризуется наличием анти-HBe, неопределяемым или низким уровнем (до 2000 МЕ/мл) ДНК HBV и нормальной активностью

аминотрансфераз. У 10–30 % пациентов может сохраняться повышенный уровень виремии — ДНК HBV $10^3$–$10^6$ МЕ/мл или более 2000 МЕ/мл (как правило, ниже 20000 МЕ/мл) при стойко нормальной активности АЛТ, минимальных воспалительных и фиброзных изменений в печени. У большинства таких пациентов риск ЦП или ГЦК очень низкий, если болезнь останавливается на этой фазе болезни. Однако, в условиях иммуносупрессии пациент из статуса «неактивного носительства» может перейти в фазу реактивации ВГВ-инфекции.

***4-я фаза — HBeAg-отрицательный хронический гепатит В*** — характеризуется отсутствием HBeAg в сыворотке при наличии анти-HBe, повышенным уровнем ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, наличием умеренной или высокой активности гепатита по данным АЛТ, АСТ и гистологического исследования ткани печени.

***5-я фаза — HBsAg-отрицательная фаза*** (латентная фаза HBV-инфекции) — HBsAg в сыворотке не определяется, присутствуют антитела к HBcAg (анти-HBc), и, возможно, к HBsAg (анти-HBs). Пациенты в этой фазе имеют нормальную активность АЛТ, низкий уровень виремии (до 200 МЕ/мл), при этом ДНК HBV (CccDNA) может часто обнаруживаться в биоптатах печени. В случае элиминации HBsAg до развития ЦП прогноз становится более благоприятным. Иммуносупрессия может привести к реактивации HBV у таких пациентов.

В патогенезе ХВГВ имеет значение биологический цикл развития ВГВ и иммунный ответ макроорганизма. ВГВ не оказывает прямого цитопатогенного действия на гепатоциты. После интеграции вируса в геном клетки и репликации его ДНК, отмечается экспрессия вирусных антигенов на мембране гепатоцитов, что приводит к их иммуноопосредованному цитолизу. Установлено наличие репликации ВГВ вне печени (в мононуклеарных клетках крови, клетках лимфатических узлов селезёнки, костного мозга, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, кишечнике, коже и других). Инфицирование лимфоцитов и моноцитов ВГВ нарушает их иммунную функцию, что также играет важную роль в патогенезе поражения печени и других органов.

***Инфицирование ВГС*** в большей доле случаев (55–85 %) приводит к хроническому течению заболевания с развитием, спустя 20–30 лет, ЦП и ГЦК. В основе патогенеза ХВГС лежит нарушение взаимодействия иммунных клеток с инфицированными ВГС гепатоцитами. В печени накапливаются иммунокомпетентные клетки (натуральные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты), обладающие высокой цитотоксичностью и способностью повреждать инфицированные гепатоциты, вызывая в них запуск апоптоза. Иными словами, при ХВГС повреждение печёночной ткани в большей степени является результатом реализации иммунного ответа в очаге воспаления, а не цитопатического действия ВГС. Также отмечается дефицит Т-системы, депрессия макрофагов и синтеза интерферонов, отсутствие образования специфических антител против антигенов ВГС, что в конечном итоге нарушает адекватное распознавание и элиминацию иммунной системой антигенов ВГС на поверхности гепатоцитов. Действие вируса при ХВГС и вызванные им иммунологические реакции обусловливают не только повреждение печени, но и других органов и тканей. Концепция системных поражений при ХВГС заключается в возможности репликации вируса вне печени, а именно в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения.

***Инфицирование ВГД*** может протекать по 2 вариантам:

1. ко-инфекция (одновременное заражение HBV и HDV), которая в 90 % заканчивается выздоровлением,
2. суперинфекция (заражение HDV на фоне текущей HBV-инфекции), что приводит к хронизации в 70–90 % случаев и более тяжёлому, быстропрогрессирующему течению гепатита с развитием ЦП.

При обоих вариантах возможно фульминантное течение заболевания.

## Морфология

***Хроническая форма вирусного гепатита*** представлена активным или персистирующим гепатитом, иногда возможен лобулярный гепатит. ***Для хронического активного гепатита*** характерна клеточная инфильтрация портальной, перипортальной и внутридольковой склерозированной стромы печени. Особенно характерно проникновение инфильтрата из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток через пограничную пластинку в печёночную дольку, что ведёт к повреждению гепатоцитов. Развиваются дистрофия (гидропическая, баллонная) и некроз гепатоцитов (ступенчатый, мостовидный или мультилобулярный). Деструкция гепатоцитов сочетается с очаговой или диффузной пролиферацией звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов и клеток холангиол. При этом регенерация паренхимы печени оказывается несовершенной, развиваются фиброз и перестройка ткани печени. Хронический активный гепатит, как правило, прогрессирует в постнекротический крупноузловой ЦП. ***Хронический персистирующий гепатит*** характеризуется инфильтрацией лимфоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками склерозированных портальных полей. Пограничная пластинка, как и структура печёночных долек, как правило, сохранена. Дистрофические изменения гепатоцитов выражены минимально или умеренно (гидропическая дистрофия), некроз гепатоцитов встречается редко. Хронический персистирующий гепатит очень редко прогрессирует в ЦП и только в тех случаях, когда трансформируется в активный гепатит.

Особенностью морфологической картины при ВГС-инфекции является жировая дистрофия гепатоцитов, механизм её развития не вполне ясен. При ХВГВ в гепатоцитах при электронно-микроскопическом, иммуногистохимическом и светооптическом (окраска орсеином) исследованиях выявляются маркеры ВГВ — HBsAg и HBcAg. Гепатоциты, содержащие HBsAg, напоминают матовое стекло (матово-стекловидные гепатоциты); ядра гепатоцитов, содержащих HBcAg, выглядят как бы посыпанными песком («песочные ядра»). Эти гистологические признаки также становятся этиологическими маркерами ВГВ.

## Классификация

***По этиологии*** ХВГ разделяются на ХВГВ, ХВГС, ХВГВ с дельта-агентом. При этом возбудители классифицируются по генотипу. При ХВГВ рассматривается 5 фаз заболевания в зависимости от выявленных серологических маркеров (табл. 3.5.6–1). ***Классификация по степени активности и стадии фиброза*** (см. главу «Хронические гепатиты»).

## Клиническая картина

Клиническая картина ХГВ определяется активностью и стадией заболевания. Чаще заболевание протекает бессимптомно или малосимптомно, преобладают жалобы астенического характера (слабость, недомогание, быстрая утомляемость, нарушение сна, прогрессирующее снижение работоспособности), неспецифические диспепсические жалобы. На более поздних стадиях появляются симптомы, связанные с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью (желтуха, энцефалопатия, асцит, кровотечение из варикозных узлов и т. д.), развитием ГЦК. При высокой активности ХВГВ могут присутствовать жалобы, связанные с ВГВ-ассоциированными заболеваниями: узелковый полиартериит, лейкоцитокластический васкулит, криоглобулинемия, апластическая анемия, полимиозит, синдром Шегрена, увеит, кератит, миокардит, гломерулонефрит, плоский лишай, папулезный акродерматит, периферическая нейропатия, артралгии, фиброзирующий альвеолит. Причиной большинства перечисленных синдромов являются образующиеся иммунные комплексы «вирусный антиген — антитело». При суперинфекции HDV в 70–90 % развивается хронический гепатит D, характеризующийся резким ухудшением состояния пациента с ХВГВ, появлением выраженного синдрома цитолиза, желтухи, быстропрогрессирующим течением, высоким риском развития ЦП и ГЦК (4 и 2,8 % в год соответственно). У большинства пациентов с ХВГС заболевание протекает бессимптомно и выявляется случайно при обследовании в рамках других патологий. От времени инфицирования до установления диагноза может пройти несколько лет. В ряде случаев первым проявлением заболевания являются В-клеточные лимфопролиферативные или иммунологически обусловленные внепеченочные заболевания (криоглобулинемический васкулит, в том числе с синдромом Рейно, интерстициальные заболевания легких, гломерулонефрит, синдром Шегрена, артрит и др.). У многих пациентов диагноз устанавливается только после манифестации осложнений ЦП: кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка, и развития асцита.

**Таблица 3.5.6-1**

**Фазы хронической инфекции ВГВ**

| Маркеры | HBeAg позитивный | | HBeAg негативный | | | HBsAg негативная |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Фаза 1 | Фаза 2 | Фаза 3 | Фаза 4 | Фаза 5 | |
| | Хроническая ВГВ инфекция | ХВГВ | Хроническая ВГВ-инфекция | ХВГВ | Хроническая ВГВ-инфекция | Паст-инфекция |
| HBsAg | Высокий уровень | Высокий/ промежуточный | Низкий <1000 МЕ/мл) | Промежуточный | - | - |
| Anti-HBs | - | - | - | - | ± | ± |
| HBeAg | + | + | - | - | - | - |
| Anti-HBe | - | - | + | + | + | + |
| Anti-HBc | + | + | + | + | + | + |
| ДНК ВГВ | >$10^7$ МЕ/мл | $10^4$–$10^7$ МЕ/мл | <2 000 МЕ/мл | > 2000 МЕ/мл | < 10 МЕ/мл | - |
| АЛТ | Норма | ↑ | Норма | ↑ | Норма | Норма |
| Гистологическая активность | Нет/ минимальная | Умеренная/ сильная | Нет | Умеренная/ сильная | Нет | Нет |
| Старая терминология | Иммунной толерантности | Иммунной реактивации HBeAg позитивный | Неактивного носительства | HBeAg негативного хронического гепатита | HBsAg негативный/ Anti-HBc позитивный | |

*Паст-инфекция – персистирование в гепатоцитах сссДНК HBV у лиц с серологическим профилем выздоровления от острого гепатита В*

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Скрининг на ХВГВ включает определение в крови HBsAg и анти-HBc total. В случае их обнаружения необходимо выполнить анализ крови на HBeAg, анти-HBs, анти-HBe, анти-HBcIgG, анти-HBcIgM, а также качественную ПЦР HBV. У всех пациентов с ХВГВ проводится скрининг на HDV (дельта) инфекцию (определение anti-HDV IgM и IgG и, в случае их обнаружения, ПЦР HDV). Скрининг на наличие ХВГС основан на выявлении в крови anti-HCV. Если обнаружены anti-HCV, следует обязательно провести анализ на РНК HCV. В случае если анализ на РНК ВГС недоступен, проводится тест на HCVcAg, который является маркером репликации ВГС, но менее чувствительным. Дополнительно проводятся количественная ПЦР для определения вирусной нагрузки, анализ на генотип вируса.

Для всех ХВГ необходимо оценивать ***показатели клинического и биохимического анализов крови*** (маркеры печёночных синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печёночно-клеточной недостаточности), коагулограммы. Для неинвазивной диагностики стадии фиброзных изменений в печени используются анализ крови на ФиброМакс тест, а также онлайн-калькуляторы APRI (AST/Platelets/Ratio/Index) и FIB-4 (Fibrosis 4 Score). Всем пациентам с фиброзом 3–4-й стадии обязательно проводится контроль уровня α-фетопротеина 1 раз в 6 месяцев для своевременной диагностики ГЦК.

***Инструментальная диагностика*** включает УЗИ брюшной полости, при котором обнаруживается гепатоменалия, диффузные изменения печени, а при наличии ЦП — признаки портальной гипертензии. Для ***неинвазивной оценки выраженности фиброза*** применяются фиброэластография печени (ФЭГ) сдвиговой волной или транзиентная эластометрия (Фиброскан). При выявлении ЦП проводится ***видеогастродуоденоскопия*** для обнаружения ВРВ пищевода. ***Пункционная биопсия печени*** остается золотым стандартом диагностики ХВГ, при котором определяется активность и стадия заболевания, при необходимости также уточняется этиологический фактор (ПЦР в ткани печени).

### Диагностические критерии

***Диагноз ХВГВ*** подтверждается при обнаружении специфических антигенов и антител (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc (IgM, total), anti-HBe, anti-HBs, HBV-ДНК) в сыворотке крови. ***Диагноз ХВГС*** устанавливается на основании наличия в крови антител к вирусу гепатита С (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) и HCV-РНК) или ядерного core-антигена ВГС (HCVcAg). ***Диагноз ХВГD*** верифицируется при обнаружении anti-HDV IgM, HDV-RNA (РНК вируса гепатита D) в сыворотке крови. ***Маркеры ХВГВ с дельта-агентом*** — anti-HDV IgM и HDV-РНК, а также HBsAg.

### Диагноз

При формулировке диагноза ХВГ рекомендуется указать: этиологию, фазу вирусной инфекции, генотип вируса (при возможности определения), уровень вирусной нагрузки, степень активности воспалительных изменений (по данным биопсии или, при их отсутствии, по клинико-лабораторным параметрам), стадию фиброзирования в ткани печени (по данным биопсии или ФЭГ/Фиброскану/ФиброМакс-тесту). При выявлении ЦП необходимо указать степень печёночно-клеточной недостаточности по Чайлду — Пью, наличие и признаки портальной гипертензии, осложнения.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Хронический вирусный гепатит В, 2-я фаза (HBsAg+, HBeAg+, ДНК 105 МЕ/мл), низкой биохимической активности, фиброз F2 стадии по ФЭГ (дата).*
2. *Хронический гепатит (HCV, генотип 3), умеренная биохимическая активность, цирротическая стадия, класс А по Чайлду — Пью. Портальная гипертензия: ВРВ пищевода 1 ст., спленомегалия.*
3. *Реконвалесцент хронического вирусного гепатита С (генотип 1в), ПЦР от (дата) — отр., ПВТ (Софосбувир + Велпатасвир) от 2016 г., без биохимической активности, фиброз F1 стадии по Фиброскану (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ХВГ проводится со всеми другими хроническими заболеваниями печени — неалкогольным и алкогольным гепатитами, лекарственным поражением печени, болезнями накопления и аутоиммунным гепатитом. При этом возможно сочетанное поражение.

### Течение. Прогноз. Исходы

После установления диагноза ХВГВ частота развития ЦП в ближайшие 5 лет составляет от 8 до 20 %, его декомпенсации в последующие 5 лет — 20 %. Вероятность выживаемости больного с компенсированным ЦП в течение 5 лет — 80–86 %, тогда как при декомпенсированном ЦП — 14–35 %. Ежегодная заболеваемость ГЦК у больных с установленным диагнозом «ЦП» в исходе ХВГВ составляет 2–5 %. Клиническое течение и исход ХВГВ могут зависеть от генотипа ВГВ. ХВГ, вызванный вирусом генотипов С и D, имеет больший риск прогрессирования, чем вызванный генотипом А. ХВГВ с дельта-агентом характеризуется, как правило, неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого формирования ЦП (через 5–10 лет), в связи с чем большинству пациентов показана противовирусная терапия. Риск развития ГЦК при ХВГВ повышается при наличии одного или нескольких отягощающих факторов: мужской пол, пожилой возраст, азиатская раса, злоупотребление алкоголем, метаболический синдром, активное курение, отягощенный семейный анамнез по ГЦК, сочетание с гепатитом С, Д и (или) ВИЧ, факторы ВГВ (высокая вирусная нагрузка, генотип С или В).

Среди факторов хозяина, влияющих на исход и течение ХВГС, имеет значение возраст на момент инфицирования, злоупотребление алкоголем, коинфицирование гепатотропными вирусами, нарушения липидного обмена, наличие неалкогольной жировой болезни печени, синдрома перегрузки железом. Довольно часто ввиду преимущественно бессимптомного течения инфекции заболевание впервые проявляется осложнениями ЦП (из-за чего получил название «ласкового убийцы»). Вероятность развития ЦП составляет 7,3 % в год (5,1–9,5 %). Темпы декомпенсации ЦП составляют 5,5 % в год. Вероятность развития в течение года синдрома портальной гипертензии у больных с компенсированным ЦП составляет 3,6 %, печёночной энцефалопатии — 0,4 %, ГЦК — 1,5 %.

Для оценки прогноза пациентов с декомпенсированным ЦП используется онлайн-калькулятор — MELD (Model of End-stage Liver Disease, учитывает креатинин, МНО, билирубин). При показателе более 20 прогноз крайне неблагоприятный и требуется трансплантация печени.

У пациентов, которые достигли устойчивого вирусного ответа, вероятность остаться РНК-HCV отрицательными составляет > 99 %, и они, как правило, считаются вылеченными.

## Лечение

Основу лечения ХВГ составляет этиотропная противовирусная терапия (ПВТ), направленная на стойкое подавление вирусной репликации, с достижением биохимической ремиссии и гистологического улучшения, что предупреждает развитие ЦП и ГЦК. ***Для лечения ХВГВ используются препараты интерферона альфа (ИНФ) и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (АН)***, которые, благодаря структурному сходству с естественными нуклеозидами/нуклеотидами, встраиваются в цепь РНК или ДНК вируса и блокируют дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты ИНФ, наиболее предпочтительно пролонгированного действия — ***пэгинтерферон альфа-2а, цепэгинтерферон альфа-2b*** — назначаются 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель. Среди АН наиболее эффективными и безопасными являются ***тенофовир*** и ***энтекавир***, которые применяются перорально 1 раз в день внутрь в качестве монотерапии не менее 5 лет или пожизненно. Назначение ранее применяемых препаратов ***ламивудина*** и ***телбивудина*** на данный момент не рекомендуется вследствие высокого уровня развития резистентности к ним. Лечение пролонгированными ИФН проводится у пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ, при генотипе А, при отсутствии ЦП. АН рекомендовано применять у пациентов с ХВГВ, независимо от HBeAg-статуса, генотипа ВГВ, без ЦП или с его наличием, в том числе декомпенсированном ЦП. Комбинации ИФН и АН не рекомендуются, так как ассоциированы с высоким риском развития тяжёлой полинейропатии. Современные методы ПВТ у больных ХВГВ, к сожалению, редко позволяют достигнуть полной элиминация HBsAg из организма человека с или без сероконверсии в анти-HBs, что обусловлено особенностями репликации вируса гепатита В и его интеграцией в геном гепатоцита. Однако профилактика развития ЦП и ГЦК возможна при условии стойкого подавления репликативной активности вируса и исчезновения ДНК-HBV. Маркерами эффективности ПВТ являются также клиренс или сероконверсия HBeAg (для HBeAg-позитивных больных), нормализация АЛТ и АСТ, улучшение гистологической картины в ткани печени. ***При ХВГВ с дельта агентом*** единственным методом лечения с доказанной эффективностью является ***интерферонотерапия***. Современным подходом является лечение ***булевиртидом (мирклудексом)*** — синтетическим аналогом белков внешней оболочки ВГВ, препятствующим проникновению вируса в клетку, в комбинации с интерферонами или в виде монотерапии.

В последние годы был достигнут уникальный скачок в эффективности лечения ХВГС. Внедрение ***препаратов прямого противовирусного действия (ППВД)*** позволило получить ответ на лечение у 95–100 % пациентов даже с ЦП. ППВД представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса. Второй корень названия ППВД указывает на то, какой конкретно белок он ингибирует: «-превир» — NS3/NS4A (глекапревир), «-асвир» — NS5A (велпатасвир), «-бувир» — NS5B (софосбувир). Выбор препаратов для лечения и длительность лечения зависят от стадии фиброза, наличия и класса ЦП, генотипа вируса, опыта предшествующей терапии ХВГС, наличия сопутствующих заболеваний. В зависимости от эффективности при различных генотипах выделяют пангенотипные схемы (эффективны при всех генотипах вируса, например глекапревир/пибрентасвир 8 недель; софосбувир/велпатасвир 12 недель; даклатасвир/софосбувир 12 недель) и генотип-специфические (эффективны только при определённых генотипах ВГС, например софосбувир/ледипасвир при генотипах 1, 4, 5 и 6). У пациентов с декомпенсированным ЦП класса В или С по Чайлду — Пью при оценке тяжести по шкале MELD < 20 применяется терапия комбинацией софосбувир/ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6) или софосбувир/велпатасвир (все генотипы) в сочетании с ежедневным приёмом рибавирина в течение 12 недель. Этим пациентам противопоказано использование схем лечения, включающих ингибиторы протеазы NS3/NS4A (ритонавир, паритапревир, гразопревир, глекапревир или воксилапревир). Показателем элиминации вируса из организма является стойкое отсутствие РНК-HCV вируса в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии.

***Патогенетическое лечение ХВГ*** включает применение щадящего режима, диеты, средств дезинтоксикационной терапии, гепатопротекторов (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, препараты янтарной кислоты), антифибротиков (комбинация глицирризиновой кислоты с фосфтидилхолином). При развитии ЦП проводится коррекция портальной гипертензии, печёночной энцефалопатии и лечение осложнений (см. главу «ЦП»). При тяжёлом декомпенсированном ЦП пациентам показана трансплантация печени.

## Профилактика

Первичная профилактика ХВГ включает гигиенические мероприятия и вакцинацию. Примерами неспецифической профилактики может служить гигиена рук, включая их хирургическую обработку, использование перчаток, безопасное

обращение с отходами и острыми предметами, тестирование донорской крови на ВГВ и ВГС, обучение медицинского персонала, правильное использование презервативов и другие. Специфическая первичная иммунопрофилактика ВГВ проводится рекомбинантными вакцинами и включена в календарь прививок по схеме 0–1–6 месяцев. Иммунитет сохраняется в течение минимум 8–10 лет, но зачастую остается на всю жизнь. При предполагаемом заражении ВГВ проводится экстренная постэкспозиционная вакцинопрофлактика в первые 24–48 часов по схеме 0–1–2–12 месяцев, также используется специфический иммуноглобулин. Вакцина против ВГС не разработана. При ХГС рекомендовано проведение вакцинации против вирусов гепатита А и В для предотвращения микст-инфицирования.

Пациентам с ХВГ рекомендуется проведение ПВТ, направленной на эрадикацию вируса, в целях предупреждения развития ЦП и ГЦК, и постоянное динамическое наблюдение. Всем пациентам с фиброзом печени F3–4 ст., независимо от статуса терапии и её эффективности, включая случаи достижения устойчивого вирусологического ответа, обязателен регулярный (1 раз в 6 месяца) скрининг на ГЦК — контроль уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови.

## 3.5.7. Лекарственные поражения печени

### Определение

**Лекарственные поражения печени (ЛПП) — это повреждения печени широкого спектра — от бессимптомного лабораторного изменения печёночных проб до острой печёночной недостаточности — в результате применения лекарственного средства, трав, пищевых и биологических добавок (БАДов), развившиеся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приёма.**

### Распространённость

Истинная распространённость ЛПП остается не ясной. Известно, что ЛПП составляют около 10 % от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов и наблюдаются в 1–19 случаев на 100 тыс. населения в год. Помимо этого, во всём мире отмечается рост ЛПП вследствие приёма растительных средств, пищевых добавок и БАДов. В структуре больных, госпитализируемых с патологией печени, 2–5 % составляют пациенты с лекарственной желтухой (холестазом), 10 % — с лекарственным гепатитом. В РФ острые ЛПП регистрируются у 2,7 % госпитализированных больных.

### Этиология

Известно более тысячи ЛС, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием, а с учётом ежегодного пополнения фармацевтического рынка этот список продолжает расти. Наиболее часто ЛПП связаны с применением противотуберкулёзных, антибактериальных препаратов (в особенности амоксициллина/клавулоната), противогрибковых средств, анальгетиков и нестероидных противовоспалительных (парацетамола, диклофенака, нимесулида), цитостатических, гипотензивных, гиполипидемических, антиаритмических, противосудорожных средств, гормональных контрацептивов. При этом на долю антибиотиков и противосудорожных препаратов приходится более 60 % всех ЛПП.

В настоящее время известны факторы, которые могут повышать риск ЛПП: генетическая предрасположенность (полиморфизм цитохрома Р450 или дефицит N-ацетилтрансфераз), состояние микробиома, длительность приёма, межлекарственные взаимодействия, классовые эффекты, полипрагмазия, суточная доза препарата. К ним также относятся: пожилой возраст, женский пол, беременность, курение, употребление алкоголя, предшествующие заболевания печени, синдром Жильбера, ожирение, сахарный диабет, истощение, инфекционные воспалительные заболевания, ЛПП в анамнезе. Установлено, что для развития аллергического ЛПП порог дозы любого лекарственного средства составляет более 10 мг, а для идиосинкразии — более 50 мг/сут.

В клинической практике, для уточнения влияния лекарственного препарата на печень рекомендуется пользоваться информацией на сайте LiverTox® (http://livertox.nlm.nih.gov), содержащем данные о документально подтверждённой гепатотоксичности лекарственных средств, зарегистрированных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) — http://www.dilin.org.

### Патогенез

В основе развития ЛПП лежат несколько механизмов, наиболее изученными из которых являются:

1. Прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных токсических промежуточных метаболитов, которые повреждают клеточные структуры гепатоцитов. Этот процесс происходит в результате изменений ферментов семейства цитохромов Р450, в том числе генетически детерминированных.
2. Нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуронидом, ассоциированное с блокировкой образования нетоксичных гидрофильных соединений и выведения их в кровь и жёлчь.
3. Блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции АТФ, изменению метаболизма жирных кислот, инициированию апоптоза и различных вариантов стеатоза гепатоцитов.

***ЛПП подразделяют на собственно гепатотоксические (тип А) и идиосинкразические реакции (тип В).*** Собственно гепатотоксические реакции (например, передозировка парацетамола, приём метотрексата, тетрациклина, меркаптопурина) предсказуемы и связаны с фармакологическими свойствами лекарственного препарата, зависят от дозы и стереотипны,

имеют короткий латентный период, могут развиться у любого человека с той или иной степенью тяжести. Идиосинкразические ЛПП возникают лишь у отдельных индивидуумов, обусловлены иммунологической реактивностью организма по механизму гиперчувствительности (иммунологическая идиосинкразия) или генетическими особенностями (врождённые дефекты биомических и ферментных систем организма, приводящие к нарушению метаболизма лекарств (метаболическая идиосинкразия)), не зависят от дозы, имеют разный латентный период (от 1–8 недель до 12 месяцев), их клиническое течение и исходы вариабельны. В пользу идиосинкразии свидетельствуют развитие лекарственной реакции после первой экспозиции веществ. При «иммунологическом» типе лекарственный препарат или его метаболит связывается с белком и выступает в роли гаптена. В результате развивается иммунологическая реакция, вырабатываются антитела (в малых титрах могут обнаруживаются антинуклеарные, антигладкомышечные, антимитохондриальные антитела).

## Морфология

Существует несколько морфологических форм (фенотипов) ЛПП (по A. Ortega-Alonso с соавт., 2016), развитие которых связано с приёмом определённых лекарственных средств: ***острое повреждение гепатоцитов*** (вызывают — изониазид, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды ацетоминофен (парацетамол), НПВС, статины, тетрациклин, рифампицин, кетоконазол, омепразол, фитопрепараты); ***аутоиммуноподобный гепатит*** (антитиреоидные, противосудорожные, нитрофурантоин, миноциклин, хинидин); ***холестатический гепатит*** (анаболические стероиды, эстрогены, фенитоин, амоксициллин-клавуланат, фторхинолоны, макролиды, азитромицин, эритромицин, триметоприм, тиабендазол, трициклические антидепрессанты, каптоприл); ***гранулематозный гепатит с эпителиоидно-клеточными гранулёмами без казеозного некроза*** (изониазид, интерферон, фенитоин, аллопуринол); ***макровезикулярный стеатоз*** (тетрациклины, стероиды, препараты золота, 5-фторурацил, метотрексат, тамоксифен); ***микровезикулярный стеатоз*** (вальпроевая кислота, тетрациклин, зидовудин); ***неалкогольный жировой гепатоз*** (тамоксифен, амиодарон); ***«синдром исчезающих жёлчных протоков»*** (амоксициллин-клавуланат, сульфаниламиды); ***хронический гепатит с развитием фиброза/цирроза печени*** (диклофенак, метотрексат, изониазид, метилдопа, нитрофурантоин, папаверин, бентазипам).

При прямом повреждении (тип А) чаще всего наблюдаются некроз гепатоцитов, лобулярная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация и (или) жировая дистрофия печени. При идиосинкразическом повреждении (тип В) могут обнаруживаться некроз, стеатоз, холестаз, опухолевая трансформация, вторичная воспалительная реакция.

В случае иммунологического варианта выявляются гранулёмы и эозинофильная или плазмоклеточная перипортальная инфильтрация в ткани печени. При холестатическом гепатите обнаруживается портальная и перидуктальная инфильтрация, некрозы гепатоцитов, выраженное преобладание центролобулярного холестаза. При «синдроме исчезающих жёлчных протоков» наблюдается отсутствие междольковых жёлчных протоков более, чем в 50 % портальных трактов в биоптате. Хроническое ЛПП характеризуется сочетанием перипортального некроза, портального воспаления и фиброза портальных трактов, с последующим развитием цирроза печени.

## Классификация

ЛПП могут быть ***острые и хронические***. Острое ЛПП характеризуется изменением уровня печёночных ферментов в сроки менее 3 месяцев от начала приёма лекарственного средства. При хроническом ЛПП отсутствует возвращение ферментов печени или билирубина к исходному уровню и (или) имеются другие признаки или симптомы продолжающегося заболевания печени более 3 месяцев (при гепатоцеллюлярном повреждении печени) или более 6 месяцев (при холестатическом типе ЛПП).

***По патогенезу*** ЛПП разделяются на 2 типа:

1. прямое повреждающее действие (тип А),
2. непрямое повреждающее (идиосинкразическое) действие (тип В).

В зависмости от преобладающего вида ЛПП разделяются на г***епатоцеллюлярный, холестатический*** и ***смешанный типы*** (классификация CIOMS — the Councils for International Organizations of Medical Sciences, 1993). При этом для определения типа вычисляется показатель R — отношение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) к щелочной фосфатазе (ЩФ) (кратность к ВПН):

- гепатоцеллюлярный тип — повышение активности только АЛТ > 2 × ВПН или R ≥ 5;
- холестатический тип — повышение активности только ЩФ > 2 × ВПН или R ≤ 2;
- смешанный тип — повышение активности АЛТ > 2 × ВПН, ЩФ > 2 × ВПН, 2 < R < 5.

***Классификация тяжести ЛПП***, рекомендованная Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011):

- лёгкая — повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина < 2 × ВПН;
- умеренная — повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 × ВПН, клинические симптомы;
- тяжёлая — повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 × ВПН и одно из нижеследующего: МНО ≥ 1,5, асцит или энцефалопатия, недостаточность второго органа после печени вследствие ЛПП;
- фатальная — смерть или трансплантация печени как её альтернатива.

## Клиническая картина

Диапазон клинических проявлений ЛПП разнообразен: от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития циррозов. Изменения показателей

ферментов могут свидетельствовать о гепатоцеллюлярном повреждении печени при повышении уровня АЛТ в качестве преобладающего симптома или о холестатическом повреждении при повышении уровня ЩФ с гипербилирубинемией или без нее.

ЛПП могут напоминать почти все существующие заболевания печени: острый гепатит, стеатогепатит, острую печёночную недостаточность, сосудистые реакции, холестатическое поражение, аутоиммунный гепатит. Клиническим вариантом иммуноаллергического поражения печени является DRESS-синдром(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), который проявляется лихорадкой, сыпью, зудом, артралгией, эозинофилией, лимфаденопатией. В ряде случаев (при приёме цитостатиков, антидепрессантов, антиаритмических препаратов) развивается псевдохирургическая симптоматика (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный жёлчный пузырь).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

У лиц с подозрением на гепатоцеллюлярное либо смешанное ЛПП рекомендуется исключить острые вирусные гепатиты (А, В и С) и аутоиммунный гепатит при помощи ***стандартных серологических тестов и исследования на РНК и ДНК вирусных гепатитов***. При исключении распространённых вирусных гепатитов (А, В, С), либо при наличии клинических признаков, характерных для атипичного лимфоцитоза, лимфаденопатии, рекомендуется обследование на острую инфекцию, вызванную цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусами Эпштейна — Барр (ВЭБ), герпеса простого (ВПГ). При подозрении на лекарственный холестаз рекомендуется проводить ***иммунологический скрининг*** на первичный билиарный холангит, а также ***визуализирующие исследования*** (ультразвуковое исследование, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография) органов брюшной полости с целью исключения другой патологии билиарного тракта и инфильтративных процессов. ***Биопсия печени*** не относится к обязательным исследованиям в диагностике ЛПП, но рассматривается при продолжающемся повышении уровня ферментов печени (если максимальный уровень АЛТ не снизился на 50 % через 30–60 дней после развития патологии при гепатоцеллюлярном ЛПП, либо если максимальный уровень ЩФ не уменьшился более чем на 50 % через 180 дней после развития патологии при холестатическом ЛПП, несмотря на отмену подозреваемого лекарственного препарата); при наличии признаков аутоиммунного гепатита и предполагаемом проведении иммуносупрессивной терапии. ***Неинвазивные методы оценки фиброза*** (лабораторные расчётные методики, фиброэластография печени) могут быть использованы при хронических ЛПП, но их следует расценивать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП.

## Диагностические критерии

ЛПП (при отсутствии гистологической верификации) диагностируются при:

- бессимптомном повышении активности АЛТ или АСТ ≥ 5 × ВПН;
- повышении активности щелочной фосфатазы ≥ 2 × ВПН;
- повышении уровня общего билирубина > 2 × ВПН в сочетании любым повышением других печёночных тестов;
- повышении активности АСТ или АЛТ < 5 × ВПН в сочетании с симптомами.

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы экспертов, наличие ЛПП можно подозревать, если на фоне приёма препарата (БАДа и пр.) наблюдается:

- повышение активности АЛТ > 2 × ВПН, или
- повышение уровня связанного билирубина > 2 × ВПН, или
- сочетание повышения активности АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей > 2 × ВПН).

Для широкой клинической практики рекомендуется шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), которая получила название в честь французской фармацевтической компании, которая организовала его разработку (калькулятор http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM/). Оценка по шкале RUCAM включает: временной интервал между началом заболевания и началом применения лекарственного препарата, течение заболевания после отмены препарата, наличие специфических факторов риска, применение других потенциально гепатотоксичных средств, исключение других причин заболевания печени, известные данные о потенциальной гепатотоксичности предполагаемого препарата, реакцию на повторное применение предполагаемого препарата. Каждый признак оценивается в баллах. Наличие более 9 баллов указывает на то, что корреляция между подозреваемым лекарством (препаратами) и ЛПП «весьма вероятна», 6–8 баллов — связь «вероятна», 3–5 баллов — «возможна», 1–2 балла — связь «маловероятна», а значение ≤ 0 означает исключение возможности ЛПП при приёме данного лекарственного средства.

## Диагноз

В диагноз ЛПП рекомендуется включать название участвующего препарата, патогенетический тип ЛПП (А или Б), острый или хронический вид ЛПП, степень тяжести ЛПП, показатель RUCAM.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Острое лекарственно-индуцированное поражение печени, связанное с приёмом амоксиклава, тип А, гепатоцеллюлярный вариант, умеренная степень тяжести. RUCAM — 12 баллов.*
2. *Хронический лекарственно-индуцированный гепатит (приём изониазида), тип А, смешанный вариант, выраженная активность, фиброз F2 ст. (по фиброэластографии печени) (дата). RUCAM — 15 баллов.*

## Дифференциальный диагноз

ЛПП могут протекать под маской всех возможных острых или хронических заболеваний печени: вирусных гепатитов (A, B, C, E, ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, парвовирус B19); неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени; аутоиммунного гепатита; первичного билиарного и склерозирующего холангита; врождённых метаболических заболеваний печени (гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона); в том числе сосудистых поражений и новообразований печени.

Первый этап диагностики ЛПП — тщательный сбор лекарственного анамнеза, в том числе приёма БАДов и (или) средств нетрадиционной медицины. Необходимо уточнить весь перечень принимаемых пациентом препаратов в хронологическом порядке. Особую проблему представляет аутоиммуноподобный фенотип ЛПП (часто ассоциирован с применением анти-ФНОα). Аутоиммуноподобное ЛПП после отмены глюкокортикоидов не возобновляется в отличие от истинного АИГ. При выявлении гепатоспленомегалии необходимо проведение дифференциального диагноза между хроническим лекарственным гепатитом и другими заболеваниями, вызывающими появление данного синдрома: болезнями системы крови и кроветворных органов (гемолитические анемии, острые и хронические лейкозы и др.); инфекционными и паразитарными заболеваниями (инфекционный мононуклеоз, токсоплазмоз, висцеральный лейшманиоз, малярия, альвеококкоз, сифилис, бруцеллез, абдоминальный туберкулез, септический эндокардит), болезнями сосудов печени (синдром и болезнь Бадда — Киари, тромбоз воротной, селезёночной вен, нижней полой вены, веноокклюзионная болезнь).

## Прогноз и исходы

Для оценки прогноза для жизни и риска развития серьёзных, потенциально летальных случаев ЛПП, служит закон Хая (Hy's Law): сочетание гепатоцеллюлярного повреждения (повышение АЛТ > 3 × ВПН) и желтухи (билирубин > 3 × ВПН) в отсутствие других причин гипербилирубинемии (билиарной обструкции или синдрома Жильбера) в 10 % случаев приводит к развитию острой печёночной недостаточности и смерти больного, причём в старших возрастных группах показатель летальности может достигать 50 %.

При отсутствии острой печёночной недостаточности и дуктопении (синдром исчезающих жёлчных протоков) прогноз острого лекарственного гепатита для жизни благоприятный. В противном случае требуется трансплантация печени. По данным проспективных исследований, летальность / потребность в трансплантации печени развивается в 3,7–11 % зарегистрированных случаев ЛПП, хронизация поражения возникает в 7–14 %. При долговременном наблюдении пациентов, перенесших ЛПП, через 10 лет у 1,8 % из них был диагностирован цирроз печени. Факторами риска тяжёлых реакций с формированием острой печёночной недостаточности считаются женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ.

Описаны отдельные гистологические признаки, имеющие неблагоприятное прогностическое значение. К ним относятся массивный некроз, микровезикулярный стеатоз, фиброз, холангиолярный холестаз и портальная венопатия. Напротив, выявление гранулём и эозинофильных инфильтратов в ткани печени ассоциировано с более благоприятным прогнозом.

Пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют лучший прогноз по сравнению с гепатоцеллюлярным типом, но в то же время холестатический тип ЛПП более склонен к переходу в хроническую форму.

## Лечение

Основным принципом терапии ЛПП является отмена лекарственного препарата, вызвавшего поражение печени. В ряде случаев возможно применение антидотов: N-ацетилцистеин при передозировке парацетамола, L-карнитин при вальпроат-индуцированном ЛПП. При иммуноопосредованных, а также при среднетяжёлых и тяжёлых ЛПП показаны глюкокортикостероиды. Патогенетически обоснованным является применение гепатопротекторов, восстанавливающих запасы глютатиона (адеметионин), воздействующих на систему цитохрома P450, митохондриальную дисфункцию; цитокинов, обладающих антиоксидантными свойствами (урсодезоксихолевая кислота, силимарин, глицирризиновая кислота, ремаксол, бициклол). L-орнитина L-аспартат рекомендован при ЛПП с наличием печёночной энцефалопатии. Пациентам проводится дезинтоксикационная терапия (5 % раствор глюкозы, раствор Рингера, ремаксол), в тяжёлых случаях показан плазмаферез. При развитии фульминантного ЛПП тактика ведения больного должна обсуждаться совместно с центром трансплантации печени. Своевременное оперативное лечение спасает около 40 % пациентов с ЛПП.

## Профилактика

Профилактика ЛПП включает тщательный сбор лекарственного анамнеза до назначения медикаментозной терапии, выявление факторов риска назначения лекарственного средства у конкретных пациентов, исключение полипрагмазии, проведение мониторинга лабораторных показателей при назначении потенциально гепатотоксичных препаратов, применение по возможности препаратов с высоким профилем безопасности. При назначении препаратов с потенциально высокой гепатотоксичностью в отдельных случаях целесообразно проводить тесты на индивидуальную чувствительность (такие, как анализ полиморфизма генов систем биотрансформации).

Ранняя диагностика ЛПП ведет к своевременной отмене препарата и назначению лечения, что снижает риск прогрессирования заболевания печени.

## 3.5.8. Опухоли печени

### Определение

**Доброкачественные опухоли печени — образования, исходящие из сосудистых, стромальных элементов (гемангиомы, лимфангиомы, фибромы, липомы, гемартромы) или эпителиальных клеток гепатоцеллюлярной системы (гепатоцеллюлярная аденома, фокальная нодулярная гиперплазия). К доброкачественным образованиям печени можно отнести непаразитарные кисты (ретенционные цистаденомы, дермоидные), поликистоз печени, ложные кисты (посттравматические, поствоспалительные). Злокачественные опухоли печени: гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печёночно-клеточный рак), холангиоцеллюлярный рак (холангиокарцинома исходит из эпителия внутрипеченочных жёлчных протоков), смешанные гепатохолангиокарциномы, фиброламеллярная карцинома (вариант печёночно-клеточного рака).**

### Распространённость

Большинство доброкачественных опухолей печени встречается у женщин. Самой часто встречаемой является гемангиома (0,4–20 % случаев), которая может встречаться в любом возрасте, но чаще у женщин 30–50 лет. Фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) — вторая по распространённости доброкачественная опухоль. Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) встречается примерно в 10 раз реже, чем ФНГ. ГЦР наиболее частая злокачественная опухоль печени — встречается в 85 % случаев рака печени.

### Этиология и патогенез

Истинная гемангиома развивается из сосудисто-эмбриональной ткани, патогенез её малоизучен, имеются предположения о её врождённом или гормонально-зависимом генезе. ФНГ является поликлональным гепатоцеллюлярным пролиферативным заболеванием и считается гиперпластической реакцией на артериальные мальформации. ГЦА включает различные типы клональных доброкачественных новообразований, в том числе несколько молекулярных подгрупп, это обусловливает специфические морфологические признаки и существенный риск осложнений, в основном кровотечений и малигнизации. Поликистоз печени наследуется по аутосомно-доминантному типу и сочетается с поликистозом почек и поджелудочной железы. Развитие ГЦР связано с цирротическим поражением печени (в 80 % случаев), хроническим гепатитом независимо от этиологии (вирусные гепатиты В и С, алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, первичный склерозирующий и аутоиммунный гепатит), с экзогенными токсическими поражениями печени (афлотоксин, винилхлорид, стероидные гормоны), наследственными заболеваниями (дефицит альфа-1-антитрипсина, тирозинемия и гемохроматоз) и нарушениями состояния иммунной системы, при которых происходит повреждение печени с исходом в хронический гепатит и цирроз. В здоровой печени развитие ГЦР отмечено в менее 10 % случаев.

### Морфология

Гемангиомы чаще локализуются в правой доле печени, расположены субкапсулярно, могут иметь фиброзную капсулу. Кавернозные гемангиомы представляют собой расширенные сосуды. Аденомы чаще одиночные, располагаются тоже субкапсулярно и преимущественно в правой доле печени. Истинные кисты являются врождёнными пороками и развиваются из зачатков жёлчных ходов. Они выстланы эндотелием, могут быть как одиночными, так и множественными (поликистоз). Первичный рак печени часто манифестирует мультифокальным поражением печени, возможны комбинации различных его вариантов. Описаны случаи синхронного и метахронного ГЦР и внутрипечёночной холангиокарциномы. Разнообразие морфологических вариантов, влияющих на выбор варианта лечения, указывает на большое значение правильного патоморфологического диагноза.

### Классификация

Общепринята классификация МКБ, также существует международная гистологическая классификация (2010):

1. Эпителиальные гепатоцеллюлярные доброкачественные опухоли:
   - гепатоцеллюлярная аденома,
   - фокальная нодулярная гиперплазия.
2. Предраковые или ассоциированные со злокачественными новообразования:
   - крупноклеточные изменения,
   - мелкоклеточные изменения,
   - диспластические узлы низкой степени злокачественности или высокой степени злокачественности.
3. Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли:
   - гепатоцеллюлярный рак,
   - гепатобластома, эпителиальные варианты.
4. Недифференцированный рак.
5. Мезенхимальные опухоли:
   - Доброкачественные опухоли:

- ангиомиолипома (PEComa),
- гемангиома,
- кавернозная гемангиома,
- инфантильная гемангиома,
- воспалительная псевдоопухоль,
- лимфангиома,
- мезенхимальная гамартома,
- солитарная фиброзная опухоль.

- Злокачественные опухоли:
  - ангиосаркома,
  - эмбриональная саркома,
  - эпителиоидная гемангиоэндотелиома,
  - саркома Капоши,
  - лейомиосаркома,
  - рабдомиосаркома,
  - синовиальная саркома.

6. Смешанные злокачественные опухоли неясного происхождения:
   - смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак,
   - карциносаркома.
7. Герминогенные опухоли.
8. Лимфомы.
9. Метастатические опухоли.

Стадирование осуществляется по системе TNM-8 (2017). G — гистопатологическая дифференцировка (по 4 степеням). Применяется Барселонская система стадирования рака печени (BCLC) — наиболее часто используемая классификация ГЦР, которая учитывает распространённость опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения.

## Клиническая картина

Гемангиомы обычно не имеют клинических проявлений, они диагностируются случайно. Связи между размерами гемангиом и осложнениями не выявлено, существует лишь небольшая корреляция между симптомами и характеристиками гемангиом. Гемангиомы размерами более 10 см могут проявляться определённой симптоматикой: болью, признаками синдрома воспалительной реакции, коагулопатией (синдром Казабаха—Меррита, СКМ). Под СКМ понимают различные сосудистые поражения, ассоциирующиеся с тромбоцитопенией, коагулопатией потребления и пурпурой. СКМ может осложнить любую гемангиому более 5 см. С СКМ могут быть связаны ***два основных вида гемангиом: капошиформная гемангиоэндотелиома и пучковая капиллярная ангиома.***

При ГЦК клиническая картина не имеет специфических симптомов. Обычно имеются симптомы фоновых заболеваний печени, цирроза. Диагностируется ГЦК чаще в поздних стадиях, когда уже появляются симптомы осложнений. Основные жалобы: общая слабость, вялость, утомляемость, увеличение размеров живота, дискомфорт и (или) боли в правом подреберье, повышение температуры тела, отёки нижних конечностей. Паранеопластические синдромы встречаются у небольшой части пациентов. Возможно появление: гипогликемии, эритроцитоза, гиперкальциемии. Симптомы постепенно нарастают и становятся более ощутимыми. Боли чаще всего связаны с прорастанием анатомических структур, включая магистральные сосуды, с образованием опухолевых тромбов, а также с метастатическим поражением органов.

## Диагностические критерии

Критерии диагноза основаны на патогномоничных клинико-рентгенологических данных, результатах патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала, лабораторных исследований (оценка функции печени) и инструментальных обследованиях, распространённости опухолевого процесса. При сборе жалоб и анамнеза особое значение отводится активному выявлению факторов риска развития хронических заболеваний печени (злоупотребление алкоголем, приём наркотиков, перенесённый вирусный гепатит и признаки метаболического синдрома, включающего ожирение, диабет, артериальную гипертензию). Физикальное обследование должно включать оценку нутритивного статуса, симптомов хронического заболевания печени (асцита, желтухи, энцефалопатии, кровотечений, спленомегалии).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Первичный рак печени. Лабораторные диагностические исследования*** — антитела к HBsAg и HCV. При положительном результате теста на HBsAg необходимо исследование на наличие HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV. При подозрении на острый вирусный гепатит необходим анализ на HBcAb Ig G. Показано выполнение развёрнутого клинического и биохимического (с измерением уровня альбумина, общего и прямого билирубина) анализов крови, протромбино-

вого времени, МНО, общего анализа мочи. Исследование альфа-фетопротеина (АФП) показано для оценки агрессивности заболевания и прогноза его течения, контроля эффективности лечения. Уровень АФП может повышаться при хронических заболеваниях печени, при других онкологических заболеваниях (гепатоидном раке желудка, герминогенных опухолях и т. д.), при беременности. Проводится оценка по критериям Child — Pugh с целью уточнения степени нарушения функций печени. Цирроз печени определяет переносимость основных методов лечения, вплоть до невозможности проведения лечения, негативно и конкурентно с ГЦР влияет на общую выживаемость; необходима профилактика осложнений цирроза печени. ***Инструментальные исследования*** включают: мультифазную компьютерную томографию (КТ) печени и брюшной полости с контрастированием и магнитно-резонансную томографию (МРТ) печени и брюшной полости с контрастированием независимо от результатов УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. УЗИ показано как на этапе скрининга, так и при чрескожной биопсии, интервенционных вмешательствах и, иногда, — мониторинге эффективности лечения. УЗИ позволяет выявить осложнения ГЦР и (или) цирроза, включая инвазию опухоли в магистральные сосуды печени, проходимость бассейна воротной вены. Также в плане обследования показана эзофагогастродуоденоскопия (выявление варикозного расширения вен пищевода и желудка и оценки степени его выраженности). Выполнение МРТ брюшной полости с применением гепатоспецифического контрастного препарата (гадоксетовой кислоты) позволяет дифференцировать ГЦР и неопухолевую патологию печени, контролировать эффективность лечения. КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза показано для исключения внепечёночных проявлений опухоли, контроля эффективности лечения. Для выявления метастатического поражения костей скелета показано выполнение остеосцинтиграфии. Для морфологического подтверждения диагноза рекомендуется пациентам с подозрением на ГЦР выполнить биопсию под контролем УЗИ. Аспирационная тонкоигольная биопсия печени выполняется: если по данным КТ или МРТ заподозрено патологическое образование в нецирротической печени; при необходимости исключения злокачественной опухоли печени при отсутствии рентгенографических специфических признаков ГЦР в цирротической печени. Биопсия рекомендуется при малом размере опухоли (< 2 см) и типичном для ГЦР кровотоке, нетипичной васкуляризации узла размером > 2 см, расхождениях в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП, выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени. Отрицательный результат биопсии не исключает диагноза злокачественной опухоли печени и предполагает дальнейшее наблюдение с возможностью повторных биопсий. Биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если: не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным циррозом и (или) другой тяжёлой патологией; планируется резекция печени; при циррозе мультифазная КТ и МРТ с контрастированием описывают признаки, специфичные для ГЦР (неравномерное контрастирование узла в артериальной фазе, затем «вымывание» в венозной).

Для диагностики ***раннего и высокодифференцированного ГЦР*** разработана панель из 3 иммуногистохимических маркеров — HSP70 (HSPA7), глипикана 3 (GPC3) и глутаминсинтетазы (GS), а для выявления прогностически неблагоприятных случаев — цитокератина 19 (СК 19). Выполнение ***позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой*** показано у пациентов с установленным диагнозом ГЦР, являющихся кандидатами на оперативное лечение, если имеется подозрение на отдалённые метастазы по данным КТ или МРТ, и их подтверждение приведет к отказу от операции. При подозрении на метастазирование в головной мозг выполняют МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Дополнительные диагностические исследования: ангиографические методики с оценкой состояния чревного ствола и его ветвей, для уточнения анатомического варианта кровоснабжения печени, определения уровня васкуляризации опухолевых узлов, уточнения наличия артерио-портальных или артериовенозных шунтов.

При ***доброкачественных опухолях печени*** план обследования включает общеклинические лабораторные, инструментальные исследования (УЗИ, КТ, МРТ), при сомнении — биопсию очагового образования. Особо важно, что при ГЦА, учитывая вероятность возникновения кровотечения и злокачественной трансформации, на базовом диагностическом визуализационном исследовании важно определить не только размер ГЦА, но и также экзофитную характеристику новообразования, если она присутствует, с учётом риска при размере очага 5 см или более и экзофитном выпячивании. Для всех существующих вариантов ГЦА повторное МРТ с контрастированием рекомендуется проводить через каждые 6 месяцев.

## Диагноз

Основывается на МКБ, TNM-8 (2017) с указанием G — гистопатологической дифференцировки, стадирования по BCLC.

*Пример формулировки диагноза*

*Гепатоцеллюлярный рак cT4N0M0 IIIb ст., ст. BCLC C. Инвазия и тромбоз левой ветви воротной вены. ECOG–1.*

## Дифференциальный диагноз

Гемангиомы необходимо дифференцировать с кистами, в том числе паразитарными. Используется исследование АФП, КТ и МРТ. По показаниям выполняется пункционная биопсия. Злокачественные первичные опухоли требуют дифференциального диагноза с метастатическими опухолями (чаще из толстой кишки, желудка, лёгких, молочной железы, поджелудочной железы, жёлчного пузыря, яичника, меланобластомы). Решающими являются данные исследования АФП, дополнительные методы исследования, биопсия.

## Течение

Гемангиомы и ФНГ имеют чаще бессимптомное течение без развития осложнений. В отличие от других доброкачественных поражений печени ГЦА склонны к кровоизлияниям и злокачественной трансформации. ГЦА у женщин чаще доброкачественного течения, у мужчин чаще подвергаются злокачественной трансформации. Озлокачествление случается относительно редко, но чаще оно бывает при ГЦА с активирующей мутацией β-катенина, в то время как ГЦА с HNF 1α-мутацией подвергаются злокачественной трансформации редко. Первичные опухоли печени быстропрогрессирующие. Осложнения: тромбоз нижней полой вены, печёночных вен, тромбоз портальной вены, нарастание печёночной недостаточности, присоединение инфекции с развитием пилефлебита. Возможны: распад опухоли, кровотечение в брюшную полость, перитонит. Холангиокарциномы прогрессируют быстрее, чем ГЦР, и быстрее приводят к метастазированию.

## Прогноз

В отношении гемангиом менее 5 см, ФНГ благоприятный. Нет никаких показаний для прекращения приёма противозачаточных средств, необходимости в мониторинге во время беременности при гемангиомах и ФНГ. Прогноз в отношении ГЦР и холангиокарцином неблагоприятный. Смерть пациентов с первичными опухолями печени может наступить от нарастающей печёночной недостаточности, пищеводного кровотечения.

## Лечение

***Гемангиомы***. Для большинства пациентов консервативный подход является предпочтительным. Хирургическое лечение показано достаточно редко, за исключением случаев СКМ. Транскатетерную печёночную эмболизацию можно рассматривать, как способ контроля СКМ наравне с консервативной терапией кортикостероидами или винкристином. При ФНГ бессимптомного течения с учётом того, что осложнения развиваются редко, рекомендуется консервативное ведение. Вне зависимости от размера новообразования для всех мужчин с ГЦА рекомендуется резекция или консервативное лечение в связи со значительным риском малигнизации новообразования. Женщинам рекомендуется изменить образ жизни, прекратить приём пероральных противозачаточных препаратов и контролировать массу тела. При ГЦА более 5 см или увеличивающейся в размерах (увеличение диаметра на ≥ 20 %, в соответствии с критериями RECIST для солидных злокачественных опухолей) следует рассматривать вариант хирургического или консервативного лечения независимо от молекулярного или гистологического подтипа ГЦА в связи с риском возникновения кровотечения.

***Радикальное лечение раннего локализованного ГЦР*** включает резекцию печени, ортотопическую трансплантацию печени и применение местно-деструктивных аблативных методов (радиочастотную, микроволновую аблацию и др). Паллиативное лечение ГЦР направлено на достижение контроля над проявлениями болезни, призвано увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни пациентов. Паллиативное специализированное лечение включает интервенционно-радиологическое лечение (различные виды эмболизации) и системную химиотерапию.

Резекция печени — метод выбора при локализованном ГЦР у пациентов без цирроза, а также при наличии цирроза с нарушением печёночно-клеточной функции печени класса А по шкале Child — Pugh, при стадии BCLC 0/A, BCLC B с ограниченным поражением органа и у отобранной группы BCLC C. Ортотопическая трансплантация печени при раннем ГЦР (BCLC 0–A) показана в случаях, не подходящих для резекции, при соответствии принятым критериям к трансплантации при ГЦР. Пациентам, ожидающим трансплантацию, показаны: Bridge-терапия (терапия «ожидания», включает аблацию, трансартериальную эмболизацию, резекцию печени, лекарственную терапию) или down-staging-терапия («понижения стадии»). Пациентам с ГЦР и сопутствующем хроническим вирусным гепатитом В (HBs+, вирусная нагрузка > 10 000 копий в мл) показана противовирусная терапия аналогами нуклеозидов.

***Методы локальной деструкции опухоли*** рекомендуются для радикального лечения раннего ГЦР стадий BCLC 0–A при невозможности выполнения резекции печени. Деструкции подлежат не более 5 узлов диаметром ≤ 3 см. Локальная деструкция противопоказана при множественном поражении печени, декомпенсированном циррозе (класса С по Child — Pugh), внепечёночных проявлениях заболевания, при наличии портального шунта, несмещаемом прилежании опухолевого узла к рядом расположенным органам, а также вне (внутри-) печёночно расположенным трубчатым структурам.

***Дистанционная лучевая терапия*** стереотаксическим методом показана при единичных (1–3) опухолевых узлах в печени размером > 2 см при раннем ГЦР стадии BCLC 0–A, при наличии противопоказаний к использованию других методов локальной деструкции.

***Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ)*** опухолевых сосудов в 1-й линии паллиативного лечения показана пациентам с ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печёночных сосудов и без внепечёночных проявлений заболевания в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, а также в период ожидания трансплантации. Она выполняется при лечении пациентов с промежуточной (BCLC B) и ранней (BCLC A) стадиями при противопоказаниях к хирургическому лечению. Не рекомендуется ТАХЭ пациентам с ГЦР при поражении более 75 % объёма печени, декомпенсированном циррозе (класса С по Child — Pugh), тромбозе магистральных ветвей или ствола воротной вены, внепечёночном распространении заболевания, некупируемом асците, почечной недостаточности (уровне креатинина ≥ 2 мг/дл или клиренсе креатинина < 30 мл/мин), тяжёлых нарушениях свёртывающей системы крови, желудочно-кишечном кровотечении за последние 3 месяца, наличии портального шунта. Наиболее часто используемые противоопухолевые препараты — доксорубицин или эпирубицин. Пациентам с ГЦР при отсутствии эффекта от двух последовательно выполненных сеансов ТАХЭ рекомендуется проведение системной терапии.

***Эндоваскулярная эмболизация сосудов*** при новообразованиях печени и жёлчевыводящих путей ***с применением иттрия-90 (Y90)*** — трансартериальная радиоэмболизация — рекомендуется пациентам с ГЦР при стадии BCLC A в качестве bridge-терапии, при стадиях BCLC B и C с тромбозом магистральных вен. Основные противопоказания к трансартериальной радиоэмболизации — поражение > 70 % объёма печени, наличие артериовенозного шунта.

***Лучевая терапия*** рекомендуется пациентам, когда другие варианты локорегионарного лечения и (или) резекции не могут быть проведены. Иногда проводится конформная 3D-лучевая терапия (30–60 Гр) на опухоль у пациентов без цирроза и признаков опухолевой инвазии в нижнюю полую вену, портальную вену и её ветви.

Лекарственное лечение проводится при удовлетворительном общем состоянии, сохранной функции печени (классе A или B по Child — Pugh); невозможности применения локальных методов лечения, внутрипечёночном локализованном ГЦР.

В 1-й линии ***системной терапии ГЦР*** рекомендованы сорафениб или ленватиниб. Лечение проводится непрерывно до появления объективных признаков прогрессирования заболевания, явлений непереносимой токсичности или декомпенсации сопутствующих заболеваний. В качестве 2-й линии терапии при прогрессировании рекомендуется регорафениб. В качестве 2–3-й линии терапии после прогрессирования на фоне терапии сорафенибом рекомендуется кабозантиниб.

У пациентов, не переносящих препараты из группы ингибиторов протеинкиназ, рекомендуется терапия препаратами моноклональных антител (ингибиторами контрольных точек иммунного надзора) ниволумабом или пембролизумабом в качестве 2-й и 3-й линий терапии прогрессирующего ГЦР.

Фиброламеллярная карцинома не чувствительна к терапии препаратами из группы моноклональных антител к PD-1. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином. При смешанном гистологическом варианте (гепатохолангиоцеллюлярном раке) в 1-й линии лечения предпочтение отдаётся цитостатической химиотерапии, поскольку считается, что прогноз жизни определяется холангиоцеллюлярным компонентом опухоли, как наиболее злокачественным. Для оценки эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с ГЦР проводится мультифазная КТ и (или) МРТ с контрастным усилением каждые 2–3 месяца по критериям RECIST и (или) mRECIST. Определение уровня АФП в динамике показано пациентам с исходно высоким его значением; самостоятельного клинического значения этот показатель не имеет.

Противовирусная терапия после хирургического лечения (резекции, трансплантации печени) может улучшить отдаленные результаты. При варикозном расширении вен пищевода/желудка II–III степени у пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени необходимо проводить первичную профилактику желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β-адреноблокаторами. При неэффективности медикаментозного лечения варикозного расширения вен пищевода и (или) желудка III степени, при угрозе кровотечения, а также для вторичной профилактики рецидивного кровотечения выполняют лигирование варикозно-расширенных вен. Обезболивающая терапия подбирается с учётом метаболизма препаратов в условиях цирроза печени и (или) печёночной недостаточности.

### Профилактика

Своевременное лечение вирусных и других гепатитов, здоровый образ жизни. Ограничение употребления гепатотоксичных веществ. Профилактические осмотры с выполнением УЗИ органов брюшной полости.

## 3.6. Аутоиммунные заболевания печени

### 3.6.1. Аутоиммунный гепатит

### Определение

**Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся гипергаммаглобулинемией даже в отсутствие цирроза, наличием в сыворотке широкого спектра циркулирующих аутоантител, перипортальным или более общим воспалением. Диагноз аутоиммунного гепатита может быть поставлен только после исключения вирусного гепатита, холестатических аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона, гемохроматоза, дефицита α1-антитрипсина, токсических форм гепатита (алкогольного и лекарственного).**

Впервые АИГ был описан шведским врачом Я.Вальденстремом в 1950-х годах. В 1956 году Дж.Маккей впервые предложил термин «люпоидный гепатит», так как при этом заболевании у больных в крови нередко определялись волчаночные клетки. После двух международных рабочих встреч групп по изучению АИГ (International Autoimmune Hepatitis Group), состоявшихся в 1992 году (Брайтон, Великобритания) и в 1994 году (Лос-Анджелес, США), он был замёнен на термин «аутоиммунный гепатит».

## Распространённость

АИГ считается редким заболеванием. Частота АИГ в европейских странах составляет 0,1–1,9 на 100 тыс. населения в год, а распространённость колеблется от 2,2 до 17 случаев на 100 тыс. населения. По данным клинических рекомендаций по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита, в РФ количество этих пациентов, по приблизительным подсчётам, составляет 10–20 тыс. Наблюдается некоторая вариабельность распространённости и клинических проявлений АИГ в зависимости от этнической принадлежности. Болеют преимущественно женщины (соотношение мужчин и женщин 1:12). Пик заболеваемости приходится на возраст 10–30 лет и 40–60 лет.

## Этиология и патогенез

Этиология АИГ до сих пор окончательно не установлена. В качестве триггеров АИГ рассматривались гепатотропные вирусы (вирусы гепатита A, B, D и C, E, вирус простого герпеса 1-го типа, кори, ВЭБ (EBV), ВИЧ, ретровирусы), бактерии, лекарственные препараты (оксифенизатин, нитрофурантоин, кетоконазол, диклофенак, пропилтиоурацил, изониазид и др.), токсические вещества и наследственная предрасположенность. В начальную фазу, в ответ на внедрение вируса в организм наблюдается усиление продукции ряда цитокинов, в частности ИФН-α, усиливающего экспрессию HLA II класса на гепатоцитах. Последние при этом приобретают возможность функционировать как антигенпрезентирующие клетки. В более позднюю фазу инфекции включаются специфические клеточные и гуморальные иммунные механизмы. Поскольку многие вирусы продуцируют белки, сходные по антигенной структуре с белками человека, цитотоксичные антитела и Т-лимфоциты могут перекрёстно взаимодействовать с аутоаэпитопами. Нельзя исключить, что кроме вирусов функцию инициатора иммунологических процессов могут выполнять факторы окружающей среды, в частности, реактивные метаболиты лекарственных препаратов. Метаболизирующие лекарства — ферменты I и II фазы, т.е. ферменты семейства цитохрома P-450 и УДФ-глюкоранилтрансферазы, — мишени аутоиммунных реакций, индуцируемых как лекарствами, так и вирусами. Вероятно, различные агенты могут запускать аутоммунные процессы, направленные против одной и той же молекулярной мишени.

Современные представления о патогенезе АИГ предусматривают взаимодействие факторов окружающей среды, нарушение механизмов иммунной толерантности и генетическую предрасположенность. Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (MHC, HLA), участвующих в иммунорегуляторных процессах. С предрасположенностью к АИГ ассоциированы все аллели HLA DR3 и HLA-DR4. Для HLA DR3-позитивных больных характерны ранний дебют и агрессивное течение заболевания, а также частые рецидивы при снижении дозы или отмене кортикостероидов. А HLA-DR4, напротив, чаще встречается у людей с поздней манифестацией заболевания, более частыми внепечёночными проявлениями и хорошим ответом на лечение. Помимо антигенов гистосовместимости, несомненный интерес представляют исследования транскрипционного фактора — аутоиммунного регулятора 1-го типа (AIRE-1). Имеются доказательства значения дефекта AIRE-1 в развитии аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС-1), компонент которого в 10–20 % случаев — АИГ. Вероятно, определение мутации этого транскрипционного фактора могут лежать в основе потери толерантности к аутоантигенам печени. Ключевая роль в патогенезе АИГ принадлежит дефекту иммунорегуляции, проявляющемуся в потере толерантности к собственным антигенам. Под воздействием разрешающих факторов это ведёт к появлению запрещённых клонов лимфоцитов, сенсибилизированых к аутоантигенам печени и осуществляющих повреждение гепатоцитов. Среди последствий нарушений иммунорегуляции, непосредственно вызывающих деструкцию ткани печени, доминирует Т-клеточная цитотоксичность. Патогенетическая роль аутоантител при АИГ не ясна.

Кратко о патогенезе АИГ можно описать следующим образом (рис. 3.6.1-1): у генетически предрасположенных лиц во время системного и местного (в печени) иммунного ответа на внешние триггеры (например, вирус или ксенобиотик) по какой-то причине возникает ошибка, и компоненты клеточной стенки гепатоцитов начинают восприниматься печеночными макрофагами как чужеродные. Одновременно с этим Т-регуляторные лимфоциты (Treg), задача которых подавлять активацию Т-хелперов и Т-киллеров, перестают это делать, в результате чего запускается механизм активации CD4+ и CD8+ лимфоцитов и связанных со слизистой инвариантных Т-лимфоцитов (Mucosal-Associated Invariant T cells — MAIT), что приводит к активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета и образованию цитотоксических лимфоцитов и антител к компонентам клеточной стенки гепатоцитов. Молекулы адгезии и хемокины обеспечивают миграцию иммунных клеток из сосудов в паренхиму печени, что приводит к воспалению прежде всего вокруг портальных трактов («интерфейс-гепатит»), апоптозу, некрозу гепатоцитов и фиброгенезу.

## Классификация

В зависимости от определяемых аутоантител заболевание классифицируют на 4 типа: АИГ-1, АИГ-2, АИГ-3 и АИГ-4.

***АИГ типа 1,*** характеризуется циркуляцией антинуклеарных (ANA) аутоантител у 70–80 % больных и (или) антигладкомышечных аутоантител (SMA) — у 50–70 %, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами p-типа (p-ANCA). Может развиваться в любом возрасте, однако типичны характерные возрастные пики (10–20 лет и постменопаузальный период). ***АИГ типа 2*** с антителами к микросомам печени и почек I типа (анти-LKM-l), определяемыми у 100 % больных, иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к печеночно-цитозольному антигену (анти-LC-l) наблюдается существенно реже (10–15 % больных) и преимущественно у детей. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. ***АИГ типа 3*** с антителами к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP). Данный тип чаще диагностируется у взрослых в возрасте 30–50 лет. ***АИГ типа 4*** — антитела не обнаружены (20 %).

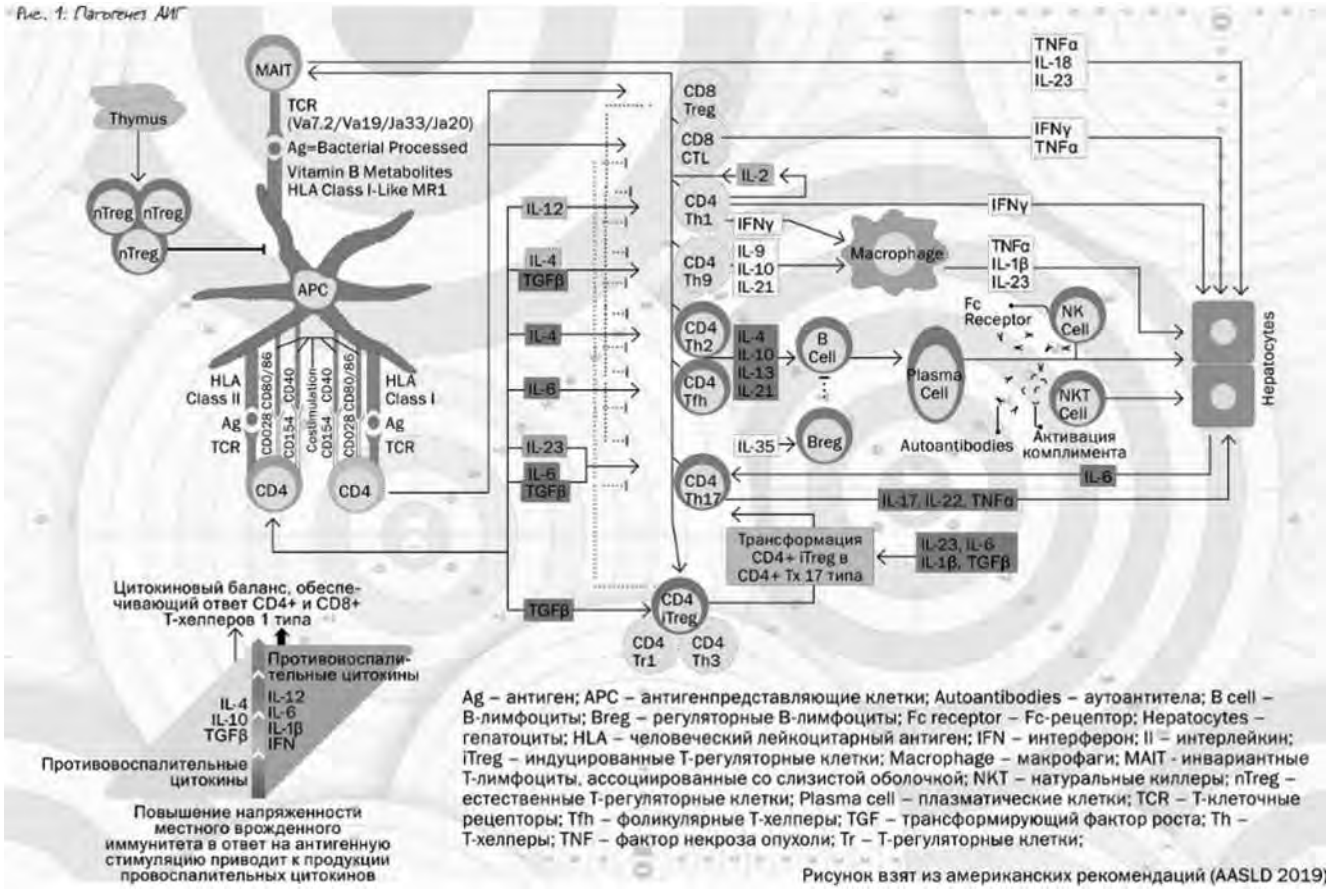



*Рисунок 3.6.1-1. Патогенез АИГ*

## Клиническая картина

Для дебюта АИГ характерны клинические варианты поражения печени от бессимптомного течения вплоть до фульминантного. Наиболее частое клиническое проявление заболевания (2/3 пациентов) характеризуется стёртым началом без каких-либо симптомов, либо наличием одного или нескольких из следующих неспецифических проявлений: слабость, утомляемость, боль в правом верхнем квадранте живота, сонливость, лихорадка, отсутствие аппетита, снижение массы тела, тошнота, сыпь, периодически возникающая желтуха и полиартралгия мелких суставов без артрита. В 25 % случаев заболевание манифестирует остро. Наблюдаются две различные клинические формы: острое обострение хронического АИГ и истинный острый АИГ без гистологических проявлений хронического поражения печени.

Обострения проявляются повторными эпизодами невыраженной желтухи, увеличением печени и (или) неспецифическими синдромами, такими как:

- гепатомегалия — характеризуется постоянством, печень выступает на 5–7 см из-под рёберной дуги, уплотнена, край заострён, болезненная при пальпации;
- синдром холестаза — желтуха, кожный зуд, гипербилирубинемия;
- астеновегетативный синдром — слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нервозность, ипохондрия, похудение;
- болевой синдром — постоянные, ноющие боли, усиливающиеся после физической нагрузки, или чувство тяжести и переполнения в области правого подреберья;
- диспепсический синдром;
- синдром малой печёночной недостаточности — сонливость, кровоточивость;
- синдром внепечёночных проявлений — артралгии, миалгии, повышение температуры, увеличение лимфоузлов, аменорея, снижение либидо, гинекомастия, сосудистые звездочки, «печёночные ладони», синдром Шёгрена, сухость кожных покровов, серозиты, плевриты, вторичный гиперальдостеронизм, гидроперикард, сухой перикардит, экссудативный плеврит, «печёночный диабет», интерстициальный нефрит, тиреоидит Хашимото, язвенный колит, СД, идиопатическая тромбоцитопения, гиперэозинофильный синдром и др. заболевания.

Кожные проявления — красный плоский лишай, аллергический капиллярит, сосудистые язвы конечностей, геморрагический васкулит, псориаз, пемфигоид, узловатая эритема, узловатое пруриго.

### Физикальное обследование

Выделяют сосудистые звездочки, ярко-розовые стрии на животе и бёдрах, геморрагические и угревые кожные высыпания, кушингоидное перераспределение жира (до применения ГКС), гепатомегалию, спленомегалию. В 10–40 % определяется болезненность а правом подреберье. На стадии цирроза признаки портальной гипертензии и печёночной энцефалопатии.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

С помощью лабораторных методов выявляется повышение СОЭ, часто значительное, умеренная лейкопения и тромбоцитопения. Анемия обычно смешанная: гемолитическая и перераспределительная, что подтверждают результаты прямой пробы Кумбса и исследования обмена железа. Билирубин повышен в 2–10 раз, преимущественно за счёт прямой фракции. Активность трансаминаз может повышаться в 5–10 раз, коэффициент де Ритиса (отношение АСТ к АЛТ) меньше 1. Уровень щелочной фосфотазы повышен незначительно или умеренно. На фоне высокой активности заболевания ещё на доцирротической стадии возможно появление печёночной недостаточности: гипоальбуминемии, геморрагического синдрома, снижения протромбинового индекса (соответствующего увеличению протромбинового времени). Характерна ***гипергаммаглобулинемия*** с превышением нормы в 2 раза и более. Нередко выявляют неспецифические положительные результаты различных иммуносерологических реакций, в том числе обнаружение антител к бактериям ***(E. coli, Treponema, Bacteroides, Salmonella)*** и вирусам (кори, краснухи, ЦМВ). Наблюдают повышение α-фетопротеина, коррелирующее с биохимической активностью заболевания. На цирротической стадии закономерно снижаются показатели синтетической функции печени.

Ключевым этапом диагностики АИГ является определение аутоантител. Титры ANA, SMA, LKM превышают 1:88 для взрослых и 1:20 для детей.

Для выявления признаков поражения печени проводят УЗИ и МСКТ органов брюшной полости, ЭГДС, непрямую эластографию печени (Фиброскан). УЗИ и МСКТ позволяют выявить гепатомегалию, диффузные изменения функции печени. На стадии цирроза указанными методами выявляют спленомегалию, расширение вен портальной системы, асцит. Как проявление портальной гипертензии при ЭГДС обнаруживают варикозное расширение вен пищевода.

Постановка диагноза АИГ невозможна без биопсии печени. Она необходима также и для определения активности заболевания, стадии (цирроз / не цирроз), исключения сочетанных и сопутствующих заболеваний печени. При наличии абсолютных противопоказаний к чрескожной биопсии печени (например, при выраженной коагулопатии) альтернативой может быть трансюгулярная биопсия (доступ через яремную вену), если, конечно, это технически возможно.

Характерными гистологическими признаками АИГ являются: лимфоплазмацитарная инфильтрация вокруг портальных трактов или «интерфейсный» гепатит с постепенным распространением воспаления в центр печёночной дольки; преобладание плазматических клеток в инфильтрате; эмпериополез (когда одна клетка «вдавливается» в соседнюю клетку, причём обе они сохраняют свою структуру и функции); «розетки» гепатоцитов — группы регенерирующих гепатоцитов. При остром течении заболевания преобладает центролобуллярное воспаление и некроз.

### Диагностические критерии

В 1993 году Международная группа по изучению АИГ (IAIHG) предложила использовать балльную систему оценки вероятности диагноза АИГ (табл. 3.6.1-1).

В 1999 году она была пересмотрена и обновлена, а в 2008 году вышла ее укороченная и упрощенная версия, более удобная в повседневной работе. Она основана на четырех параметрах: наличие и титр аутоантител, определяемых РИФ (реакция иммунофлюоресценции) или твердофазным ИФА (для анти-SLA/LP), концентрация IgG в сыворотке, наличие типичной или совместимой гистологической картины, отсутствие маркеров вирусного гепатита.

***Критерии:***
ANA/ASMA ≥ 1:40 – 1 балл
ANA/ASMA ≥ 1:80 – 2 балла
LKM ≥ 1:40 – 2 балла
SLA/LP – положительно – 2 балла
IgG > верхняя граница нормы, 1,1 × ВГН

*Пример формулировки диагноза*

*Аутоиммунный гепатит, тип I, с выраженной степенью активности, стадия цирроза.*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится, по сути, со всеми другими заболеваниями печени, включая первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и IgG4-ассоциированный холангит, а также с печёночными проявлениями других аутоиммунных заболеваний (целиакия, СКВ и т.д.) и ВИЧ-инфекции (холангит). У больных моложе 40 лет необходимо исследование уровня сывороточного церулоплазмина в целях исключения болезни Вильсона-Коновалова. В некоторых случаях возникает необходимость дифференциальной диагностики с алкогольным гепатитом, для которого, однако, нехарактерны выраженные иммунологические сдвиги. Наибольшую сложность представ-

## Таблица 3.6.1-1

**Расширенная бальная оценка диагноза АИГ (IAIHG, 1999)**

| Параметры | Баллы |
|---|---|
| Женский пол | +2 |
| Соотношение ЩФ: АЛТ (или АСТ)<br>• < 1,5<br>• 1,5–3<br>• > 3 | <br>+2<br>0<br>-2 |
| Гамма-глобулины или IgG общий<br>• >2 ВГН<br>• 1,5–2 ВГН<br>• 1–1,5 ВГН<br>• < 1 ВГН | <br>+3<br>+2<br>+1<br>0 |
| Титр ANA, SMA или Анти-LKM1<br>• >1:80<br>• 1:80<br>• 1:40<br>• <1:40 | <br>+3<br>+2<br>+1<br>0 |
| AMA+ | -4 |
| Вирусные гепатиты B и C<br>• Положительно<br>• Отрицательно | <br>-3<br>+3 |
| Приём гепатотоксических препаратов<br>• Да<br>• Нет | <br>-4<br>+1 |
| Употребление алкоголя<br>• < 25 г/день<br>• > 60 г/день | <br>+2<br>-2 |
| HLA DR3 или DR4 | +1 |
| Наличие других аутоиммунных заболеваний | +2 |
| Наличие других аутоантител: pANCA, anti-LC1, Anti-SLA/LP, anti-ASGPR | +2 |
| Гистологические признаки:<br>• Перипортальный гепатит;<br>• Лимфолазмацитарная инфильтрация с преобладанием плазматических клеток;<br>• «Розетки» гепатоцитов;<br>• Ничего из вышеперечисленного;<br>• Поражение жёлчных протоков;<br>• Признаки наличия других заболеваний печени | <br>+3<br>+1<br>+1<br>-5<br>-3<br>-3 |
| Ответ на лечение:<br>• Полный<br>• Рецидив после отмены лечения | <br>+2<br>+3 |
| Сумма баллов, определяющих диагноз:<br>До лечения:<br>• Определенный<br>• Вероятный<br>После лечения:<br>• Определенный<br>• Вероятный | <br><br>> 15<br>10–15<br><br>> 17<br>12–17 |
| *ВГН - верхняя граница нормы; AMA – антимитохондриальные антитела; ANA – антинуклеарные антитела; anti-ASGPR - антитела к асиалогликопротеиновому рецептору; Anti-LC1 - антитела к цитоплазматическому антигену печени; Anti-LKM1 – антитела к микросомам печени и почек 1-го типа; Anti-SLA/LP – антитела к растворимому антигену печени/печеночно-панкреатическому антигену; ASMA – антигладкомышечные антитела; HLA – человеческий лейкоцитарный антиген; pANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.* | |

ляет дифференциальная диагностика с так называемыми перекрестными синдромами: АИГ + ПБХ, АИГ + ПСХ. Трудно провести дифференциальный диагноз между лекарственно- индуцированным АИГ и лекарственным поражением печени, протекающими с признаками АИГ.

При сочетании АИГ с другими аутоиммунными заболеваниями могут потребоваться консультации ревматолога, гематолога, дерматолога, офтальмолога. На стадии цирроза показана консультация хирурга — специалиста по лечению портальной гипертензии. При декомпенсированном циррозе необходима консультация хирурга-трансплантолога.

## Лечение

***Медикаментозное лечение.***

Цель лечения АИГ — достижение полной ремиссии заболевания и предотвращение прогрессирования поражения печени. Для достижения данной цели необходима длительная иммуносупрессивная терапия с возможностью отмены препаратов при стойкой ремиссии заболевания. Препаратами первой линии для лечения аутоиммунного гепатита являются преднизолон или будесонид в комбинации с азатиоприном.

***Схема фармакотерапии 1:***

- 1-я неделя — преднизолон внутрь по 60 мг/сут;
- 2-я неделя — преднизолон внутрь по 40 мг/сут;
- 3-я и 4-я неделя — преднизолон внутрь по 30 мг/сут;
- поддерживающая доза — преднизолон внутрь по 20 мг/сут.

***Схема фармакотерапии 2:***

- 1-я неделя — преднизолон внутрь по 30 мг/сут, азатиоприн внутрь по 100 мг/сут;
- 2-я неделя — преднизолон внутрь по 20 мг/сут, азатиоприн внутрь по 50 мг/сут;
- 3-я и 4-я неделя — преднизолон внутрь по 15 мг/сут, азатиоприн внутрь по 50 мг/сут;
- поддерживающая доза — преднизолон внутрь по 10 мг/сут, азатиоприн внутрь по 50 мг/сут.

Обе схемы лечения продемонстрировали одинаковую эффективность: 5- и 10-летняя выживаемость больных составляет 94 % и 90 % соответственно.

Существует также и альтернатива для азатиоприна — мофетила микофенолат (ММФ). Согласно последнему мета-анализу ММФ+преднизолон даже эффективнее комбинации преднизолон+азатиоприн в достижении биохимической ремиссии аутоиммунного гепатита.

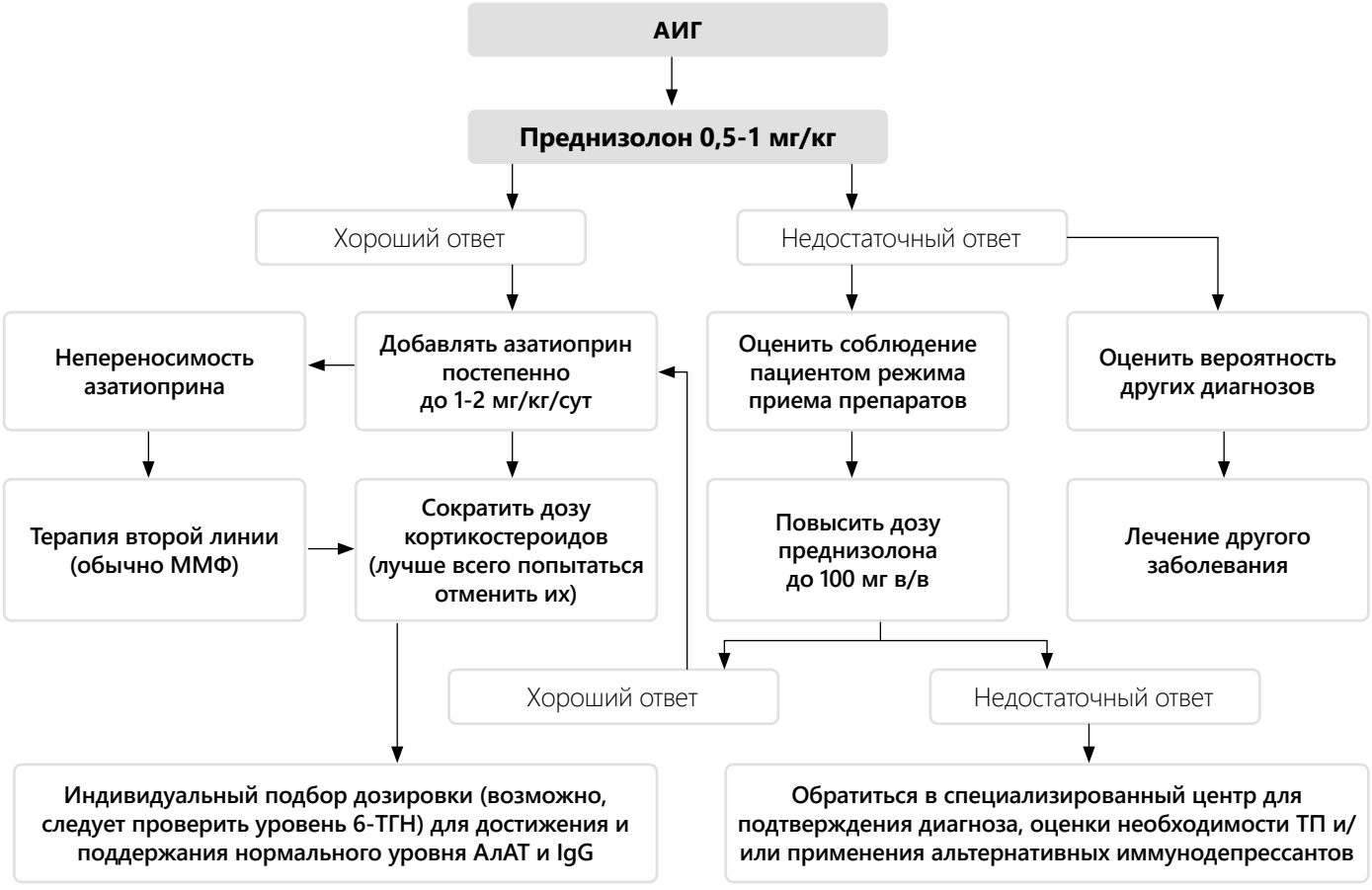



*Рисунок 3.6.1-2. Стратегия лечения АИГ*

Пациенты с тяжелым острым аутоиммунным гепатитом или острой печеночной недостаточностью, которые не ответили на лечение высокими дозами ГКС в течение 1–2 недель, должны быть направлены на трансплантацию печени как можно быстрее. Стратегия поддерживающей терапии выбирается индивидуально (рис. 3.6.1–2). После достижения биохимического ответа (снижения уровня АЛТ, АСТ, IgG) доза преднизолона постепенно снижается до минимально необходимой для поддержания биохимической ремиссии. Гистологическая ремиссия всегда отстает от улучшения биохимических показателей, поэтому продолжительность лечения ГКС после биохимической ремиссии должна быть не менее 24 месяцев, а общая продолжительность — не менее 3-х лет. Необходимо понимать, что частота достижения безрецидивной ремиссии на протяжении не менее 3 лет у детей и взрослых составляет 19–40 %. Рецидив обычно протекает бессимптомно, с умеренным повышением активности трансаминаз и быстро реагирует на повторное лечение. 90 % всех рецидивов происходит в первые 2 года после отмены препаратов, причем в первые 3 месяца — 50 %. Основным фактором, определяющим риск рецидива, является продолжительность ремиссии до отмены лечения.

***Хирургическое лечение***

Жизнеугрожающие осложнения портальной гипертензии — варикозное расширение вен пищевода и желудка, резистентный асцит — показания к хирургическим вмешательствам:

- склерозированию или лигированию варикозных вен,
- наложению портокавальных анастомозов,
- трасъюгулярному портокавальному шунтированию и др.

Приблизительно у 10 % больных АИГ трансплантация печени является единственным способом лечения. Основанием для включения в лист ожидания служит появление признаков декомпенсации цирроза или кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Лечение АИГ после трансплантации печени (рецидива или de novo) следует проводить в соответствии со стандартными принципами лечения АИГ. Прогноз трансплантации благоприятный: 5-летняя выживаемость превышает 90 %. Частота рецидива — 10–35 %.

### Прогноз

Прогноз зависит от своевременности постановки диагноза и начала терапии. Нелеченый аутоиммунный гепатит имеет плохой прогноз: пятилетняя выживаемость составляет 50 %, десятилетняя — 10 %. При лечении АИГ современными методами 20-летняя выживаемость превышает 80 %, при развитии декомпенсированного цирроза печени она снижается до 10 %. Трансплантация печени даёт хороший результат. Обязательным мероприятием диспансерного наблюдения должно быть регулярное проведение УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев. К моменту постановки диагноза цирроз печени уже имеется у 28–33 % пациентов (особенно старше 60 лет), а частота его развития у пациентов, получающих или получавших лечение, составляет от 10 до 40 %.

Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в течение 5 лет после установления диагноза цирроза печени составляет 1–9 % случаев. В 5 % случаев у пациентов с АИГ могут развиться внепечёночные раки, особенно немеланомный рак кожи, следовательно, должна быть онконастороженность у этой группы больных.

## 3.6.2. Первичный билиарный холангит

### Определение

> **Первичный билиарный холангит (ПБХ) ранее обозначался термином «первичный билиарный цирроз». Согласно дефиниции Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL, 2017), ПБХ — это хроническое аутоиммунное холестатическое заболевание, преимущественно поражающее женщин среднего возраста. Характерным диагностическим признаком ПБХ является сочетание повышенного уровня биохимических маркеров холестаза с наличием антимитохондриальных антител (АМА) и (или) специфичных антинуклеарных антител (ANA) в сыворотке крови и гистологическими признаками хронического негнойного, гранулематозного, лимфоцитарного воспаления мелких жёлчных протоков. Считается, что ПБХ могут вызывать комбинация генетической предрасположенности и внешних триггеров. Эта патология характеризуется хроническим и часто прогрессирующим течением, приводит к терминальному поражению печени. По мнению экспертов EASL, цель пожизненной терапии ПБХ заключается в профилактике прогрессирующего поражения печени, нивелировании ассоциированных с этим заболеванием симптомов, снижающих качество жизни пациентов.**

В настоящее время во многих регионах мира отмечается тенденция к росту распространённости ПБХ, особенно чётко прослеживающаяся в развитых странах. Впервые клинические признаки ПБХ были описаны еще в 1851 году, а активное изучение данной патологии началось после её включения в номенклатуру заболеваний гепатобилиарной системы под термином «первичный билиарный цирроз» в 1949 году. Данная номенклатура была пересмотрена в 2014 году. В рамках этого процесса первичный билиарный цирроз предложено называть первичным билиарным холангитом, что обусловлено успехами современной медицины, позволяющими диагностировать данное заболевание у большинства пациентов на более ранних этапах — до развития цирротических изменений печени. Изменение терминологии было ратифицировано Европейским обществом по изучению заболеваний печени (EASL) в ноябре 2014 года и поддержано Американской ассо-

циацией по изучению заболеваний печени (AASLD) в апреле 2015 года, а также Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) в июле 2015 года. В действующей системе международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматриваемая патология по-прежнему кодируется К74.3 «Первичный билиарный цирроз». Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11бетта, который продолжает разрабатываться экспертами ВОЗ, уже включает диагноз «первичный билиарный холангит» под кодом DB37.2.

## Эпидемиология

Заболеваемость ПБХ составляет 18–240 больных на 1 млн. населения. 90–95 % больных составляют женщины 30–60 лет, описаны единичные случаи дебюта болезни в более раннем возрасте, у подростков 15–16 лет.

## Классификация

Гистологически выделяют четыре морфологические стадии ПБХ по классификации Ludwig:

1. хронический негнойный деструктивный холангит (дуктальная стадия);
2. пролиферация холангиол и перидуктальный фиброз (дуктулярная стадия);
3. фиброз стромы при воспалительной инфильтрации паренхимы печени;
4. стадия цирроза печени.

## Этиология

Причины возникновения заболевания недостаточно ясны. Обсуждают значение генетической предрасположенности, влияния факторов внешней среды, лекарственных препаратов, бактерий и вирусов. Описаны семейные случаи ПБХ — риск возникновения в 1000 раз больше, чем в общей популяции. Установлена связь между ПБХ, антигенами гистосовместимости HLA DR 8 и геном DQB1.

## Патогенез

Предполагается, что патогенетическим базисом заболевания является иммунно-опосредованное повреждение эпителиальных клеток жёлчных протоков печени, происходящее в результате сложных взаимодействий с участием генетически детерминированных и средовых факторов. Деструкция междольковых и септальных внутрипечёночных жёлчных протоков приводит к нарушению экскреции жёлчи и холестазу, индуцирующему прогрессирующее повреждение гепатоцитов с последующим развитием фиброза и цирроза печени. Текущие данные позволяют рассматривать ПБХ в качестве аутоиммунного заболевания, что подтверждается интенсивным гуморальным и клеточным ответом на интрацитоплазматический антиген, наличием высокоспецифичных антител (АМА), вовлечением Т-лимфоцитов в процессы деструкции жёлчных протоков, а также многочисленными нарушениями в иммунологическом регулировании. Хемотаксис и хоуминг лимфоцитов в ткань печени является важным звеном в патогенезе ПБХ. Иммуногистохимическое фенотипирование клеток, окружающих повреждённые жёлчные протоки, демонстрирует преимущественное наличие CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в зоне воспаления, а реже В-лимфоцитов и NK клеток. Деструкция желчных протоков индуцируется непосредственно цитотоксичностью CD4+ и CD8+ Т-клеток при контакте с эпителием жёлчных протоков в условиях потери иммунологической толерантности. Адгезивные молекулы, высоко экспрессирующиеся в эпителиальных клетках, особенно в зонах лимфоцитарного повреждения, облегчают взаимодействие между лимфоцитами и их мишенями и обнаруживаются в холангиоцитах пациентов с ПБХ (рис. 3.6.2–1, см. QR-code). Аутоантитела АМА были впервые описаны у пациентов с ПБХ в 1960 году и продолжают рассматриваться как наиболее чувствительный и специфический иммунологический маркер заболевания. АМА преимущественно представлены иммуноглобулинами класса G1 и G3, однако у большинства пациентов с ПБХ также определяются повышенные уровни IgM, которые не направлены на митохондриальные или ядерные антигены. ANA выявляются практически у половины пациентов с ПБХ и до 85 % у пациентов с АМА- негативным ПБХ. В большинстве случаев ANA формируют кольцо вокруг ядра, а также множество пятен, сформированных аутоантителами к gp 210 (анти-gp210) и нуклеопорину 62 (анти-p62) в области нуклеопор, а также ядерному белку sp 100 (анти-sp100). Анти – gp 210 обнаруживаются у 25 % пациентов с АМА — положительным ПБХ и до 50 % у пациентов с АМА- негативным ПБХ. Специфичность анти — gp 210 для ПБХ, обнаруживаемая при иммуноблотинге, составляет более 99 %. Анти–p62 обнаруживается приблизительно у 25 % пациентов и также высокоспецифичны для ПБХ. Вместе анти-gp 210 и анти p-62 являются маркерами прогрессирования заболевания и нередко коррелируют с тяжестью процесса. Анти sp-100 антитела выявляются у 20–30 % пациентов с ПБХ.

***Генетические факторы.*** Полногеномные ассоциативные исследования позволили идентифицировать новые гены — кандидаты ПБХ на основе их геномной локализации без знания о биологическом эффекте или типе наследования этих генов. Известно более 20 локусов в большей или меньшей степени определяющих предрасположенность к ПБХ. Эти локусы вовлечены в деятельность ключевых иммунорегуляторных процессов, таких как дифференцировка Т-клеток, функционирование толл-подобных рецепторов, TNF-зависимая сигнальная трансдукция.

## Клиническая картина

У 48–60 % больных клинические симптомы к моменту установления диагноза отсутствуют. Слабость — наиболее распространённый из ранних симптомов — отмечают 78 % пациентов. Учитывая то, что данный симптом является неспецифическим и мультифакториальным, необходимо исключение других возможных причин слабости, таких как анемия, гипотиреоз, сахарный диабет, депрессия, нередко — нарушения режима сна. Самый ранний специфический симптом —

мучительный кожный зуд, усиливающийся в ночное время. Спонтанное прекращение зуда раньше терминальной стадии цирроза, когда единственно возможное лечение — пересадка печени, происходит редко.

***Мальабсорбция***. Нарушение секреции жёлчи ведет к снижению поступления жёлчных кислот в просвет кишечника. Пациентов беспокоят ночная диарея, объёмный пенистый стул и потеря массы тела, несмотря на хороший аппетит и повышенную калорийность пищи. Нарушено всасывание жирорастворимых витаминов (A, D, E, K) и кальция. Мальабсорбция также развивается вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных с сопутствующим синдромом Шёгрена.

***Остеопороз***. Остеопению выявляют 25 % больных ПБХ. Остеомаляция возникает редко, только у пациентов с развёрнутыми стадиями ПБХ, находящимися на постельном режиме и мало бывающих на солнце. Клинические признаки остеопороза: боль в костях, спонтанные переломы позвонков и рёбер. Диагноз базируют на определении холестаза по результатам биохимического исследования и определения АМА в сыворотке крови в совокупности с характерными данными биопсии печени.

***Анамнез***. Типично начало заболевания с кожного зуда с последующим (иногда спустя годы) присоединением желтухи. Заболевание может протекать бессимптомно. При симптоматическом течении ПБХ у 43–70 % больных обнаруживают гепа-

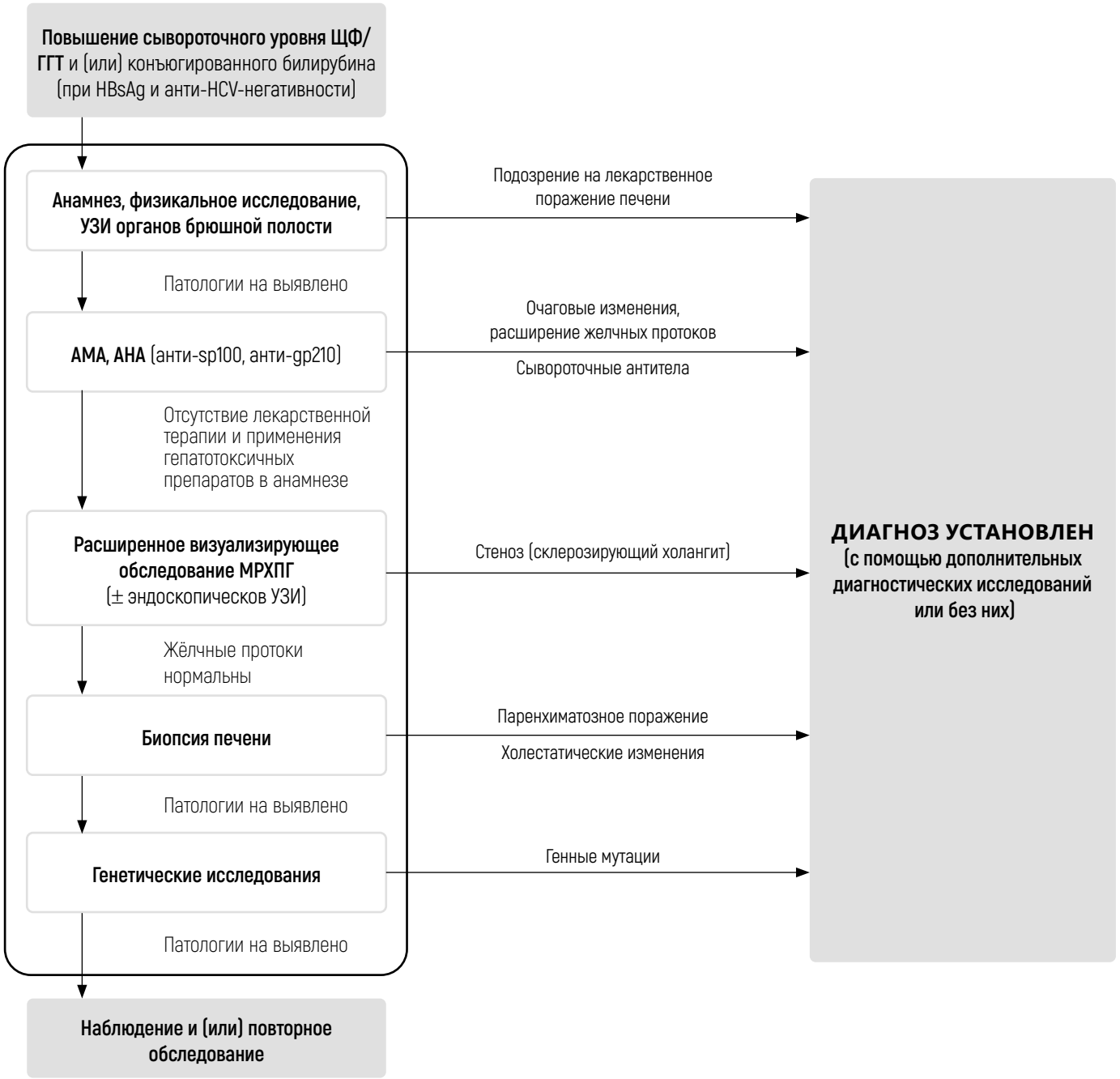



*Рисунок 3.6.2-2. Алгоритм использования клинических, биохимических, визуализирующих и других методов для постановки диагноза при хроническом холестазе.*

томегалию, а у 16–35 % — спленомегалию. Кожные покровы гиперпигментированы (рис. 3.6.2–2). Вследствие мучительного зуда нередко обнаруживают распространённые расчёсы. Желтуха начинается позднее зуда. Ксантелазмы возникают чаще ксантом, образующихся только у 10 % больных. В конечных стадиях ПБХ наблюдают телеангиоэктазии, преходящее уменьшение мышечной массы проксимальных частей конечностей, асцит и отёки, кровотечение из варикозных вен пищевода, а также энцефалопатия, свидетельствующие о циррозе печени.

***Ассоциированные заболевания.*** У пациентов с ПБХ нередко наблюдаются симптомы других иммуноопосредованных заболеваний, включая синдром Шёгрена, иногда с поражением поджелудочной железы, ренальный тубулярный ацидоз, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, системная склеродермия и ее варианты (включая CREST- синдром, кальциноз, болезнь Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиоэктазия), целиакию, ЖКБ, красный плоский лишай, дискоидная волчанка, пемфигоид.

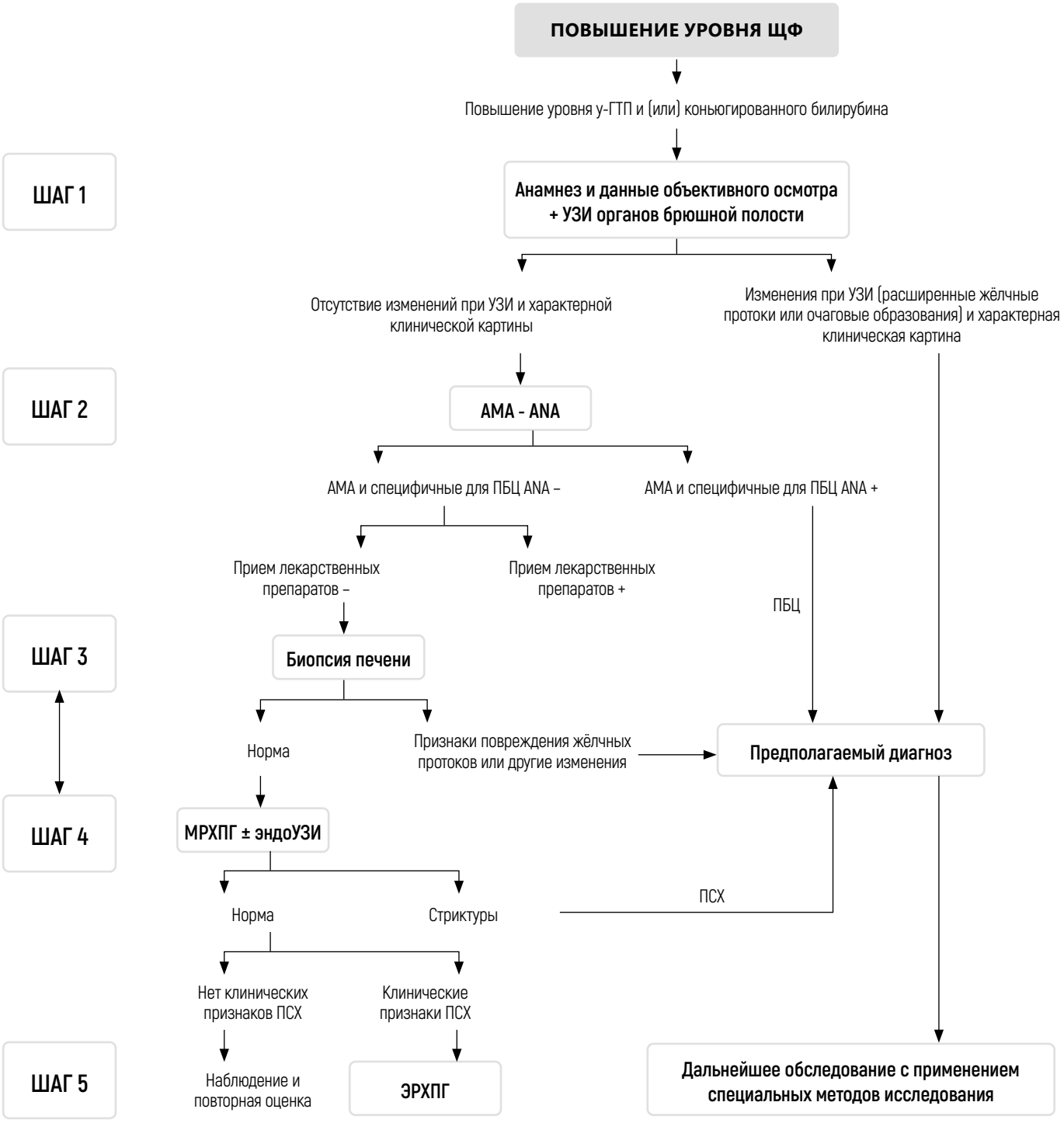



*Рисунок 3.6.2-3. Алгоритм диагностики холестатических заболеваний печени у взрослых пациентов (по Ивашкину В.Т. с соавт., 2015)*

## Лабораторные исследования

Для ПБХ характерно повышение уровня ЩФ в сыворотке, сопровождающееся дуктопенией и прогрессированием заболевания (рис. 3.6.2–3). На уровень ЩФ могут влиять не связанные с холестазом факторы, например группа крови, секреторный фенотип АВН (секреция антигенов групп крови АВ0) и высокий уровень IgG при аутоиммунном гепатите (частичное совпадение синдромов аутоиммунного гепатита и ПБХ). Другая серологическая особенность ПБХ — повышение концентрации иммуноглобулинов, особенно IgM, обусловленное эпигенетическими изменениями. Возможно повышение уровня АсАТ и АлАТ, отражающее воспаление и некроз печёночной паренхимы, особенно в сочетании с повышением уровня Ig G. Отношение АсАТ/АлАТ > 1 указывает на прогрессирующий фиброз печени. Уровень ГГТ может повыситься раньше, чем ЩФ. Гипербилирубинемия появляется при прогрессировании ПБХ. Высокий уровень билирубина характерен для далеко зашедшего заболевания. Сопутствующие гипербилирубинемии тромбоцитопения, гипоальбуминемия и повышение международного нормализованного отношения (МНО) свидетельствуют о развитии клинически значимого цирроза. Холестаз влияет на уровень липидов, поэтому при ПБХ увеличивается концентрация холестерина и появляются ксантомы и ксантелазмы. Однако значимых доказательств повышения кардиологического риска при ПБХ не опубликовано. Особенно важна серологическая детекция аутоантител AMA и ANA.

## Диагностические критерии ПБХ

Необходимо наличие 2 из 3 критериев. Релевантными биохимическими и серологическими маркерами ПБХ являются:

1. Повышение уровня ЩФ в 1,5 раза выше верхней границы нормы.
2. Наличие AMA в диагностическом титре ≥ 1:40 или AMA-M2. В этом случае проведение биопсии печени не является обязательным, но позволяет оценить активность и стадию заболевания. При отсутствии специфических для ПБХ антител биопсия печени необходима.
3. Гистологическая картина негнойного деструктивного холангита и деструкции внутридольковых жёлчных протоков.

Другие характерные клинические признаки:

- выявление антинуклеарных антител (ANA; anti-sp100 и anti-gp210);
- повышение уровня IgM;
- гиперхолестеринемия/ксантомы;
- «сухой синдром»;
- кожный зуд;
- слабость.

AMA-негативный ПБХ является особой формой заболевания, характеризующийся наличием классических клинических, биохимических и гистологических маркеров ПБХ, но при которых уровень AMA не повышен в диагностическом титре. Диагноз AMA-негативного ПБХ должен базироваться на определении маркеров холестаза и обнаружении специфических ANA, anti-sp100 и anti-gp210. Показано, что AMA-негативные пациенты с ПБХ имеют достоверно более высокий риск развития осложнений заболевания и смерти. При подозрении на AMA-негативный ПБХ должны быть тщательно исключены другие холестатические заболевания гепатобилиарной системы. Целесообразно проведение МРХПГ с целью исключения холангиопатий, включая ПСХ.

***Сочетание первичного билиарного холангита и аутоиммунного гепатита***

ПБХ и аутоимунный гепатит (АИГ) традиционно считаются двумя разными заболеваниями печени. В то же время у ряда больных наблюдаются клинические, биохимические, серологические и (или) гистологические черты обоих заболеваний, которые могут обнаруживаться одновременно или последовательно. Для таких пациентов принят термин «перекрёстный синдром». Не существует стандартизированный диагностических критериев перекрёстного синдрома ПБХ/АИГ. Рассмотрим диагностические критерии перекрёстного синдрома ПБЦ/АИГ.

Критерии ПБХ:

1. ЩФ > 2 × ВГН(верхняя граница нормы) или ГТП > 5ВГН;
2. AMA ≥ 1:40;
3. биопсия печени — негнойный деструктивный холангит.

Критерии АИГ:

1. АЛТ > 5 × ВНГ;
2. IgG > 2 × ВГН или ASMA в диагностическом титре;
3. биопсия печени — умеренные или выраженные перипортальные или перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы.

Для диагностики перекрёстного синдрома АИГ/ПБХ должны присутствовать по крайней мере два из трёх приведённых критериев для каждого заболевания. Обязательно наличие типичных гистологических данных, приведённых в критериях АИГ.

## Инструментальные исследования

Дополнительные методы исследования используют для исключения обструкции жёлчных протоков. УЗИ — неинвазивный метод, обычно достаточный для исключения обструкции жёлчных протоков. КТ применяется в тех случаях, когда УЗИ

технически невыполнимо. К эндоскопической холангиографии прибегают у АМА негативных пациентов для исключения ПСХ. Важной клинической задачей является определение выраженности фибротических изменений печени у больных с рассматриваемой патологией. Неинвазивным инструментальным методом диагностики степени фиброза печени является непрямая эластометрия. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2–F4), превышая 90 %.

***Биопсия печени.*** Результаты биопсии печени позволяют установить продолжительность заболевания. Считают, что чем выраженнее гистологическая стадия, тем больше продолжительность заболевания. Данные биопсии необходимы также для определения прогноза и эффективности терапии.

*Пример формулировки диагноза*

*ПБХ в стадии цирроза, АМА позитивный (1:80). Портальная гипертензия: варикозно расширенные вены пищевода II ст. Асцит. Спленомегалия. печёночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия. Печёночная энцефалопатия II ст.*

## Дифференциальная диагностика

Заболевание следует дифференциировать от хронической билиарной обструкции (камни или стриктуры), карциномы жёлчных протоков, ПСХ, саркоидоза, лекарственного поражения печени (хлорпромазином, эстрагенами), в некоторых случаях — от алкогольного или вирусного гепатита. Иногда необходимо исключать дуктопению взрослых, доброкачественный внутрипечёночный холестаз. У больных с клинической и гистологической картиной ПБХ при отсутствии АМА диагностируют аутоиммунный холангит. У этих пациентов ниже содержание сывороточного IgM, чаще удаётся определить антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела. У части больных есть черты как ПСХ, так и АИГ (перекрёстный синдром).

## Лечение

Целью лечения ПБХ являются остановка прогрессирования, купирование симптомов и осложнений холестаза, а также редукция риска развития портальной гипертензии. Показаниями к госпитализации пациентов с ПБХ являются: обследование с целью верификации диагноза (проведение инвазивных исследований — биопсии печени, экскреторной ретроградной холангиопанкреатографии), декомпенсация заболевания, развития печёночной энцефалопатии 2–3 стадии или осложнений асцита, гепаторенального синдрома, а также обследование по программе трансплантации печени.

***Немедикаментозное лечение.*** При компенсированном циррозе печени физические нагрузки средней интенсивности не противопоказаны. Необходима оценка нутритивного статуса пациента. Диета: белок — 1–1,5 г на кг массы тела; углеводы — 70–80 % суточной потребности, жиры — 20–30 %. При наличии асцита ограничивается поступление натрия до 2 гр/сутки и жидкости. При развитии тяжёлой печёночной энцефалопатии ограничивают поступление белка до 20–30 гр/сутки. После улучшения состояния содержание белка увеличивают каждые три дня на 10 г до ежедневного потребления 1 г на кг массы тела.

***Медикаментозное лечение.*** Купирование симптомов хронического холестаза (кожного зуда). Холестерамин — необсорбируемая смола, облегчающая зуд более чем у 90 % больных. Доза составляет 4 г три раза в сутки, во время приёма пищи. Используют также антигистаминные средства. Антибиотик рифампицин назначают в качестве препарата второй очереди в дозе 150 мг 2–3 раза в сутки. Возможно развитие неконъюгированной гипербилирубинемии, гепатита, тромбоцитопении. Эффективность оценивают через месяц от начала терапии.

***Мальабсорбция***. Мальабсорбция жирорастворимых витаминов соответствует тяжести холестаза. Рекомендуется назначение 1000–1500 мг кальция и 1000 МЕ витамина D в сутки. При дефиците витамина А требуется коррекция с назначением этого витамина в дозе 15 000 ЕД в сутки. Проводится коррекция внешнесекреторной недостаточности функции поджелудочной железы в случае ассоциации ПБХ с синдромом Шёгрена. Препаратом выбора считают урсодезоксихолевую кислоту при холестатических заболеваниях печени. Выделяют три возможных механизма действия урсодезоксихолевой кислоты: стимуляцию нарушенной секреции жёлчи, прежде всего эндогенных гидрофобных жёлчных кислот, способных повреждать клетки печени; протективное действие, выражающееся в мембраностабилизиующем эффекте по отношению к эпителию жёлчных протоков; антиапоптозное действие, связанное с уменьшением освобождения цитохорма С. Длительный приём урсодезоксихолевой кислоты замедляет прогрессирование болезни, улучшает отдалённую выживаемость. Назначают внутрь в дозе 13–15 мг/кг в сутки. Назначение колхицина или метотрексата может быть полезно при неэффективности урсодезоксихолевой кислоты. Метотрексат следует использовать у больных на прецирротической стадии. Препарат обладает гепатотоксичностью, угнетает костномозговое кроветворение и вызывает интерстициальную пневмонию. В клинических исследованиях показана эффективность комбинированной терапии: УДХК в сочетании с будесонидом 3 мг 3 раза в сутки; УДХК + преднизолон 10 мг в сутки + азатиоприн 100 мг/сутки.

***Хирургическое лечение.*** Для больных с последними стадиями болезни метод выбора — трансплантация печени. Годичная выживаемость после трансплантации печени у больных ПБХ составляет — 93 %, пятилетняя — 76 %. Показания к консультации специалистов: хирурга — эндоскопическое лигирование расширенных вен пищевода в качестве профилактики кровотечения из них, хирурга-трансплантолога — решение вопроса о возможности и целесообразности пересадки печени при неэффективности медикаментозной терапии на терминальной стадии заболевания.

### Прогноз

Средняя выживаемость больных с клиническими проявлениями заболевания составляет 7,5–10 лет, при бессимптомном течении — 10–16 лет. Величина гипербилирубинемии очень хорошо коррелирует с выживаемостью пациентов. При двукратном повышении концентрации билирубина ожидаемая выживаемость составляет 8–13 лет, при содержании билирубина от 2 до 6 норм — менее 2 лет. На поздних стадиях болезни к неблагоприятным прогностическим факторам относят: пожилой возраст, высокое содержание сывороточного билирубина, отёки, низкую концентрацию сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени и кровотечения из варикозно расширенных вен.

## 3.6.3. Первичный склерозирующий холангит

### Определение

**Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и прогрессирующим фиброзом внутрипечёночных и внепечёночных жёлчных протоков, приводящим последовательно к их сужению, облитерации, дуктопении и, как следствие, к формированию вторичного билиарного цирроза печени и холангиоцеллюлярной карциномы (ХЦК). Также важной особенностью этого заболевания является частое сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и некурящим образом жизни. ПСХ впервые описан французскими хирургами P. Delbet (1924) и R. Lafourcade (1925). Долгое время этот диагноз устанавливался на основании аутопсии, и заболевание считалось крайне редким. К концу 1970-х годов в мировой литературе было описано только около 100 случаев ПСХ. Рост регистрации случаев ПСХ начался с 1990-х годов после широкого введения в клиническую практику визуализирующих методов исследования билиарного дерева, таких как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). В настоящее время заболеваемость ПСХ в разных странах находится в пределах от 0 до 1,3 на 100 тыс. жителей в год, распространённость — от 0 до 16,2 на 100 тыс. жителей. В клинических рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG, 2015), а также совместных рекомендациях Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), опубликованных в 2017 году, подчёркивается, что, вероятно, истинная распространённость ПСХ гораздо выше. По мнению экспертов, зачастую это обусловлено бессимптомным течением заболевания, а также малой настороженностью практикующих врачей в отношении данной нозологии.**

### Эпидемиология

Распространённость и заболеваемость ПСХ в Российской Федерации не установлены. Соотношение мужчины/женщины среди пациентов ПСХ в среднем составляет 2:1. Обычно ПСХ диагностируют в возрасте около 30–40 лет, хотя диагноз может быть установлен в детском и старческом возрасте. Частота выявления ВЗК при ПСХ составляет 20–98 %. ВЗК при ПСХ имеет ряд клинико-морфологических особенностей, отличающих его от классических форм ЯК и болезни Крона (БК). Это затрудняет дифференциальную диагностику ВЗК, сочетающихся с ПСХ.

### Классификация

Общепринятой классификации ПСХ не существует, хотя попытки её разработать предпринимались неоднократно. В последние годы принято отдельно выделять ПСХ мелких протоков, при котором имеются типичные для ПСХ лабораторные признаки холестаза и гистологическая картина заболевания, но отсутствуют характерные изменения крупных жёлчных протоков при холангиографии.

Некоторые авторы классифицируют ПСХ по наличию ассоциации с ВЗК:

- ассоциированные с ВЗК;
- не ассоциированные с ВЗК.

ПСХ относят к группе аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП), в которую также входят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз — холангит (ПБХ), а также ряд неклассифицированных состояний. Так называемые «перекрёстные синдромы» между АИЗП представляют собой отдельную терминологическую и лечебно-диагностическую проблему. Перекрёстный синдром ПСХ/АИГ выявляется у 1,4–17 % пациентов с АИГ. Описаны единичные случаи перекрёстного синдрома ПСХ/ПБХ. Под термином «перекрёстный синдром ПСХ/АИГ», согласно рекомендациям EASL (2009), понимают нечётко определённые иммунные расстройства с характерными гистологическими особенностями АИГ и типичными холангиографическими признаками ПСХ. Это определение не учитывает возможность сочетания АИГ с ПСХ мелких протоков. В 2011 году Международной рабочей группой по аутоиммунному гепатиту (IAIHG) предложено классифицировать АИЗП только по основным диагнозам — АИГ, ПБХ и ПСХ/ПБХ мелких протоков, при этом последние могут протекать с признаками АИГ. То есть, согласно рекомендациям IAIHG, в случае перекрёстного синдрома диагноз формулируется как «ПСХ с признаками АИГ». Такая номенклатура призвана упростить для клиницистов процесс постановки и формулировки диагноза.

### Этиология и патогенез

Этиопатогенез ПСХ неизвестен. В качестве возможных этиологических факторов ПСХ рассматриваются токсины, инфекционные агенты и иммунные нарушения. Частое сочетание ПСХ и ВЗК указывает на возможную роль кишечной

микрофлоры в патогенезе заболевания печени. Другими возможными причинами развития ПСХ считают мутацию в гене, кодирующем белок множественной лекарственной устойчивости — 3 (Multidrug Resistance Protein — MDR3), и обусловленную дефектами лигандов молекулы адгезии MAdCAM-1 миграцию в жёлчные протоки лимфоцитов, активированных в кишечнике. Вероятнее всего, патогенез ПСХ — процесс многофакторный. Развитие заболевания происходит у генетически предрасположенных лиц под воздействием каких-либо триггеров, инициирующих запуск сложных процессов взаимодействия между врождённым и приобретённым иммунитетом, которые, в конечном счёте, приводят к миграции лимфоцитов, повреждению холангиоцитов и прогрессирующему фиброзу. Высокая частота возникновения различных аутоиммунных нарушений (в том числе в печени — аутоиммунный перекрёстный синдром) у больных ПСХ указывает на возможность генетической предрасположенности к болезни. Локусы HLA-B8 и HLA-DR3, которые часто определяют у больных с аутоиммунными заболеваниями, также обнаружены у пациентов с ПСХ. В повреждении жёлчных протоков при ПСХ активно участвуют Т-лимфоциты и иммуноопосредованные механизмы, действие которых проявляется лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, скоплением эозинофилов и облитерирующим флебитом.

***Патогенез дуктопении и холестаза при ПСХ***

1. Снижение секреции в результате воздействия воспалительных цитокинов.
2. Нарушение экспрессии и функциональной активности молекул-переносчиков.
3. Блокада проходимости жёлчных протоков в результате хронического воспаления и фиброза.
4. Задержка жёлчных кислот, активация апоптоза гепатоцитов.
5. С помощью иммуногистохимических методов в клеточном инфильтрате обнаруживается преобладание IgG4-позитивных Fas-рецепторов / Fas-лиганд; апоптоз активируют Т-лимфоциты; No-продукт метаболизма УДХК ингибирует активность каспаз; уменьшение количества глутатиона приводит к снижению экспрессии онкогена bcl-2 и усилению апоптоза холангиоцитов.

В настоящее время активно изучают следующие пути прогрессирования фиброза жёлчных протоков ПСХ:

- изменение жёлчных протоков в результате воздействия различных повреждающих факторов — “the pacemaker” портального фиброза;
- экспрессия на клеточной мембране холангиоцитов нейроэндокринных и адгезивных молекул — продуктов гена bcl-2;
- продукция цитокинов (TNF-α, Il-6, MCP-1, CINC и NO) и ростовых факторов (HGP, PDGF-BB, ET-1, TGF-α).

## Клиническая картина

У больных ПСХ обнаруживают клинические признаки, характерные для ПБХ. Заболевание обычно начинается незаметно, ретроспективно сложно зафиксировать временной интервал дебюта болезни. Длительный бессимптомный период обусловливает позднюю диагностику заболевания на далеко зашедших стадиях и, как следствие, ухудшает прогноз. У 75 % больных ПСХ в течение 1–2 лет до постановки диагноза могут появиться отдельные признаки болезни. Пациенты предъявляют жалобы на усиливающуюся общую слабость и кожный зуд, к которым со временем присоединяются желтуха, эпизоды лихорадки, потеря массы. Данная триада симптомов характерна для 2/3 больных. При появлении клинических признаков холангита (боль в правом подреберье, лихорадка, желтуха) необходимо исключить возможность холедохолитиаза, холангиоцеллюлярной карциномы. На стадии клинических проявлений у 75 % больных обнаруживают желтуху в сочетании с гепатоспленомегалией. Меланодермию и ксантелазмы отмечают реже, чем у пациентов с ПБХ.

Болезни, ассоциированные с ПСХ: хронические воспалительные заболевания кишки, панкреатит, болезни суставов, саркоидоз, целиакия, тиреоидит. Появление клинической симптоматики и выраженных физикальных изменений обычно связано с развитием осложнений или поздних стадий заболевания.

***Осложнения*** ПСХ условно можно разделить на 5 групп:

1. Возникшие вследствие поражения протоков стриктуры, в том числе доминирующая стриктура (стеноз менее 1,5 мм в диаметре в общем жёлчном протоке и менее 1 мм в правом и левом печёночном протоках). Приводят к усилению холестаза и развитию механической желтухи.
2. Осложнения длительного холестаза: стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов, остеопороз, белково-энергетическая недостаточность.
3. Проявления и осложнения цирроза печени: слабость, портальная гипертензия (в том числе асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, спонтанный бактериальный перитонит), печёночная энцефалопатия и др.
4. Специфичные инфекционные осложнения — бактериальные холангиты (обычно при формировании доминирующей стриктуры).
5. Малигнизация — холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК), карцинома толстой кишки.

## Диагностика. Инструментальные исследования, биопсия и морфологическое исследование ткани печени

Результаты морфологического исследования ткани печени позволяют подтвердить диагноз при ПСХ (морфологические данные особенно ценны при поражении мелких жёлчных протоков. Ранняя стадия поражения жёлчных канальцев — стадия I — не имеет специфических признаков (табл. 3.6.3–1). Типичны очаговая атрофия и нарушение рядности эпителия. Не характерна гиперплазия жёлчного эпителия, которая свойственная больным ПБХ. Возможны очаговая облитерация и деление жёлчных протоков. В портальных трактах видны признаки умеренной воспалительной лимфоцитарной инфильтрации. Иногда видны лимфоидные фолликулы без терминальных центров, редко — гранулёмы.

**Таблица 3.6.3-1**

**Гистологические стадии ПСХ (J. Ludwig, 1989)**

| Стадия | Морфологические изменения |
|---|---|
| I (портальная) | Воспаление и изменения желчных протоков, ограниченные портальными трактами |
| II (перипортальная) | Перипортальное воспаление, фиброз, пролиферация дуктул |
| III (септальная) | Септальный фиброз, мостовидные некрозы гепатоцитов |
| IV (цирротическая) | Билиарный цирроз |

Стадия II характеризуется признаками лобулярного гепатита, часто напоминающего хронический гепатит С или аутоиммунный гепатит. Характерна пролиферация желчных протоков, но она обычно имеет очаговый характер. Возможен умеренный фиброз портальных трактов. На этой стадии признаки гепатита имеют серьёзное прогностическое значение, нежели поражение жёлчных протоков.

Стадия III характеризуется типичным, но не патогномоничным признаком ПСХ-перидуктулярным фиброзом симптом «луковой шелухи»). Очень характерно наличие дуктопении и фиброзных полей в местах потери жёлчных канальцев. На этой стадии в портальных трактах видны только ветви воротной вены и печёночной артерии (жёлчные протоки облитерированы), паренхиму рассекают портопортальные фиброзные септы, а воспалительный инфильтрат менее выражен. В перипортальных зонах обнаруживают внутридольковый холестаз, депозиты меди, а иногда и тельца Меллори.

Стадия IV характеризуется распространённым фиброзом билиарного типа с признаками билиарного цирроза печени, что в некоторых случаях затрудняет дифференциальную диагностику между ПСХ и ПБХ.

## Лабораторная диагностика

Наиболее часто (в 26–94 % случаев) при ПСХ определяются атипичные антинейтрофильные цитоплазматические антитела p-ANCA. Антинуклеарные антитела (ANA) и антигладкомышечные антитела (ASMA) выявляются при ПСХ в 8–77 % и 0–73 % случаев соответственно. Стоит отметить, что специфичные для ПБХ антимитохондриальные антитела (AMA) не характерны для ПСХ. В связи с этим в рекомендациях ACG (2015) отмечена необходимость определения AMA при подозрении на ПСХ с целью дифференциации с ПБХ. Пациенты с ПСХ в малом протоке имеют нормальные холангиограммы и требуют биопсии печени для установления диагноза ПСХ. Гамма-глобулины и IgM также повышены. Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови является наиболее частым лабораторным отклонением у пациентов с ПСХ. Примерно 50 % пациентов с ПСХ могут иметь нормальные показатели ЩФ, в связи с чем нормальные значения ЩФ не исключают диагноз ПСХ. Уровень аминотрансфераз в сыворотке может быть в 2–3 раза выше верхней границы нормы. В отличие от ПБХ, аутоантитела в сыворотке неспецифичны и обычно не используются для постановки диагноза ПСХ. Диагноз ПСХ, связанного с патологией большого протока, устанавливается на основании холангиограммы, а отсутствие патологии при УЗИ брюшной полости не исключает ПСХ. При подозрении на ПСХ предпочтительным диагностическим тестом является магнитно-резонансная холангиопанкреатография (рис. 3.6.3–1). По сравнению с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией это неинвазивный и точный метод обнаружения ПСХ. Пациенты с ПСХ в малом протоке имеют нормальные холангиограммы и требуют биопсии печени для установления диагноза ПСХ. Даже если ультрасонография или КТ определяют дистальную дилатацию, для подтверждения диагноза требуется холангиография, чтобы исключить множественные стриктуры и расширения на уровне внутрипечёночных и внепечёночных жёлчных протоков. Холангиографию следует начинать с МРХПГ. ЭРХПГ обычно является процедурой второй линии выбора вследствие ее инвазивности. Взрослым с ПСХ следует проводить визуализацию брюшной полости (УЗИ, брюшная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография / магнитно-резонансная холангиопанкреатография) каждые 6–12 месяцев для скрининга рака жёлчного пузыря и холангиокарциномы. Необходимо регулярно контролировать уровень сывороточного углеводного антигена (CA) 19–9. Колоноскопию с биопсией следует проводить у пациентов без наличия в анамнезе воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) на момент постановки диагноза ПСХ, а также следует проводить у пациентов с ПСХ с ВЗК ежегодно со времени установления диагноза ПСХ из-за повышенного риска развития колоректальной аденокарциномы.

## Дифференциальный диагноз

***Вторичный склерозирующий холангит (ВСХ)*** — это хроническое заболевание печени, которое приводит к прогрессирующему фиброзу печени, нерегулярному уплотнению и расширению жёлчных протоков. Холангиографическая картина ВСХ аналогична таковой при ПСХ. К наиболее частым обструктивным причинам ВСХ относятся: хирургические травмы, вызванные холецистэктомией; внутрипротоковые камни; рецидивирующий панкреатит и стриктуры жёлчных путей. Застой в жёлчевыводящих путях, вызванный обструкцией, предрасполагает к рецидиву холангита и образованию пигментных камней и воспалительных стриктур, которые затем усугубляют холестаз. Ранние изменения, наступившие после




*Рисунок 3.6.3-1. Алгоритм применения визуализирующих исследований при дифференциальной диагностике (J. Ludwig, 1989)*

обструкции жёлчных путей, могут регрессировать при её лечении. Однако со временем такие изменения могут развиться в необратимый обширный перипортальный и перидуктулярный фиброз и вторичный билиарный цирроз. По клинической картине и лабораторному профилю ВСХ и ПСХ очень похожи. Рецидивирующий бактериальный холангит очень часто встречается на поздних стадиях ВСХ. ПСХ целесообразно дифференцировать от холестатической формы саркоидоза. Для саркоидоза характерно грануломатозное поражение жёлчных канальцев (табл. 3.6.3–2 и 3.6.3-3).

***Сочетание первичного склерозирующего холангита и аутоиммунного гепатита.*** Данный синдром представляет собой иммунологически опосредованное заболевание и характеризуется гистологическими чертами АИГ и типичными для ПСХ изменениями на холангиограммах. Прогноз при перекрёстном синдроме ПСХ/АИГ лучше, чем при ПСХ, но хуже, чем при АИГ. Рекомендуется проведение комбинированной терапии УДХК и иммуносупрессорами. На терминальных стадиях заболевания показана трансплантация печени. Диагностические критерии перекрестного синдрома ПСХ/АИГ: сумма балов > 15 по шкале диагностики АИГ; ANA или ASMA в титре не менее 1:40; ступенчатые некрозы, розетки гепатоцитов, умеренное или выраженное перипортальное воспаление по данным биопсии печени; типичные для ПСХ холангиографические признаки.

***IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит.*** IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит представляет собой особую форму холангита, характеризующуюся повышенным сывороточным уровнем IgG4 и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками стенок жёлчных протоков в сочетании с фибротическими изменениями в них. Помимо указанной инфильтрации, для IgG4-склерозирующего холангита, в отличие от «классического» ПСХ, характерна ассоциация с аутоиммунным панкреатитом и хороший ответ на терапию ГКС. Клинические критерии диагностики IgG4-склерозирующего холангита (H. Ohara et al., 2012):

1. Инструментальные методы визуализации билиарного тракта — диффузное или сегментарное сужение внутрипечёночных и (или) внепечёночных протоков в сочетании с утолщением стенки протоков.
2. Серологическое исследование — повышение сывороточной концентрации IgG4.
3. Сопутствующие заболевания — I тип аутоиммуного панкреатита, IgG4-ассоциированный дакриоаденит / сиалоденит, IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз.
4. Гистологическое исследование:
   a) выраженная лимфопролиферативная инфильтрация и фиброз;
   b) инфильтрация IgG4-позитивными клетками — > 10 IgG4-позитивных клеток в поле зрения при большом увеличении;
   c) сториформный фиброз;
   d) облитерирующий флебит.
5. Эффективная терапия ГКС. Если детальное обследование, включающее эндоскопическую биопсию жёлчных протоков

**Таблица 3.6.3-2**

**Диффенциальная диагностика при холестатическом синдроме (по Ивашкину В.Т. и соавт. 2016)**




**Таблица 3.6.3-3**

**Причины внутрипечёночного холестаза взрослых (по Ивашкину В.Т. и соавт. 2016)**

| Гепатоцеллюлярный холестаз | Холангиоцеллюлярный холестаз |
|---|---|
| • Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит<br>• Доброкачественные инфильтративные заболевания (амилоидоз, саркоидоз)<br>• Лекарственный холестаз (лекарственные повреждения печени, холестатическая форма)<br>• (Моно-) генетические заболевания (например, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 1–3 типа, прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаз 1–3 типа, внутрипеченочный холестаз беременных, персистирующая неонатальная холестатическая желтуха, эритропоэтическая протопорфирия)<br>• Инфильтрация злокачественными заболеваниями<br>• Узловая регенеративная гиперплазия<br>• Паранеопластические заболевания (болезнь Ходжкина, почечно-клеточный рак)<br>• Сепсис<br>• Общее парентеральное питание<br>• Сосудистые заболевания (например, синдром Бадда – Киари, синдром синусоидальной обструкции, застойная гепатопатия)<br>• Вирусные гепатиты, холестатическая форма | • Первичный билиарный холангит<br>• Первичный склерозирующий холангит<br>• IgG4-ассоциированный холангит<br>• Вторичный склерозирующий холангит, например из-за холангиолитиаза, ишемии (шок, множественные травмы, интенсивная терапия), телеангиэктазии, васкулит, инфекционные заболевания (СПИД или другой иммунодефицит)<br>• Кистозный фиброз<br>• Лекарственная холангиопатия (лекарственное повреждение печени)<br>• «Пороки развития протоковой пластинки»: комплексы фон Мейенбурга (билиарная гамартома), синдром Кароли, врожденный фиброз печени<br>• Болезнь «трансплантат против хозяина»<br>• Идиопатическая дуктопения<br>• Клеточный гистиоцитоз Лангерганса |

и эндоскопическое УЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией, не позволяет установить точный диагноз, возможная пробная терапия ГКС в случае надёжного исключения рака поджелудочной железы или билиарного тракта.

**Достоверный диагноз:**

- 1 + 3;
- 1 + 2 + 4a + 4b;
- 4a + 4b + 4c;
- 4a + 4b + 4d.

Вероятный диагноз: 1 + 2 + эффект от ГКС.

Возможный диагноз: 1 + 2.

***Лекарственно-индуцированный холестаз.*** Диагноз холестатического лекарственного поражения печени может быть обусловлен по повышению уровня ЩФ > 2 нормальных значений или АЛТ/ЩФ < 2 и наличию временной связи между приёмом препарата и появлением клинической симптоматики, а также при исключении других причин холестаза. Доля холестатических поражений печени среди лекарственных гепатопатий — около 30 %. Как правило, холестатические лекарственные поражения печени протекают легче, чем гепатоцеллюлярные, но разрешаются значительно медленнее. На риск развития лекарственного поражения печени оказывают влияние возраст, пол, доза препарата, совместное применение лекарственных средств.

*Пример формулировки диагноза*

*Язвенный колит, тотальная форма, непрерывно рецидивирующее течение, фаза обострения, активность по Трулав — II. Первичный склерозирующий холангит малых протоков.*

### Лечение

***Показания к госпитализации:*** проведение биопсии печени и установка диагноза; профилактика осложнений на стадии цирроза печени и скрининг ХЦК.

***Методы восстановления проходимости жёлчных протоков:***

- механический — баллонная дилатация жёлчных протоков;
- хирургические — реконструктивные операции, трансплантация печени.

***Медикаментозное лечение.*** Принятие решения о назначении лечения больному ПСХ требует взвешенной оценки признаков поражения паренхимы печени (гепатита) и недостаточности жёлчных протоков (холестаза). В некоторых случаях показано назначение комбинированной терапии. Препараты: урсодезоксихолевая кислота в дозе 15–20 мг/кг в сутки; преднизолон — начальная доза 0,5 мг/кг в сутки (до 10–15 мг/кг в сутки); азатиоприн — начальная доза 2 мг/кг в сутки (до 50–70 мг/кг в сутки).

### Прогноз

ПСХ — это предопухолевое заболевание. ХЦК развивается в результате злокачественной трансформации холангиоцитов. С учётом высокого риска развития опухоли пациентам показан регулярный скрининг на ХЦК.

## 3.7. Болезни накопления

### 3.7.1. Наследственный гемохроматоз

### Определение

**Наследственный (первичный) гемохроматоз (НГ) — полисистемное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежат генетически обусловленные нарушения метаболизма железа, приводящие к его избыточному накоплению в организме и токсическому повреждению органов и тканей.**

### Распространённость

НГ — наиболее распространённое наследственное заболевание у жителей Северной Европы, встречаемость которого составляет до 1:250. При этом, манифестные формы НГ среди всего населения наблюдаются с частотой 2 случая на 1000 жителей. Мужчины болеют в 10 раз чаще женщин, в возрасте 40–60 лет.

## Этиология

В основе НГ (в 95 % всех случаев) лежат мутации гена 6-й хромосомы, кодирующего синтез HFE-белка, регулирующего синтез гепсидина и работу трансферриновых рецепторов: в локусах C282Y (замена цистеина на тирозин), в H63D (замена гистидина на аспартат), в S65C (замена цистеина на серин). Манифестация НГ связана с гомозиготной мутацией C282Y/C282Y (в 85 % случаев), а также с компаунд-гетерозиготной мутацией C282Y/H63D или C282Y/S65C. Дополнительно выявлены «минорные» мутации генов, не связанные с HFE-белком, в результате которых нарушается синтез других белков, участвующих в обмене железом (гепсидина, гемоювелина, ферропортина, трансферрина).

## Патогенез

Вследствие генетически обусловленного нарушения синтеза важнейших белков-регуляторов обмена железа, ***при НГ происходит избыточное всасывание железа в тонкой кишке.*** Важно знать, что баланс железа в организме человека в первую очередь регулируется на уровне всасывания в кишечнике, при этом отсутствуют механизмы экскреции железа (за исключением его физиологических потерь со слущенными клетками и менструацией). В результате происходит избыточное поступление железа в органы-депо, а при их перегрузке — в ткани, не предназначенные для хранения железа (поджелудочная железа, сердце, половые железы, надпочечники, щитовидная железа, гипофиз, суставы, кожа). Развивающийся синдром перегрузки железом (СПЖ) оказывает негативное влияние, так как железо — металл с переменной валентностью — может становиться инициатором оксидативного стресса. При переходе FeIII в FeII образуется токсичный свободный радикал (OH-), активирующий процессы перекисного окисления, что стимулирует образование коллагена и может вызывать прямое повреждение ДНК. В результате развиваются прогрессирующие фиброзные процессы в органах, нарушаются функции органов, резко увеличивается риск рака печени. Существуют факторы-триггеры НГ: употребление алкоголя, вирусные гепатиты С и В, наличие метаболически ассоциированной жировой болезни печени, бесконтрольное применение препаратов железа (особенно парентеральных форм) и аскорбиновой кислоты.

## Морфология

При НГ обнаруживается повышенное отложение железа в виде гемосидерина в тканях (окраска по Перлсу), высокое содержание железа в ткани печени, преимущественно в гепатоцитах (≥ 3–7 мг/г сухого веса, при норме 0,17–1,8 мг/г; печёночный индекс железа Fe > 1,9 (рассчитывается по формуле Fe в печени / возраст). В костном мозге увеличено количество сидеробластов. В поджелудочной железе развивается диффузный склероз с гемосидерозом островковых и ацинарных клеток. Пигментация кожи связана с отложениями гемосидерина и меланина в базальном слое кожи (гипермеланоз возникает при поражении надпочечников). В сердце часто возникает гемосидероз с атрофией кардиомиоцитов. При НГ также встречается гемосидероз надпочечников, щитовидной железы, гонад.

## Классификация

Различают 4 типа НГ в зависимости от генетического дефекта и клинико-лабораторной картины — гемохроматоз:

- ***I типа*** — мутации HFE-гена;
- ***II типа*** (ювенильный гемохроматоз) — мутации в гене HAMP, расположенном на 1-м хромосоме (локус 1q21), ответственном за синтез гепсидина или гене HJV (синтез гемоювелина);
- ***III типа*** — мутации гена рецептора трансферрина-2 TFR2 (локус 7q22);
- ***IV типа*** (редкий аутосомно-доминантный «ферропортиновый» гемохроматоз) — мутация A77D в гене SLC40A1 (локус 2q32), кодирующем синтез транспортного белка ферропортина.

Дополнительно выделяют ***наследственную ацерулоплазминемию, атрансферринемию и неонатальный гемохроматоз*** (мутация гена ферритина — редкое заболевание, но частая причина печёночной недостаточности и показаний для трансплантации печени у новорождённых).

## Клиническая картина

Клиническая картина зависит от стадии заболевания:

- ***стадия 1*** — генетическая предрасположенность к НГ без признаков увеличения запасов железа;
- ***стадия 2*** — появляются лабораторные признаки СПЖ, при отсутствии поражения органов;
- ***стадия 3*** — признаки поражения тканей или органов; обнаруживаются слабость, быстрая утомляемость, вялость, дискомфорт в правом подреберье, боли в суставах, гиперпигментация и сухость кожи, гепатомегалия.

Для терминальной стадии заболевания характерна ***«триада Труссо»: цирроз печени (ЦП), сахарный диабет*** (выявляется у 13–23 % пациентов) и ***меланодермия*** (бронзовая или серовато-коричневая окраска кожи, особенно в области лица, шеи, рубцов, подмышечных впадин, открытых участков тела, обнаруживается у 50–90 % пациентов и связана с первичной недостаточностью надпочечников, ведущей к усилению продукции меланина). Кроме этого, часто диагностируется ***внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы*** (у 30–60 % больных); ***рестриктивная кардиомиопатия*** (у 20–30 % пациентов обнаруживается кардиомегалия, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости); ***гипогонадотропный гипогонадизм*** (атрофия яичек, выпадение волос в подмышечных впадинах, снижение либидо, импотенция, аменорея, ранний остеопороз); ***гипотиреоз***; ***артропатия*** (у 25–50 % больных, симметричное повреждение 2-го и 3-го пястно-фаланговых суставов с характерной «болью при рукопожатии», лучезапястных, коленных, тазобедренных, межпозвоночных

суставов, вследствие отложения кристаллов пирофосфата кальция, развития хондрокальциноза и остеопении); ***повышается риск сидерофильных инфекций Listeria monocytogenes, Yersinia enterocolitica, Aeromonas hydrophila, Vibrio vulnificus.***

У 10–25 % больных НГ I типа отмечается бессимптомное течение. Повышение сывороточных показателей обмена железа и симптомы поражения печени выявляются случайно.

Более редкие формы НГ могут иметь свои особенности. НГ II типа манифестирует в 10–30 лет, имеет быстропрогрессирующее течение с поражением печени, сердца и развитием гипогонадизма; мало отличается по клинической картине от НГ I типа. НГ IV типа чаще дебютирует в пожилом возрасте и характеризуется высоким уровнем ферритина и значительным накоплением железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Лабораторная диагностика*** НГ включает оценку показателей обмена железа (уровень сывороточного железа (СЖ), трансферрина, насыщения трансферрина железом (НТЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), ферритина в крови), десфераловый тест (увеличение экскреции железа с мочой после введения 0,5 г десферала в/м). При повышении НТЖ (рассчитывается по формуле СЖ / ОЖСС × 100) более 45 % выполняется генетическое тестирование на мутации гена HFE: C282Y, H63D и S65C. Проводится также лабораторная оценка печёночных показателей, функции щитовидной железы и других компрометированных органов.

***Инструментальная диагностика*** включает ультрасонографию органов брюшной полости, сердца, щитовидной железы. Магнитно-резонансная томография печени и сердца (T2*-взвешенная МРТ) является наиболее чувствительным и специфичным методом лучевой диагностики и количественного определения СПЖ. Биопсия печени (с окраской берлинской лазурью на гемосидерин по Перлсу и определением количественного содержания железа в препарате) считается золотым стандартом для подтверждения диагноза НГ и определения стадии фиброза печени. Неинвазивным методом оценки выраженности фиброзирования в печени и поджелудочной железе является Фиброскан или фиброэластография.

Диагностические критерии: наследственная отягощенность (наличие аналогичного заболевания печени у родственников); выявление других органных поражений (поджелудочная железа, сердце, суставы, эндокринные железы, кожа); повышение содержания ферритина более 300 мкг/л у мужчин и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста, насыщение трансферрина железом более 45 %; выявление генетических маркеров НГ (HFE-мутации); выявление в биоптате печени избыточного содержания железа.

*Пример формулировки диагноза*

*Наследственный гемохроматоз, гомозиготная мутация в гене HFE (C288Y/C288Y) с преимущественным поражением печени, фиброз F I стадии по фиброэластографии (data).*

## Дифференциальный диагноз

СПЖ может иметь вторичный генез, причинами которого являются: ***гемолиз эритроцитов*** (сидероахрестические анемии, талассемия, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, микросфероцитоз, дефицит витамина $B_{12}$), ***избыточное экзогенное поступление железа*** (многократные гемотрансфузии, длительное бесконтрольное применение парентеральных препаратов железа, хронический гемодиализ), ***заболевания печени*** (хронический вирусный гепатит С, реже — В, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, кожная порфирия). Ферритин, как белок острой фазы, может быть повышен при воспалительном процессе, онкопатологии, а также при цитолизе и злоупотреблении алкоголем.

## Течение

Течение НГ обычно медленное, с последовательным появлением отдельных симптомов на протяжении нескольких лет. Это зависит от вида генетического дефекта, наличия потенциирующих факторов. При одиночных гетерозиготных мутациях возможно лишь небольшое повышение железа без повреждения органов, однако возможен риск СД. При НГ II типа (ювенильной форме) наблюдается быстро прогрессирующее течение с ранним поражением сердца, симптомами гипогенитализма. В терминальной стадии НГ развиваются сердечная недостаточность, асцит, тромбозы сосудов печени и селезёнки, наблюдаются печёночная кома, кровотечения из вен пищевода.

## Прогноз

Прогноз при НГ определяется степенью и длительностью перегрузки железом. При НГ прогноз считается благоприятным в случае начала лечения до развития ЦП, СД и отсутствия злоупотребления алкоголем. При поздней диагностике НГ 5-летняя выживаемость составляет до 93–72 % при проведении терапии (18 % — при отсутствии лечения), 10-летняя выживаемость — до 77–47 % (0–6 % — при отсутствии терапии). Важно помнить, что при НГ риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) имеется у 30 % больных, повышаясь в 200 раз при наличии ЦП.

## Лечение

***Основными задачами лечения*** НГ являются: удаление из организма избыточного количества железа и профилактика осложнений СПЖ (СД, кардиомиопатии, прогрессирования фиброза и ЦП, ГЦК).

***Показаниями для лечения*** НГ являются: клинически манифестный гемохроматоз; бессимптомное повышение ферритина (при исключении воспалительного и онкологического процесса) более 200 мкг/л у женщин и более 300 мкг/л у мужчин и женщин в постменопаузе, или более 500 мкг/л у мужчин моложе 40 лет и у женщин до наступления менопаузы; НТЖ более 45 %. При лечении НГ важно соблюдение строгой диеты с ограничением железа в пище до 8–10 мг/сут, аскорбиновой кислоты, полным исключением алкоголя.

***Основным способом лечения НГ являются лечебные кровопускания*** (флеботомии), по 300–500 мл крови 1 раз в неделю, с обязательной гидратацией после процедуры. Регулярные гемоэксфузии проводятся до достижения целевого уровня ферритина ≤ 50 мкг/л и НТЖ ≤ 30 %, затем — каждые 2–4 месяца до поддержания уровня ферритина 50 мкг/л. При противопоказаниях для проведения флеботомий (при наличии анемии средней и тяжёлой степени, гипоальбуминемии, поражении сердца с застойной сердечной недостаточностью, гипотонии, непереносимости процедуры) в редких случаях при НГ применяются ***хелаторы железа*** — дефероксамин (десферал) или предпочтительнее деферазирокс (эксиджад). Однако, высокая стоимость и возможные побочные эффекты (диспепсические расстройства, нарушение функции почек, печени, зрения, слуха и др.) ограничивают их применение. В лечении НГ применяются гирудотерапия и, реже, — эритроцитаферез , который позволяет селективно удалять эритроциты и приводит к более оперативному истощению запасов железа по сравнению с простой флеботомией, однако этот метод мало доступен в клинической практике. Весьма обоснованной терапией у больных с НГ, учитывая развитие выраженного оксидативного стресса, являются ***лекарственные средства с антиоксидантными свойствами*** (препараты янтарной, липоевой кислот, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота). Проходят клинические испытания и потенциально могут применяться в будущем ***агонисты гепсидина***, блокирующие всасывание железа. В терминальной стадии заболевания печени пациентам показана ***трансплантация печени***.

### Профилактика

Основным методом первичной профилактики НГ является обследование родственников больного данной патологией на наличие HFE-мутации, а также последующий скрининг состояния ферростатуса (уровень НТЖ, ферритина) в случае выявления мутации. У пациентов с НГ необходимо диспансерное наблюдение и поддержание целевого значения ферритина менее 50–100 мкг/л и НТЖ менее 30 % при помощи диеты и лечебных флеботомий, для профилактики прогрессирования заболевния.

## 3.7.2. Болезнь Вильсона — Коновалова

### Определение

**Хроническое генетически детерминированое аутосомно-рецессивное заболевание печени, связанное с нарушениями обмена меди и проявляющееся нарушениями функции преимущественно печени и ЦНС, а также в других органах в связи с отложением в них меди**

### Распространённость

В структуре хронических заболеваний печени это заболевание составляет около 2 % и встречается с частотой 2,5–3,5 на 100 тыс. населения.

### Патогенез

Патогенез связан с генетически обусловленным нарушением связи меди с церулоплазмином, который синтезируется в недостаточном количестве. Дефектный ген находится в 13-й хромосоме, и его продукт необходим для связывания меди с церулоплазмином в аппарате Гольджи гепатоцита. Выделен ген (ATP7B), который кодирует металлопереносящую аденозинтрифосфатазу Р-типа, в основном экспрессирующуюся в гепатоцитах и, действующую, как трансмембранный переносчик меди. К настоящему времени определено свыше 500 мутаций гена ATP7B, причем частота носительства дефектных генов в популяции достигает 1:100, но не все они вызывают болезнь, особенно с учётом аутосомно-рецессивного характера наследования. Нарушение процессов конъюгации приводит к снижению уровня церулоплазмина в крови, что является диагностическим, но не патогенетическим маркером болезни. Это приводит к уменьшению транспорта меди к ферментам тканевого дыхания и кроветворным органам, отложению свободной меди в различных тканях и органах: печени, мозге, почках, роговице глаз, что вызывает их морфологические изменения и нарушения функций. В печени медь в итоге накапливается в лизосомах, повреждение которых приводит к выходу лизосомальных гидролаз и повреждению гепатоцитов. В головном мозге медь откладывается в подкорковых ганглиях, а также в коре. В почках — преимущественно в дистальных почечных канальцах.

### Морфология

При БВ в печени обнаруживается избыточное содержание меди (250 мкг / г и более сухой массы) в сочетании с неспецифическими изменениями: воспалительная инфильтрация портальных трактов, перипортальный фиброз, единичные некрозы гепатоцитов, признаки жировой дистрофии с дальнейшим прогрессированием хронического и активного гепатита. Могут определяться специфические ультраструктурные изменения митохондрий и лизосом. Изменяются размеры и форма матричного материала митохондрий уже на стадии стеатоза печени, в частности происходит увеличение внутриампулярного

пространства и расширение устья ампул. В случае отсутствия холестаза этот признак специфичен для БВ. Определяются также многочисленные включения (жир, гранулярный материал, содержащий медь) в митохондриях и депозиты меди в лизосомах.

## Классификация

Выделяют три основные формы БВ, исходя из преобладающих синдромов: печёночную, неврологическую и психиатрическую.

## Клиническая картина

Основную группу больных составляют дети и молодые пациенты, но возможно длительное малосимптомное течение болезни с клинической манифестацией в возрасте старше 60 лет. При болезни Вильсона — Коновалова патологический процесс в печени возникает раньше всего, а поражения других органов могут клинически проявиться через несколько лет уже при наличии симптомов цирроза печени. Течение хронического гепатита при болезни Вильсона — Коновалова может быть стёртым, клинически малоактивным, но иногда приобретает значительно более выраженную форму с нарастанием цитолитического и холестатического синдромов и быстрым формированием ЦП, вплоть до фулминантного течения с развитием острой печеночной недостаточности.

***Характерно поражение глаз.*** Часто возникает катаракта. Типична коричнево-зелёная пигментация края роговицы — кольцо Кайзера — Флейшнера (накопление меди в десцеметовой оболочке радужки глаза, обнаруживается при исследовании с помощью щелевой лампы как полоска золотисто-коричневого пигмента около лимба роговицы). Следует помнить, что это кольцо чаще появляется на поздних стадиях болезни, у детей обычно не выявляется, почти всегда определяется при неврологической форме болезни (95 %), но редко встречается при синдроме холестаза. Возможны другие поражения глаз — катаракта, ксерофтальмия.

***Ведущие неврологические синдромы:*** флексорно-экстензорный тремор, мышечная дистония. Встречается акинетико-ригидная форма. Типична гипомимия, затрудненная монотонная речь, гиперсаливация, постепенное снижение интеллекта. Неврологические нарушения обычно появляются позже симптомов поражения печени — на третьем десятилетии жизни, но иногда могут возникнуть в детстве. На каком-то этапе возможно преобладание психических расстройств. Последние иногда могут быть весьма выраженными и какое-то время определять клиническую картину болезни — тяжелая депрессия, психотические реакции. Неврологическая и психиатрическая формы БВ могут сопровождаться явными признаками поражения печени, но длительное время их может не быть. ЦП обнаруживается у большинства больных БВ в возрасте 10–20 лет, при неврологической форме БВ ЦП возникает значительно позже или отсутствует.

При БВ поражаются и другие органы. Так, для поражения почек характерны различные канальцевые дисфункции, в частности, дистальный тубулярный ацидоз с развитием нефролитиаза. Возможно поражение суставов, миокарда, эндокринных желез, развитие коагулопатий, цитопенического синдрома, а также гемолитической анемии из-за влияния меди как оксиданта на эритроцитарную мембрану.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Определяются в различных сочетаниях лабораторные проявления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Снижена (менее 20 мг/дл) или отсутствует активность церулоплазмина в сыворотке крови, увеличено содержание не связанной с церулоплазмином меди в сыворотке крови и повышена экскреция меди с мочой. Следует помнить, что снижение уровня церулоплазмина возможно при кишечной или почечной потере белка, при терминальных заболеваниях печени любой этиологии, дефиците меди (диетическом или при болезни Менкеса — генетически детерминированное, связанное с Х хромосомой, нарушение транспорта меди за счет мутации ATP7A), а также при ацерулоплазминемии в результате мутации в гене церулоплазмина на 3 хромосоме (у таких больных возникает гемосидероз, а не накопление меди).

У больных с БВ ***пункционная биопсия*** печени позволяет обнаружить избыточное количество меди даже на доклинической стадии болезни. Нормальное содержание меди редко превышает 50 мкг/г сухого веса органа. У гетерозигот по гену БВ это показатель редко превышает 250 мкг/г. Кроме БВ, этот показатель может быть превзойдён у больных с длительным холестазом, у больных при синдроме идиопатического медного токсикоза (в частности — при индийском детском циррозе). Следует также помнить, что в далеко зашедших случаях БВ распределение металла в органе негомогенно.

Для количественного определения меди в биоптате печени применяется ***рентгеноструктурный анализ, атомно-абсорбционная спектрофотометрия.*** Для диагностики БВ также применяют т***ест поглощения печенью радиоактивной меди***, которое уменьшено по сравнению с нормой и другими болезнями печени с вторичным нарушением обмена меди, а также тест включения меди в церулоплазмин.

## Диагностические критерии

Диагноз БВ может быть установлен при следующих условиях:

- наличие колец Кайзера — Флейшнера;
- церулоплазмин меньше 20 мг/дл;
- суточное выделение меди с мочой больше 40 мкг.

Требуется биопсия печени, если:

- есть кольца Кайзера — Флейшнера, но уровень церулоплазмина равен 20 мг/дл и суточное выделение меди с мочой больше 40 мкг;

- колец Кайзера — Флейшнера нет, церулоплазмин меньше 20 мг/дл и суточное выделение меди с мочой меньше или равно 40 мкг.

Если содержание меди больше 250 мкг/г сухого веса органа — диагноз БВ установлен, если меньше — необходимо молекулярно-генетическое исследование.

### Диагноз

Указываются ведущий клинический синдром и фаза хронического гепатита, а также поражение других органов.

*Пример формулировки диагноза*

*Болезнь Вильсона — Коновалова: хронический гепатит с преимущественным цитолитическим и холестатическим синдромами, акинетико-ригидный синдром.*

### Дифференциальный диагноз

Следует дифференцировать от других форм хронического гепатита и ЦП. В диагностике помогает сочетание поражения печени и нервной системы и семейный характер заболевания. Решающее значение имеет исследование обмена меди, в том числе изучение печёночного биоптата.

### Течение

Обычно заболевание постепенно прогрессирует, и в итоге формируется цирроз печени и тяжёлое инвалидизирующее поражение нервной системы. Иногда возможно острое развитие печёночной недостаточности.

### Прогноз и исходы

При ранней диагностике и своевременно начатом лечении возможна длительная ремиссия и сохранение трудоспособности.

### Лечение

Пациентам с БВ рекомендуется диета с ограничением продуктов, содержащих медь (баранина, курятина, рыба, бобовые, шоколад, орехи, мед и др). Применяются хелаторы общего действия, вызывающий купрурию D-пеницилламин (лечение проводится постоянно, а дозы зависят от величины экскреции меди с мочой), триентин, тетратиомолибдат. При этом выделение меди с мочой должно превышать 200 мкг/сутки (3,2 ммоль), если меньше — терапия не эффективна (невосприимчивость к препарату). Применяются также препараты цинка (сульфат или ацетат цинка — блокаторы кишечного всасывания меди). Применяются витамины Е, $B_1$, $B_6$. При отсутствии эффекта и развитии цирроза печени с прогрессирующей печёночной недостаточностью — трансплантация печени. Однолетняя выживаемость при этом превышает 80 %.

## 3.7.3. Дефицит α 1-антитрипсина (А1АТ)

### Определение

**Генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью А1АТ в сыворотке крови и проявляющееся в виде хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), эмфиземы лёгких, поражения печени и сосудов.**

### Распространённость, этиология, патогенез

А1АТ — одноцепочечный гликопротеин массой 52 кДа, который является ингибитором протеаз семейства серпинов. Преимущественная мишень А1АТ — нейтрофильная эластаза, которая разрушает эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Главным источником А1АТ являются гепатоциты, но его могут синтезировать также мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, клетки эпителия слизистой дыхательных путей и кишечника. А1АТ обеспечивает более 90 % защиты от протеолитической нагрузки на нижние дыхательные пути, и, кроме того, обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, бактерицидным и другими свойствами, которые определяют его протективное действие на лёгочную ткань. А1АТ кодируется геном, который находится на длинном плече 14-й хромосомы (14q32.1). Ген отличается высокой полиморфностью — к настоящему времени описано более 100 вариантов аллелей. Из этого количества в базу данных по мутациям человека (HGMD) вошло более 50 патогенных мутаций.

Номенклатура фенотипов А1АТ, как и всех ингибиторов протеаз (Pi – Protease inhibitor), основана на электрофоретической подвижности белковой молекулы. Нормальный белок обозначается буквой М, и аллель М даёт 50 % активности А1АТ, следовательно, нормальный фенотип Pi*MM обеспечивает 100 % концентрацию А1АТ в сыворотке крови.

Все аллели классифицируются в зависимости от плазменной концентрации и свойств А1АТ на несколько типов:

1. нормальные аллели, ответственные за выработку А1АТ с нормальными свойствами и в достаточном количестве;
2. дефицитные аллели, при которых вырабатывается недостаточное количество А1АТ;

3. нулевые аллели, при которых A1AT в крови полностью отсутствует;
4. аллели с нарушением функции, при которых количество A1AT не отличается от нормы, но он не может выполнять свои функции.

Быстро перемещающийся при электрофорезе белок обозначается буквой F, медленно перемещающиеся белки — буквами P и S, наиболее медленный белок — Z. Фенотипы Pi*MZ, SS и FZ обеспечивают 60 % концентрации A1AT, фенотип Pi*M обеспечивает 50 %, фенотип Pi*ZZ обеспечивает 15 %, фенотип Pi*Z обеспечивает 10 %, фенотипом Pi*0 A1AT совсем не синтезируется. Аллели наследуются по кодоминантному типу, то есть специфический фенотип A1AT определяется двумя аллелями, в полной мере проявляющими своё действие.

Наиболее распространённым нормальным фенотипом является Pi*MM (средняя подвижность), который определяется у 95 % лиц европеоидной расы. Дефицит A1AT обычно возникает в результате наследования двух дефицитных аллелей, причём гетерозиготное носительство дефицитного аллеля скорее можно рассматривать как предрасположенность к развитию патологии. У курящих лиц с фенотипом Pi*MZ выше риск развития бронхиальной обструкции. У лиц с фенотипами Pi*SS, Pi*MZ и Pi*SZ уровень в крови A1AT составляет 40,0–60,0 % от нормального уровня. Обычно этого достаточно, чтобы защитить лёгкие от воздействия эластазы (для некурящих людей, поскольку табачный дым сам по себе инактивирует α1-антитрипсин).

Подавляющее большинство случаев клинически значимого дефицита A1AT развивается при фенотипе Pi*ZZ (96 %). S аллель приобретает клиническое значение при сочетании с вариантами Z или Q0 (нулевая аллель), однако у лиц с фенотипом Pi*ZZ уровень A1AT менее 15 % от необходимого уровня, и наиболее вероятно, что именно у них в молодом возрасте возникнет панациарная эмфизема лёгких. У половины из этих больных может развиться цирроз печени — A1AT не может правильно выделяться и потому накапливается в печени. Частота встречаемости гомозиготного носительства — 0,026–0,006 %.

По данным Европейского лёгочного фонда, в странах Европы распространённость дефицита A1AT варьирует в пределах 1 к 1800–2500 новорождённым В европейской части России частота Z-аллели колебалась от 0,3 до 1 %, частота S-аллели — от 0,2 до 1,5 %. По расчётам, в европейской части РФ около 17,7 тыс. гомозиготных или компаунд-гетерозиготных лиц (т.е. состояние, при котором один и тот же локус на гомологичных хромосомах представлен разными мутантными аллелями) по S- или Z-аллели, а также 2,6 млн. носителей. В азиатской части эти цифры составляют 1,2 тыс. и 500 тыс. соответственно. Заболевания печени при дефиците A1AT возникают только при мутациях, которые ведут к накоплению A1AT в печёночных клетках. Классический тип такой мутации — генотип Pi*ZZ, при котором полимеризованные молекулы A1AT задерживаются в эндоплазматическом ретикулуме печёночных клеток и оказывают гепатотоксический эффект. В сыворотке крови при этом возникает недостаток A1AT, при котором происходит усиление деструктивного действия различных протеаз и эластаз, особенно на уровне лёгочной ткани, что приводит к развитию первичной эмфиземы лёгких. У многих лиц с фенотипом Pi*ZZ клинических проявлений болезни печени не возникает — вероятно, необходимо воздействие триггер-факторов (алкоголь, стеатоз печени, инфицирование вирусами гепатита В или С). Поражение печени у лиц с фенотипом Pi*ZZ часто начинается в детском возрасте и может носить субклиническую форму, а может протекать в виде тяжёлого заболевания с развитием цирроза печени. Частота развития цирроза печени увеличивается с возрастом и составляет 3 % среди пациентов до 20 лет и 30–50 % — у пожилых. При дефиците A1AT редко наблюдается одновременно выраженное поражение лёгких и печени.

## Морфология

При дефиците A1AT возникают неспецифические воспалительно-фиброзирующие изменения, а иммунофлюоресцентные методы выявляют отложения A1AT в гепатоцитах. Встречаются признаки стеатоза, холестаза, более специфичными изменениями являются агрегаты эозинофилов и PAS-положительные глобулярные включения в гепатоцитах.

## Клиническая картина

Существуют три варианта развития болезни:

1. дефицит A1AT с преимущественным поражением гепатобилиарной системы;
2. дефицит A1AT с преимущественным поражением дыхательной системы;
3. дефицит A1AT с сочетанным поражением лёгких и печени.

У больных с дефицитом синтеза α1-ингибитора протеаз поражение печени возникает в молодом возрасте, иногда в самом раннем детстве, и сочетается с поражением лёгких: повышенной частотой респираторных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей с детства и формированием признаков первичной эмфиземы лёгких к 30–35 годам. Возможны также другие проявления лёгочной патологии: бронхоэктазы, бронхообструктивный синдром. Особенностью хронического гепатита при этой патологии является частое преобладание холестатического синдрома. Одним из редких проявлений дефицита A1AT является некротизирующий панникулит. Есть сообщения о связи дефицита A1AT с ANCA-ассоциированными васкулитами (ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов), в частности, с гранулематозом Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). Предполагается существование связи между дефицитом A1AT и такими заболеваниями, как фибромускулярная дисплазия, гломерулонефрит, панкреатит, фиброз поджелудочной железы, крапивница, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак лёгкого.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Ранним проявлением холестатического синдрома является ***повышение активности щелочной фосфатазы.*** Типично

снижение уровня α1-глобулинов в сыворотке крови. Наиболее информативно ***определение уровня A1AT в сыворотке крови*** — нормальные значения при использовании метода иммунотурбидиметрии — 0,9–2 г/л, а при измерении методом нефелометрии — от 2 до 4 г/л) Следует учитывать, что при инфекционных и воспалительных реакциях, опухолях, стрессе, шоке, беременности, приёме эстроген-содержащих препаратов уровень A1AT в крови повышается. Исследование лучше проводить вне периода обострения ассоциированных с дефицитом A1AT заболеваний. Для изучения состояния бронхолёгочной системы — ***исследование функции внешнего дыхания.*** Проводится ***генотипирование*** для определения дефицита A1AT (S- и Z аллели), так как по уровню A1AT в сыворотке крови невозможно предположить генотип дефицита A1AT. Кровным родственникам пациентов с дефицитом A1AT (особенно родным братьям и сёстрам), а также супругам лиц, имеющим одну или две Z-аллели, до рождения ребенка рекомендуется проводить генотипирование. Проведение биопсии печени для подтверждения дефицита A1AT не рекомендуется.

## Диагноз

Определяется не только фаза хронического гепатита и ведущий клинический синдром, но также характер патологии бронхолёгочной системы.

Если в клинической картине преобладает поражение бронхолёгочной системы, что бывает чаще, на первое место ставится лёгочный диагноз.

*Пример формулировки диагноза*

*Дефицит α1-ингибитора протеаз — хронический гепатит с преимущественным холестатическим синдромом, фаза обострения, первичная эмфизема лёгких, субкомпенсированное лёгочное сердце, дыхательная недостаточность I степени.*

## Дифференциальный диагноз

Сочетание клинических проявлений поражения печени и лёгких требует дифференцировки с вторичной эмфиземой лёгких в результате хронического обструктивного бронхита. Имеет значение раннее развитие эмфиземы лёгких и особенности клинического проявления первичной эмфиземы: выраженная одышка, отсутствие кашля, низкая толерантность к физической нагрузке в сочетании с редким появлением признаков декомпенсированного легочного сердца. В отличие от вторичной эмфиземы типично значительное снижение легочной диффузии. Поражение печени следует дифференцировать с гемохроматозом, болезнью Вильсона – Коновалова, жировой болезнью печени, первичным билиарным холангитом. Решающую роль играет определение активности A1AT.

## Течение

В случаях выраженного холестатического синдрома с детства возможно формирование вторичного билиарного цирроза печени. У многих больных преобладают симптомы поражения бронхолёгочной системы с развитием тяжелой дыхательной недостаточности.

## Прогноз и исходы

У гомозигот с генотипом Pi 0 (полное отсутствие активности α1-ингибиторов протеаз) возможно быстрое прогрессирование поражения лёгких и печени с неблагоприятным прогнозом. Чаще прогноз определяется состоянием функции дыхания. Наиболее распространённой причиной смерти у пациентов с дефицитом A1AT является дыхательная недостаточность (45–72 % смертей), затем следует цирроз печени (10–13 % смертей).

Среди некурящих пациентов с фенотипом Pi*ZZ эмфизема

ответственна за меньшее количество смертей (45 %), а цирроз — за большее (28 %).

Прогноз дефицита A1AT помимо курения отягчает воздействие пыли и испарений, частые обострения ХОБЛ и респираторные инфекции, бронхиальная астма. Предикторами выживаемости у пациентов с дефицитом A1AT является значение объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), а также показатели КТ.

## Лечение

Для лечения лёгочной формы дефицита A1AT существует специфическое средство — ***внутривенная заместительная терапия человеческим A1AT***, полученным из пула донорской плазмы. На состояние печени такое лечение не влияет, поскольку поражение печени связано с накоплением полимеров A1AT, а не с потерей протеолитической защиты. Хронический гепатит при дефиците α1-ингибитора протеаз лечат симптоматически, в зависимости от преобладающих клинических синдромов. При прогрессировании поражения печени единственным радикальным способом лечения является трансплантация печени.

# 3.8. Заболевания жёлчевыводящих путей

## 3.8.1. Функциональные билиарные расстройства

### Определение

**Функциональные билиарные расстройства (ФБР) — это комплекс клинических симптомов, обусловленных моторно-тонической дисфункцией жёлчного пузыря (ЖП) и сфинктеров жёлчевыводящих путей, проявляющихся нарушением оттока жёлчи и (или) повышением давления в 12-перстной кишке (ДПК), сопровождающихся появлением болей в правом/левом подреберье.**

### Распространённость

Частота заболеваний билиарной системы на сегодняшний день достигает 15 % всего населения в экономически развитых странах. В Северо-Западном регионе России каждая 5-я женщина и каждый 15-ый мужчина в возрасте старше 20 лет имеют ФБР. Женщины страдают ФБР в 10 раз чаще, чем мужчины.

### Этиология

Существует большой спектр первичных и вторичных причин, которые обуславливают высокую распространённость ФБР. Первичные факторы: ***наследственная предрасположенность*** (ферментативные дефекты синтеза солюбилизантов жёлчи, синдром Жильбера); ***врождённая патология*** (слабость гладкой мускулатуры ЖП, аномалии строения ЖП, жёлчевыводящих путей); ***конституционная предрасположенность*** (астенический тип телосложения или ожирение); ***пожилой возраст*** (снижение чувствительности мышц ЖП и сфинктера Одди (СО) к нейрогормональным стимулам); ***нарушение регуляции вегетативной нервной системы*** (дискоординация ЖП и пузырного протока). Вторичные причины: ***хронические заболевания желудочно-кишечного тракта***, при которых нарушается выработка кишечных гормонов (гастрина, секретина, холецистокинина (ХЦК) и др.), влияющих на моторику ЖП; ***хронические заболевания печени*** (нарушение выработки жёлчных кислот, холестаз); ***хронические воспалительные процессы органов брюшной полости и малого таза*** (висцеро-висцеральные рефлексы); ***инфекции*** (бактериальные, вирусные, глистные, паразитарные, лямблиоз); ***гормональные расстройства*** (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, гиперэстрогенемия); ***беременность; послеоперационные состояния*** (холецистэктомия, резекция желудка, кишки, наложение анастомозов, ваготомия); ***аллергические заболевания*** (повышенное раздражение аллергенами нервно-мышечного аппарата ЖП); психоэмоциональные перегрузки (приводят к нарушению вегетативной регуляции); ***гиподинамия*** (приводит к застою жёлчи); ***алиментарные нарушения*** (пища, бедная растительными волокнами, а также с избытком углеводов и животных белков, нерегулярное питание, переедание, быстрая еда, непережевывание, голодание с резкой редукцией массы тела, длительное парентеральное питание); ***применение лекарственных препаратов***, приводящих к нарушению реологических свойств жёлчи (пероральные контрацептивы, препараты для нормализации липидного обмена, цефтриаксон, производные сандостатина).

### Патогенез и морфология

В патогенезе ФБР на сегодняшний день специалисты рассматривают целый комплекс нарушений: микровоспалительные изменения в жёлчевыводящей системе (роль простагландина Е2) на фоне отсутствия видимых морфологических изменений, аномальную сократимость гладкой мускулатуры ЖП и сфинктеров билиарного тракта в ответ на воздействие ХЦК и другие нейрогуморальные и вегетативные стимулы, висцеральную гиперчувствительность, расстройства центральной нервной системы, кросс-сенсибилизацию (перекрёстную активацию ноцицептивных нейронов), представляющую собой повышение болевой чувствительности в области ЖП, СО при воспалительных заболеваниях соседних органов — ДПК, поджелудочной железы. Развитие функционального расстройства СО часто ассоциировано с проведением холецистэктомии, вследствие прерывания cholecystosphincteric рефлекса и изменением ответа СО на ХЦК, что приводит к стойкому гипертонусу СО. В результате нарушений оттока жёлчи из ЖП и (или) работы СО может происходить комплекс расстройств как в пищеварительной системе, так и в других органах: мальдигестия и мальабсорбция жиров и жирорастворимых витаминов, стеаторея; нарушение активации панкреатических ферментов в ДПК (вторичная экзокринная недостаточность), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), дуоденальная гипертензия, нарушение реологических свойств жёлчи, нарушение моторной активности кишки (чередование запоров (при застое жёлчи) и диареи (при повышенном сбросе жёлчи).

### Классификация

Современная классификация ФБР, предложенная IV Римским консенсусом (2016), включает следующие формы: функциональная билиарная боль (ФББ), функциональное расстройство ЖП (ФРЖП), функциональное расстройство билиарного отдела СО (ФРБСО) и функциональное расстройство панкреатического отдела СО (ФРПСО). По механизму развития и клинической характеристике ФРЖП, в свою очередь, разделяют на ФРЖП по гипотоническому типу (встречается в 70 % случаев) и гипертоническому типу.

## Клиническая картина

Клиническая картина представлена наличием характерного болевого абдоминального синдрома в виде ФББ: рецидивирующие приступы болей длительностью до 30 и более минут в эпигастрии и правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку — при боли билиарного типа; в левом подреберье с иррадиацией в спину — при боли панкреатическоого типа. Боль через 1,5–2 часа после еды, часто в середине ночи. Боль не уменьшается после стула, приёма антацидов, перемене положения тела. Также присутствует синдром билиарной диспепсии: горечь во рту; воздушные отрыжки; чувство быстрого насыщения, тяжести и болей в эпигастрии; тошнота и эпизодическая рвота, приносящая облегчение; неустойчивый стул (безболевые поносы, чередующиеся с запорами, с дискомфортом в брюшной полости). Весьма характерен астеновегетативный синдром (раздражительность, повышенная утомляемость, головная боль, повышенная потливость) и усиление симптомов на фоне стрессов и психоэмоциональных нагрузок. Продолжительность основных симптомов при ФБР составляет не менее 3 месяцев на протяжении последнего года.

При физикальном осмотре пациента с ФБР могут выявляться: налёт на корне языка жёлто-коричневого цвета (при развитии дуодено-гастрального рефлюкса), болезненность при пальпации в точках Дежардена, жёлчного пузыря, поджелудочной железы по Гротту, в зоне Шоффара, Губергрица, точке Мейо — Робсона, точке Кача.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Клинический и биохимический анализы крови*** (трансаминазы, билирубин и его фракции, амилаза, липаза, С-реактивный белок, липидограмма, глюкоза), а также ***копрологическое исследование*** составляют необходимый минимум лабораторной диагностики ФБР. При ФРСО печёночные и панкреатические ферменты могут быть увеличены в 2 раза — не позднее 6 часов после болевого приступа. При ФРЖП, в отличие от других ФБР, не характерны изменения печёночных ферментов и амилазы.

К обязательным исследованиям при ФБР относят ***ультрасонографию (УЗИ) органов брюшной полости*** (в т.ч. динамическое, после пробы с сорбитом, для оценки сократительной функции ЖП), а также ***видеогастродуоденоскопию*** с оценкой состояния области большого дуоденального сосочка. По показаниям выполняется ***магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)*** и ***эндоскопическое УЗИ***, которые помогают провести дифференциальный диагноз и исключить стриктуры протоков, объёмные образования, микрохолецистохоледохолитиаз с размерами конкрементов менее 3 мм и другие органические изменения панкреато-билиарной системы. Дополнительный метод выявления нарушений пассажа жёлчи — ***билиосцинтиграфия с $^{99m}$Tc.*** Крайне редко, по строгим показаниям, выполняется ***эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и манометрия СО.***

## Диагностические критерии (Римские критерии – IV, 2016)

***ФББ*** диагностируется у пациентов с болью, локализованной в эпигастрии и (или) правом верхнем квадранте живота, с неповреждённым ЖП без камней или сладжа, неизменёнными размерами холедоха (до 0,6 см), нормальными биохимическими показателями крови (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, амилазы, липазы).

***ФРЖП*** диагностируется у пациентов с билиарной болью и неповрежденным ЖП (без камней или сладжа, по крайней мере в начале), неизмененных размерах холедоха (до 0,6 см) и нормальных биохимических показателях крови (АЛТ, АСТ, билирубина, амилазы, липазы). Дополнительным критерием является снижение фракции выброса ЖП менее 40 % при динамическом УЗИ.

***ФРБСО*** диагностируется у пациентов с болями билиарного типа, в том числе после холецистэктомии, при выявлении повышения уровня печёночных ферментов или расширения холедоха, хронологически связанных с болевым эпизодом (не позднее 6 часов после приступа болей), когда камни в холедохе, СО и другие патологии исключены.

***ФРПСО*** может рассматриваться у больных с документированным острым рецидивирующим панкреатитом, с повышением уровня амилазы в крови, при исключении всех других известных причин панкреатита и других структурных аномалий поджелудочной железы. Дополнительным критерием является повышение давления в панкреатическом отделе СО при манометрии.

## Диагноз

При формулировке диагноза ФБР рекомендуется указать: тип билиарного расстройства; в ряде случаев — состояние, связанное с развитием ФБР (деформация ЖП, жёлчно-каменная болезнь (ЖКБ), холецистэктомия) и состояние функции ЖП (гипо-/гипермоторика) по данным динамического УЗИ.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *ФРЖП по гипомоторному типу, на фоне деформации (перегиба шейки) ЖП.*
2. *ЖКБ. Холецистэктомия (дата). ФРБСО.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при ФБР проводится в рамках самих типов данных нарушений, а также с другими заболеваниями, которые могут сопровождаться болевым абдоминальным синдромом, локализованным в эпигастральной области, правом и левом подреберьях: язвенная болезнь, патология большого дуоденального сосочка (папиллит, стеноз, опухоль), функциональная диспепсия, гастропарез, хронический панкреатит, синдром раздражённой кишки, рак толстой кишки

или ЖП, ЖКБ, хронический холецистит, стриктуры, камни жёлчных протоков, большая культя ЖП после холецистэктомии, паразитозы (лямблиоз, описторхоз), радикуломиопатии, мочекаменная болезнь, ИБС. Принципиально важно также отличать ФБР и жёлчную колику, так как от этого зависит дальнейшая лечебная тактика.

### Течение

Для ФБР в целом характерно благоприятное течение заболевания, волнообразного характера, без заметного прогрессирования.

### Прогноз. Исходы

При гипотонической форме ФРЖП имеются риски развития ЖКБ. ФБРСО могут существенно нарушать качество жизни и приводить к временной потере трудоспособности. ФПРСО приводит к рецидивирующим атакам острого панкреатита (1/3 всех случаев «идиопатического» панкреатита), что может быть причиной частых госпитализаций.

### Лечение

Необходимым условием, обеспечивающим эффективность проводимой терапии, является соблюдение диеты (№ 5), нормализация психоэмоциональной сферы, физической активности, коррекция сопутствующих заболеваний органов брюшной полости, дисгормональных нарушений, компенсация углеводного и липидного обменов, исключение лекарственных препаратов, ухудшающих моторику ЖП и реологию желчи. Патогенетическая терапия включает применение неселективных (дротаверин) и селективных спазмолитиков (мебеверин, гимекромон, тримебутин; холинолитиков (гиосцина бутилбромид); прокинетиков (домперидон); седативных препаратов, в ряде случаев — антидепрессантов. Важным аспектом лечения является коррекция дуоденальной гипертензии (деконтаминация 12-перстной кишки (рифаксимин, пробиотики, пребиотики), антациды, ферменты), а также — нормализация реологических свойств жёлчи (урсодезоксихолевая кислота (УДХК). У лиц с резкой гипотонией ЖП, при отсутствии камней и воспаления применяются беззондовые тюбажи с отваром шиповника, кукурузными рыльцами, магнезией, теплой минеральной водой, жёлчегонные препараты. При неэффективной медикаментозной терапии, рецидивирующем остром панкреатите, обнаружении стеноза СО показано ***эндоскопическое лечение*** (сфинктеропапиллотомия, инъекции ботулотоксина в СО). При неэффективности эндоскопических методов применяется ***хирургическое лечение*** (стентирование СО). При ФРЖП с фракцией выброса ЖП менее 35–20 %, когда все медикаментозные методы и (или) их комбинации не дают результата, а симптомы приводят к стойкому нарушению трудоспособности и госпитализации проводится лапароскопическая холецистэктомия.

### Профилактика

Профилактика при ФБР направлена на коррекцию факторов риска, предотвращение нарушений реологии жёлчи, применение курсов УДХК, препаратов артишока (хофитол), жёлчегонных сборов, минеральных вод (Боржоми, Ессентуки-4, –17, Билинска Киселка, Славяновская), санаторно-курортное лечение в санаториях (Ессентуки, Железноводск, Пятигорск, Трускавец, Белокуриха).

## 3.8.2. Жёлчнокаменная болезнь

### Определение

**Жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ) — это хроническое заболевание гепатобилиарной системы, имеющее генетическую предрасположенность, обусловленное нарушением обмена холестерина и (или) билирубина, характеризующееся образованием жёлчных камней в печёночных жёлчных протоках (внутрипечёночный холелитиаз), в общем жёлчном протоке (холедохолитиаз) или в жёлчном пузыре (ЖП) (холецистолитиаз).**

### Распространённость

ЖКБ наиболее распространена у представителей белой расы в странах с западным стилем жизни (США, Европа, Россия) — до 15–20 % населения. Тогда как в Африке, Азии и Японии — 3–5 %. У некоторых народностей (мексиканских и чилийских индейцев) — в 45–80 % случаев. Наиболее часто клинические проявления ЖКБ диагностируются в возрасте 40–69 лет, причём у женщин в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая 30 % у лиц пожилого возраста.

### Этиология

ЖКБ развивается вследствие комплекса причин, приводящих к нарушениям реологических свойств жёлчи и моторики ЖП. В начале 20 века Д.Дивером были сформулированы факторы риска, получившие название ***правила Deaver John Blair*** (правила пяти «f»): female — женщина, fat — полная, fair — блондинка, forties — старше 40 лет, fertile — неоднократно рожавшая.

Помимо этого, на сегодняшний день известны и другие причины: ***генетические факторы***, которые повышают риск ЖКБ в 4–5 раз: мутации генов MDR3, CYP7A1, ABCB4, приводящие к нарушению синтеза или транспорта фосфолипидов в жёлчь, перенасыщению жёлчи холестерином; ***врождённые аномалии развития билиарного тракта***

(перегибы шейки ЖП и др.); диетические (высококалорийная диета, бедная растительными волокнами, а также с избытком простых углеводов, животных белков, продуктов, содержащих холестерин, голодание с резкой редукцией массы тела, длительное полное парентеральное питание); ***применение некоторых лекарственных препаратов*** (пероральные контрацептивы, в том числе длительная заместительная гормональная терапия в период постменопаузы, фибраты, цефтриаксон, соматостатин); ***сопутствующие заболевания и состояния*** (ожирение, бариатрические вмешательства, гипертриглицеридемия, сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность, гипотиреоз, цирроз печени, синдром Жильбера, воспалительные заболевания кишечника, функциональные билиарные расстройства, хронические запоры, инфекции жёлчевыводящих путей, билиарные инвазии (описторхоз, лямблиоз), гемолитические анемии, муковисцидоз, гиподинамия).

## Патогенез

Под воздействием этиологических факторов формируется два механизма, лежащих в основе процесса камнеобразования:

1. нарушение физико-химических свойств («литогенная жёлчь») — перенасыщение жёлчи холестерином с образованием преципитатов кристаллов, повышение секреции муцинов, снижение содержания фосфолипидов, жёлчных кислот;
2. застой жёлчи, вследствие снижения моторики ЖП (при нарушении чувствительности к холецистокинину, автономной нейропатии, длительном голодании, гиподинамии и др.).

В результате нарушения реологических свойств жёлчи и её физиологического оттока при ЖКБ, может развиваться целый комплекс патологических нарушений: нарушение переваривания и всасывания жиров с возникновением стеатореи; развитие кишечной диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в виде диареи, чередующейся с запорами; расстройство энтерогепатической циркуляции жёлчных кислот, вследствие преждевременной деконьюгации жёлчных кислот в 12-перстной кишке (ДПК) и потери их с калом в условиях СИБР; формирование дуоденальной гипертензии, вследствие нарушения переваривания и всасывания жиров в ДПК, развития в ней СИБР. Дуоденальная гипертензия приводит к возникновению дуодено-гастрального рефлюкса, расстройству оттока жёлчи и панкреатического секрета в ДПК через большой дуоденальный сосочек, в результате чего усугубляется нарушение переваривания и всасывания жиров.

В основе патогенеза жёлчной колики, самого характерного проявления ЖКБ, лежит миграция камней в область шейки ЖП, пузырный проток или холедох, с развитием обструкции, рефлекторного спазма, а также дистензии, вследствие повышения внутрипросветного давления.

## Морфология

Первоначально формируется билиарный сладж, представляющий собой толстый слой слизистого материала в виде взвеси, сгустков, замазкообразной жёлчи, состоящего из кристаллов лецитина, холестерина, билирубината кальция, муцинового геля.

Затем формируются 2 вида камней:

1. ***Холестериновые***, которые имеют жёлто-белый цвет и содержат преимущественно холестерин (более 50 %), а также жёлчные пигменты, соли кальция, гликопротеины слизи.
2. ***Пигментные (чёрные и коричневые)***, содержание холестерина в которых менее 20 %. Чёрные камни содержат коньюгированный билирубин (кальция билирубинат) и часто обнаруживаются в ЖП при гемолизе и циррозе печени. Они множественные, мелкие и рентгенопозитивные. Коричневые камни содержат, помимо билирубината кальция, жёлчные кислоты и нерастворимый деконьюгированный билирубин, который образуется под воздействием β-глюкоронидазы бактерий. Эти камни чаще выявляются не в ЖП, а в холедохе, при инфекционно-воспалительном процессе в жёлчевыводящих путях, первичном склерозирующем холангите, а также после холецистэктомии. Они мягкие, слоистые, рентгенонегативные.

При обструкции камнем шейки ЖП или пузырного протока часто возникает воспаление стенки ЖП — острый холецистит.

## Классификация

В РФ используется классификация ЖКБ, предложенная Мансуровым Х. Х. и соавт. (1985), дополненная Ильченко А. А. (2002).

***По стадии:***

- I стадия — физико-химическая (густая, неоднородная, замазкообразная жёлчь, билиарный сладж, микролиты);
- II стадия — латентная (бессимптомное камненосительство);
- III стадия — клиническая (хронический калькулезный холецистит, жёлчные колики);
- IV стадия — осложнения: острый холецистит, водянка, эмпиема, гангрена ЖП, кальцификация стенки ЖП («фарфоровый» ЖП), абсцессы в области ложа ЖП, перфорация ЖП с развитием жёлчного перитонита, пузырно-кишечные и холедоходуоденальные свищи, прогрессирующая печёночная недостаточность, билиарный панкреатит и некроз поджелудочной железы, холангит, обтурационная желтуха, вторичный билиарный цирроз печени, рак ЖП, непроходимость кишечника, синдром Мириззи (воспалительно-рубцовый опухолевидный конгломерат, состоящий из ЖП и общего жёлчного протока, часто на фоне вклинения камня в шейку ЖП или пузырный проток, с развитием стриктуры общего печёночного протока и синдрома холестаза).

***По клиническому течению:***
- латентная форма,
- диспепсическая форма,
- болевая форма с типичными жёлчными коликами,
- под «маской» других заболеваний (кардиалгический, экстрасистолический вариант, триада Сейнта — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулёз толстой кишки и ЖКБ).

***По количеству конкрементов:***
- одиночные,
- множественные.

***По локализации камней:***
- холецистолитиаз,
- холедохолитиаз,
- внутрипечёночный холелитиаз (гепатолитиаз).

***По размерам конкрементов:***
- мелкие — до 5 мм,
- средние — 6–15 мм,
- крупные — более 15 мм.

***По составу конкрементов:***
- холестериновые (встречаются в 90–95 % случаев),
- пигментные (билирубиновые) — чёрные и коричневые.

## Клиническая картина

Клиническая картина зависит от стадии течения заболевания. При ***I и II стадии ЖКБ*** характерно отсутствие симптомов (в 80 % случаев) или возможны симптомы функциональных билиарных расстройств (ФБР): рецидивирующие боли до 30 и более минут в эпигастрии и правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку и правое плечо, горечь во рту, воздушные отрыжки, неустойчивый стул (безболевые поносы, чередующиеся с запорами). Период латентного камненосительства может продолжаться до 10–15 лет. ***III стадия ЖКБ*** характеризуется наличием приступов жёлчной колики в виде выраженного болевого синдрома в правом подреберье или эпигастральной области с иррадиацией в правое плечо, лопатку, спину, реже — в левую половину туловища, длительностью от 15 минут до 5–6 часов (длительность боли более 5 часов может свидетельствовать о развитии острого холецистита). Боль чаще возникает ночью или через 1–1,5 часа после употребления жирной жареной пищи, может провоцироваться тряской ездой, наклонами туловища, купируется анальгетиками. Характерно быстрое нарастание интенсивности боли, с достижением «плато», при котором сохраняется выраженная постоянная распирающая боль (в отличие от волнообразной схваткообразной боли, встречающейся при почечной и кишечной коликах). Боль может сопровождаться тошнотой, рвотой с жёлчью, не приносящей облегчения. Возможно появление холецисто-кардиального синдрома (кардиалгии, желудочковая экстрасистолия), впервые описанного в 1875 году С. П. Боткиным. При этой форме боли, возникающие при печёночной колике, распространяются на область сердца, провоцируя приступ стенокардии. При развитии осложнений обнаруживается воспалительно-интоксикационный (лихорадка, озноб, потливость, слабость) и холестатический (желтуха, потемнение мочи, осветление стула) синдромы.

При физикальном осмотре у пациентов с ЖКБ может обнаруживаться появление налета жёлто-коричневого цвета на корне языка (при развитии дуоденальной гипертензии и дуодено-гастрального рефлюкса), болезненность при пальпации в точке Дежардена (в проекции сфинктера Одди). При жёлчной колике живот слабо участвует в акте дыхания, наблюдается его вздутие, симптом мышечной защиты. Нередко наблюдается механическая желтуха. В случае развития острого калькулезного холецистита выявляются положительные пузырные симптомы Кера, Мерфи, Грекова — Ортнера, Лепене, Мюсси — Георгиевского.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

План обследования пациента с ЖКБ направлен на выявление этиологии, стадии, сопутствующей патологии, возможных осложнений и включает ***клинический и биохимический анализы крови*** (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин и его фракции, общий белок, белковые фракции, С-реактивный белок, холестерин, триглицериды, амилаза, глюкоза крови). При жёлчной колике и обструкции жёлчевыводящих путей возможно транзиторное повышение АЛТ, АСТ, а в случае развития механической желтухи — прямого билирубина, ГГТП, ЩФ. В ***общем анализе мочи*** при развитии механической желтухи обнаруживаются жёлчные пигменты. В ***копрограмме*** у пациентов с ЖКБ часто выявляется стеаторея, йодофильная флора, неперевареннная клетчатка, крахмал.

Самым доступным инструментальным методом диагностики является ***трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ)*** органов брюшной полости. При этом важно оценить размер и форму ЖП, наличие перегибов, деформаций, характер содержимого ЖП (билиарный сладж и его вид, камни, их количество и размер), состояние стенки ЖП (при её утолщении более 4 мм и расслоении требуется исключить острый калькулезный холецистит), размер холедоха (при его расширении

более 6 мм необходимо исключить холедохолитиаз и обструкцию сфинктера Одди), состояние поджелудочной железы. При необходимости проведения дифференциального диагноза, исключения микрохоледохолитиаза с размерами конкрементов менее 3 мм, стриктур протоков, объёмных образований, при развитии синдрома холестаза проводится ***эндоскопическое УЗИ (эндосонография), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ).*** Дополнительно выполняется видеогастродуоденоскопия, обзорная рентгенография брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография, реже, по показаниям, — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и чрескожная чреспечёночная холангиография.

### Диагноз

При формулировке диагноза ЖКБ рекомендуется указать: стадию, локализацию, количество и размеры конкрементов (по данным УЗИ ЖП или других лучевых методов диагностики), даты жёлчных колик, холецистэктомии (при их наличии), осложнения.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *ЖКБ I стадии. Билиарный сладж.*
2. *ЖКБ II стадии. Конкременты жёлчного пузыря (5 мм; 11 мм; 12 мм; 15 мм).*
3. *ЖКБ III стадии. Хронический калькулезный холецистит, обострение. Жёлчная колика (дата).*
4. *ЖКБ. Холецистэктомия лапароскопическая (дата).*

### Дифференциальный диагноз

В рамках дифференциального диагноза необходимо различать функциональные билиарные боли и жёлчную колику, так как от этого зависит дальнейшая лечебная тактика. Кроме этого, болевой абдоминальный синдром в правом верхнем квадранте живота может быть связан с язвенной болезнью 12-перстной кишки, патологией большого дуоденального сосочка (папиллит, стеноз, опухоль), функциональной диспепсией, панкреатитом, холециститом, раком ЖП, заболеваниями толстой кишки, синдромом раздражённой кишки, костно-мышечными нарушениями, инфарктом миокарда (абдоминальная форма), заболеваниями печени, лёгких и плевры, острым пиелонефритом.

### Течение

ЖКБ длительное время протекает бессимптомно. Если в течение 15 лет симптомы не появились, то вероятность их развития в последующем очень низкая. У 14 % больных с билиарным сладжем образуются камни в ЖП. При этом у 2–3 % в год развивается жёлчная колика, рецидивы которой в течение 1 года составляют 20–50 %. Острый холецистит при симптомной ЖКБ возникает в 10 % случаев, при его несвоевременной диагностике могут развиться жизнеугрожающие осложнения.

### Прогноз. Исходы

При своевременной диагностике и адекватной терапии ЖКБ прогноз благоприятный. Риск рака ЖП у пациентов с ЖКБ выше, чем в популяции, особенно при наличии «фарфорового» ЖП (риск составляет 20 %).

### Лечение

Лечение ЖКБ зависит от стадии заболевания. При ЖКБ I и II стадии проводится коррекция факторов риска, вызывающих нарушение реологических свойств и застой жёлчи (нормализация диеты, массы тела, коррекция дислипидемии и др.), назначается терапия, направленная на: нормализацию физико-химического состава жёлчи (препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), функционального состояния мышц ЖП и сфинктера Одди — селективные спазмолитики (гимекромон, мебеверин, тримебутин); коррекцию дуоденальной гипертензии (ферменты, антациды, прокинетики); нормализацию состояния кишечной микрофлоры (рифаксимин, ципрофлоксацин, энтерофурил, про-/ пребиотики). Несмотря на то, что эффективность медикаментозной литолитической терапии на сегодняшний день составляет всего 27 %, всем пациентам ЖКБ II стадии рекомендуется периодический приём УДХК с титрованием дозы до 10–15 мг/кг, даже если невозможно произвести растворение камней, с целью предотвращения образования новых конкрементов и улучшения реологических свойств жёлчи.

***Показания для медикаментозного растворения жёлчных камней***: холестериновые конкременты (рентгенонеконтрастные), размером не более 15–20 мм, заполнение ими пузыря не более чем на 1/3, сохранённая функция ЖП.

***Чрескожная ударно-волновая литотрипсия*** в настоящее время применяется очень редко, ввиду высокой частоты развития осложнений и рецидивов камнеобразования.

По мнению большинства экспертов, пациентам с бессимптомным камненосительством проведение ***хирургического лечения (холецистэктомии)*** с целью профилактики осложнений ЖКБ не рекомендуется. Исключение составляют лица с наличием «фарфорового» ЖП (в особенности, с очаговой кальцификацией его стенок), а также с полипами ЖП более 10 мм (или при полипах 6–10 мм, быстро растущих, а также на фоне первичного склерозирующего холангита), учитывая высокий риск рака ЖП.

При ЖКБ III стадии ***для купирования жёлчной колики*** применяются холинолитики (платифиллин, гиосцина бутилбромид), спазмолитики (дротаверин, мебеверин), ненаркотические анальгетики (метамизол, баралгин), нестероидные противовоспалительные препараты (кетопрофен, диклофенак), наркотические анальгетики (промедол, но не морфин, так

как он вызывает спазм сфинктера Одди), нитроглицерин под язык, при выраженных клинико-лабораторных признаках воспаления — антибиотики (ципрофлоксацин, цефазолин, метациклин, метронидазол и др.).

Основным методом лечения ЖКБ III и IV стадии является ***лапароскопическая холецистэктомия***. По определённым показаниям выполняется также открытая холецистэктомия, мини-лапаротомическая холецистэктомия (разрез менее 8 см), крайне редко — чрескожная холецистолитотомия, холецистостомия (у лиц высокого риска).

В последние годы начали применяться новые методы: лапароскопическая холецистэктомия с 1 портом, эндоскопическая хирургия через трансвагинальный доступ. В случае холедохолитиаза проводится ***эндоскопическая сфинктеропапиллотомия или баллонная дилятация*** большого дуоденального сосочка.

### Профилактика

Профилактика ЖКБ направлена на исключение причин, способствующих её развитию, — рациональное питание (регулярное, с употреблением пищи, богатой клетчаткой, витамином С, полиненасыщенными жирными кислотами, имеются данные о профилактическом эффекте кофе). Важное значение имеет достаточная физическая активность, уменьшающая риск камнеобразования, по данным экспертов, на 70 %. В группах высокого риска: пациенты, перенесшие бариатрические операции, с быстрым снижением массы тела более 1,5 кг в неделю, отягощенным семейным анамнезом, длительно принимающие соматостатин, гормональные контрацептивы. Показано курсовое применение УДХК в дозе 4–10 мг/кг/сут в течение 1–3 месяцев 1–2 раза в год.

## 3.8.3. Опухоли билиарной системы

### Определение

**Рак билиарного тракта (РБТ) — опухоль, развивающаяся из эпителия жёлчного пузыря и жёлчных протоков.**

### Распространённость

РБТ — редкая злокачественная опухоль. Опухоли жёлчного пузыря встречаются чаще (две трети пациентов), опухоли жёлчных протоков (холангиокарциномы) — реже (одна треть). Заболеваемость увеличивается с возрастом, у женщин чаще встречается холангиоцеллюлярный рак (ХЦР). 50 % от числа холангиокарцином приходится на опухоль Клацкина (рак внепечёночных протоков), 42 % — на опухоли дистальной локализации, 8 % — на внутрипечёночное поражение.

### Этиология и патогенез

К факторам риска рака жёлчного пузыря (РЖП) относятся: хроническое воспаление, жёлчекаменная болезнь, полипы жёлчного пузыря более 1 см, хронические инфекции, склерозирующий холангит, аденоматоз жёлчного пузыря. При воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит) риск развития рака билиарного тракта повышается.

Факторы риска ХЦР: склерозирующий аутоиммунный холангит, хронический холангит инфекционной природы, болезнь Caroli, хроническая гельминтная инвазия ***(Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis и Opisthorchis felineus).***

Риск развития холангиокарцином повышается при воспалительных заболеваниях кишечника, при гепатитах (B, C), циррозе печени, сахарном диабете, ожирении, злоупотреблении алкоголем, неалкогольной жировой болезни печени, у курильщиков.

### Морфология

Для РЖП характерны: местная и сосудистая инвазия, обширное регионарное лимфогенное и гематогенное метастазирование. Холангиокарциномы разделяют на внутри- и внепечёночные — рак общего жёлчного протока и опухоли жёлчных протоков ворот печени (опухоль Клацкина). Среди опухолей жёлчного пузыря чаще всего (80 %) встречаются аденокарциномы, реже — другие варианты (плоскоклеточный, анапластический, мелкоклеточный рак, лимфомы, саркомы). Среди холангиокарцином также преобладают аденокарциномы (90 %). Аденокарциномы жёлчных путей разделены на три типа: склерозирующий (скиррозный), нодулярный, папиллярный (высоко резектабельный).

К предраковым новообразованиям относятся: аденомы (тубулярная, папиллярная, тубулопапиллярная), билиарная интраэпителиальная неоплазия III степени (BiIN-3), внутрипузырная (жёлчный пузырь) или внутрипротоковая (жёлчные протоки) папиллярная опухоль с признаками низкой/умеренной или тяжёлой интраэпителиальной неоплазии, муцинозная кистозная опухоль с признаками низкой/умеренной или тяжёлой интраэпителиальной неоплазии.

Злокачественные новообразования (рак): разные типы аденокарцином (билиарный, желудочный фовеолярный, кишечный типы), светлоклеточная, муцинозная; перстневидно-клеточный рак; железисто-плоскоклеточный рак; внутрипузырная (жёлчный пузырь) или внутрипротоковая (жёлчные пути) папиллярная опухоль в сочетании с инвазивным раком; муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивным раком; плоскоклеточный рак; недифференцированный рак.

### Классификация

Общепринята классификация МКБ, также существует международная гистологическая классификация (2010):

1. злокачественные опухоли билиарного тракта — рак внутрипечёночных жёлчных протоков, рак жёлчного пузыря, рак внепечёночных жёлчных протоков;

2. доброкачественные опухоли — аденома жёлчных протоков (перибилиарная гамартома и другие), микрокистозная аденома, билиарная аденофиброма;
3. злокачественные новообразования — внутрипечёночная холангиокарцинома, внутрипротоковая папиллярная опухоль в сочетании с инвазивным раком (карциномой), муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивным раком (карциномой).

## Клиническая картина

Ранние симптомы опухолей билиарного тракта неспецифичны: дискомфорт, тяжесть в правом подреберье или эпигастрии, снижение аппетита. В поздних стадиях характерны: диспептические жалобы (тошнота, рвота, снижение до потери аппетита), боли в верхних отделах живота, снижение веса, желтуха, зуд, лихорадка, увеличение размеров печени и жёлчного пузыря, появление асцита.

Рак внепечёночных жёлчных протоков часто манифестирует механической желтухой (обструкция общего печёночного / общего жёлчного протоков или блок долевых протоков). До механической желтухи жалобы неспецифические (тяжесть в подреберье, лихорадка, озноб, затем кожный зуд, посветление кала, потемнение мочи).

## Диагностические критерии

Наличие опухолевого очага в печени по данным УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости. Исключение других первичных опухолевых очагов (рак толстой кишки, рак желудка и т.д.). Выявление новообразований жёлчных протоков по инструментальным данным. Морфологическое подтверждение диагноза.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

В план обследования пациентов необходимо включать: определение группы крови по системе АВ0; определение антигена D системы Резус (резус-фактор); определение антител к бледной трепонеме ***(Treponema pallidum)***; исследование крови на вирусы гепатита В и С; клинический анализ крови развёрнутый; анализ крови биохимический — опухолевые маркеры (уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови, уровень антигена аденогенных раков СА 19–9). При лабораторном обследовании выявляются: цитолиз, холестаз. Увеличение уровня опухолевых маркеров (альфа-фетопротеин, уровень антигена аденогенных раков СА 19–9) не специфично.

Из инструментальных методов обязательно выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При УЗИ ОБП можно выявить: образование холангиокарциномы в печени при внутрипечёночной форме; инфильтрат в области жёлчного пузыря или рост ранее выявленного полипа; признаки билиарной гипертензии при раке внепечёночных жёлчных протоков или осложнённых формах рака жёлчного пузыря / рака внутрипечёночного жёлчного протока. При выявлении патологии показано выполнение компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и (или) магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием с магнитно-резонансной холангиографией.

Для дифференциальной диагностики между доброкачественными опухолями и злокачественными более информативно МРТ. Всем пациентам необходимо выполнить КТ органов грудной клетки для определения распространённости опухолевого процесса.

Перед началом лечения рекомендуется выполнить методики контрастирования жёлчных протоков (ретроградную или антеградную холангиографию), ангиографическое исследование — ангиографию чревного ствола и его ветвей, трансартериальную возвратную мезентерикопортографию для определения распространённости опухолевого процесса в отношении магистральных сосудов.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) выполняется перед хирургическим лечением с целью исключения отдалённых метастазов.

До начала лечения противоопухолевой химиотерапией показано патолого-анатомическое исследование биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов. Имеется подразделение ХЦР на два типа с учётом локализации опухоли и её иммуногистохимических особенностей: ***билиарный тип*** с выраженной экспрессией S100P, TFF1, AGR2, в 23 % случаев выявляется KRAS-мутация; ***холангиолярный тип*** с выраженной экспрессией N-cadherin, лишь в 1 % случаев выявляется KRAS-мутация. Внутрипечёночные ХЦР имеют иммуногистохимический профиль, сходный с другими опухолями панкреато-билиарной зоны и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Биопсия с иммуногистохимическим исследованием необходима при планировании консервативных методов лечения, при хирургическом лечении не обязательна. В операционном материале для определения дальнейшей тактики лечения рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах KRAS, BRAF, ALK, NTRK, патолого-анатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов, определение микросателлитных повторов ДНК методом ПЦР. Выявление активирующих мутаций определяет чувствительность опухоли к таргетной терапии.

## Дифференциальная диагностика

ХЦР в первую очередь дифференцируют с метастатическими поражениями печени, затем — с гепатоцеллюлярным раком, эпителиоидной гемангиоэндотелиомой, билиарной аденомой, реактивной пролиферацией жёлчных протоков. Для уточнения диагноза исследуют гистологическую картину, используя метод ИГХ-диагностики. При дифференциальной диагностике с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) используют следующие маркеры: HepPar1, аргиназу, глипикан 3, раковый

эмбриональный антиген, цитокератины (как правило, 7 и 19), муцины.

При дифференциальной диагностике с эпителиоидной гемангиоэндотелиомой — CD31, CD34, ERG, FLI-1, фактор VIII. При дифференциальной диагностике с билиарной аденомой — p53, SMAD4, раковый эмбриональный антиген.

*Пример формулировки диагноза*

*Хилярная холангиокарцинома Bismuth IIIa, II ст. pT2 No M0 G1.*

## Течение

Для РЖП характерно прогрессирующее течение. Опухоль распространяется как на весь пузырь, так и к воротам печени. Быстро развиваются региональные и отдалённые метастазы. Осложнения: обтурационная желтуха, перфорация жёлчного пузыря, кровотечение, холецистит, пилефлебит.

## Прогноз

Для РЖП, рака жёлчных протоков неблагоприятный. Операбельность РЖП низкая.

## Лечение

Основной метод лечения — хирургический. В качестве предоперационной подготовки пациентов с ХЦР рекомендуется проводить селективную эндоваскулярную эмболизацию сосудов ветвей воротной вены. Хирургическое лечение выполняется через 3–5 недель после эмболизации воротной вены. При механической желтухе выполняется предоперационная декомпрессия жёлчевыводящих путей (чрескожная чреспечёночная холангиостомия, назобилиарное дренирование, ретроградное стентирование). При резектабельном РЖП (стадии I–II, T1–2N0M0) показана расширенная холецистэктомия с резекцией S IV–V сегментах печени единым блоком с клетчаткой и лимфоузлами. Противопоказания для хирургического лечения: наличие множественных метастазов в печень, асцит, множественные перитонеальные метастазы, опухолевое поражение гепатодуоденальной связки, окклюзия крупных сосудов, плохое общее состояние пациента.

При резектабельном внутрипечёночном ХЦР (стадии I–II, T1–2N0M0) показано радикальное вмешательство в объёме резекции печени в сочетании с лимфодиссекцией ворот печени, по ходу общей печёночной артерии, за головкой поджелудочной железы. В случае инвазии внепечёночных жёлчных протоков целесообразна их резекция с последующей реконструкцией.

При раке холедоха проводится радикальная операция в объёме панкреатодуоденальной резекции с удалением регионарных лимфоузлов единым блоком, со срочным гистологическим исследованием края отсечения протока с последующим формированием анастомозов.

При резектабельном раке проксимальных отделов жёлчного протока (стадии I–II, T1–2вN0M0) проводится хирургическое лечение в объёме расширенной гемигепатэктомии с удалением первого сегмента печени, лимфодиссекцией, резекцией внепечёночных жёлчных протоков и формированием билиодигестивных анастомозов.

После радикального хирургического лечения рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии — монотерапии гемцитабином (8 курсов) вне зависимости от поражения лимфатических узлов и степени дифференцировки опухоли, за исключением опухоли Клацкина.

У пациентов с низкодифференцированными опухолями и (или) метастазами в лимфатических узлах, может проводиться полихимиотерапия. После нерадикальной операции (R1/R2) или метастазах в лимфатических узлах возможно выполнение ре-резекции с проведением системной химиотерапии, а также химиолучевой терапии (ХЛТ). Лучевая терапия проводится на ложе удалённой опухоли. После завершения ХЛТ показана монохимиотерапия гемцитабином (при низкой степени дифференцировки опухоли и (или) метастазах в лимфатических узлах возможно применение комбинированных режимов).

При поздних стадиях рака билиарного тракта и неоперабельном внутрипечёночном ХЦР (стадии IIIa–IVa, T3–4N0–1M0) применяют регионарные методы лечения: радиочастотная абляция (РЧА); трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ); ТАХЭ с микросферами; трансартериальная радиоэмболизация с иттрием-90; селективная внутрипечёночная артериальная химиотерапия; стереотаксическая лучевая терапия с целью увеличения продолжительности жизни пациентов. При T3–4 РЧА не показана.

При локализованном внутрипротоковом и передуктально-инфильтративном поражении жёлчных протоков (стадии IIIa–IVa, T3–4N0–1M0) возможно применение внутрипротоковой фотодинамической терапии (ФДТ).

При поздних стадиях внепечёночного рака билиарного тракта (стадии IIIa–IVa, T3–4N0–1M0) рекомендуется химиолучевая терапия.

При неудовлетворительном общем состоянии пациента (ECOG > 2), выраженной сопутствующей патологии проводится симптоматическая терапия.

После завершения хирургического лечения обследование в первые 2 года проводится каждые 3–6 месяцев, далее — ежегодно до 5 лет в следующем объёме: осмотр врача-онколога и физикальное обследование; онкомаркеры РЭА, CA-19.9, АФП (если были повышены исходно); УЗИ органов брюшной полости; КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием; рентгенография органов грудной клетки; холангиография (при наличии дренажей).

# 3.9. Заболевания поджелудочной железы

## 3.9.1. Хронический панкреатит

### Определение

**Хронический панкреатит (ХП) — хроническое полиэтиологическое заболевание поджелудочной железы (ПЖ), патоморфологической основой которого является воспалительно-деструктивный процесс при участии собственных ферментов, с исходом в склероз, фиброз и утрату внешне- и (или) внутрисекреторной функции органа.**

### Распространённость

За последние 30 лет заболеваемость ХП увеличилась более чем в 2 раза. Распространённость ХП в РФ составляет 27–50 случаев на 100 тыс. населения. Средний возраст с момента установления диагноза ХП снизился с 50 до 35–39 лет. Мужчины болеют в 5 раз чаще, чем женщины.

### Этиология

Существует множество причин, приводящих к развитию ХП: ***алкоголь и курение*** (у 70–80 % больных); ***механические причины*** (жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ), микрохолелитиаз, опухоли, стриктуры фатерова сосочка, интраэпителиальная протоковая неоплазия ПЖ, pancreas divisum); ***лекарственные препараты*** (эстрогены, тиазидные диуретики, фуросемид, метронидазол, тетрациклин, сульфаниламиды, 5-аминосалицилаты, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метилдопа, НПВС, глюкокортикостероиды, изониазид, непрямые антикоагулянты); ***дисметаболические*** (гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, гипертриглицеридемия); ***наследственные*** (дефицит α1-антитрипсина, гемохроматоз, мутации гена трипсиногена PRSS1, ингибитора трипсина SPINK1, муковисцидоз); ***токсические*** (тяжёлые металлы, растворители, ФОС, эндогенная интоксикация); ***алиментарные*** (белковый дефицит, избыток жиров); ***инфекции*** (вирусы гепатитов B, C, герпеса, цитомегаловирус, Коксаки, паротит, краснуха, ВИЧ, лептоспироз, аскаридоз, токсоплазмоз, грибы); ***аутоиммунные*** (IgG4-ассоциированные заболевания, синдром Шёгрена, воспалительные заболевания кишечника, первичный билиарный холангит, системная красная волчанка, узелковый полиартериит, склеродермия); ***нарушение кровоснабжения*** (атеросклероз, тромбоз); ***травма*** (тупая травма живота, ЭРХПГ, манометрия сфинктера Одди (СО)); ***идиопатический ХП*** (тропический) при выраженной белково-минеральной недостаточности, чаще у лиц до 20 лет в странах Азии, Африки, Индонезии, Южной Индии) ранний (ювенильный) — в возрасте 15–25 лет, поздний (сенильный) — в возрасте 55–65 лет, с доминированием синдромов экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ.

### Патогенез

В последние годы, с открытием роли наследственных и иммунологических факторов в механизмах повреждения ПЖ, существенно расширилось представление о патогенезе ХП. Так, генетическими факторами риска, которые приводят к неэффективности механизмов защиты ПЖ, являются изменения генов катионного трипсиногена (PRSS1), панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1), карбоксипептидазы A1 (CPA1), а также муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), химотрипсиногена C (CTRC) и карбоксиэстролипазы (CEL). Важнейшее значение также придается активации перекисного окисления липидов, микроциркуляторным нарушениям, выработке провоспалительных цитокинов. Воздействие этиологического фактора, приводящего к увеличению панкреатической секреции и (или) нарушению оттока пакреатического сока, а также несостоятельность собственных генетических защитных механизмов, препятствующих аутолизу ткани ПЖ, приводят к интрапанкератической активации протеолиических ферментов, развитию воспалительного некроза паренхимы ПЖ, с последующим замещением её фиброзной тканью. Вследствие развития воспалительного отёка и растяжения капсулы ПЖ, повышения внутрипротокового давления, спастических сокращений панкреатической части СО, периневрального воспаления, формирования псевдокист в участках аутолиза ткани ПЖ, развивается выраженный болевой синдром. В результате фиброзных, атрофических процессов (при потере более 90 % функционирующей ткани ПЖ) возникает прогрессирующая экзо- эндокринная недостаточность ПЖ, приводящая к развитию ***синдромов мальдигестии и мальабсорбции, панкреатогенного сахарного диабета*** (тип 3c).

Исходом ХП может быть также панкреатическая интраэпителиальная неоплазия и аденокарцинома ПЖ. Дополнительно, при развитии синдромов мальдигестии и мальабсорбции, вследствие экзокринной недостаточности ПЖ, у 40–65 % больных развивается ***синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке***, что приводит к формированию дуоденальной гипертензии, усугублению нарушения оттока сока ПЖ, инактивации липазы в просвете двенадцатиперстной кишки (ДПК) и вторичной недостаточности ферментов щеточной каймы, развитию секреторной диареи. При возникновении панкреатогенного синдрома мальабсорбции у пациентов с ХП может развиваться дефицит жирорастворимых витаминов A, D, E, K, витамина $B_{12}$, цинка, магния и других миркоэлементов.

## Морфология

При ХП развивается воспалительное повреждение паренхимы ПЖ с деструкцией её экзокринной, а на поздней стадии — эндокринной ткани, с развитием атрофии и фиброза. Как следствие очагового панкреонекроза, нередко образуются камни и кальцификаты в ПЖ (в 40–50 % случаев алкогольного ХП). Кроме этого, их возникновение может быть обусловлено нарушением обмена кальция (при гиперпаратиреозе), генетическими причинами (наследственный ХП), инфекционными факторами (тропический ХП, туберкулез ПЖ). Камни образуются в протоках (обструктивный ХП) или в паренхиме ПЖ (кальцифицирующий ХП).

## Классификация

В настоящее время существует несколько классификаций ХП. В реальной клинической практике в РФ используется классификация Российской гастроэнтерологической ассоциации.

***По этиологии:***
- билиарнозависимый,
- алкогольный (токсический),
- дисметаболический,
- инфекционный,
- лекарственный,
- аутоиммунный,
- идиопатический.

***По клиническим проявлениям:***
- болевой,
- диспептический,
- сочетанный,
- латентный.

***По морфологическим признакам:***
- интерстициально-отёчный,
- паренхиматозный,
- кальцифицирующий,
- кистозный,
- фиброзно-склеротический,
- псевдотуморозный (гиперпастический),
- обструктивный.

***По характеру клинического течения:***
- редко или часто рецидивирующий,
- с постоянно присутствующей симптоматикой.

***Осложнения***: нарушения оттока жёлчи и пассажа дуоденального содержимого, портальная гипертензия (подпечёночная), парапанкреатит, абсцесс, псевдокисты и кисты ПЖ, «ферментативный» холецистит, реактивный гепатит, ложная аневризма ветвей чревного ствола с кишечным кровотечением, левосторонний плеврит, паранефрит, панкреатогенный сахарный диабет, гипогликемические состояния, синдром мальабсорбции и трофологическая недостаточность.

В мире используются также ***этиологические классификации***: TIGAR-O (Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent acute, Obstructive) и M-ANNHEIM (M – Multiple, A – Alcohol, N – Nicotine, N – Nutrition, H – Heredity, E – Efferent pancreatic duct factors, I – Immunological factors, M – Miscellaneus and Metabolic factors), Манчестерская/Кембриджская классификация (основана на клинических признаках и критериях визуализирующих методов диагностики, не учитывает этиологию), классификация Rosemont (используется для верификации ХП при помощи эндосонографии).

## Клиническая картина

Клиническая картина ХП зависит от фазы течения заболевания (период обострения или ремиссии). Обострения провоцируются нарушениями диеты, приёмом алкоголя, стрессом, вирусными инфекциями, приёмом лекарственных препаратов.

***Болевой синдром*** — ранние резкие боли в эпигастральной области через 15–30 минут после употребления жирной, жареной, острой, солёной, кислой, копчёной, сладкой свежепечёной пищи и алкоголя, иррадиирующие в левое подреберье («левый полупояс»), в прекардиальную область, спину, в левую и правую лопатки («опоясывающие боли»). Боль усиливается в положении на спине, облегчается в вынужденном коленно-локтевом положении, сопровождается тошнотой и многократной рвотой, не приносящей облегчения. Нередко развивается ситофобия (боязнь приёма пищи), вследствие чего развивается похудание.

***Внешнесекреторная недостаточность*** (ВСН) (панкреатогенная диспепсия) — диарея с полифекалией и жирным, зловонным стулом (стеаторея), метеоризм, тошнота, рецидивирующая рвота, снижение аппетита, отвращение к жирной пище.

Различают ***3 степени тяжести экзокринной недостаточности ПЖ:***

- I — минимальная — жирный кал, периодический метеоризм, прослабление после алкоголя или употребления жирной пищи;
- II — умеренная — постоянный метеоризм, периодические поносы, выраженная стеаторея;
- III — выраженная — постоянные поносы и метеоризм, похудание и развитие синдрома мальабсорбции.

***Синдром мальабсорбции*** (трофологическая недостаточность) — нарушение всасывания в тонкой кишке вследствие мальдигестии, обусловленной дефицитом панкреатических ферментов. Наиболее часто развивается ***мальабсорбция жиров:*** похудание, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К. Кроме этого, обнаруживается ***мальабсорбция цинка, магния, витамина $B_{12}$.*** При тяжёлой ВСН развивается ***мальабсорбция белков и углеводов***. Важно отметить, что нарушения нутритивного статуса при ХП приводят к частому развитию осложнений (инфекционных, сердечно-сосудистых, переломов) и увеличивает риск летального исхода от любых соматических заболеваний.

***Внутрисекреторная недостаточность*** (нарушение толерантности к глюкозе, панкреатогенный СД). Панкреатогенный СД, в отличие от СД 2-го типа, характеризуется отсутствием резистентности к инсулину (по данным HOMA-IR), более плохим контролем гликемии (в особенности при не скоррегированной ВСН ПЖ), частой наклонностью к гипогликемическим состояниям (вследствие нарушения синтеза глюкагона), более редкому развитию кетоацидоза.

***Объективные признаки при ХП***. Пациенты с длительным анамнезом заболевания и выраженной ВСН имеют признаки трофологической недостаточности, вследствие развития синдрома мальабсорбции. При осмотре кожных покровов и слизистых могут выявляться симптомы, связанные с дефицитом жирорастворимых витаминов и микроэлементов: сухость, истончение и снижение тургора кожи, фолликулярный гиперкератоз, сероватая пигментация над областью ПЖ, ангулит, атрофия подкожной клетчатки в проекции ПЖ (симптом Гротта). Язык обложен белым налётом, суховат. Весьма характерным признаком является появление на коже живота, спины и груди ярко-красных приподнятых пятнышек, не исчезающих при надавливании, — так называемых «капелек кровяной росы» или «рубиновых капелек» (симптом Тужилина). Эти изменения представляют собой микроаневризмы и связаны с попаданием незначительного количества протеолитических ферментов ПЖ в кровяное русло и активацией калликреин-кининовой системы. При поверхностной пальпации живота может определяться болезненность в эпигастральной области, левом подреберье. Большое диагностическое значение имеет выявление болезненности при глубокой пальпация ПЖ по Гротту, а также в зонах Шоффара и Губергрица, точках Дежардена, Мейо — Робсона и Кача. Могут определяться положительные симптомы Мюсси — Георгиевского слева, Мейо — Робсона.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При лабораторном обследовании выполняются ***клинический и биохимический анализ крови***. При этом сывороточные уровни амилазы или липазы не являются диагностически значимыми при ХП. Пациентам выполняется ***копрограмма*** (выявление стеатореи I типа с наличием нейтрального жира, иногда — креатореи, амилореи), ***анализ мочи на изоамилазу.*** Один из наиболее доступных методов диагностики ВСН ПЖ — ***определение фекальной эластазы-1 в кале***. В зависимости от её уровня различают 3 степени ВСН ПЖ: лёгкая — фекальная эластаза более 200 мкг; умеренная — 100–200 мкг, выраженная — менее 100 мкг. ***Функциональные тесты*** для диагностики ВСН ПЖ (прямой зондовый секретин-холецистокининовый, количественное определение жира в стуле во время 72-часового сбора кала при соблюдении диеты с высоким содержанием жиров, дыхательный тест с 13С-смешанными триглицеридами) мало доступны и применяются только в специализированных центрах. ***Диагностика нутритивной недостаточности*** включает определение общего белка, альбуминов, абсолютного числа лимфоцитов и гемоглобина в крови, а также ретинол-связывающего белка, 25(OH)-холекальциферола (витамина D), витамина $B_{12}$, фолиевой кислоты, цинка и магния. Дополнительно, по показаниям, проводятся: ***тест на толерантность к глюкозе, определение уровня паратгормона, онкомаркеров*** (CA 19–9, РЭА), ***генетическое тестирование*** (PRSS1, SPINK1, CPA1, CFTR, CTRC, CEL), ***анализ крови на альфа-1-антитрипсин, иммунологические исследования*** (IgG4, рАНЦА, антинуклеарные антитела, антитела к карбоангидразе и лактоферрину — при подозрении на аутоиммунный ХП). Постановка диагноза ХП требует обязательной верификации при помощи лучевых методов диагностики, когда выявляются: кальцификация ткани ПЖ, конкременты в протоках и (или) их дилятация, псевдокисты, увеличение или атрофия органа. ***Методом выбора для первичной диагностки ХП является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием.*** Наиболее чувствительный метод выявления ХП на ранних стадиях — эндоскопическая ультрасонография ПЖ (эндо-УЗИ), при котором используются специфические диагностические критерии протоковых и паренхиматозных изменений Rosemont (2007), а также возможно проведение тонкоигольной биопсии ПЖ. Однако, учитывая инвазивность, эндо-УЗИ рекомендуется выполнять только в сложных диагностических ситуациях, если диагноз не подтверждён МСКТ. ***Магнитно-резонансная томография (МРТ)*** применяется при непереносимости йодсодержащих контрастных препаратов, однако, ввиду более низкой чувствительности, имеет ограниченное значение при диагностике начальных изменений ПЖ. ***Ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ),*** наиболее широко доступное в клинической практике, обнаруживает признаки ХП только на поздних стадиях. Важно отметить, что заключение УЗИ «диффузные изменения ПЖ» не является основанием для постановки диагноза ХП. ***Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) с секретином*** позволяет уточнить изменения в протоковой системе ПЖ и внешнесеркеторный резерв ПЖ. ***Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)*** в настоящее время применяется только при необходимости проведения дифференциальной диагностики и эндоскопического стентирования главного панкреатического протока.

## Диагностические критерии

Диагноз ХП рекомендуется устанавливать на основании не только клинических признаков (приступы панкреатита и (или) хроническая абдоминальная боль, признаки экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ), но при обязательном выявлении достоверных морфологических критериев (при УЗИ, КТ органов брюшной полости, эндо-УЗИ, МРХПГ с секретином).

## Диагноз

При формулировке диагноза ХП следует указать этиологию, клинический вариант, характер течения, наличие и выраженность синдрома ВСН, морфологический тип (по данным биопсии ПЖ и (или) лучевых визуализирующих методов исследования), фазу течения и осложнения ХП.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Хронический алкогольный кальцифицирующий панкреатит с персистирующим болевым и выраженным синдромом внешнесекреторной недостаточности, в фазе обострения. Осложнения: синдром мальабсорбции 2 ст. Псевдокиста головки поджелудочной железы (d = 3 см).*
2. *Хронический билиарно-зависимый панкреатит, часто рецидивирующее течение, болевая форма, обострение, с умеренным синдромом внешнесекреторной недостаточности. ЖКБ I стадии. Билиарный сладж.*
3. *Хронический идиопатический (сенильный) паренхиматозный панкреатит, редко рецидивирующая болевая форма, с выраженным синдромом внешнесекреторной недостаточности, фаза ремиссии. Осложнения: панкреатогенный сахарный диабет, инсулинозависимый. Трофологическая недостаточность 3 ст.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика при ХП определяется доминирующим синдромом. ***Болевой абдоминальный синдром*** может встречаться при раке ПЖ, эзофагоспазме, язвенной болезни, заболеваниях жёлчевыделительной системы, кишечника (синдром раздражённой кишки, воспалительные заболевания кишечника, опухоли), остром инфаркте миокарда (абдоминальной форме), заболеваниях лёгких и плевры, патологии скелетных мышц. ***ВСН ПЖ*** в ряде случаев имеет вторичный генез вследствие нарушения активации или инактивации ферментов ПЖ в просвете ДПК: при снижении интрадуоденального pH (повышенной кислотности); быстром кишечном транзите; нарушении поступления жёлчи в ДПК, связанном с патологией СО; дефиците жёлчных кислот; разрушении ферментов микрофлорой при СИБР в тонкой кишке. ***Гиперамилаземия*** наблюдается при формировании псевдокисты или панкреатическом асците; поражении слюнных желез; почечной недостаточности; опухолях лёгких, яичников, пищевода, простаты; диабетическом кетоацидозе; кишечной непроходимости; перфорации язвы; холецистите; беременности; макроамилаземии (например, при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, системных заболеваниях).

## Течение

ХП имеет прогрессирующее течение. В начальном периоде заболевания характерен выраженный болевой синдром, спустя 5–10 лет начинают доминировать признаки ВСН, синдрома мальабсорбции, затем развивается период осложнений (панкреатогенный СД, трофологическая недостаточность, рак ПЖ).

## Прогноз. Исходы

При отсутствии устранения этиологических факторов и адекватной терапии прогноз неблагоприятный. ХП имеет высокую частоту осложнений — в 30 % случаев, первичная инвалидизация больных достигает 15 %, летальность после первичного диагноза составляет до 20 % в течение первых 10 лет и более 50 % через 20 лет, в среднем — 12 %.

## Лечение

При выраженном обострении ХП рекомендуется полное прекращение приёма пищи в первые 3 дня (принцип «холод, голод и покой»), разрешается щелочное питье. В дальнейшем рекомендуется дробное питание небольшими порциями, механически, термически, химически щадящей пищей. Следует избегать применения низкожировой диеты, так как она усугубляет дефицит жирорастворимых витаминов (витамина D, A, E и K), а также снижает активность ферментов (липазы) в тонкой кишке. ***Для купирования болевого синдрома*** применяются: неопиатные анальгетики (ацетоминофен, метамизол, баралгин), НПВС, при выраженной боли — комбинация неопиатных анальгетиков и слабых опиатных анальгетиков (трамадол, даларгин), опиаты (фентанил, дюрогезик), антидепрессанты, прегабалин, антиоксиданты (витамины C, E, селен, метионин). Кроме этого, используются неселективные (дротаверин, платифиллин) и селективные (мебеверин, тримебутин, гиосцина бутилбромид (бускопан) спазмолитики. ***Для подавления секреции и создания функционального покоя ПЖ при обострении ХП*** необходимо использовать секретолитики (ингибиторы протонной помпы, H2-гистаминоблокаторы), а также панкреатин в высоких дозах (до 200–240 тыс. ЕД липазы в сутки). ***Для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ*** применяется капсулированный панкреатин в форме микрочастиц, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. В зависимости от степени ВСН рассчитывается суточная доза (по липазе) препарата: при 1 степени — 50–75 тыс. ЕД/сут, при умеренной — 75–150 тыс. ЕД/сут, при выраженной — 150–200 тыс. ЕД/сут. В среднем — 25–40 тыс. ЕД в основные приёмы пищи, 10–25 тыс. ЕД в перекусы. Заместительная

ферментная терапия помогает скорректировать стеаторею, трофологическую недостаточность, дефицит жирорастворимых витаминов. Лечение ферментами ПЖ способствует также поддержанию секреции инкретинов в тонкой кишке (глюкагоноподобного пептида-1, гастроинтестинального полипептида), что улучшает толерантность к углеводам. ***Лечение эндокринной недостаточности ПЖ*** включает соблюдение диеты, назначение дробного питания (для исключения гипогликемии), в большинстве случаев при панкреатогенном СД применяется инсулинотерапия. В лечении ХП большую роль играет ***коррекция дуоденальной гипертензии*** (ферменты, антациды, прокинетики) и СИБР (рифаксимин, пробиотики, пребиотики, синбиотики). При осложнённом течении заболевания и, в ряде случаев, при стойком (более 3 месяцев) некупируемом болевом синдроме используется ***хирургическое и эндоскопическое лечение при ХП***: эндоскопическая папиллосфинктеротомия и стентирование главного панкреатического протока (при обструкции СО, вирсунгова протока); дренирование или резекция кист, головки ПЖ с панкреатоеюноанастомозом (операция Фрея) и другие вмешательства.

### Профилактика

Профилактика заключается в модификации образа жизни (категорический отказ от курения и употребления алкоголя, сбалансированное питание), проведении плановой холецистэктомии при билиарном ХП, лекарственной противорецидивной терапии (поливитаминные препараты, ферменты, антиоксиданты, коррекция кишечной микробиоты).

## 3.9.2. Рак поджелудочной железы

### Определение

**Рак поджелудочной железы – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия поджелудочной железы. Злокачественные опухоли поджелудочной железы делятся на две группы: экзокринной части (95 % случаев) и эндокринной части (5 % случаев). В казуистически редких случаях встречаются мезенхимальные опухоли и лимфомы. В данной главе будут рассмотрены только карциномы экзокринной части поджелудочной железы.**

### Распространённость

Протоковая аденокарцинома с её более редкими микроскопическими вариантами составляет приблизительно 95 % всех экзокринных новообразований поджелудочной железы. Поэтому данные о заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы фактически отражают таковые при протоковой аденокарциноме. В структуре онкологических заболеваний населения России в 2017 году рак поджелудочной железы составил 3,0 %. Абсолютное число новых случаев в 2017 году составило 9120 случаев среди мужского населения и 9654 случая среди женского населения. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком поджелудочной железы составили среди мужчин – 9,11, среди женщин – 5,45 на 100 тыс. населения. Прирост показателей заболеваемости раком поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 9,8 %, среди женщин – 20 %. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2017 году рак поджелудочной железы составил 6,2 %, что соответствует 5-му месту после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Прирост показателей смертности от рака поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 4,6 %, среди женщин – 7,4 %.

### Этиология

У 10 % пациентов с раком поджелудочной железы развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтца – Егерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA. У остальных пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: недостаток витамина Д3, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность.

### Патогенез

Патогенез рака поджелудочной железы делится на три последовательных стадии. Стадия инициации опухоли заключается в возникновении первой драйверной мутации. Клональное распространение и стадия метастазирования являются, соответственно, второй и третьей стадиями в патогенезе данного заболевания. Однако накапливаются сведения, что процесс метастазирования может быть не завершающей стадией канцерогенеза. Опухолевые клетки приобретают способность метастазировать на относительно ранних этапах канцерогенеза и продолжают эволюционировать независимо от первичной опухоли в отдалённых органах.

К ***предраковым заболеваниям*** относятся панкреатические внутриэпителиальные неоплазии, внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли и муцинозные кистозные опухоли. В процессе злокачественной трансформации эпителия поджелудочной железы происходит накопление мутаций ключевых генов. Чаще всего инициальной является мутация в гене KRAS. Далее появляются мутации в генах CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4 и BRCA2, которые определяют путь предраковых образований от лёгкой дисплазии до инвазивного рака. Значительную роль в опухолевой прогрессии играют компоненты стромы и микроРНК.

## Классификация

Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 5-е издание, 2019)

1. ***Эпителиальные опухоли:*** доброкачественные, ацинарноклеточная цистаденома, серозная цистаденома.
2. ***Злокачественные опухоли:*** протоковая аденокарцинома (составляет 95 % от всех остальных); аденоплоскоклеточный, коллоидный (муцинозный некистозный) рак; гепатоидный, медуллярный, перстневидноклеточный, недифференцированный, недифференцированный с остеокластоподобными гигантскими клетками рак; ацинарноклеточная карцинома; ацинарноклеточная цистаденокарцинома; внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой.
3. ***Смешанные опухоли:*** ацинарно-протоковый, ацинарно-нейроэндокринный, ацинарно-нейроэндокринно-протоковый, протоково-нейроэндокринный рак; муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой; панкреатобластома; серозная цистаденокарцинома; солидно-псевдопапиллярная опухоль.

***Стадирование рака поджелудочной железы по системе TNM (8-е издание) отражено в табл. 3.9.2-1.***

**Таблица 3.9.2-1**

**Стадирование рака поджелудочной железы**

| Стадия | T | N | M |
|---|---|---|---|
| **0** | Tis | N0 | M0 |
| **IA** | T1 | N0 | M0 |
| **IB** | T2 | N0 | M0 |
| **IIA** | T3 | N0 | M0 |
| **IIB** | T1–3 | N1 | M0 |
| **III** | T1–3 | N2 | M0 |
| | T4 | любая N | M0 |
| **IV** | любая T | любая N | M1 |

*Первичная опухоль (T):*
*Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,*
*Tis – carcinoma in situ,*
*T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении,*
*T1A – опухоль до 0,5 см в наибольшем измерении,*
*T1B – опухоль больше 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении,*
*T1C – опухоль больше 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении,*
*T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см но не более 4 см в наибольшем измерении,*
*T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении,*
*T4 – опухоль распространяется на чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию.*
*Региональные лимфатические узлы (N):*
*NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов,*
*N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов,*
*N1 – наличие метастазов в 1-3 регионарных лимфоузлах,*
*N2 – наличие метастазов в 4 или более регионарных лимфоузлах.*
*Отдаленные метастазы (M):*
*M0 – нет отдаленных метастазов,*
*M1 – наличие отдаленных метастазов*

## Клиническая картина

Рак головки поджелудочной железы чаще манифестирует с развития желтухи, вызванной обструкцией жёлчных протоков. Однако при раке тела и хвоста поджелудочной железы первыми симптомами заболевания, как правило, являются снижение массы тела, появление болей в животе и повышение глюкозы в крови. Неспецифичность симптомов, появление симптомов только в поздний период развития заболевания приводят к тому, что большая часть пациентов имеют III–IV стадии на момент выявления заболевания.

***Физикальное обследование.*** Особого внимания требуют оценка общего состояния, оценка алиментарного статуса, болевого синдрома, температуры тела, гемодинамики, цвета кожных покровов и склер, увеличения периферических лимфоузлов, наличие асцита.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Рекомендуется выполнить развёрнутые клинический и биохимический анализы крови, анализ крови на раковый эмбриональный антиген (РЭА), определение уровня антигена аденогенных раков CA 19-9, исследование свёртывающей системы крови, а также общий анализ мочи. В процессе проведения химиотерапии объём и кратность выполнения лабораторных исследований определяется клинической необходимостью.

Рекомендуется выполнить анализ крови на хромогранин А тем пациентам, которым необходимо дифференцировать аденокарциному и нейроэндокринную опухоль. Определение хромогранина А может быть полезно при неубедительном заключении морфолога в отношении гистопринадлежности злокачественной опухоли в сочетании с нормальным уровнем CA19-9. Пациентам при планировании консервативного лечения необходимо ***проведение биопсии*** с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала поджелудочной железы. В случае риска осложнений, связанных с биопсией, следует выполнить тонкоигольную пункцию образования (чрескожную или эндоскопическую) и получить материал для цитологического анализа.

***Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)*** – обязательный метод исследования, который позволяет визуализировать инвазию двенадцатиперстной кишки, оценить степень опухолевого стеноза двенадцатиперстной кишки, уточнить локализацию и местную инвазию опухоли органов и структур билиопанкреатодуоденальной зоны.

***Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ)*** – исследование с болюсным контрастным усилением органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза с внутривенным контрастированием – рекомендуют для оценки распространённости опухолевого процесса и дифференциальной диагностики.

***Рентгенографию органов грудной клетки*** рекомендуют для оценки распространённости опухолевого процесса при невозможности выполнения КТ органов грудной клетки.

***Магнитно-резонансная томография (МРТ)*** брюшной полости (малого таза) или ***магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)*** рекомендуется при наличии механической желтухи, требующей миниинвазивного дренирования жёлчных протоков. МРТ с большей чувствительностью и специфичностью способна визуализировать метастазы рака в печени, поэтому рекомендуется при подозрении на наличие метастазов в печени, тогда их подтверждение изменит тактику лечения. МРХПГ позволяет судить о природе структуры внутри- и внепечёночных жёлчных протоков, что сделает необязательным в дальнейшем выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ).

***Ультразвуковое исследование (УЗИ)*** брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза применяют для оценки распространённости опухолевого процесса при невозможности выполнения КТ или МРТ. УЗИ – наиболее простой метод визуализации образования в поджелудочной железе и оценки других органов на наличие метастазов. Однако этот метод существенно уступает КТ в отношении оценки инвазии сосудов, что важно при оценке резектабельности. УЗИ может являться альтернативой КТ в оценке эффективности лечения у пациентов, получающих паллиативную химиотерапию. Женщинам рекомендуется дополнить УЗИ исследованием малого таза в связи с риском метастазирования в придатки матки.

Рекомендуют ***эндосонографию***, которая является высокочувствительным методом оценки инвазии опухоли поджелудочной железы в прилежащие анатомические структуры, в том числе двенадцатиперстную кишку, жёлчные протоки и крупные сосуды. Эндосонография может служить методом визуализации при выполнении биопсии новообразования. Кроме того, нейролизис чревного сплетения может быть выполнен с использованием эндосонографии как метода визуального контроля.

Также рекомендуется выполнить ретроградную холангиопанкреатографию (РХПГ) при наличии механической желтухи, требующей выполнения стентирования общего жёлчного протока.

***Позитронно-эмиссионную томографию / компьютерную томографию (ПЭТ/КТ)*** рекомендуется выполнить при невозможности исключить метастатический процесс другими методами исследования. Добавление ПЭТ/КТ к стандартным методам визуализации увеличивает чувствительность выявления отдалённых метастазов с 57 % до 87 %. В отдельных случаях при подозрении на наличие отдалённых метастазов, когда их подтверждение изменит тактику лечения, рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ.

Дополнительные исследования: остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение костей скелета; лапароскопия при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине или при невозможности морфологической верификации диагноза другими методами; МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга; электрокардиография (ЭКГ) с целью уточнения тактики лечения; генетическое консультирование в отношении наличия в семейном анамнезе опухолевых заболеваний для выявления наследственной

предрасположенности к опухолевым заболеваниям и уточнения тактики лекарственного лечения; патолого-анатомическое исследование удалённого опухолевого препарата поджелудочной железы (в том числе с применением иммуногистохимических методов) для определения прогноза и дальнейшей тактики лечения.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими состояниями: механическая (подпечёночная) желтуха, ЖКБ, рак фатерова соска, очаговые поражения поджелудочной железы, доброкачественные опухоли и кисты поджелудочной железы, редкие опухоли островков Лангерганса (инсуломы), «ульцерогенные опухоли» островкового аппарата поджелудочной железы (синдром Золлингера) и др. (табл. 3.9.2-2).

*Пример формулировки диагноза*

*ЗНО поджелудочной железы T2N1M0. ХТ по схеме, лучевая терапия – I этап.*

*Осложнение: Хроническая смешанная анемия лёгкой степени тяжести.*

## Прогноз

Прогноз при раке поджелудочной железы зависит от стадии, но в целом прогноз неблагоприятный (5-летняя выживаемость составляет < 2 %), поскольку на момент диагностики у многих пациентов заболевание находится в поздней стадии.

Результаты лечения рака поджелудочной железы непрерывно улучшаются. Доля долгожителей увеличивается не только за счёт совершенствования лечебных подходов у пациентов с неметастатическим процессом, но и за счёт более успешного лечения метастатического рака. Факторы, влияющие на исход заболевания, достаточно многочисленны и включают общее состояние пациента, сопутствующую патологию, распространённость опухолевого процесса, а также наличие осложнений опухолевого процесса. Активно изучаются биомаркёры, способные предсказать склонность опухоли к быстрому метаста-

**Таблица 3.9.2-2**

**Дифференциальный диагноз рака поджелудочной железы**

| Нозологическая форма | Клинические проявления |
|---|---|
| Механическая (подпечёночная) желтуха | Классическим дифференциально-диагностическим признаком является симптом Курвуазье: он обычно положителен при раке поджелудочной железы и отрицателен при закупорке камнем холедоха. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения |
| Жёлчнокаменная болезнь | Желтуха возникают после тяжёлого приступа жёлчной колики, что нехарактерно для рака поджелудочной железы. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения |
| Рак фатерова соска | Протекает в большинстве случаев с такими же основными симптомами, как и рак головки поджелудочной железы, но при нём нередко возникает кишечное кровотечение. Диагноз подтверждается дуоденофиброскопией с прицельной биопсией опухоли |
| Очаговые поражения поджелудочной железы | Могут быть вызваны метастазами злокачественных опухолей других органов. Тщательное обследование больного с применением перечисленных выше современных методов облегчает правильную диагностику |
| Доброкачественные опухоли и кисты поджелудочной железы | Встречаются крайне редко, протекают в первый период бессимптомно. При достижении больших размеров возникают боли в левом верхнем квадранте живота, может наблюдаться механическая желтуха. В отличие от рака поджелудочной железы, характерен длительный анамнез заболевания и сравнительно удовлетворительное состояние больного, несмотря на значительные размеры опухоли |
| Редкие опухоли островков Лангерганса (инсуломы) | Могут быть доброкачественными и злокачественными, функционально неактивными и продуцирующими повышенное количество инсулина, поступающего в кровь. В последнем случае характерны внезапно наступающие более или менее выраженные приступы гиперинсулинизма с гипогликемией (вплоть до гипогликемической комы) |
| «Ульцерогенные опухоли» островкового аппарата поджелудочной железы (синдром Золлингера) | Проявляются в основном крайне высокой кислотностью базальной желудочной секреции; пептическими язвами двенадцатиперстной кишки и желудка, резистентными к лечению; упорными поносами. Этот характерный симптомокомплекс облегчает дифференциальную диагностику с обычными опухолями поджелудочной железы. Однако чаще диагноз этого синдрома устанавливается путём исключения язвенной болезни и симптоматических пептических гастродуоденальных язв |

зированию, а также эффективность химиотерапии. Однако многочисленные исследования демонстрируют, что основным фактором, влияющим на исход, является адекватно назначенное и проведённое лечение. Поэтому считается недопустимым необоснованный отказ в проведении лечения даже при запущенной стадии.

## Лечение

Тактика лечения рака поджелудочной железы должна определяться на междисциплинарном онкологическом консилиуме с обязательным участием панкреатобилиарного хирурга, лучевого диагноста, специалистов по лекарственной и лучевой терапии.

### *Хирургическое лечение*

***Пациентам с резектабельным раком поджелудочной железы I–III стадий (T1-3N0-1M0)*** рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения или проведение предоперационной химиотерапии, начало лечения пациентов с предоперационной химиотерапией длительностью 3–6 месяцев при I–III стадиях рака поджелудочной железы является предпочтительным. ***Пациентам с погранично резектабельным и нерезектабельным раком поджелудочной железы (T3-4N0-1M0) ре***комендуется проводить предоперационную и индукционную химиотерапию соответственно, а в последующем направлять пациентов в крупные центры, обладающие большим опытом лечения данного заболевания, для повторной оценки резектабельности. ***Если при операции по поводу рака головки поджелудочной железы у пациента процесс признается нерезектабельным*** и есть угроза развития кишечной непроходимости и (или) механической желтухи в ближайшие сроки, рекомендуется выполнить формирование обходных анастомозов для профилактики механической желтухи и стеноза верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В случае тяжелых сопутствующих заболеваний, исключающих выполнение оперативного вмешательства, рекомендуется проведение паллиативного лекарственного лечения, миниинвазивных процедур (например, чрескожная чреспечёночная холангиостомия, стентирование общего жёлчного протока, стентирование двенадцатиперстной кишки для купирования симптомов желтухи или высокой тонкокишечной непроходимости), а также симптоматической терапии. У пациентов с локализацией образования в головке поджелудочной железы рекомендуется выполнять гастропанкреатодуоденальную резекцию.

Стандартный объём лимфодиссекции предполагает удаление групп вовлечённых лимфатических узлов. При отсутствии опухолевой инвазии магистральных сосудов и достаточном опыте хирурга возможно выполнение операции лапароскопическим доступом.

При локализации карциномы в теле или хвосте поджелудочной железы рекомендуется выполнять дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезёнки.

При поражении карциномой всех отделов поджелудочной железы рекомендуется выполнить тотальную панкреатэктомию для увеличения выживаемости пациентов.

При отсутствии медицинских противопоказаний при хирургическом вмешательстве рекомендуется профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами.

### *Консервативное лечение*

***Пациентам с погранично резектабельным раком поджелудочной железы (T3-4N0-1M0)*** рекомендуется проведение предоперационной (индукционной) химиотерапии с последующей оценкой результатов; при отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции. ***Пациентам с нерезектабельным раком поджелудочной железы (T3-4N0-1M0)*** рекомендуется проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности. Наибольшая вероятность достижения резектабельности предполагается при применении режимов химиотерапии FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и nab-паклитаксела (паклитаксел + альбумин).

***Роль лучевой терапии в рамках индукционной терапии рака поджелудочной железы окончательно не определена***, её назначение остается на усмотрение врача. Возможно добавление лучевой терапии к консервативному лечению после нескольких месяцев химиотерапии способно увеличить вероятность достижения резектабельности. Облучению подвергается первичная опухоль. Целесообразность облучения регионарной клетчатки сомнительна. ***Применение стереотаксической лучевой терапии представляется оптимальным.*** При невозможности проведения стереотаксической лучевой терапии целесообразно проведение химиолучевой терапии в сочетании с капецитабином. Применение гемцитабина в качестве радиосенсибилизатора во время лучевой терапии является возможной альтернативой, однако существенно более токсичной, и, по-видимому, менее эффективной.

После удаления образования карциномы поджелудочной железы I–III стадий (T1-3N0-1M0) всем пациентам с раком поджелудочной железы при отсутствии противопоказаний рекомендуется ***адъювантная (послеоперационная)*** химиотерапия для достижения ремиссии. Наиболее предпочтительным режимом адъювантной химиотерапии является режим mFOLFIRINOX (оксалиплатин, иринотекан, кальция фолинат, фторурацил) или GEMCAP (гемцитабин, капецитабин).

***Минимальный объём химиотерапии:***

1. гемцитабин, всего 6 циклов, или
2. капецитабин всего 8 циклов, или
3. фторурацил + фолинат кальция, всего 6 циклов.

***Рекомендуемые режимы химиотерапии I линии*** (последовательное назначение одинаковых курсов химио- или других видов терапии при раке поджелудочной железы) – FOLFIRINOX (оксалиплатин, иринотекан, кальция фолинат, фторурацил).

***Таргетная терапия при раке поджелудочной железы***. На поздних стадиях рака поджелудочной железы некоторым пациентам назначают химиотерапию в сочетании с ***эрлотинибом*** – таргетным препаратом, блокирующим рецептор эпидермального фактора роста (EGFR).

***Симптоматическая терапия***

Выполнение билиодигестивной операции пациентам с механической желтухой рекомендуется в качестве первого этапа для подготовки к радикальной операции при наличии осложнений холестаза, а жёлчеразгрузочные операции значительно и часто необоснованно отдаляют радикальное хирургическое лечение. Рекомендуется выполнение миниинвазивного жёлчеотведения антеградным (чрескожные чреспечёночные вмешательства) или ретроградным (эндоскопические вмешательства) доступом. Открытые билиодигестивные вмешательства показаны только в случае неэффективности либо невозможности проведения миниинвазивного жёлчеотведния. Следует применить такие виды обходных анастомозов, которые могли бы быть использованы в ходе реконструкции при выполнении радикальной операции на втором этапе.

Пациентам с высокой тонкокишечной непроходимостью, вызванной сдавлением и (или) инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки, рекомендуется неотложное разрешение данного осложнения в виде стентирования или формирования обходных анастомозов, если планируется начало лечения с консервативного этапа.

Пациентам с выраженным болями при невозможности выполнения радикальной операции рекомендуется назначение адекватных доз обезболивающих препаратов, обеспечивающих стойкое купирование болей.

Также с целью уменьшения болей проводят блокады чревного сплетения, которые выполняются чрескожно или эндоскопически. Эндоскопическая блокада чревного сплетения считается более безопасной.

Роль адьювантной лучевой терапии (ЛТ) в настоящее время изучается в проспективных рандомизированных исследованиях. ЛТ может быть применена в качестве альтернативы с обезболивающей целью. Дозы обозначаются как: «разовая очаговая доза (РОД)», курсовая доза – «суммарная очаговая доза (СОД)». Стереотаксический курс: РОД – 5–6 Гр 5 раз в неделю, СОД – 25–30 Гр в зависимости от объёма облучения окружающих критических органов и с учетом их толерантности. Конформная ЛТ: РОД – 3–4 Гр 5 раз в неделю, СОД – 30–28 Гр соответственно.

Кахексия должна корригироваться применением дополнительного энтерального питания. Пациенты, страдающие РПЖ, должны получать ферменты поджелудочной железы во время приема пищи.

# Глава IV. Заболевания почек

## 4.1. Острая и хроническая дисфункция почек

### 4.1.1. Острое повреждение почек

#### Определение

> ***Острое повреждение почек (ОПП)*** **— дисфункция почек, развивающаяся в результате острого воздействия ренальных и (или) экстраренальных повреждающих факторов, продолжающаяся до 7 суток. Острая болезнь почек (ОБП) — дисфункция почек длительностью от 8 до 90 суток, характеризующаяся персистенцией признаков повреждения почек различной степени выраженности, как продолжение неразрешившегося в течение 7 суток ОПП. «Острая почечная недостаточность» — устаревший термин, который в настоящее время не рекомендован к применению.**

#### Распространённость

Заболеваемость ОПП варьирует от 140 до 2 880 случаев на 1 млн. населения в год, среди госпитальных случаев — 23%. Распространённость в общей популяции — 0,25%.

#### Этиология

Причины ОПП включают 3 основные группы: преренальные (связанные с гипоперфузией почек); ренальные (связанные с прямым повреждением внутрипочечных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция); постренальные (связанные нарушением оттока мочи) (табл. 4.1.1–1).

#### Патогенез

Повреждение различных структур почки приводит к дисфункции органа в результате нарушения процессов клубочковой фильтрации и экскреции воды, ионов и низкомолекулярных продуктов метаболизма с последующими нарушениями системного гомеостаза. После воздействия повреждающего фактора прогрессия ОПП связана с запуском вторичных, дезадаптивных механизмов повреждения, приводящих к усугублению дисфункции почек и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (рис. 4.1.1–1). Механизмы дезадаптивного ответа на первичное повреждение опосредованы тремя клеточными популяциями: эндотелием сосудов микроциркуляции, тубулярным эпителием, иммунными клетками и включают: нарушение внутрипочечной гемодинамики, эндотелиальную дисфункцию и нарушение перитубулярного кровотока, воспаление тубулоинтерстиция, нарушение митоходриального метаболизма эпителия канальцев, канальцевую обструкцию, утечку электролитов и жидкости через тубулярную базальную мембрану с развитием отёка интерстиция (табл. 4.1.1–2, рис. 4.1.1–1).

***Преренальное ОПП*** является патологическим ответом почек на нарушения системной гемодинамики и существенное снижение перфузии органа. В снижении клубочковой фильтрации (КФ) при преренальной ОПП можно выделить две фазы — адаптации и дезадаптации (рис. 4.1.1–2).

***Фаза адаптации*** является физиологическим ответом почки на сокращение эффективного объёма внеклеточной жидкости или перфузионного давления. Относительная или абсолютная гиповолемия и снижение системного давления в артериальной системе активирует барорецепторы и прессорные системы, направленные на поддержание артериального давления, сердечного выброса, эффективного объёма перфузии почек. При дальнейшем снижении давления в артериях почек развивается постепенная дилатация прегломерулярных артериол и констрикция выносящих артериол, что поддерживает градиент гидростатического давления в капиллярах клубочка и СКФ (рис. 4.1.1–2).

***Фаза дезадаптации.*** Прогрессирование гиповолемии и циркуляторных расстройств приводит к критическому уровню гипоперфузии почек. При достижении максимально возможной степени прегломерулярной и постгломерулярной вазоконстрикции резервы физиологических механизмов ауторегуляции и поддержания СКФ могут быть исчерпаны, особенно при дефиците или блокаде механизмов физиологической адаптации сосудов клубочка к гипоперфузии почки. В этом случае происходит констрикция прегломерулярных артериол со снижением плазмотока, фильтрационной фракции и СКФ за счёт гиперактивации нейрогуморальных механизмов (симпатической нервной системы и ангиотензина II). В результате увеличения прегломерулярного сопротивления снижается кровоток и гидростатическое давление в капиллярах клубочка, что приводит к снижению СКФ. Снижение постгломерулярного тока крови нарушает доставку веществ и кислорода к эпителию канальцев (ЭК) и нарушает активность реабсорбции. Увеличение концентрации хлорида в тубулярной жидкости приводит к активации клубочково-канальцевой обратной связи через macula densa («плотное пятно», клетки юкстагломерулярного аппарата) и росту прегломерулярного сопротивления, вызывая дальнейшее снижение перфузии клубочка и СКФ. Фаза дезадаптации является переходной к развитию острого ишемического тубулярного некроза.

**Таблица 4.1.1-1**

**Этиопатогенетическая классификация острого повреждения почки**

| Тип | Примеры |
|---|---|
| **Преренальные причины (преренальное ОПП)** | |
| Гиповолемия | Увеличение потерь (кровотечение, ожоги, массивная рвота или диарея) или недостаточное потребление жидкости |
| Снижение сердечного выброса | Сердечная недостаточность, тампонада сердца, массивная тромбоэмболия лёгочной артерии |
| Внутрипочечная вазомодуляция/шунтирование | Лекарственные препараты (НПВП, иАПФ/БРА, циклоспорин, йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты), гиперкальциемия, гепаторенальный синдром, абдоминальный компартмент-синдром |
| Системная вазодилатация | Коллапс, шок, сепсис, синдром системного воспалительного ответа, гепаторенальный синдром |
| **Ренальные причины (ренальное ОПП)** | |
| Макрососудистые | Билатеральные тромбозы/эмболии почечной артерии, тромбоз почечных вен |
| Микрососудистые | Тромботическая микроангиопатия (ТМА), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, антифосфолипидный синдром, злокачественная артериальная гипертензия, склеродермическая почка, склеродермический почечный криз, преэклампсия/HELLP-синдром, лекарственно индуцированные, холестериновая эмболия |
| Гломерулярные | Некротизирующие иммунные гломерулопатии: олигоиммунные, комплемент-опосредованные и иммунокомплексные заболевания (первичные и вторичные); обструкция капилляров: криоглобулинемии и ТМА |
| Канальцевые | Острый тубулярный некроз (ишемический, токсический пигментный); обструкция канальцев (кристаллы, белки (цилиндры) |
| Интерстициальные | Острый интерстициальный нефрит: медикаментозный, инфекционный, аутоиммунный (вторичный) |
| **Постренальные причины (постренальное ОПП)** | |
| Мочевой пузырь | Отёк предстательной железы, блокада сгустками крови |
| Мочеточник | Конкременты, тканевой детрит (папиллярный некроз), сгустки крови |

*БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОПП – острое повреждение почек, HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets)*

***Ишемический тубулярный некроз (ИТН)*** возникает в результате гипоперфузии почек на фоне снижения системной и (или) интраренальной гемодинамики и является закономерным продолжением развития преренальной ОПП. К первичному ишемическому повреждению эпителия приводит более длительный период ишемии. Активация дезадаптивных патофизиологических реакций со стороны почки, возникающих в реперфузионную фазу и усугубляющих исходное тубулярное повреждение, приводят к ещё более выраженному её повреждению (рис. 4.1.1–3).

***Токсический тубулярный некроз (ТТН)***

Развитие ТТН является результатом прямого повреждения тубулярного эпителия при воздействии экзотоксинов и лекарств. Почечные факторы нефротоксичности связаны с механизмами, с помощью которых почки накапливают, метаболизируют и выделяют различные препараты и токсины (рис. 4.1.1–4).

При попадании токсического вещества в клетки эпителия канальцев их повреждение может происходить по трём основным путям:

1. прямое взаимодействие вещества с внутриклеточными или мембранными структурами;
2. образование метаболитов более активных химически, чем исходное вещество, вызывающих повреждение за счёт образования свободных радикалов и (или) образования ковалентных связей с макромолекулами клетки;
3. снижение уровня защитных механизмов, связанных с клеточным метаболизмом вещества.

## Таблица 4.1.1-2

**Основные механизмы снижения клубочковой фильтрации при разных вариантах ОПП**

| Варианты ОПП | Основные механизмы снижения клубочковой фильтрации |
|---|---|
| Преренальное | Снижение притока крови к клубочкам и снижение интрагломерулярного гидростатического давления |
| Тубулярный некроз | Острая фаза: увеличение пре- и постгломерулярного сопротивления вследствие активации ренин-ангиотензиновой системы.<br>Фаза реперфузии: утечка ультрафильтрата из просвета канальцев в интерстиций; десквамация канальцевых клеток и интратубулярная обструкция тока мочи; воспаление интерстиция; нарушения кровотока в перитубулярных капиллярах; увеличение постгломерулярного сопротивления |
| Повреждение клубочков (гломерулопатии) | Сокращение площади фильтрации гломерулярных капилляров (некрозы и утечка ультрафильтрата в пространство капсулы Боумена, сдавление инфильтратом, воспалительный отёк мезангиального матрикса).<br>Снижение кровотока (интрагломерулярная обструкция) |
| Интерстициальное воспаление | Отёк и повышение гидростатического давления в интертиции/канальцах, снижение тока мочи и повышение давления в капсуле Боумена.<br>Сдавление перитубулярных капилляров с последующим повышением постгломерулярного сопротивления и прегломерулярной вазоконстрикцией |
| Повреждение сосудов | Окклюзии просвета приносящих сосудов, капилляров клубочка, ишемическое повреждение стенки микрососудов почки, включая базальную мембрану и эндотелий.<br>Снижение постгломерулярного кровтотока и ишемия тубулярного эпителия (см. «Тубулярный некроз») |
| Мочевая обструкция | Увеличение давления мочи в просвете канальцев и капсулы Боумена,<br>повышение эфферентного, а затем и афферентного сопротивления с участием ангиотензина-2, тромбоксана-А2 |

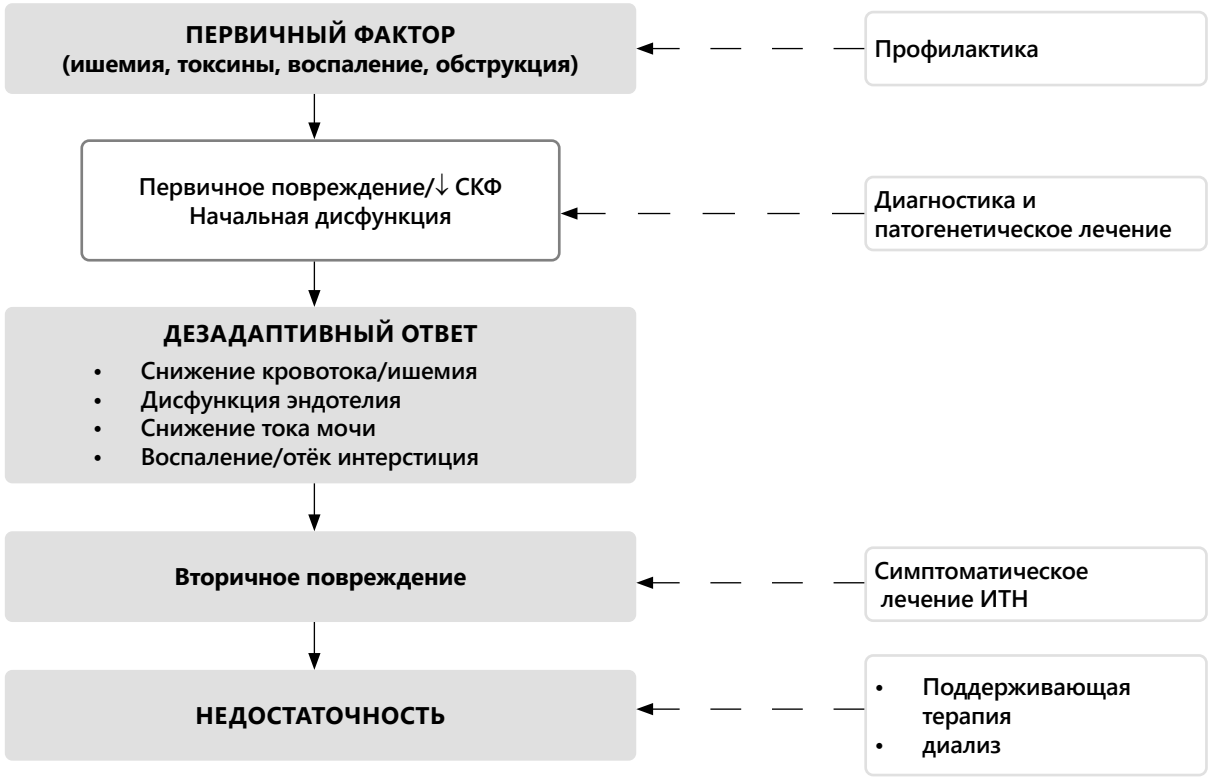



*Рисунок 4.1.1-1. Общая схема патогенеза ОПП*

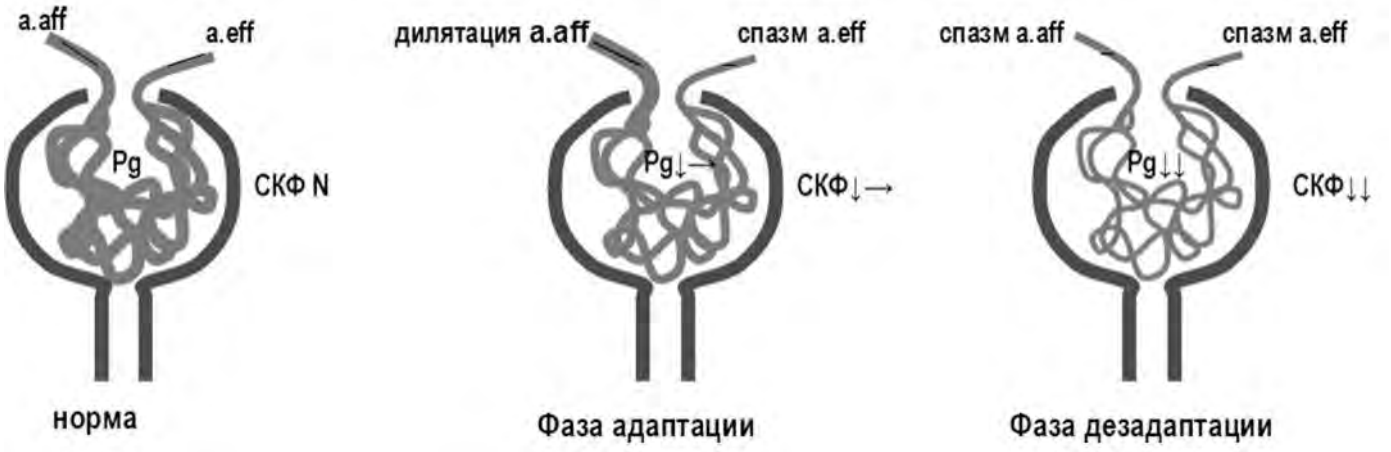



*Рисунок 4.1.1-2. Фазы адаптации и дезадаптации кровообращения в клубочке в прогрессировании преренального ОПП*
*СКФ – скорость клубочковой фильтрации; a.aff. – афферентная артериола; a.eff. – эфферентная артериола; Pg – гидростатическое давление в капиллярах клубочка*




*Рисунок 4.1.1-3. Схема патогенеза ишемического тубулярного некроза*

К основным механизмам токсического повреждения тубулярных клеток относятся: деградация фосфолипидов мембран и накопление липидных метаболитов, активация протеаз и эндонуклеаз, нарушение образования аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях и энергетический дефицит клетки, нарушение проницаемости клеточных мембран, изменение содержания внутриклеточного кальция, повреждение цитоскелета и органелл (митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума). Всё это приводит к развитию апоптоза и (или) некробиотических изменений эпителия канальцев. Типичные примеры «облигатных» нефротоксинов включают аминогликозиды (в частности, неомицин), амфотерицин В, полимиксины, противовирусные агенты — адефовир и цидофовир, ряд других препаратов. Различные патофизиологические механизмы нефротоксичности лекарств суммированы в табл. 4.1.1–3.

***Пигментный острый тубулярный некроз***

***ОПП на фоне внутрисосудистого гемолиза.*** Причины развития внутрисосудистого гемолиза и образования свободного гемоглобина (Hb) разнообразны: переливание несовместимой крови, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, механическая фрагментация эритроцитов, аутоиммунные реакции, лекарства и инфекции, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, маршевая гемоглобинурия, нестабильные формы гемоглобина, протезы клапанов сердца. Свободный Hb связывается с гаптоглобином. Эти комплексы, в основном, поглощаются ретикулоэндотелиальной системой печени, селезёнки и костного мозга. При выраженном гемолизе, когда гаптоглобин плазмы полностью насыщается Hb, последний фильтруется и реабсорбируется в проксимальных канальцах, где разлагается на гем и глобин. Увеличение внутриклеточного содержания гема сопряжено с цитотоксичностью из-за его липофильных, окислительных, провоспалительных эффектов, денатурации ДНК, нарушений цитоскелета и индукцией апоптоза эпителия канальцев. В патогенезе ОПП при внутрисосудистом гемолизе существенное значение играют ишемические изменения вследствие дисфункции почечного эндотелия и нарушения микроциркуляции. Повреждение эндотелия сосудов почек проявляется спазмом микрососудов и фокальным тромбообразованием в результате снижения образования оксида азота (NO), активации эндотелина-1 и аргиназы на фоне оксидативного стресса.

***ОПП на фоне рабдомиолиза***. Образующийся при деструкции мышечных клеток циркулирующий миоглобин легко фильтруется через гломерулярную базальную мембрану. Его патологические почечные эффекты связаны с тремя основными механизмами: гемопротеид-индуцированной цитотоксичностью, образованием цилиндров в просвете канальцев и интратубулярной обструкцией, а также вазоконстрикцией со снижением локального кровообращения (рис. 4.1.1–5). Деградация миоглобина в просвете канальцев приводит к освобождению железа, которое вызывает образование свободных радикалов — факторов клеточного повреждения. Следует отметить, что и гем также вызывает повреждения почек. В патогенезе ОПП при рабдомиолизе важен ишемический компонент, почечная вазоконстрикция и развитие относительной гиповолемии. Концентрация миоглобина в моче пропорционально возрастает при снижении диуреза, что способствует образованию цилиндров, состоящих из миоглобина и белка Тамма — Хорсфола, и развитию тубулярной обструкции. Системное обезвоживание, гиповолемия и почечная вазоконстрикция — факторы, снижающие скорость потока мочи в нефроне и увеличивающие реабсорбцию воды, — способствуют развитию ОПП.

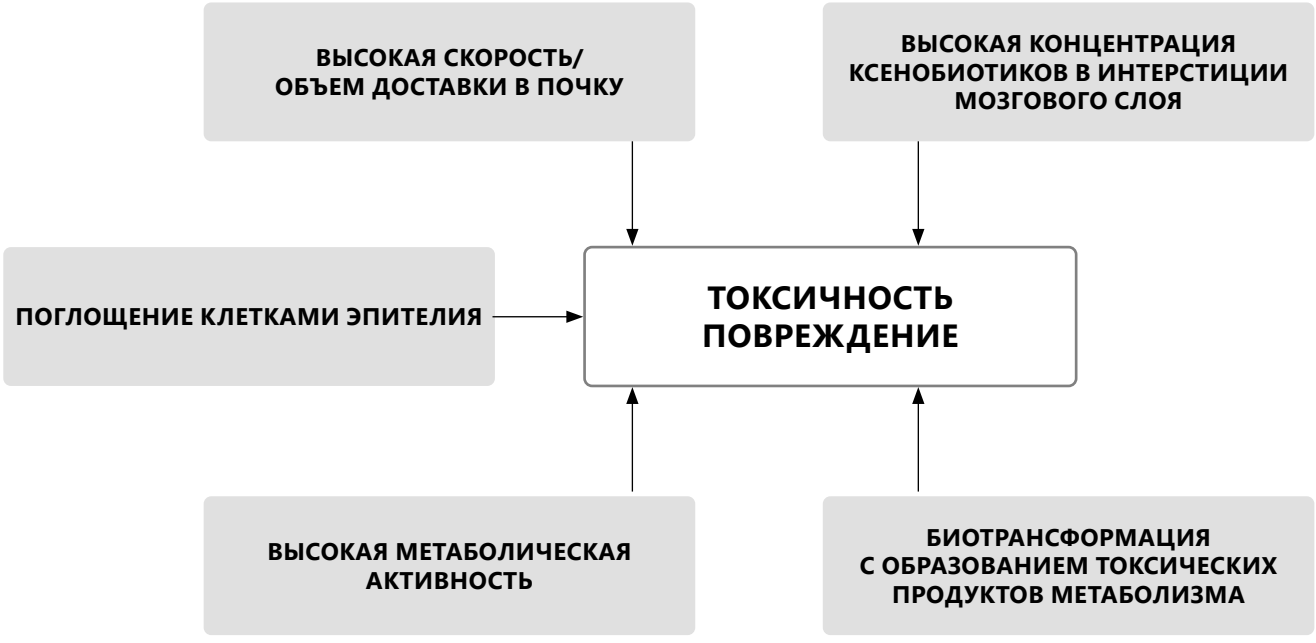



*Рисунок 4.1.1-4. Основные механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия*

**Таблица 4.1.1-3**

**Патофизиологические механизмы токсического повреждения канальцевого эпителия различными препаратами**

| Препарат | Механизмы токсического повреждения канальцевого эпителия |
|---|---|
| Аминогликозиды | Накопление в мембранах, цитозоле и органеллах клеток; нарушения транспорта белков в эндоплазматическом ретикулуме; повреждение митохондрий (нарушение энергетики); активация апоптоза |
| Рентгено-контрастные препараты | Повышение потребности эпителия в кислороде и энергии на фоне контраст-индуцированного увеличения гломерулярного кровотока и первичного ультрафильтрата, свободнорадикального окисления, активации ККОС.<br>Афферентный вазоспазм и ишемия почек |
| Амфотерицин В | Повреждение клеточных мембран в результате связывания со стеролами в их составе с нарушением интеграции и проницаемости.<br>Ишемический компонент ОПП возникает вследствие афферентной вазоконстрикции и снижения гломерулярной перфузии |
| Цисплатин | Нарушение энергетического обмена клеток, разобщения окислительного фосфорилирования вследствие связывания с внутриклеточными белками, образование свободных гидроксильных радикалов при замещении хлорида в cis-позиции водой.<br>Индукция разных путей апоптоза |
| Ингибиторы кальцинейрина | Прямое сублетальное повреждение тубулярных эпителиоцитов вследствие блокады клеточного цикла, экспрессии белков теплового шока, снижения NO, увеличения внутриклеточного Ca.<br>Вазоконстрикция приносящей артериолы с гломерулярной и постгломерулярной ишемий.<br>Повреждение эндотелия |
| Изофосамид | Прямая нефротоксичность токсического метаболита – хлорацетальдегида; развитие проксимального тубулярного ацидоза |
| Фоскарнет | Блокада проксимальной реабсорбции фосфата и обструкция канальцев кристаллами |
| Цидифовир, адефовир | Ингибиции митохондриальной ДНК-полимеразы с последующими структурными и функциональными нарушениями митохондрий.<br>Активация апоптоза эпителия |
| Ацетаминофен | Повреждение тубулярного эпителия вследствие связывания SH-группы токсичного печёночного метаболита (N-ацетилимидохинона) с внутриклеточными белками и оксидативного повреждения |
| Этиленгликоль | Прямая токсичность метаболитов – гликоальдегида и глиоксилата.<br>Интратубулярная обструкция кристаллами оксаловой кислоты (продукта дальнейшего метаболизма) |
| Тяжёлые металлы (ртуть, кадмий, свинец) | Блокада респираторной цепи в митохондриях, образования свободных радикалов, активации каспаз и апоптоза, связывания с SH-группами белков, ингибировния Na+-K+-АТФазы, стимуляции MAP-киназ, разрыва плотных парацеллюлярных контактов |
| Осмотические агенты (маннитол, низкомолекулярные декстраны, в/в иммуноглобулины) | Развитие осмотического повреждение проксимальных канальцев вследствие аккумуляции в просвете осмотически активных молекул.<br>Вторичная афферентная вазоконстрикция вследствие нарушения всасывания натрия и хлора. |
| Сульфо-препараты, ацикловир, индинавир | Кристаллизация мочи, интратубулярная обструкция и воспаление |

*ККОС – клубочково-канальцевая обратная связь, ОПП – острое повреждение почек, MAP-киназы – митоген-активируемые протеинкиназы, NO – оксид азота*

***ОПП при воспалительном поражении клубочков.*** Развитие ОПП возможно при любых формах гломерулярного поражения. Случаи развития преренального ОПП и интерстициального нефрита могут быть связаны с гиповолемией при нефротическом синдроме (см. «Гломерулярные синдромы»). Другой клинический вариант гломерулярного ОПП развивается на фоне острого или активно текущего первичного хронического гломерулярного воспаления; его обозначают как «острый нефритический синдром». Степень и скорость снижения СКФ при гломерулярном ОПП определяется выраженностью повреждения клеток клубочка, тромбозами капилляров клубочка, нарушением целостности гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) в результате её очаговых некрозов (см. «Гломерулярные синдромы»). Классическим примером развития гломерулярного ОПП (острого нефритического синдрома) является ***острый постстрептококковый гломерулонефрит (ГН).*** Аналогичные изменения характерны и для других вариантов пролиферативных иммунокомплексных ГН (иммуноглобулин А — нефропатия (IgA-нефропатия), мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН), люпус-нефрит 4-го класса), при которых развитие ОПП связано с выраженной пролиферацией мезангия и миграцией иммунных клеток, которые приводят к сдавлению и нарушению проходимости капилляров клубочка. Выраженность повреждений капиллярной стенки может быть существенно больше, а прогноз обратного развития ОПП хуже при очаговых некрозах стенки капилляров с формированием «полулуний», клеточных инфильтратов капсулы клубочка. Патофизиологически такие формы ГН характеризуются утечкой ультрафильтрата в пространство капсулы Боумена через дефекты стенки капилляров клубочка с последующим нарушением гидростатического давления в них. Развитие этой, наиболее тяжёлой формы воспаления стенки капилляров клубочка, возможно при ряде первичных и вторичных заболеваний клубочка.

***ОПП при тромботической микроангиопатии.*** Тромботическая микроангиопатия (ТМА) является типичным примером развития ОПП на фоне окклюзии просвета капилляров почки. ТМА — поражение мелких сосудов (капилляров/артериол) в результате системной или внутрипочечной агрегации тромбоцитов, без предшествующего воспаления сосудов, протекающее с тромбоцитопенией и внутрисосудистым гемолизом. Механизмы ОПП и снижения СКФ при ТМА связаны с повреждением стенки микрососудов почки, включая базальную мембрану и эндотелий, а также снижением кровотока и ишемией эндотелия капилляров и клеток клубочка.

***ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).*** Острый интерстициальный нефрит представляет собой иммуноопосредованную реакцию гиперчувствительности на внешние или внутренние антигены. Основными причинами развития острого интерстициального нефрита являются инфекции, аллергические реакции на лекарства/ксенобиотики и почечные проявления системных аутоиммунных процессов. Степень снижения СКФ и выраженности ОПП определяется выраженностью воспалительной реакции и повреждением тубулоинтерстиция почки. Воспалительный отёк и повышение гидростатического давления в интерстиции приводит к повышению внутриканальцевого давления, снижению тока мочи и повышению давления в капсуле Боумена, а также снижает градиент гидростатического давления в гломерулярных сосудах. Другим фактором повреждения интерстиции является некроз эпителия канальцев, его десквамация и оголение базальной мембраны, что приводит к утечке внутриканальцевой жидкости в межтубулярные пространства. Сдавление перитубулярных капилляров приводит к вазоконстрикции, снижая перфузию клубочков. Существенное значение в снижении СКФ имеет обструкция из-за образования в просвете канальцев цилиндров из десквамированного эпителия и лейкоцитов, снижение тока мочи и нарушение клубочково-канальцевой обратной связи.

***Обструкция оттока мочи, как причина ОПП.*** Острая обструкция мочевыводящих путей (мочевая обструкция) может развиваться экстраренально и интраренально. Экстраренальная обструкция наиболее часто возникает в результате механической блокады мочевых путей конкрементами, некротизированными тканями и сгустками крови. Также хорошо известны другие, «урологические» причины мочевой обструкции, которые чаще носят хронический характер. Внутрипочечная обструкция, этиологические факторы которой отражены в табл. 4.1.1–4, развивается на уровне дистальных отделов нефрона.

Острая мочевая обструкция вызывает характерные для ОПП функциональные изменения: быстрое снижение СКФ, вследствие изменения гидростатического и онкотического градиента в капиллярах клубочка за счёт увеличения давления мочи в просвете канальцев и капсуле Боумена. Особенностью реакции почки на острую обструкцию мочевыводящих путей является быстрое развитие воспаления и фибропластических процессов за счёт гиперэкспрессии трансформирующего фактора роста, апоптоза и воспаления.

## Морфология

Морфология зависит от этиологического варианта ОПП:

- при клубочковом — мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность, интракапиллярная обструкция, очаговый некроз капилляров и клеточные «полулуния»;
- при тубулярном некрозе — очаговые или распространённые некробиотические изменения ЭК в сочетании с очаговым воспалением интерстиция;
- при остром интерстициальном нефрите — смешанная инфильтрация иммуноцитами с явным присутствием полиморфноядерных лейкоцитов и (или) эозинофилов;
- при ТМА — признаки тромбоза микрососудов и повреждения эндотелия в сочетании с признаками некробиоза эпителия канальцев.

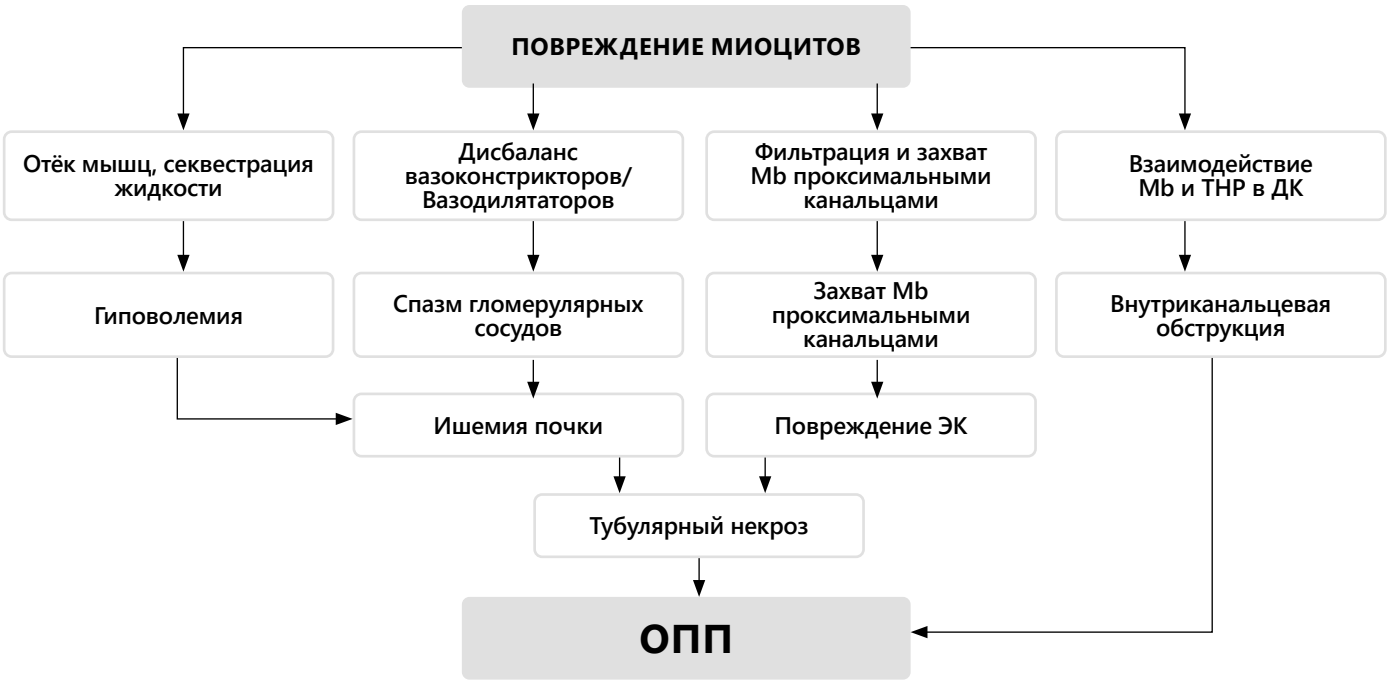



*Рисунок 4.1.1-5. Схема развития повреждения почек при рабдомиолизе*
*Mb – миоглобин; THP – белок Тамма – Хорсфола; ЭК – эпителиальные клетки канальцев; ДК – дистальный каналец; ОПП – острое повреждение почек*

**Таблица 4.1.1-4**

**Основные причины развития тубулярной обструкции**

| | |
|---|---|
| **Эндогенные кристаллы** | |
| Мочевая кислота | Острая уратная нефропатия при синдроме лизиса опухолевых клеток |
| Оксалаты | Панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью<br>Воспалительные болезни толстой кишки<br>Резекция толстой кишки<br>Желудочный обходной анастомоз<br>Отравление этиленгликолем<br>Передозировка витамина С<br>Орлистат (ксеникал)<br>Первичная оксалурия |
| Фосфаты | Острая фосфатная нефропатия при синдроме лизиса опухолевых клеток<br>Пероральная или внутрикишечная нагрузка фосфатом натрия (при подготовке толстого кишечника для колоноскопии) |
| **Экзогенные кристаллы** | |
| Кристаллы медикаментов | Ацикловир<br>Сульфаниламиды<br>Метотрексат<br>Ингибиторы протеаз<br>Ципрофлоксацин |
| **Белковые субстанции** | |
| Гемоглобин | Гемолиз |
| Миоглобин | Рабдомиолиз |
| Лёгкие цепи иммуноглобулинов | Цилиндровая нефропатия при миеломе |

## Классификация

Указывают тип ОПП — преренальный, ренальный или постренальный, с указанием конкретной причины (причин) и формы ОПП (см. табл. 4.1.1–1).

Степень выраженности ОПП классифицируют по стадиям (табл. 4.1.1–5).

## Клиническая картина. Лабораторно-инструментальная диагностика

Основные клинические проявления ОПП связаны с этапом развития функциональных нарушений. Дисфункция органа при ОПП, главным образом, касается снижения процессов экскреции ионов и низкомолекулярных продуктов, в основе которого лежит снижение СКФ, проявляющееся гиперкреатининемией. Снижение выделения натрия и воды сопровождается изменением объёма циркулирующей крови (ОЦК), артериальной гипертензией, гипергидратацией и отёками. Нарушение экскреции протонов приводит к метаболическому ацидозу и снижению системного pH, а низко- и среднемолекулярных продуктов экзогенного или эндогенного происхождения — к уремии. Все эти клинические проявления острой дисфункции почек, связанные с нарушением системных метаболических и гемодинамических процессов, определяют высокие риски неблагоприятных исходов, включая смертельные (табл. 4.1.1–6).

Суммарная СКФ представляет собой совокупность процессов ультрафильтрации в каждом из нефронов. Появление признаков нарушения экскреторных процессов в результате снижения СКФ может быть связано или с одновременным и равномерным снижением способности всех функционирующих клубочков к образованию ультрафильтрата, или с частичным выключением из работы большой части нефронов, в то время как оставшиеся нефроны не могут полностью обеспечить необходимый для нормального гомеостаза уровень экскреции. И в том, и в другом случае клинически значимые системные нарушения, возникающие в результате задержки воды, ионов и низкомолекулярных продуктов, развиваются при снижении ультрафильтрационных процессов на 50% и более от нормального уровня, когда физиологические механизмы регуляции СКФ становятся недостаточными. Таким образом, появление клинических признаков дисфункции почек в рамках ОПП указывает на распространённый и тяжёлый процесс поражения органа.

Клинически ОПП в дебюте проявляются в виде следующих основных вариантов, которые, могут эволюционировать в зависимости от изменений функций органа:

1. ***Неолигурическое ОПП*** составляет 20–50% случаев и характеризуется только лабораторными изменениями (азотемия и снижение СКФ) без явного изменения объёма мочи. Неолигурическое ОПП имеет более благоприятное

**Таблица 4.1.1-5**

**Классификация острого повреждения почек по стадиям**

| Стадия | Креатинин сыворотки крови | Объём выделяемой мочи |
|---|---|---|
| 1 | В 1,5–1,9 раза выше исходного за 7 дней или повышение на ≥ 26,5 мкмоль/л за 48 часов | < 0,5 мл/кг/ч за ≥ 6 часов |
| 2 | В 2,0–2,9 раза выше исходного за 7 дней | < 0,5 мл/кг/ч за ≥ 12 часов |
| 3 | В 3,0 раза выше исходного за 7 дней или повышение ≥ 353,6 мкмоль/л или начало диализа | < 0,3 мл/кг/ч за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов |

**Таблица 4.1.1-6**

**Основные осложнения острого повреждения почек**

| Основные системные функции почки | Клинические проявления их нарушений |
|---|---|
| Экскреторная | Азотемия<br>Уремия |
| Волюмо- и осморегуляция | Артериальная гипертензия<br>Отёки |
| Электролитный баланс | Дизэлектролитемии |
| Регуляция кислотно-основного баланса | Метаболический ацидоз |
| Эндокринные | Анемия |

течение и прогноз, поскольку связано с менее выраженными морфологическими и функциональными изменениями почечной ткани. У этих пациентов в 2–3 раза выше СКФ, меньше выраженность азотемии и потребность в диализе по сравнению с олигурическими случаями.

2. ***Олигоурический вариант ОПП*** представляет собой заметное снижение диуреза с высокой вероятностью быстрого присоединения симптомов гипергидратации и других осложнений. Олигурия — снижение объёма суточной мочи менее 400 мл, анурию определяют при снижении диуреза менее 50 мл/сутки.
3. ***ОПП с развёрнутой картиной осложнений дисфункции почек*** (уремия, анемия, дизэлектролитемия, метаболический ацидоз). Тяжесть клинической симптоматики уремического синдрома зависит от времени выявления ОПП, быстроты развития процесса, причины и остаточной функции почек. Уремические симптомы включают: появление кожного зуда, тошноты, рвоты, нарушений центральной нервной системы, вплоть до коматозного состояния, развитие плеврита и перикардита. Уремия, как правило, сопровождается анемией, метаболическим ацидозом, электролитными нарушениями (гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и гипонатриемией, реже гиперкальциемией и гипернатриемией), гипергидратацией (особенно при снижении диуреза). Выраженность азотемии, уремии и других осложнений отражает факт несвоевременной диагностики ОПП, что связано с неблагоприятным прогнозом.

## Диагностика и дифференциальная диагностика ОПП

***Превентивная диагностика*** основана на оценке факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний. Это способствует наиболее раннему выявлению ОПП за счёт мониторирования креатинина и диуреза у пациентов с высоким риском и, по возможности, их коррекции. Факторами риска ОПП являются любые болезни и вмешательства, которые могут приводить к повреждению почек. Предсуществующая ХБП связана с резким увеличением вероятности ОПП вследствие уязвимости органа к внешним воздействиям в условиях снижения массы действующих нефронов. Основные факторы риска развития ОПП отражены в табл. 4.1.1–7.

***Презентационная диагностика*** предполагает определение факта состоявшегося ОПП и его осложнений, с последующим разграничением основных патогенетических вариантов ОПП (преренальное, ренальное и постренальное), проведением дифференциальной диагностики конкретных заболеваний, причин ОПП. Ранняя диагностика любого варианта ОПП позволяет начать своевременное консервативное лечение, предотвратить развитие выраженной уремии и её осложнений, необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), предотвратить или уменьшить повреждение почечной ткани и улучшить ближайший и отдалённый прогноз. В презентационной диагностике ОПП важно соблюдать приведённую ниже последовательность действий (рис. 4.1.1–6):

1. подтверждение ОПП путём оценки диагностических критериев с определением стадии;
2. выявление осложнений ОПП (для их своевременной коррекции, с определением показаний к ЗПТ;
3. диагностика преренального ОПП (при выявлении максимально быстро осуществить коррекцию гиповолемии, системной гемодинамики);

**Таблица 4.1.1-7**

**Ассоциированные состояния и основные факторы риска ОПП**

| Ассоциированные с высоким риском ОПП состояния и интервенции (частота ОПП > 25 %) | | Факторы токсичности и нарушения почечной гемодинамики |
|---|---|---|
| **Болезни** | **Вмешательства** | |
| • Хроническая болезнь почек / протеинурия<br>• Системные или тяжёлые локальные инфекции<br>• Застойная сердечная и сосудистая недостаточности<br>• Острые коронарные синдромы<br>• Злокачественные опухоли<br>• Тяжёлые поражения печени<br>• Системные аутоиммунные болезни<br>• Солидные опухоли<br>• Критические состояния<br>• Гипертензивные состояния при беременности | • Реанимация и интенсивная терапия<br>• Искусственная вентиляция лёгких<br>• Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток<br>• Кардиохирургические оперативные вмешательства<br>• «Большие» торакальные/абдоминальные хирургические вмешательства<br>• Рентгеноконтрастные средства<br>• Акушерские процедуры | • Возраст > 65 лет<br>• Перегрузка жидкостью<br>• Артериальная гипертензия<br>• Гиповолемия<br>• Артериальная гипотензия<br>• Низконатриевая диета<br>• Гипонатриемия<br>• Лекарства, влияющие на почечную гемодинамику (иАПФ, антагонисты РААС, НПВП)<br>• Другие потенциально ренотоксичные препараты (табл. 4.1.1-3)<br>• Воздействие рентгеноконтрастных средств |

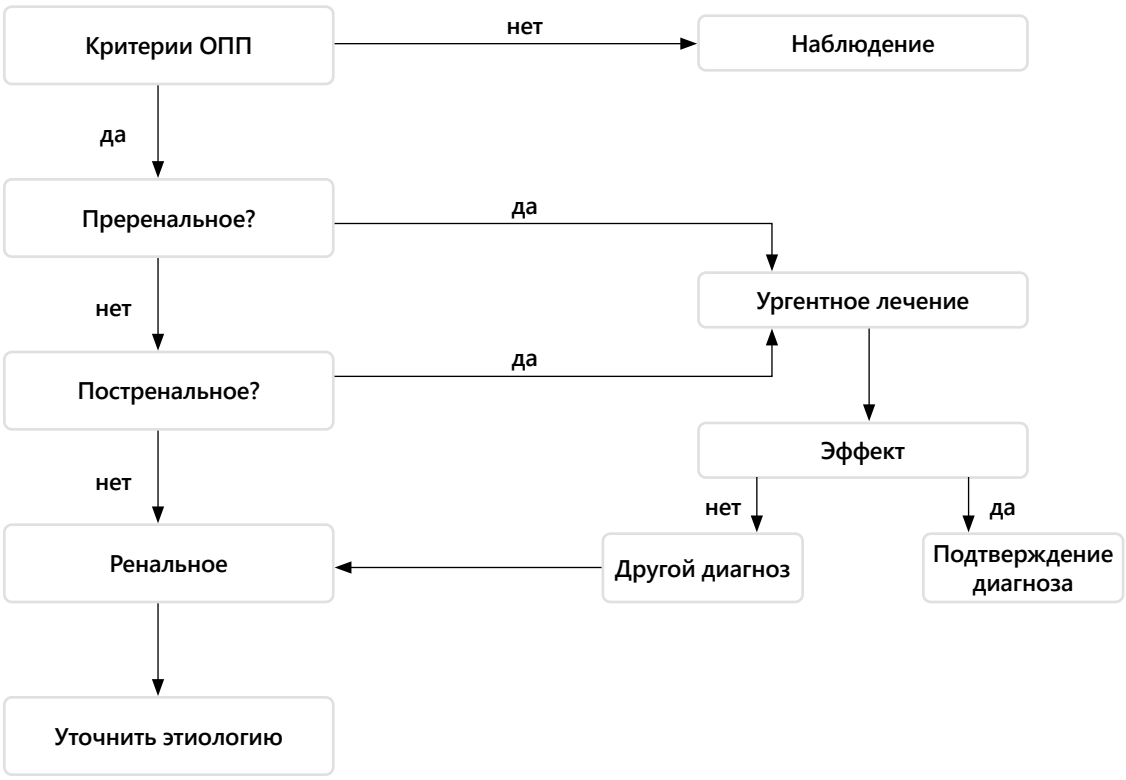



*Рисунок 4.1.1-6. Схема презентационной диагностики ОПП*

4. диагностика постренального ОПП (при выявлении максимально быстро устранить обструкцию мочевыводящих путей);
5. уточнение этиологии ренального ОПП (при исключении пре- и постренального ОПП) — патологии почечных сосудов, тубулярного некроза, кортикальный некроза, ОТИН, гломерулопатий, тубулярной обструкции.

***Диагностика преренального ОПП***

Следует подозревать преренальное ОПП при наличии состояний, способных привести к гиповолемии или расстройствам системной циркуляции и соответствующей симптоматике. Клинические и лабораторно-инструментальные симптомы представлены в табл. 4.1.1–8.

В отсутствие расстройств системной гемодинамики следует учитывать воздействие лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), иАПФ/БРА, циклоспорина, йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов), гиперкальциемии, гепаторенального синдрома, повышения давления в брюшной полости. Выявление преренального ОПП требует незамедлительного лечения. Быстрое восстановление диуреза и снижение азотемии на фоне коррекции основного фактора ОПП (гиповолемии, гипотензии, сердечной недостаточности) подтверждает правильность диагноза и предупреждает развитие осложнений.

***Диагностика постренального ОПП***

Подозрение на обструкцию мочевыводящих путей должно возникать при наличии конкрементов, признаков инфекции мочевыводящих путей (ИМП), опухолей мочевого пузыря, простаты, образований брюшной полости, симптомов почечной колики, болей в надлобковой области, нарушений мочеиспускания. Для скрининга обструкции мочевыводящих путей часто бывает достаточно ультразвукового исследования (УЗИ) почек с выявлением признаков расширения чашечно-лоханочной системы. Дополнительную информацию о состоянии мочевыводящих путей могут дать компьютерная томография или магнитно-резонансная томография. Методов с парентеральным введением рентгеноконтрастных препаратов следует избегать из-за риска их ренотоксичности.

***Диагностика вариантов ренального ОПП***

***Острый тубулярный некроз (ОТН).*** Преренальное ОПП и ишемический острый тубулярный некроз имеют общие механизмы развития и считаются разными стадиями одного и того же процесса. Его следует предполагать при наличии признаков нарушения системной гемодинамики и гиповолемии, однако в отличие от преренальной ОПП, в случае более глубокой ишемии ткани почек или при её большей продолжительности, ведущей к развитию некроза канальцев, после коррекции системной гемодинамики улучшения показателей функционального состояния почек не происходит. Развитие

**Таблица 4.1.1-8**

**Клинические и лабораторно-инструментальные данные, указывающие на вероятный диагноз преренального ОПП**

| Клинические данные | Анализы и инструментальные данные |
|---|---|
| • Потери жидкости (полиурия, диарея, лихорадка, тахипноэ, кровотечение)<br>• Перераспределение интравазальной жидкости: массивные отёки, асцит<br>• Гиповолемия: ортостаз, жажда, одышка, сухие слизистые, низкий тургор кожи<br>• Симптомы тяжёлой СН или гипотонии: цианоз, тахипноэ, тахикардия, отёки, дистензия шейных вен, гепатомегалия, низкое АД, шок/коллапс | • Нормальные анализы мочи<br>• Относительная плотность мочи > 1018<br>• Низкая экскреция натрия с мочой<br>• Соотношение мочевина крови к креатинин крови > 100 (mmol/mmol)<br>• Низкое центральное венозное давление<br>• Снижение индексов резистивности в почке < 0,55<br>• ↓Диаметра vena cava, её спадение на вдохе > 50 % |

токсического острого тубулярного некроза может быть связано с повреждением канальцев экзогенными и эндогенными веществами, наиболее часто — лекарствами.

***Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН).*** Аутоиммунные варианты ОТИН в подавляющем большинстве случаев возникают на фоне применения целого ряда лекарств, чаще — блокаторов протонной помпы, антибиотиков и НПВС. Течение болезни сопровождается системными симптомами аллергии: гипертермией, артралгиями, эритемой, эозинофилией в крови и повышением содержания эозинофилов в моче. ОТИН может развиваться в рамках поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани, саркоидозе, системных васкулитах, требующих соответствующей диагностики. Диагностика инфекционного ОТИН основана на выявлении признаков восходящего бактериального поражения мочевыводящих путей: появления лихорадки, болей в высокой поясничной области на фоне эпизодов дизурии, лейкоцитурии и бактериурии. Специфичным для ОТИН является наличие лейкоцитарных и эпителиальных цилиндров в моче.

***Тубулярная обструкция.*** Диагностика тубулярной обструкции основана на выявлении причин экзогенной или эндогенной интратубулярной кристаллизации или преципитации белков (табл. 4.1.1-4). Тубулярная обструкция, возникающая на фоне синдрома лизиса опухоли, обычно связана с началом химиотерапии лимфо- и миелопролиферативных заболеваний и возникает в результате лизиса клеток и увеличения содержания в системной циркуляции внутриклеточных молекул и ионов. Увеличение концентрации мочевой кислоты в крови более 0,85 ммоль/л, экскреции уратов с мочой (концентрация уратов в моче / концентрация креатинина в моче > 1), гиперфосфатемия и дегидратация резко увеличивают риск внутрипочечной кристаллизации солей мочевой кислоты и фосфатов с развитием ОПП.

***Гломерулопатии как причина ОПП.*** Подозрение на эту форму ОПП должно возникать при обнаружении изменений, характерных для патологии клубочков: постепенное развитие дисфункции почек, отсутствие явной внешней причины, протеинурия > 1 г/сутки, гематурия, экстраренальные клинические проявления. Обследование таких больных должно включать целый ряд параметров, позволяющих уточнить конкретное заболевание, которое является непосредственным виновником гломерулярного поражения. При васкулитах с гломерулопатиями необходимо определять антинуклеарный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), комплемент, криоглобулины, ревматоидный фактор, парапротеины крови и мочи. Развитие ОПП на фоне гломерулярных поражений требует проведения биопсии почек и морфологического исследования для окончательной (см. раздел 4.2) диагностики.

***Окклюзия сосудов почек.*** Диагностика билатеральной окклюзии крупных сосудов почек (артерий и вен) требует допплерографии сосудов почек как скринингового метода. Окончательный диагноз устанавливается после прямой или непрямой ангиографии.

***Кортикальный некроз*** обусловлен тяжёлым поражением клубочков и канальцев. Развивается он редко и связан, главным образом, с акушерской патологией — отслойкой плаценты. Данное состояние также может осложнять течение сепсиса и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Заподозрить кортикальный некроз можно при развитии стойкой анурии. Подтверждение в остром периоде можно получить только при морфологическом исследовании.

## Диагноз

Формулировка диагноза ОПП требует указания на:

1. этиологический вариант (преренальный, ренальный, постренальный) с датой начала болезни;
2. стадию (1, 2, 3) (см. табл. 4.1.1–5);
3. основные клинические проявления дисфункции почек (анемия, уремия, ацидоз, дизэлектролитемия и пр.);
4. тип и дату начала острого диализа (если применимо).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Острое повреждение почек, преренальное, стадия 2.*
2. *Острое повреждение почек, ишемический тубулярный некроз, стадия 3, острый гемодиализ от 01.01.23.*

## Течение и прогноз. Исходы

Течение зависит от типа и стадии ОПП. Неолигурическое ОПП имеет более благоприятное течение и прогноз, в отличие от олигоурического варианта и ОПП с развёрнутой картиной осложнений. Течение ОПП может быть циклическим с выявлением фаз олигурии/анурии, полиурии, стабилизации и выздоровления, возможно, с дефектом. Не исключено также развитие ОБП и терминальной почечной недостаточности. Основным фактором, влияющим на прогноз при ОПП, является этиологический. Запоздалая диагностика и неадекватная терапия также отрицательно сказываются на прогнозе. Смертность при внегоспитальных случаях ОПП составляет 14%, а при госпитальных этот показатель возрастает до 23%. В отдалённом периоде, пациенты, перенёсшие ОПП, имеют повышенные риски фатальных событий, развития хронической болезни почек, необходимости применения диализа.

## Лечение

Основные направления терапии пациентов с ОПП:

- этиопатогенетическое — максимально быстрое устранение или минимизация действия специфических преренальных, постренальных, ренальных факторов, провоцирующих ОПП;
- контроль и коррекция жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек (гипергидратации, нарушений электролитного баланса, ацидоза, уремии).

Применение петлевых диуретиков при ОПП с олигурией/анурией с целью восстановления диуреза следует считать оправданным только при наличии признаков гиперволемии. В этих случаях предпочтительно парентеральное (внутривенное) введение фуросемида в дозах 40–80 мг. При резистентности к первоначальной терапии фуросемидом можно рассмотреть тактику увеличения дозы препарата (не более 400 мг/сут).

***Этиопатогенетическое лечение вариантов ОПП***

***Терапия преренального ОПП*** зависит от причины — гиповолемии, низкого сердечного выброса, снижения периферического сосудистого сопротивления.

*Коррекция гиповолемии.* Изотонический раствор NaCl является средством выбора для большинства пациентов с гиповолемией. Большие объёмы вводимого в/в NaCl могут приводить к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза за счёт потери бикарбоната. В этих случаях инфузионную терапию следует проводить раствором лактата Рингера или гипотоническим NaCl с бикарбонатом (например, 0,25–0,45% NaCl + 50–100 мэкв бикарбоната натрия), особенно при развитии гипернатриемии. Гипертонические растворы NaCl используют при необходимости быстрой коррекции гиповолемии. В случае развития пре-ОПП на фоне острого геморрагического шока, лечение гиповолемии следует начинать с введения препаратов крови. При гипоальбуминемии и тяжёлых отёках для повышения эффективного артериального объёма показано введение альбумина в сочетании с диуретиками при гипер-/нормоволемии или экстракорпоральная ультрафильтрация.

*Коррекция низкого сердечного выброса* должна быть направлена на увеличение сердечного выброса и снижение постнагрузки. Тактика заключается в снижении увеличенного внеклеточного объёма с помощью диуретиков или УФ; улучшение работы сердца достигается применением инотропных препаратов и (или) периферических вазодилататоров. Применение диуретиков (в частности, фуросемида) и ультрафильтрация приводят к снижению давления заклинивания лёгочных капилляров, конечного диастолического объёма левого желудочка и улучшению субэндокардиальной перфузии. Дегидратация должна происходить под тщательным контролем водного баланса и центрального венозного давления. При других болезнях с эу- или гиперволемией на фоне низкого сердечного выброса (инфаркт миокарда, тампонада перикарда, массивная эмболия лёгочной артерии) разрешение преренальной ОПП зависит, в первую очередь, от оперативного лечения основного процесса.

*Коррекция низкого сосудистого сопротивления* при шоке разной этиологии предполагает применение инфузии норадреналина или адреналина (последнего в случаях, когда использование других прессорных агентов не дает желаемого эффекта). Также показана отмена лекарственных препаратов (НПВП, блокаторов РААС, йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов), коррекция гиперкальциемии, гепаторенального синдрома, повышения давления в брюшной полости. Преренальное ОПП у пациентов с циррозом печени и другими заболеваниями, осложняющимися печёночной недостаточностью и асцитом, требует ограничения потребления NaCl, лечения диуретиками, инфузий альбумина вместе с парацентезом.

***Лечение острого тубулярного некроза нефротоксической этиологии*** основано на отмене предполагаемого фактора (препарата), назначении альтернативной терапии, симптоматической коррекции осложнений дисфункции почек.

Пигментный острый тубулярный некроз: (миоглобинурия, гемоглобинурия). Лечение основано на интенсивной гидратации, коррекции системного ацидоза и поддержании нейтрального pH мочи.

***Гломерулярное ОПП.*** Подходы к лечению иммуноопосредованных гломерулопатий осуществляются в рамках выяв-

ленного заболевания (см. 4.2. Гломерулярные болезни).

Лечение ***острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН)*** лекарственной этиологии включает отмену препарата и 2-недельный курс глюкокортикостероидов. Последний подход также эффективен при ОТИН на фоне системных аутоиммунных болезней. Инфекционный ОТИН требует проведения антибактериальной терапии (см. 4.3.1.1. Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН)).

***Тубулярная обструкция кристаллами.*** Профилактика и лечение связаны с увеличением потребления воды и диуреза, назначением цитрата или бикарбоната натрия (Na). При лекарственной этиологии требуется отмена препарата. При синдроме лизиса опухолевых клеток показана регидратация и форсирование диуреза (200–250 мл/мин), назначение аллопуринола, поддержание pH мочи на уровне 6,5–7,0 назначением бикарбоната Na.

***Билатеральные тромбозы почечных вен и эмболии почечных артерий*** требуют своевременного назначения системной антикоагулянтной терапии и (или) тромболизиса локальным введением тканевого активатора плазминогена или урокиназы.

***Лечение постренальной ОПП*** включает в себя быстрое обеспечение оттока из почек (нефростомия) или из мочевого пузыря (цистостомия).

***Коррекция жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек***

***Гиперволемия***. Для предупреждения развития гипергидратации следует сократить суточное потребление жидкостей (до количества равного 400–500 мл плюс объём диуреза за прошедшие сутки) и хлорида натрия (NaCl). Гипергидратация при сохранном диурезе требует назначения петлевых диуретиков. При выраженной гипергидратации на фоне олиго-/анурии, резистентной к мочегонным, показано проведение изолированной ультрафильтрации. Дегидратацию организма необходимо проводить под контролем центрального венозного давления. Развитие ятрогенной гиповолемии может привести к повторной ишемизации почек, замедлению выздоровления или прогрессированию ОПП/ОБП. В полиурической стадии основная задача лечения заключается в поддержании нейтрального водного баланса для предотвращения гиповолемии.

***Поддержание электролитного баланса.*** Гипонатриемия обычно имеет ятрогенную природу и требует коррекции инфузионной терапией NaCl и отмены диуретиков. ***Гиперкалиемия*** — ургентное состояние, которое требует постоянного мониторинга не только сывороточной концентрации калия, но и показателей ЭКГ. Увеличение зубца Т, укорочение QT, нарушения ритма и проводимости являются важными показателями, косвенно отражающими внутриклеточное содержание калия. При уровне данного электролита в крови более 6 ммоль/л показана ургентная терапия (табл. 4.1.1–9). Рецидивирующая или резистентная к консервативной терапии гиперкалиемия (> 6,5 ммоль/л) требует проведения гемодиализа. ***Гипокальциемия*** при ОПП редко достигает существенной выраженности и появления клинических симптомов из-за достаточно высокого уровня ионизированного кальция на фоне ацидоза. Применение карбоната или ацетата кальция позволяет поддерживать уровень кальция. Профилактика и лечение гипермагниемии требуют прекращения

**Таблица 4.1.1-9**

**Абсолютные и относительные показания для начала заместительной почечной терапии.**

| Показатель | Характеристика | Абсолютное/ относительное |
|---|---|---|
| Уремия | Отёк лёгких, нарушения ЦНС, перикардит | Абсолютное |
| Азотемия и дизэлектролитемия | Мочевина > 27 ммоль/л | Относительное |
| | Мочевина > 35,7 ммоль/л | Абсолютное |
| | Гиперкалиемия > 6 ммоль/л | Относительное |
| | Гиперкалиемия > 6,5 ммоль/л или > 6 ммоль/л и ЭКГ-изменения | Абсолютное |
| | Диснатриемия | Относительное |
| | Гипермагнезиемия > 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов | Абсолютное |
| Метаболический ацидоз | pH ≥ 7,15 | Относительное |
| | pH < 7,15 | Абсолютное |
| | Лактатацидоз на фоне приёма метформина | Абсолютное |
| Гиперволемия | Чувствительная к диуретикам | Относительное |
| | Нечувствительная к диуретикам | Абсолютное |

введения магнийсодержащих препаратов (сульфат магния, гидроокись магния).

***Метаболический ацидоз*** существенно зависит от потребления белковой пищи, которую следует ограничить. Снижение концентрации бикарбоната в крови менее 22 ммоль/л предполагает назначение растворов соды (внутрь или внутривенно).

***Уремия***. Развитие выраженных клинических проявлений уремической интоксикации может потребовать начала диализа (табл. 4.1.1–9).

***Профилактика и лечение инфекций*** имеют важное значение в курации пациентов с ОПП, поскольку именно инфекционные осложнения оказываются одной из основных причин смерти. Источниками инфицирования являются длительно стоящие катетеры в периферических и центральных сосудах или в мочевом пузыре. Поэтому катетеры должны быть удалены, как только отпала необходимость их применения. Бактериологический мониторинг может помочь в своевременной диагностике инфекций и назначении антибактериальной терапии.

***Питание***. При консервативном ведении больных потребление белка должно быть ограничено до 0,5–0,6 г/кг массы тела в сутки. Это позволяет снизить выраженность метаболического ацидоза и уремии. Рекомендуется потребление белков с высокой биологической ценностью. У больного с ОПП на диализе потребление белка должно быть увеличено до 1 г/кг/сутки. Калорийность еды — 35–45 ккал/кг массы тела в сутки (100–130 г углеводов), что необходимо для уменьшения тканевого катаболизма и подавления глюконеогенеза, а также ацидоза, обусловленного голоданием. Необходимо избегать употребления продуктов с высоким содержанием калия и фосфатов. Парентеральное питание, в частности, в/в введение растворов аминокислот показано, в основном, тяжёлым больным, которые находятся в отделениях интенсивной терапии.

***Заместительная почечная терапия (ЗПТ).*** Гемодиализ является методом выбора для лечения больных с ОПП, требующих ЗПТ. Этот метод наиболее подходит для лечения относительно стабильных больных. Применение перитонеального диализа и продолжительные методики очищения крови более подходят для лечения больных с нестабильной гемодинамикой. У пациентов с признаками прогрессирующего ОПП при динамическом наблюдении целесообразно начинать ЗПТ до появления угрожающих жизни осложнений (гиперкалиемии, выраженного ацидоза, перегрузки жидкостью или уремии) с целью их профилактики при относительных показаниях (табл. 4.1.1–9). Абсолютные показания требуют незамедлительного начала ЗПТ.

### Профилактика

Основное значение имеет своевременное выявление ассоциированных с ОПП состояний и коррекция факторов риска. Профилактика ОПП лекарственной этиологии требует осторожности в выборе диагностических процедур и препаратов, обладающих потенциальной ренотоксичностью.

## 4.1.2. Хроническая болезнь почек

### Определение

**Хроническая болезнь почек (ХБП) — клинический синдром, отражающий персистирующее в течение 3 месяцев или более повреждение органа вследствие действия различных этиологических факторов, основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к дисфункции органа.**

**Распространённость** составляет около 13% в мире и в России. Частота выявления ХБП существенно увеличивается при наличии факторов риска (табл. 4.1.2–1).

### Этиология

ХБП может быть обусловлена действием любых факторов и патологических процессов, приводящих к повреждению почек. При первичном заболевании почек процесс возникает в почках и ограничивается ими, тогда как при системных заболеваниях почки являются мишенью специфического процесса, например, сахарного диабета, системного васкулита или артериальной гипертензии (АГ). Определение конкретной причины ХБП имеет критическое значение для оценки прогноза и выбора этиотропной терапии.

### Патогенез

В патогенезе ХБП необходимо различать механизмы развития основного заболевания, приведшего к ХБП, и универсальные механизмы прогрессирования ХБП. Морфологическим субстратом ХБП является прогрессивное уменьшение массы действующих нефронов вследствие гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. Имненно снижение числа действующих нефронов запускает патологические механизмы прогрессии независимо от этиологического фактора ХБП. Эти механизмы определяют прогноз дисфункции почек, а их значимость возрастает по мере уменьшения массы действующих нефронов (табл. 4.1.2–2).

Центральным механизмом патогенеза ХБП является гломерулярная гиперфильтрация/гипертензия, которая формируется за счёт дилатации приносящей (афферентной) артерии и констрикции выносящей (эфферентной) под действием вазоактивных факторов. Такая адаптация клубочковой гемодинамики приводит к увеличению гидростатического давления в капиллярах и направлена на поддержание почкой экскреции и системного гомеостаза в условиях снижения количества неф-

**Таблица 4.1.2-1**

**Основные факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек**

| Немодифицируемые | Модифицируемые |
|---|---|
| • Возраст 60+ лет<br>• Масса тела при рождении < 2,5 кг<br>• Расовые и этнические особенности<br>• Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)<br>• Перенесённое острое повреждение почек | • Сахарный диабет<br>• Артериальная гипертензия<br>• Дислипопротеидемия<br>• Ожирение / метаболический синдром<br>• Неалкагольная жировая болезнь печени<br>• Гиперурикемия<br>• Аутоиммунные болезни<br>• Хроническое воспаление / системные инфекции<br>• Инфекции и конкременты мочевых путей<br>• Обструкция нижних мочевых путей<br>• Табакокурение<br>• Лекарственная токсичность<br>• Высокое потребление белка и соли<br>• Беременность<br>• Острое повреждение почек |

**Таблица 4.1.2-2**

**Основные механизмы патогенеза хронической болезни почек**

| |
|---|
| *Гемодинамические*<br>• Гиперперфузия и гиперфильтрация в клубочках<br>• Внутриклубочковая гипертензия<br>• Гипоперфузия интерстиция и гипоксия канальцев<br>• Дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) |
| *Воспаление и фиброз*<br>• Нарушения цитоскелета и отслойка подоцитов<br>• Повреждение гломерулярного эндотелия<br>• Гломерулосклероз<br>• Дисбаланс между синтезом и деградацией матрикса соединительной ткани почек<br>• Тубулоинтерстициальный склероз<br>• Эпителиальная продукция факторов воспаления и фиброза |
| *Метаболические и эндокринные*<br>• Увеличение тубулярного транспорта и метаболизма белков (протеинурия)<br>• Аккумуляция и нарушения обмена жирных кислот и липопротеидов<br>• Снижение образования кальцитриола и Klotho<br>• Нарушения минерального обмена<br>• Гиперпаратиреоидизм<br>• Гиперурикемия<br>• Анемия |

ронов. Вместе с тем, отдалённые последствия гиперфильтрации связаны с механизмами повреждения органа (рис. 4.1.2–1). Механический стресс (напряжение сдвига) и повышение проницаемости стенки капилляра для макромолекул приводят к постепенному повреждению, дисфункции и гибели клеток клубочка (эндотелия, подоцитов и мезангия), что становится причиной прогрессирования гломерулосклероза. Дальнейшее повреждение, гибель и атрофия эпителия канальцев связаны с присоединением воспаления и формированием фиброза интерстиции (рис. 4.1.2–1).

По мере снижения массы действующих нефронов почки утрачивают способность реализации многочисленных системных функций, что приводит к появлению осложнений ХБП. Основными системными осложнениями ХБП являются: анемия, артериальная гипертензия, минеральные и костные нарушения, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, уремия и гипергидратация. Ключевые моменты патогенеза основных системных осложнений ХБП представлены в табл. 4.1.2–3.

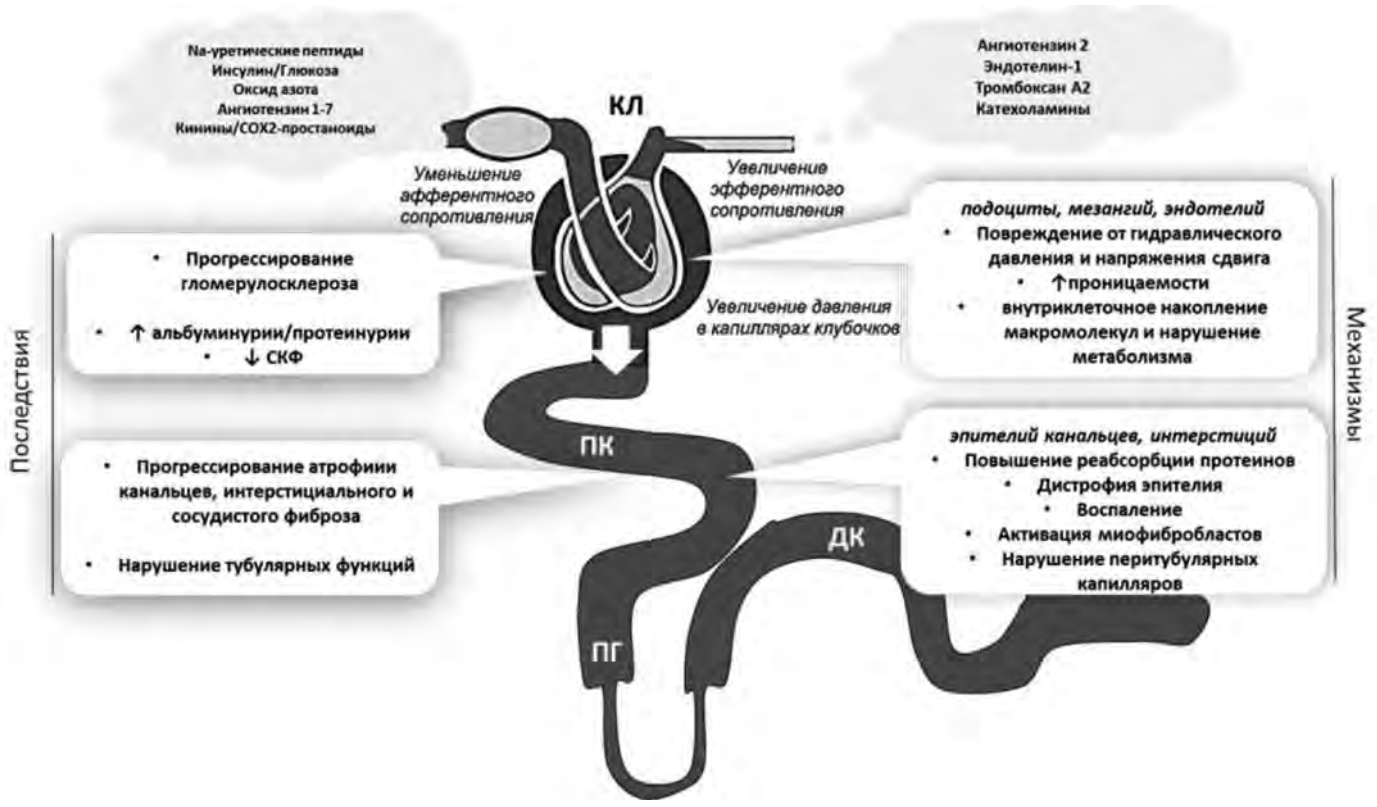



*Рисунок 4.1.2-1. Гломерулярная гипертензия/гиперфильтрация – центральный механизм прогрессирования ХБП*
*КЛ – клубочек, ПК – проксимальный каналец, ПГ – петля Генле, ДК – дистальный каналец, СКФ – скорость клубочковой фильтрации*

## Морфология

Морфологической основой ХБП является замещение нормальных анатомических структур фиброзом, приводящее к их дисфункции. Фиброз при ХБП возникает в ответ на необратимое повреждение структур почек: клубочков (гломерулосклероз), канальцев и интерстиция (интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия), сосудов (эластофиброз, артериологиалиноз). Выраженность фиброза определяет степень нарушения функций почек.

## Классификация

ХБП следует разделять на стадии в зависимости от значений СКФ и уровня альбуминурии, поскольку риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития терминальной почечной недостаточности, ОПП и прогрессирования ХБП независимо связаны с обоими факторами (табл. 4.1.2–4).

**Клиническая картина ХБП** может проявляться разнообразными симптомами (табл. 4.1.2–5).

Для ранних стадий ХБП (С1–С3а) характерно малосимптомное течение. Явные клинические проявления дисфункций и изменений почек по данным визуализирующих методов исследования, как правило, указывают на далеко зашедший процесс. В клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек повышенный уровень альбуминурии и (или) снижение СКФ являются показателями, отражающими субклиническое течение ХБП. В клинической практике следует применять методы, которые позволяют определить величину так называемой расчётной СКФ (рСКФ) при помощи калькуляторов, доступных на многочисленных сайтах и в мобильных приложениях.

## Лабораторно-инструментальная диагностика. Дифференциальный диагноз

Этапы первичной диагностики ХБП включают:

- выявление признаков повреждения/дисфункции почек;
- доказательства их «хронического» характера;
- определение этиологических факторов;
- выявление системных осложнений болезни.

Диагноз ХБП устанавливают на основе следующих критериев (как минимум один из нижеперечисленных):

1. наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек и персистирующих > 3 месяцев;
2. снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся > 3 месяцев;
3. наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при гистологическом исследовании органа или при его визуализации.

**Таблица 4.1.2-3**

**Механизмы развития основных системных осложнений ХБП**

| Осложнение | Основные механизмы |
|---|---|
| Анемия | Снижение продукции/активности эритропоэтина; дефицит железа из-за недостаточной абсорбции его в желудочно-кишечном тракте / кровопотерь во время гемодиализа; хроническое воспаление; укорочение срока жизни эритроцитов |
| Артериальная гипертензия | Активация ренин-ангиотензиновой системы; повышение тонуса периферических артериол; увеличение общего периферического сопротивления; стимуляция продукции альдостерона; задержка натрия и воды; дефицит вазодилататоров |
| Минерально-костный метаболизм | Снижение экскреции фосфатов и образования витамина D; гиперфосфатемия; гипокальциемия; снижение активности кальций-чувствительного рецептора и рецептора к витамину D; вторичный гиперпаратиреоз; нарушение минерализации кости, остеодистрофия |
| Гиперкалиемия | Снижение экскреции калия; влияние метаболического ацидоза; приём препаратов, усугубляющих гиперкалиемию (ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, антагонисты альдостерона и др.) |
| Метаболический ацидоз | Снижение экскреции протонов; снижение реабсорбции и синтеза бикарбонатов в проксимальных канальцах |
| Уремия | Накопление уремических токсинов; оксидативный стресс, воспаление; эндотелиальная дисфункция; токсическое влияние на нервную систему |
| Гипергидратация | Активация РААС; задержка натрия и воды; низкое онкотическое давление при гипоальбуминемии на фоне массивной протеинурии; перераспределение внеклеточной жидкости |

**Таблица 4.1.2-4**

**Стадии ХБП, категории альбуминурии и риски неблагоприятных исходов (смерть, сердечно-сосудистые события, диализ)**

| Стадии ХБП по СКФ (мл/мин/1,73 м$^2$), характеристика и уровень СКФ | | | Категории персистирующей альбуминурии<br>Характеристика и уровень | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **A1** | **A2** | **A3*–A4**** |
| | | | **Норма или незначительно повышена** | **Умеренно повышена** | **Резко повышена** |
| | | | **< 30 мг/сутки** | **30–300 мг/сутки** | **> 300 мг/сутки** |
| **C1** | Нормальная или высокая | ≥ 90 | Низкий риск | Умеренно повышенный риск | Высокий риск |
| **C2** | Незначительно снижена | 60–89 | Низкий риск | Умеренно повышенный риск | Высокий риск |
| **C3a** | Умеренно снижена | 45–59 | Умеренно повышенный риск | Высокий риск | Очень высокий риск |
| **C3б** | Существенно снижена | 30–44 | Высокий риск | Очень высокий риск | Очень высокий риск |
| **C4** | Резко снижена | 15–29 | Очень высокий риск | Очень высокий риск | Очень высокий риск |
| **C5** | Терминальная почечная недостаточность | < 15 | Очень высокий риск | Очень высокий риск | Очень высокий риск |

** – соответствует суточной протеинурии ≥ 0,5 г;*
*** – соответствует суточной протеинурии ≥ 3,5 г*

**Таблица 4.1.2-5**

**Основные признаки, позволяющие предполагать наличие хронической болезни почек**

| Симптомы | Примечания |
|---|---|
| Жалобы | Изменения цвета мочи; изменения объёма диуреза (олигурия, полиурия); никтурия |
| Данные анамнеза и анализа медицинской документации | Указания на выявленные ранее изменения мочи или изменения почек при любых видах визуализирующей диагностики; информация о ранее выявленных факторах риска |
| Физикальное обследование | Увеличение размера почек; симптомы уремии; шум в проекции почечных артерий; периферические и полостные отёки; изменение цвета и объёма мочи; артериальная гипертензия |
| ***Функциональные и структурные изменения*** | |
| Повышенная альбуминурия/протеинурия | Маркеры увеличения клубочковой проницаемости и тубулярной дисфункции |
| Стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$ | Индекс, тесно коррелирующий с парциальными функциями почек |
| Стойкие изменения в клеточном осадке мочи (признаки повреждения разных клеточных популяций почки) | Эритроцитурия (гематурия); тубулярные клетки; лейкоцитурия (пиурия); лейкоцитарные цилиндры; эритроцитарные цилиндры |
| Изменения состава крови и мочи (признаки нарушения функций почки) | Азотемия; уремия; изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов; нарушения кислотно-щелочного равновесия и др. |
| Изменения почек по данным лучевых методов исследования (структурные изменения) | Аномалии развития почек; кисты; гидронефроз; изменение размеров почек; нарушение интраренальной гемодинамики и др. |
| Изменения в ткани почек, выявленные при прижизненном патологоанатомическом исследовании органа (признаки фиброза почки) | Признаки активного необратимого повреждения почечных структур, специфические для каждого хронического заболевания почек; универсальные маркеры фиброза компартментов органа, указывающие на «хронизацию» патологического процесса |

***Диагностика альбуминурии/протеинурии***

Альбуминурия является единственным и относительно ранним показателем, позволяющим исключить или подтвердить наличие субклинического течения ХБП, особенно в условиях сохранной СКФ. Для первичного скрининга ХБП у ранее необследованных лиц с подозрением на ХБП определение альбумина/белка в моче может быть проведено полуколичественно с помощью тест-полосок или в составе общего анализа мочи.

Для подтверждающей диагностики и определения прогноза ХБП необходима количественная оценка альбуминурии/протеинурии:

- определение отношения альбумин мочи/креатинин мочи или общий белок мочи/креатинин мочи в утренней порции мочи;
- исследование суточных экскреций альбумина / общего белка мочи.

Акцент на исследование альбуминурии в клинической диагностике ХБП обусловлен тем, что изменение экскреции альбумина появляется гораздо раньше других изменений, позволяя определять начальные, субклинические стадии медленно прогрессирующего повреждения почек (например, при повреждениях почек на фоне сахарного диабета или артериальной гипертензии).

***Визуализирующие методы исследования***

Среди визуализирующих инструментальных методов исследования почек наибольшей информативностью, оперативностью, безопасностью как для почек, так и для пациента, а также низкой стоимостью обладает ультразвуковое исследование. Основные признаки необратимых изменений почек включают: уменьшение размера, толщины коры и (или) паренхимы с увеличением эхогенности, кисты. Также могут быть выявлены обструктивные нарушения, опухоли и изменения интерстиция. Другие инструментальные методы исследования почек (рентгенография, урография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) не должны быть использованы для первичной диагностики ХБП вследствие низкой информативности и рисков ОПП при применении рентгеноконтрастных препаратов.

Необходимость диагностики системных осложнений ХБП определяется тем, что они связаны с резким повышением рисков прогрессирования ренальной дисфункции и развитием анемии, артериальной гипертензии, минеральных и костных нарушений, гиперкалиемии, метаболического ацидоза и уремии.

## Диагноз

В медицинской документации диагноз «ХБП» должен быть указан после описания нозологической формы и синдромных проявлений основного заболевания почек, с указанием стадии и категории альбуминурии.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Аномалия развития почек: частичное удвоение лоханки правой почки. ХБП С1 А1.*
2. *Сахарный диабет, тип 2. Диабетический гломерулосклероз. ХБП С3а А3.*
3. *Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Гипертонический нефросклероз. ХБП С3а А1.*
4. *IgA-нефропатия. Хронический нефритический синдром. ХБП С3б А3.*

## Прогноз. Исходы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году ХБП заняла 10-е место среди всех причин смертности населения. Смертность от ренальных причин (осложнений дисфункции почек) относительно низка. Это связано с развитием стандартных и высокоэффективных методов замещения функции утраченного органа — диализа и трансплантации почки. Наиболее распространённой непосредственной причиной гибели пациентов с нарушенной функцией почек (на додиализном и диализном этапах лечения) являются кардиоваскулярные осложнения, поскольку дисфункции почек является существенным фактором риска ускоренного развития патологических изменений сердца и сосудов.

## Лечение

Лечение пациентов с ХБП должно быть направлено на устранение или коррекцию:

- этиологических факторов и механизмов развития основного заболевания;
- универсальных механизмов прогрессирования нефросклероза;
- коррекцию осложнений ХБП (табл. 4.1.2–6).

Своевременно назначенная адекватная этиотропная и патогенетическая терапия может существенно затормозить прогрессирование дисфункции почек. Для пациентов с ХБП, помимо ренопротекции, необходимо проведение лечебных мероприятий, направленных на предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Общая направленность практических мероприятий по ведению пациентов с ХБП в зависимости от её стадии представлена в табл. 4.1.2–7.

Почки при ХБП гораздо более уязвимы к действию внешних факторов повреждения, поэтому применение радиотоксичных веществ, нефротоксичных лекарственных препаратов и нарушения гемодинамики, вызывающие развитие ОПП, ускоряют прогрессирования ХБП. Необходимые меры профилактики ОПП должны включать: предупреждение использования ренотоксичных препаратов, контроль над системной гемодинамикой и адекватную гидратацию.

## Ренопротекция

Мероприятия, направленные на замедление темпов прогрессирования ХБП, называют ренопротекцией. Чем больше факторов прогрессирования ХБП подвергнуто модификации (табл. 4.1.2–6), тем значительнее эффекты терапии в отношении

**Таблица 4.1.2-6**

**Основные модифицируемые факторы прогрессирования хронической почечной недостаточности**

| Факторы прогрессирования ХБП | Подходы к лечению |
|---|---|
| Персистирующая активность патологического процесса, являющегося причиной развития ХБП | Лечение основной патологии |
| Недостаточный метаболический контроль | Оптимизация лечения сахарного диабета |
| Артериальная гипертензия | Антигипертензивная терапия |
| Альбуминурия/протеинурия | Снижение тубулярной токсичности фильтруемых протеинов |
| Гломерулярная гиперфильтрация | Коррекция кровотока в клубочках |
| Метаболический синдром / ожирение | Контроль массы тела, гиперурикемии, дислипидемии |
| Высокобелковая диета | Снижение потребления пищевых протеинов |
| Повышенное потребление и задержка натрия | Ограничение потребления соли, мочегонные |
| Острое повреждение почек | Профилактика |
| Метаболический ацидоз | Нормализация стандартного бикарбоната |

**Таблица 4.1.2-7**

**Направленность практических мероприятий в зависимости от стадии ХБП**

| Стадия | Рекомендуемые мероприятия |
|---|---|
| Наличие ФР ХБП | Регулярный скрининг ХБП<br>Мероприятия по снижению риска развития (первичная профилактика) |
| С1 | Диагностика и этиотропное лечение основного заболевания почек<br>Коррекция общих патогенетических факторов риска ХБП с целью замедления темпов её прогрессирования<br>Диагностика состояния сердечно-сосудистой системы и коррекция терапии<br>Контроль факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений |
| С2 | Мероприятия по стадии 1<br>+<br>Оценка скорости прогрессирования и коррекция терапии |
| С3 | Мероприятия по стадии 2<br>+<br>Выявление, профилактика и лечение системных осложнений дисфункции почек (АГ, изменения сердечно-сосудистой системы, анемия, нарушения водно-электролитного баланса, дислипопротеидемия, ацидоз, МКН-ХБП, БЭН) |
| С4 | Мероприятия по стадии 3<br>+<br>Подготовка к заместительной почечной терапии |
| С5 | Мероприятия по стадии 4*<br>+<br>Профилактика, выявление и лечение системных осложнений ТПН (изменений сердечно-сосудистой системы, АГ, анемии, нарушений водно-электролитного баланса, МКН-ХБП, ацидоза, БЭН и др.)<br>+<br>Заместительная почечная терапия по показаниям (см. табл. 4.1.1-9) |

*ФР – факторы риска; БЭН – белково-энергетическая недостаточность; МКН-ХБП – минеральные и костные нарушения при ХБП*
** – за исключением этиотропного лечения основного заболевания почек (при отсутствии экстраренальных проявлений)*

замедления темпов прогрессирования ХБП и развития терминальной почечной недостаточности. Нефармакологические методы воздействия на факторы риска, применяемые при ХБП, приведены в табл. 4.1.2–8.

***Фармакологическая ренопротекция***

***Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).*** Помимо системного антигипертензивного действия, использование блокаторов РААС снижает выраженность гломерулярной гипертензии и гиперфильтрации за счёт снижения давления в выносящей артерии. Блокаторы РААС являются эффективной фармакотерапией для снижения уровня протеинурии и рисков прогрессирования дисфункции почек, сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. Антипротеинурический эффект при назначении этих препаратов дозозависим и необходимо стремиться к достижению максимально рекомендованной дозировки. Помимо благоприятного действия блокаторов РААС на клубочковую гемодинамику, их негемодинамические эффекты, связанные с торможением фиброза и воспаления в почке, также имеют клиническое значение. При применении блокаторов РААС необходимо учитывать их известные побочные эффекты, частота которых зависит от степени снижения СКФ и возрастает при ХБП С4–С5. Эти побочные эффекты на фоне терапии блокаторами РААС не связаны с более высоким риском неблагоприятных почечных исходов, однако требуют наблюдения, а иногда временной или постоянной отмены блокаторов РААС с назначением специфической терапии (например, для коррекции гиперкалиемии). Существенное значение в профилактике имеет тщательная оценка лекарственных взаимодействий и предупреждение использования нежелательных комбинаций лекарств (например, с нестероидными противовоспалительными препаратами или ингибиторами кальцинейрина). Блокаторы РААС не следует применять (или их надо отменять) в условиях гиповолемии или гипоперфузии почек, а также билатерального стеноза почечных артерий из-за риска развития ОПП.

***Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2)***. За последние годы было получено много принципиально новых данных о плейотропных эффектах представителей этого класса пероральных сахароснижающих препаратов, разработанных исходно для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Действие иНГЛТ2 основано на блокаде натрий-глюкозного котранспортера-2 в проксимальных канальцах и снижении реабсорбции глюкозы и натрия. Одним из ключевых эффектов иНГЛТ2, объясняющих их ренопротективный эффект, является влияние на гломерулярную ги-

**Таблица 4.1.2-8**

**Основные немедикаментозные методы воздействия при ХБП**

| Факторы прогрессирования ХБП | Цели воздействий |
|---|---|
| Высокобелковая диета | Пищевой белок < 0,8 г/кг/сутки при рСКФ < 60 мл/мин |
| Повышенное потребление натрия с пищей | Снижение потребления NaCl до 5–7 г/сутки |
| Недостаточная физическая активность | Физическая активность > 150 мин в неделю (> 30 мин × 5 дней) |
| Табакокурение | Отказ |
| Избыточная масса тела | Снижение массы тела |
| Острое повреждение почек | Предупреждение, раннее выявление |

пертензию/гиперфильтрацию в результате повышения сопротивления в афферентной артерии вследствие увеличения концентрации Na в дистальном канальце и активации клеток плотного пятна. Кроме того, иНГЛТ2 обладают рядом дополнительных, метаболических и ренопротективных эффектов, они могут быть безопасно использованы у пациентов с ХБП без диабета и являются эффективной фармакологической стратегией для снижения риска прогрессирования дисфункции почек у пациентов с ХБП недиабетической этиологии при СКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² в дополнение к блокаторам РААС.

***Принципы коррекции системных осложнений ХБП***

***Анемия.*** Для коррекции почечной анемии у пациентов с ХБП С3–С5 применяют препараты железа и эритропоэтины. У пациентов с ХБП С3–С5 и почечной анемией лечение препаратами железа необходимо проводить для обеспечения или поддержания достаточного для стимуляции эритропоэза пула железа (коэффициент насыщения трансферрина железом > 20% или ферритин > 100 мкг/л). Проведение гемотрансфузий ограничено:

1. случаями неэффективности лечения препаратами железа и эритропоэтинами вследствие костномозговой недостаточности, гемоглобинопатий, аутоиммунной красноклеточной аплазии, резистентности к препаратам;
2. ургентными показаниями: необходимостью быстрой коррекции гипоксии/гипоксемии в жизнеугрожающих ситуациях (острый коронарный синдром, сердечно-лёгочная недостаточность, кровотечение и пр.);
3. необходимостью коррекции анемии перед проведением операции.

Нередкой клинической ситуацией, приводящей к гемотрансфузии, является поздняя диагностика ХБП и пропуск оптимальных сроков начала лечения почечной анемии. Особое внимание в плане предупреждения гемотрансфузий следует уделять потенциальным кандидатам на трансплантацию почки из-за возможной аллосенсибилизации.

***Артериальная гипертензия.*** Адекватный контроль АД является важным составляющим нефро- и кардиопротективной стратегии. У пациентов с ХБП и градациями альбуминурии А1–А2 (альбуминурия < 300 мг/сутки или < 300 мг/г) необходимо добиваться снижения систолического артериального давления (САД) до уровня 130–139 мм рт. ст., а при градациях альбуминурии А3 и выше (альбуминурия ≥ 300 мг/сутки или ≥ 300 мг/г) или наличии стойкой протеинурии (общий белок мочи ≥ 500 мг/сутки или ≥ 500 мг/г) — снижения САД до уровня 120–130 мм рт. ст. и ДАД ≤ 80 мм рт. ст. Всем пациентам с АГ и ХБП в качестве начальной терапии рекомендуют блокаторы РААС. При необходимости дополнительного контроля АД полезна их комбинация с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или диуретиками. Применение БКК вне комбинации с блокаторами РААС при ХБП не рекомендуется.

Диуретики несколько превосходят пищевое ограничение соли по степени снижения АД и могут рассматриваться как важный инструмент контроля АД в случаях недостаточной эффективности контроля диеты и (или) выраженной задержки Na при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Предпочтительными для назначения являются: гидрохлоротиазид или индапамид при рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м²; петлевые диуретики или их комбинация с тиазидными диуретиками при рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Типичные гемодинамические осложнения лечения диуретиками — гиповолемия и ухудшение функции почек — требуют соответствующего контроля.

***Минерально-костные нарушения.*** Задержка фосфата почками, гиперфосфатемия и снижение образования кальцитриола являются основными факторами нарушений минерального обмена. У пациентов с ХБП С3–С5 с гиперфосфатемией необходимо стремиться к поддержанию нормализации в сыворотке крови за счёт:

1. ограничения потребления фосфора с пищей до < 1000 мг/день,
2. применения препаратов, ограничивающих его всасывание в кишке (севеламер, оксигидроксид железа или лантана карбонат);
3. выведения фосфатов на диализе.

Для профилактики осложнений минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП С3–С5 необходим контроль развития и прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза с целевым уровнем паратгормона в интервале двухкратного

превышения верхней границы нормы (~ 65–130 пг/мл). Коррекция достигается восполнением дефицита витамина D, назначением колекальциферола или эргокальциферола. При персистирующем повышении концентрации паратгормона > 4 норм может быть назначена терапия активаторами рецепторов витамина D — альфакальцидолом, кальцитриолом или парикальцитолом. Ограничением к применению этих препаратов является наличие исходной гиперкальцемии. У пациентов с ХБП С5 с вторичным гиперпаратиреозом и стойкой гиперкальциемией назначают препараты из группы кальцимиметиков — цинакальцет или этелкальцетид. Отсутствие эффекта от консервативных мероприятий в сочетании с любыми стойкими клиническими проявлениями: гиперпаратиреоза, гиперкальцемией, кальцифилаксией, гиперфосфатемией, развитием фиброзного остеита и внескелетной кальцификации, определят показания к субтотальной паратиреоидэктомии с целью снижения риска фатальных событий и улучшения выживаемости.

***Гиперкалиемия***. Лечение основано на уменьшении пищевого потребления калия. При отсутствии эффекта от диетических рекомендаций, в случае симптомной, жизнеугрожающей гиперкалиемии, лечение должно быть безотлагательным и включать использование всех доступных лечебных стратегий. Применяют мембраностабилизаторы — внутривеннное болюсное введение кальция глюконата или кальция хлорида, препараты инсулина короткого действия, ингаляционно сальбутамол для увеличения межклеточного переноса калия. Введение гидрокарбоната Na внутривенно или перорально может быть эффективно при наличии метаболического ацидоза. Интенсифицировать удаление калия из организма можно с помощью применения фуросемида или ионообменных смол, связывающих калий в кишке. При отсутствии эффекта от перечисленных мероприятий показан диализ.

***Метаболический ацидоз.*** Диета с уменьшением употребления продуктов животного происхождения и увеличением в пищевом рационе количества фруктов и овощей с контролем уровня калия сыворотки эффективна для снижения ацидоза. Фармакологическую коррекцию бикарбонатом натрия проводят у пациентов со стойким метаболическим ацидозом (внутривенно при острых, ургентных ситуациях и внутрь — при хронических). Эффективность коррекции определяют достижением целевых значений иона бикарбоната в диапазоне 24–26 мэкв/л.

***Уремия***. Явная уремия развивается при низких значениях рСКФ (обычно < 10 мл/мин/1,73 м²). Единственным способом её коррекции является заместительная почечная терапия методами диализа. Для предотвращения развития тяжёлых последствий уремии у пациентов ХБП С5 необходимо своевременное её начало (обычно при рСКФ 5–7 мл/мин/1,73 м²).

***Гипергидратация***. Основной лечебной стратегией в отношении гипергидратации у пациентов с ХБП С1–С5 является ограничение потребления поваренной соли и использование диуретиков. При развитии анасарки, нефрогенного отёка лёгких, ограниченном эффекте салуретиков наиболее эффективным является проведение ультрафильтрации.

***Снижение кардиоваскулярных рисков.*** ХБП и её основные индексы (СКФ, альбуминурия/протеинурия) являются факторами риска неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов (табл. 4.1.2–1), а лечение пациентов с ХБП С1–С5 должно быть одновременно направлено на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек, коррекцию её осложнений и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Лечение, направленное на торможение прогрессирования дисфункции почек и предупреждение терминальной почечной недостаточности, само по себе является важнейшей стратегией кардиопротекции, специфичной для пациентов с ХБП, поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений существенно повышается по мере нарастания дисфункции почек. Общность причин (АГ, нарушения углеводного, жирового, пуринового, минерального обменов и др.) и механизмов прогрессирования поражения почек и сердечно-сосудистой системы дает основание особо выделять методы профилактики для улучшения прогноза для пациентов с ХБП. К таким методам относятся диета, борьба с ожирением и курением, коррекция нарушений углеводного обмена, лечение блокаторами РААС, иНГЛТ2, статинами, некоторыми блокаторами кальциевых каналов и препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

**Профилактика ХБП** основана на контроле, предупреждении или минимизации действия основных факторов, связанных с её развитием (табл. 4.1.2–1).

## 4.2. Гломерулярные болезни

### 4.2.1. Введение. Основные синдромы и подходы к их диагностике

***Изолированные изменения мочи*** включают протеинурию и (или) гематурию (эритроцитурию) без экстраренальной симптоматики. ***Протеинурия*** — клинический симптом повышения суммарного количества протеинов мочи > 150 мг/24 ч. Гломерулярный характер подтверждается преобладанием экскрецией альбумина (> 50% от общего белка) и, в основном, указывает на повреждение структур гломерулярного барьера — эндотелия, базальной мембраны и подоцитов. Выраженность протеинурии тесно связана с тяжестью структурных изменений клубочка, включая гломерулосклероз.

***Гематурия (эритроцитурия)*** — повышение количества эритроцитов в моче > 2 в поле зрения (× 400). Под микрогематурией подразумевают увеличение числа эритроцитов без визуальных изменений цвета мочи, под макрогематурией покраснение мочи от большого количества эритроцитов. На клубочковое происхождение гематурии указывает большая

доля изменённых форм эритроцитов в моче (> 40%) и эритроцитарных цилиндров. В значительной доле случаев гломерулярных болезней протеинурия и гематурия являются единственными симптомами, часто объединяемых в ***изолированный мочевой синдром.***

***Нефритический синдром*** проявляется гломерулярной гематурией (макро- и микро-), протеинурией, цилиндрурией в сочетании с признаками дисфункции почек — снижением СКФ, отёками и артериальной гипертензией. Нефритический синдром включает 3 варианта течения — острый, подострый и хронический.

***Острый нефритический синдром*** (***ОНС***, синоним — «острый гломерулонефрит») характеризуется быстрым появлением описанных признаков в течение дней-недель и персистированием или прогрессированием до 3 месяцев. ОНС отражает течение заболеваний клубочка с выраженной активностью воспаления (гломерулонефритов), опосредованного иммуноцитами и комплементом, и потенциально обратимого повреждения структур клубочка с нарушением процессов ультрафильтрации. Патогенез — образование иммунных комплексов (ИК) и активация комплемента. Они приводят к формированию молекулярных сигналов, стимулирующих активацию, пролиферацию и миграцию иммунных и резидентных клеток, составляющих основу воспаления. Степень гломерулярного повреждения, снижения СКФ и выраженности симптомов ОНС и развития ОПП определяется выраженностью пролиферации резидентных клеток клубочка, активацией тромбоцитов, повреждения эндотелия, тромбозами капилляров клубочка, нарушением целостности гломерулярной базальной мембраны в результате её очаговых некрозов (рис. 4.2.1–1).

***Быстропрогрессирующий (подострый) нефритический синдром (БПНС)*** (синоним — «быстропрогрессирующий гломерулонефрит») — вариант нефритического синдрома, при котором появление изменений мочи (гематурия, протеинурия, цилиндрурия) и экстраренальных симптомов (артериальная гипертензия, отёки) сопровождается прогрессирующим снижением функции почек и как минимум двукратным нарастанием уровня креатинина сыворотки крови за ≤ 3 мес. В основе формирования БПНС лежат агрессивные формы воспаления с вовлечением > 50% клубочков, характеризующиеся высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, активацией комплемента и нейтрофилами. В результате в части клубочков возникает очаговый некроз мезангия и петель капилляров. Типичным проявлениям последнего служит реакция капсулы клубочка с образованием «полулуний» (экстракапиллярная пролиферация). «Полулуния» сдавливают петли капилляров клубочка, дополнительно уменьшая площадь фильтрации, что обусловливает клинику быстропрогрессирующего нефритического синдрома (рис. 4.2.1–2, см. QR-Code). Развитие этой наиболее тяжёлой, некротизирующей формы воспаления

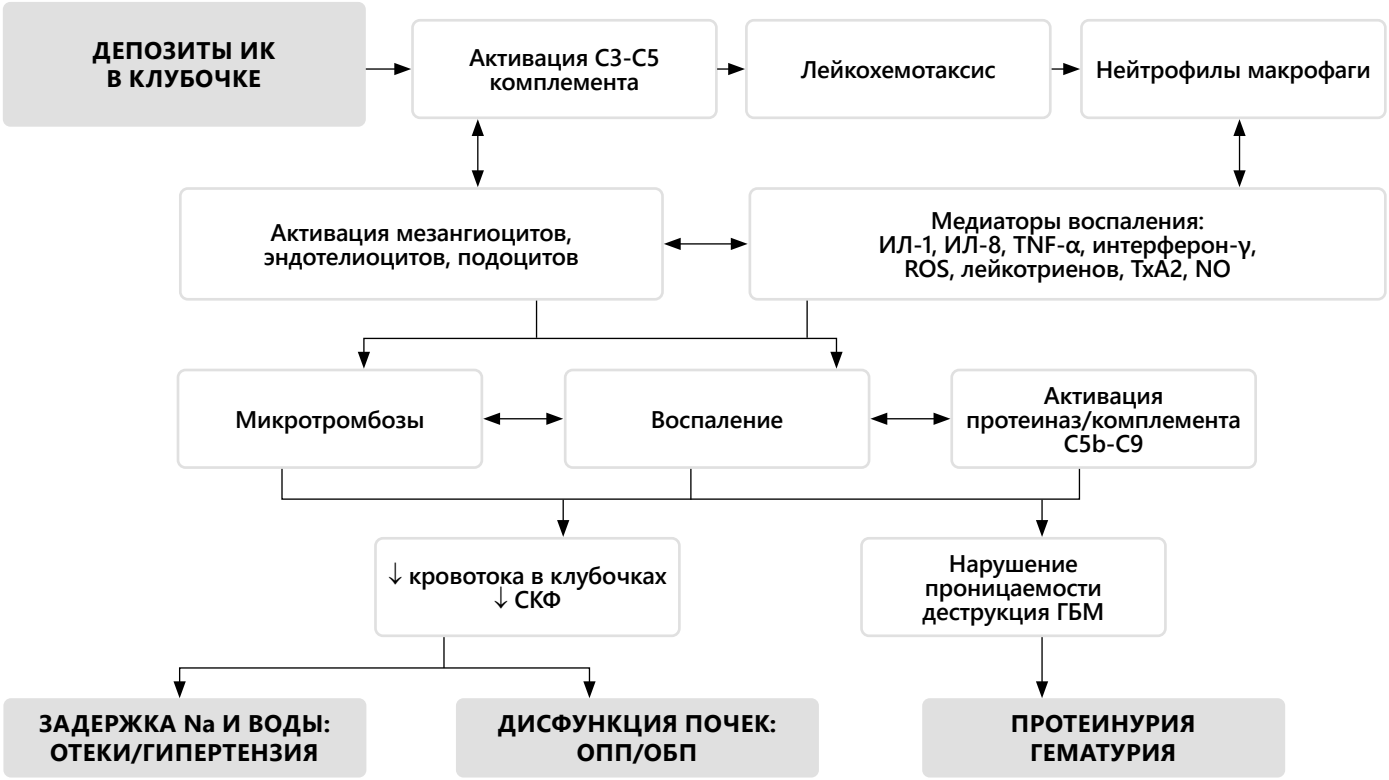



*Рисунок 4.2.1-1. Общие этапы патогенеза ОНС*
*ИК – иммунные комплексы; C3–C5 – фракции комплемента; ИЛ – интерлейкины; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; ROS – реактивные радикалы кислорода; TxA2 – тромбоксан А2; NO – монооксид азота, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; ОПП - острое повреждение почек; ОБП - острая болезнь почек; C5b-C9 - мембраноатакующий комплекс комплемента*

стенки капилляров клубочка, возможно при ряде первичных и вторичных заболеваний клубочка, которые подразделяются на 3 основные группы:

1. первичные и вторичные иммунокомплексные гломерулонефрит: ассоциированные с инфекциями; IgA-нефропатия; мембранопролиферативный гломерулонефрит; люпус-нефрит 3–4 класса и др.;
2. гломерулонефриты, ассоциированные с образованием АНЦА;
3. гломерулонефрит с АТ к гломерулярной базальной мембране.

Из-за неблагоприятного прогноза некротизирующих поражений, наличие быстропрогрессирующего нефритического синдрома является показанием для экстренной клинико-морфологической диагностики (биопсии почки) и лечения.

***Хронический нефритический синдром*** (синоним — «хронический гломерулонефрит») характеризуется персистенцией нефритических симптомов (гематурия, протеинурия, цилиндрурия, артериальная гипертензия, отёки) на протяжении более 3 месяцев и постепенным снижением СКФ, как правило, в течение нескольких лет, отражая постепенное прогрессирование воспаления клубочков с формированием фиброза почки, что можно наблюдать при любых формах гломерулопатий (см. далее).

***Нефротический синдром (НС)*** — симптомокомплекс, характеризующийся выраженной протеинурией (более 3,5 г/24 ч), гипоальбуминемией (< 30 г/л), часто в сочетании с гиперлипидемией, а также периферическими и полостными отёками. НС является последствием выраженной протеинурии, обусловленной тяжёлыми нарушениями проницаемости гломерулярного барьера для плазменных протеинов. Патогенез НС связан с мочевыми потерями альбумина, превышающими его синтез в печени, снижением онкотического давления крови и образованием отёков. Последние связаны с задержкой Na и воды из-за активации реабсорбции на фоне гиповолемии, протеинурии, активации ренинангиотензиновой системы и вазопрессина. НС имеет ряд закономерных осложнений, которые требуют быстрой верификации причин и лечения (рис. 4.2.1–3).

Клинические проявления нефритического и нефротического синдромов и могут сочетаться, отражая одновременную реализацию разных механизмов патогенеза гломерулопатий (табл. 4.2.1–1).

### *Общие подходы к диагностике гломерулопатий*

Гломерулярные болезни подразделяют на ***«гломерулопатии»*** (ГП) и ***«гломерулонефриты»*** (ГН). В первом случае, несмотря на наличие клинических признаков, указывающих на поражение клубочков (протеинурию, прогрессирующую дисфункцию),

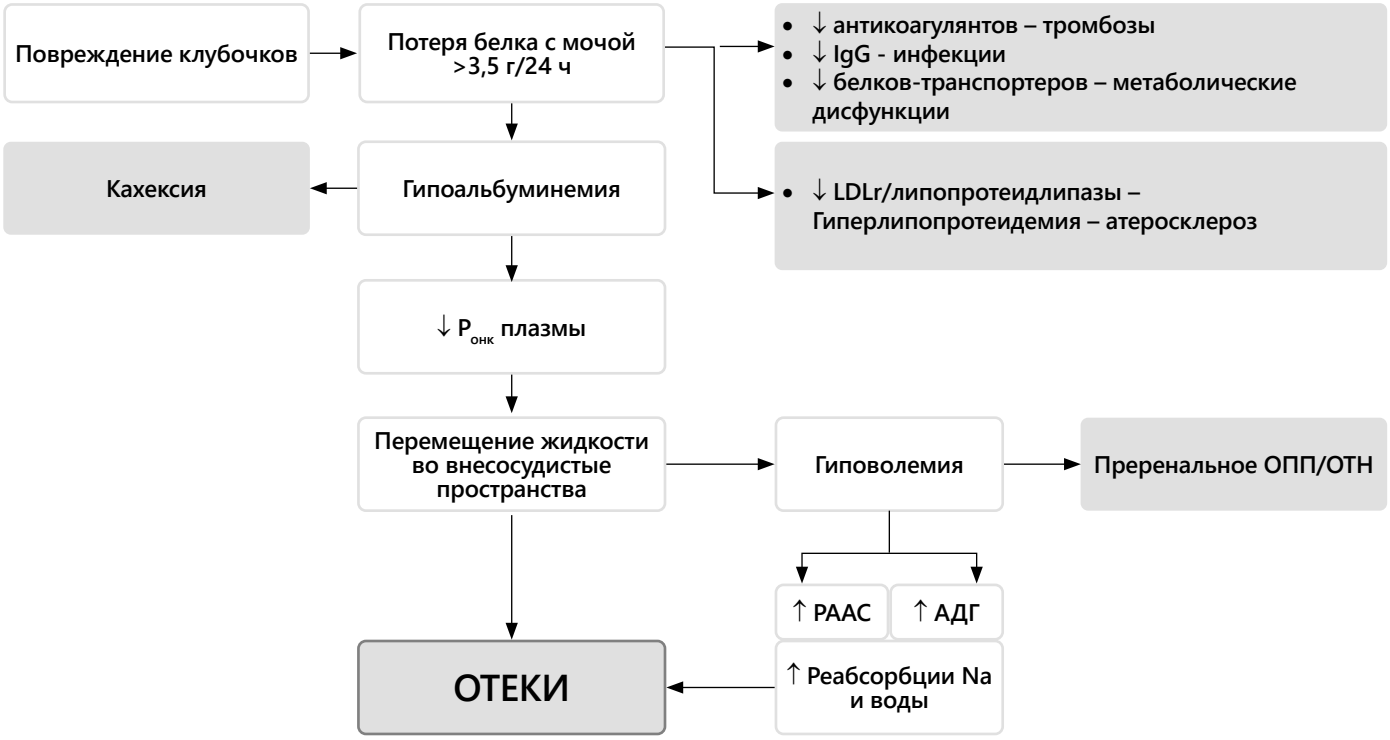



*Рисунок 4.2.1-3. Патогенез и осложнения НС*
*АДГ – антидиуретический гормон; Ронк – онкотическое давление; РААС – ренинангиотензин-альдостероновая система; ОПП – острое повреждение почек; ОТН – острый тубулярный некроз; LDLr – рецептор липопротеинов низкой плотности; IgG – иммуноглобулин G*

**Таблица 4.2.1-1**

**Клинические проявления гломерулярных синдромов**

| Клинические симптомы | ОНС | БПНС | ХНС | ИМС | НС |
|---|---|---|---|---|---|
| Макрогематурия | ++ | ++ | + | + | - |
| Артериальная гипертензия | + | + | + | - | - |
| Олигурия, анурия | + | + | - | - | - |
| Периферические отёки | + | + | + | - | ++ |
| Полостные отёки | +/- | +/- | - | - | ++ |
| Симптомы уремии | +/- | +/- | - | - | - |
| ***Изменения в общем анализе мочи*** | | | | | |
| Гломерулярная гематурия | + | + | + | + | - |
| Эритроцитарные цилиндры | ++ | ++ | + | +/- | - |
| Протеинурия | ++ | ++ | ++ | + | +++ |
| Суточная протеинурия > 3,5 г/1,73 м$^2$ | - | - | - | - | + |
| ***Оценка функции почек*** | | | | | |
| Снижение СКФ | ++ | ++ | +/- | - | +/- |
| Причина снижения СКФ | ОПП/ОБП | ОПП/ОБП | ХБП | - | ОПП |

*БПНС – быстропрогрессирующий нефритический синдром; ИМС – изолированный мочевой синдром; НС – нефротический синдром; ОНС – острый нефритический синдром; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТПН – терминальная почечная недостаточность; ХНС – хронический нефритический синдром; ОПП – острое повреждение почек; ОБП – острая болезнь почек*

**Таблица 4.2.1-2**

**Показания и противопоказания к выполнению биопсии почки**

| Показания | Относительные противопоказания |
|---|---|
| • Стойкие клубочковые протеинурия и (или) гематурия<br>• Нефритические синдромы (острый, быстропрогрессирующий, хронический)<br>• Нефротический синдром<br>• Снижение СКФ необъяснимое при клиническом исследовании (острое или хроническое)<br>• Уточнение характера поражения почек при системных заболеваниях | • Уменьшение размеров почек (≤ 9 см) в сочетании выраженными склеротическими изменения органа<br>• Единственная функционирующая почка<br>• Множественные двусторонние кисты почек<br>• Опухоль почки<br>• Текущий инфекционный процесс в почке или паранефрии<br>• Неконтролируемая артериальная гипертензия<br>• Некоррегируемая гипокоагуляция<br>• Тромбоцитопения < 100*10$^9$/л<br>• Гидронефроз<br>• Врождённые аномалии строения почек (подковообразная почка)<br>• Отсутствие опытного врача, необходимого инструментария, патоморфологического сопровождения |

*СКФ – скорость клубочковой фильтрации*

при морфологическом анализе воспалительная реакция в гломерулах не определяется. К типичным примерам гломерулопатий относятся: мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Термин ***«гломерулонефрит»*** обозначает группу заболеваний, при которых повреждение опосредовано реакциями воспаления клубочка.

Диагностика гломерулярной болезни в клинической практике включает ряд этапов. ***Этап синдромальной диагностики*** подразумевает установление характера поражения почек в рамках гломерулярных синдромов, а также синдромов дисфункции почек — ОПП или ХБП. ***Этап морфологической верификации вариантов гломерулярной болезни*** включает морфологическую диагностику образца почки, полученного при биопсии, а также светооптические исследования при различных окрасках ткани, иммуноморфологию для выявления типа и локализации депозитов иммуноглобулинов, их лёгких цепей, комплемента и других молекул в структурах клубочка, и оценку ультраструктурных деталей поражения при электронной микроскопии. Диагностика гломерулярной болезни базируется не только на результатах морфологического исследования почки, но обязательно включает определение этиологии и патогенеза, что является задачей следующего этапа. Показания к биопсии и выполнению морфологического исследования приведены в табл. 4.2.1–2.

***Этап дифференциальной диагностики*** необходим для определения этиологического фактора, поскольку большинство клинико-морфологических вариантов гломерулярной болезни могут быть как первичными, так и вторичными — по отношению к системному экстраренальному патологическому процессу. Этот этап диагностики, включая необходимые клинические, молекулярные и генетические исследования, является критичным для определения окончательного диагноза и правильного выбора терапии.

## 4.2.2. Болезнь минимальных изменений (БМИ)

### Определение

**БМИ — гломерулопатия, обусловленная повреждением подоцитов, которая может быть выявлена при ультраструктурном анализе в виде феномена диффузного «слияния» (распластывания) ножковых отростков подоцитов из-за нарушений цитоскелета. БМИ обусловлена первичным повреждением и дисфункцией подоцитов и относится к подоцитопатиям.**

### Распространённость

БМИ является основной причиной развития нефротического синдрома у детей. У взрослых БМИ встречается в 10–20% от всех случаев нефротического синдрома. На уровне общей популяции болезнь имеет эпидемиологические признаки орфанного характера.

### Этиология

Большинство случаев БМИ являются идиопатическими, но у 10–15% пациентов заболевание возникает на фоне действия экстраренальных причин, среди них:

- инфекции — вирусные (инфекционный мононуклеоз, ВИЧ, вирусный гепатит и др.), бактериальные (сифилис, туберкулёз), микоплазмоз, паразитарные (эхинококкоз, шистосомиаз, стронгилоидоз);
- лекарства — НПВП, антибиотики (рифампицин, ампициллин/пенициллин, цефалоспорин), гамма-интерферон, золото, литий, ртуть, D-пеницилламин, изониазид, бисфосфонаты, сульфасалазины, противосудорожные препараты (триметадион, параметадион), этанерсепт, тиопронин;
- лимфопролиферативные заболевания (ходжкинская и неходжкинская лимфомы, макроглобулинемия Вальденстрема), солидные опухоли, карциномы (ЖКТ, поджелудочной железы, простаты, лёгкого, почки, молочной железы), тимомы;
- атопия (на пыльцу, продукты, укусы пчёл);
- аутоиммунные заболевания — СКВ, ревматоидный артрит, герпетиформный дерматит, тиреоидит, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет 1-го типа, первичный билиарный цирроз, саркоидоз, болезнь Грейвса, миастения, синдром Гийена — Барре.

### Патогенез

Нарушение структуры цитоподий является результатом нарушения цитоскелета подоцитов и (или) протеинов щелевидной диафрагмы, приводящего к протеинурии. Несмотря на отсутствие иммунных депозитов (отложений иммуноглобулинов и комплемента) в клубочках, патогенез болезни обусловлен изменением иммунной системы. У многих пациентов обострения БМИ отчётливо связаны с атопией, переносимыми инфекциями и вакцинацией, лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями, что с учётом быстрого ответа на иммунносупрессивную терапию предполагает дисфункцию клеточных механизмов иммунитета в патогенезе. Детали патогенеза остаются неизвестными. Предполагают, что роль в развитии первичной (идиопатической) формы БМИ играют как дисфункция Т-клеточного звена иммунитета, так и генетически детерминированные изменения протеинов щелевидной диафрагмы и цитоскелета подоцитов. Гиперэкспрессия CD80 (молекулы ко-стимуляции Т-клеток) в подоцитах под воздействием циркулирующих цитокинов, микробных полисахаридов или вирусных нуклеиновых кислот ассоциируется с нарушениями цитоскелета и протеинурией. Гиперактивация эффекторных Т-лимфоцитов при нали-

чии недостаточности Т-регуляторов, выявляемой при БМИ, может быть одним из патогенетических механизмов развития патологического процесса. При семейных рецидивирующих случаях БМИ выявлены варианты гена нефрина (структурного белка щелевидной диафрагмы), которые предрасполагают к её нестабильности и утечке белков в мочу. Недавно выявленные циркулирующие аутоантитела к нефрину могут также быть механизмом нарушения щелевидной диафрагмы и изменения подоцитов у части пациентов с БМИ. Таким образом, болезнь минимальных изменений не имеет единой этиологии и возникает при взаимодействии генетических и иммунологических факторов (рис. 4.2.2–1).

## Морфология

При световой микроскопии клубочки не изменены. При иммуноморфологическом анализе для БМИ характерно отсутствие отложений иммуноглобулинов или фракций комплемента в структурах нефрона. Ультраструктурные изменения при электронной микроскопии включают диффузное распластывание ножковых отростков подоцитов и их микровиллезную трансформацию (появление на эпителиальной поверхности подоцитов многочисленных ворсинчатых образований, направленных в мочевое пространство).

## Классификация

Следует различать:

- идиопатическую (первичную) форму БМИ, которая отмечается в большинстве случаев, и вторичную форму БМИ, возникающую на фоне установленных причин (см. раздел «Этиология»);
- фазу обострения или ремиссии;
- степень выраженности и характер дисфункции почек по классификациям ОПП или ХБП (см. соотв. разделы).

## Клиническая картина и лабораторно-инструментальная диагностика

БМИ характеризуется быстрым (внезапным) развитием нефротического синдрома в дебюте заболевания и появлением массивных отёков. Протеинурия может достигать 20 г/сутки, а её особенностью является высокая степень селективности (80–100% белков мочи составляет альбумин). Для БМИ характерны ***отсутствие изменений клеточного состава мочи*** (за исключением зернистых и жировых цилиндров) и ***отсутствие артериальной гипертензии***.

Подтверждение диагноза возможно только при морфологическом исследовании почек при биопсии органа. Типичной чертой БМИ также является быстрый ответ на терапию глюкокортикостероидами у большинства пациентов, а спонтанные ремиссии не характерны. У части пациентов развитию клинической картины БМИ предшествуют инфекции верхних дыхательных путей, вакцинации, аллергические реакции, в том числе на пищевые продукты, но во многих случаях триггер выявить не удаётся. Серьёзными осложнениями НС являются спонтанные венозные и артериальные тромбозы и эмболии, развитие выраженной гиповолемии с ортостатической гипотензией и гиповолемическим шоком с исходом в ОПП, чаще у лиц пожилого возраста.

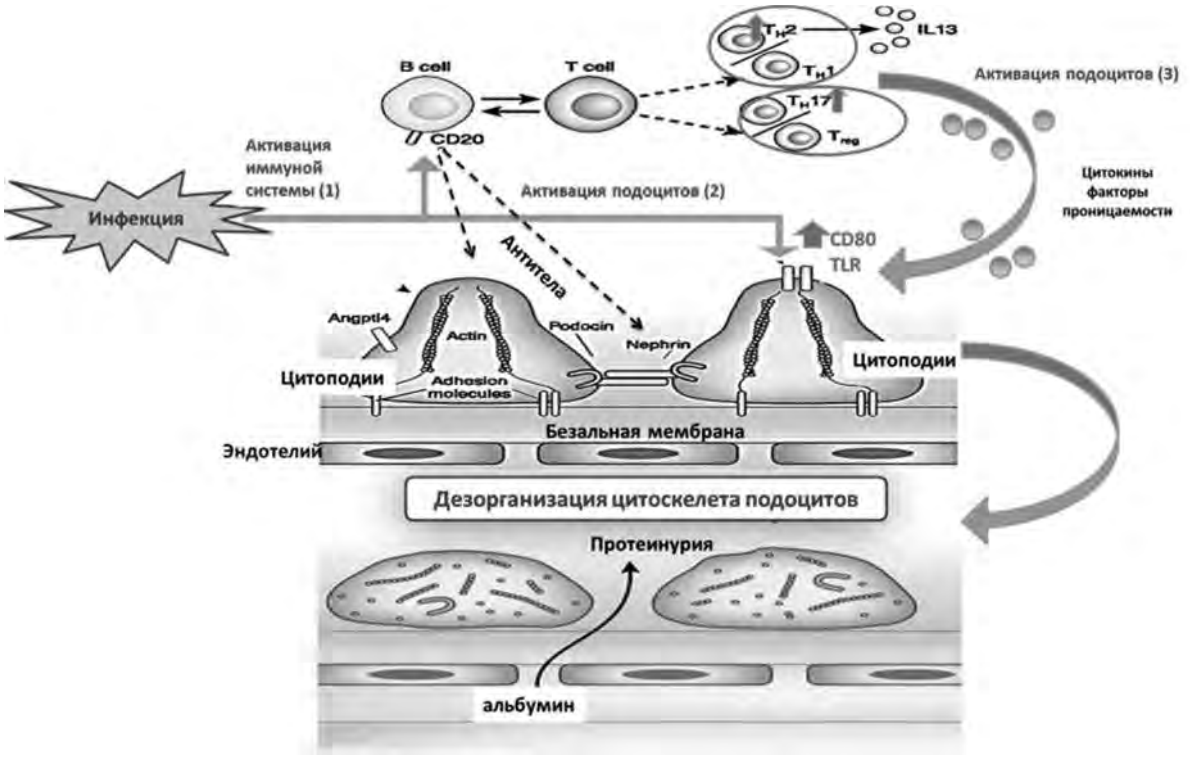



*Рисунок 4.2.2-1. Вероятные события в патогенезе болезни минимальных изменений*

## Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика и дифференциальная диагностика основаны на описанных выше типичных клинических и морфологических проявлениях болезни. Почти внезапное развитие НС и быстрый ответ на терапию глюкокортикостероидами у большинства пациентов отличает БМИ от других причин НС, при которых его развёрнутая картина формируется постепенно.

*Пример формулировки диагноза*

*Болезнь минимальных изменений (первичный вариант), нефротический синдром, ХБП С1А4, преренальное ОПП 1-й стадии от (дата).*

**Течение** рецидивирующее. Спонтанные ремиссии не характерны.

## Прогноз. Исходы

Риски неблагоприятных событий определяют осложнения НС (рис. 4.2.1–3). Риск развития терминальной почечной недостаточности низкий, но увеличивается при частых обострениях, сопровождающихся эпизодами ОПП.

## Лечение

Поддерживающая и симптоматическая терапия касается коррекции осложнений НС. Лечение тромбозов/тромбоэмболий при НС включает назначение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина с последующим переводом на оральные антикоагулянты. В связи с наличием выраженного дефицита антитромбина III из-за потери его с мочой, ряд пациентов оказываются частично резистентными к терапии гепарином. Показания для профилактической антикоагулянтной терапии определяют по уровню альбумина крови, риску кровотечений (шкала HAS-BLED) и рискам развития тромбоэмболических осложнений. К последним относят: альбумин < 20 г/л; идиопатические тромбозы в анамнезе; застойную сердечную недостаточность; длительную иммобилизацию; тяжёлое ожирение (ИМТ > 35 кг/м$^2$); абдоминальные, ортопедические или гинекологические хирургические вмешательства.

Антикоагулянтная профилактика (эноксапарин) оправдана при:

- альбуминемии < 25 г/л при HAS-BLED 0–1 без факторов риска;
- альбуминемии < 25 г/л при HAS-BLED 2 и наличии факторов риска;
- альбуминемии < 20 г/л при HAS-BLED 2 без факторов риска.

При HAS-BLED > 3 антикоагуляция не показана.

***Профилактика и лечение ОПП*** включает отмену нефротоксичных препаратов и устранение гиповолемии (см. раздел «ОПП»). При лечении гиповолемического шока используют введение физиологического или гипертонического раствора NaCl (20 мл/кг в течение 1–2 ч) и альбумина в максимальной дозе 1 г/кг в течение 3–5 ч под контролем артериального давления. При развитии острого тромбоза почечных вен рекомендуется тромболитическая терапия, в том числе местная, возможно в сочетании с катетерной тромбэктомией. Развитие осложнений НС при БМИ, в том числе преренального ОПП, требует быстрой диагностики и индукции терапии глюкокортикостероидами, поскольку дисфункция почек обычно регрессирует при их назначении.

***Иммуносупрессия.*** Для лечения дебюта НС при БМИ терапия первой линии — ГКС: преднизолон или преднизон в суточной дозе 1 мг/кг в один приём (максимум 80 мг) или приём через день дозы 2 мг/кг (максимум 120 мг) также в один приём. Срок лечения ГКС в начальной дозе до наступления ремиссии у взрослых составляет, в среднем, 4–8 недель. При развитии полной ремиссии в любые сроки от начала терапии дозу постепенно снижают до поддерживающей. При отсутствии эффекта от глюкокортикостероидов (8–20% случаев), наличии относительных противопоказаний или при непереносимости применяют терапию второй линии — ингибиторы кальцинейрина или циклофосфамид (как монотерапию или в сочетании с низкими/средними дозами ГКС в дозе 10–40 мг/сут). Для профилактики рецидивирования применяют ритуксимаб.

## Профилактика

Своевременное устранение возможных триггеров заболевания.

## 4.2.3. Фокально-сегментарный гломерулосклероз

### Определение

**Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) — гломерулопатия, характеризующаяся развитием и прогрессированием склероза капиллярных петель в ответ на первичное повреждение подоцитов. Термин «фокальный» означает, что болезнь начинает проявляться в отдельных клубочках; «сегментарный» — в отдельных капиллярных петлях в пределах одного клубочка. Тем не менее, при прогрессировании ФСГС гломерулосклероз приобретает диффузный характер.**

### Распространённость

Среди пациентов с нефротическим синдромом доля ФСГС составляет от 12 до 35%. Заболеваемость — около 3,2 на 100 тыс. человеко-лет, при соотношении первичных и вторичных форм ФСГС 1:3. Доля генетических форм болезни среди взрослых пациентов — 8–14%.

### Этиология

Выделяют первичный (идиопатический), генетический и вторичный варианты болезни.

### Патогенез

Патогенез ФСГС обусловлен повреждением висцеральных эпителиальных клеток клубочка почек (подоцитов) и относится к группе «подоцитопатий». По причинам и механизмам развития ФСГС бывает: ***первичный (идиопатический), вторичный и генетически детерминированный.***

При ***первичном ФСГС*** распространённое повреждение подоцитов связывают с циркулирующими в крови «факторами проницаемости». Предполагают, что эти факторы, взаимодействуя с подоцитами, вызывают их структурно-функциональные изменения, способствуют дезорганизации цитоскелета, апоптозу и отслойке от базальной мембраны с нарушением целостности гломерулярного барьера, что проявляется развитием выраженной протеинурии.

***Генетический ФСГС*** обусловлен мутациями в генах, кодирующих белки, определяющие структуру подоцитов и щелевой диафрагмы. Мутации нефрина, подоцина, фосфолипазы Cε1, CD2-ассоциированного протеина, немышечного миозина 1E имеют аутосомно-рецессивное наследование, инвертина/формина 2, актинина α4, потенциал-зависимого катионного рецептора 6 субсемейства C, ламинина альфа-5 — аутосомно-доминантное. Помимо ФСГС, ряд мутаций имеет экстраренальные проявления с рецессивным или доминантным наследованием: белок опухоли Вильмса (синдромы Дениса-Драша и Фрейзера), ламин A/C (парциальная липодистрофия), тяжелая цепь миозина 9 (синдром Эпштейна-Фехтнера), интегрин β1 (буллезный эпидермолиз), кубилин (мегалобластная анемия).

***Вторичный ФСГС*** возникает как последствие:

1. внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации в ответ на врождённое или приобретённое уменьшение массы действующих нефронов;
2. прямого повреждения подоцитов экзогенными факторами (лекарствами, токсинами или вирусами).

В условиях снижения количества нефронов развивается гломерулярная гипертензия и гиперфильтрация как механизм компенсации, направленный на поддержание необходимого уровня СКФ. Повышение гидростатического давления в капиллярах клубочка вызывает повреждение и отслойку подоцитов, оголение наружной стенки капилляра и формирует паттерн ФСГС. Примерами абсолютного снижения массы действующих нефронов являются наличие единственной почки при рождении (агенезия, гипоплазия почки и др. аномалии) или в результате хирургического удаления одной почки (нефрэктомия, резекция почки), а также гибель нефронов в исходе хронических гломерулопатий (например, сегментарный гломерулосклероз в результате иммунного повреждения при гломерулонефрите). Развитие гломерулярной гипертензии и гиперфильтрации без снижения массы действующих нефронов и вторичного ФСГС характерно для лиц с ожирением (табл. 4.2.3–1).

**Таблица 4.2.3-1**

**Возможные причины развития вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза**

| |
|---|
| Лекарственные препараты и токсические вещества: диацетилморфин, препараты лития, нестероидные противовоспалительные препараты, памидронат, анаболические стероиды, доксорубицин |
| Вирусы и внутриклеточные бактерии: гепатит B и C, ВИЧ, парвовирус B19, цитомегаловирус, Эпштейшна – Барр, микоплазма |
| Гиперфильтрация при снижении количества нефронов: единственная почка, трансплантат почки, гипоплазия почек, односторонняя агенезия, олигонефрония, фиброз почек как исход любых патологических процессов в почке.<br>Гиперфильтрация с нормальным количества нефронов: ожирение, серповидно-клеточная анемия, врождённые «синие» пороки сердца |

## Морфология

Выделяют 5 вариантов болезни:

1. ***классический*** — характеризуется сегментарными участками коллапса и склероза мезангия и гиалиноза капиллярных петель (сегментарные изменения) в отдельных, но не во всех клубочках (очаговые = фокальные изменения), чаще при первичном ФСГС;
2. ***верхушечный*** — характеризуется повреждением подоцитов и накоплением пенистых клеток и начальным формированием склероза в области «верхушки» клубочка (вблизи выхода проксимального канальца), чаще при первичном ФСГС;
3. ***перихилярный***– склероз и гиалиноз развивается в перихилярной области (ворота клубочка, вокруг сосудистого пучка), чаще при вторичном ФСГС;
4. ***клеточный*** — клубочки с сегментарной эндокапиллярной гиперклеточностью, заполняющей весь просвет капилляров;
5. ***коллапсирующий*** — особый вариант, характеризуется выраженной пролиферацией подоцитов и эпителия капсулы, приводящей к спадению и склерозу капилляров клубочка.

Иммуноморфологически — без существенных депозитов иммуноглобулинов (Ig) и комплемента, кроме IgM и C3/C1q фракций комплемента, патогенетическая роль которых неизвестна.

## Классификация

Этиологический вариант ФСГС: ***первичный, вторичный, генетический***.

Морфологический вариант: ***классический, верхушечный, перихилярный, клеточный, коллапсирующий.***

## Клиническая картина

При ***первичном ФСГС*** начало заболевания острое или подострое с развитием массивной протеинурии и нефротического синдрома в 70–100% случаев. Признаки ОПП или ХБП в момент первичной диагностики находят у 25–50% пациентов, микрогематурию — у 50%, артериальную гипертензию — у 20%. Для пациентов с ***вторичным ФСГС*** характерно постепенное нарастание протеинурии, как правило, без развития нефротического синдрома, и неуклонное снижение функций почек. В клинической картине доминируют проявления заболеваний и состояний, которые могут приводить к развитию вторичного ФСГС. ***Генетический ФСГС*** с дебютом у взрослых наследуется как аутосомно-доминантное заболевание с переменной пенетрантностью и обычно проявляется умеренной протеинурией или НС и медленно прогрессирующей ХБП.

## Лабораторно-инструментальная диагностика и дифференциальный диагноз

Клинико-морфологическая диагностика паттерна ФСГС осуществляется при ***детальном морфологическом исследовании*** на основе следующих критериев:

- характерные данные морфологического исследования ткани почки (см. выше);
- протеинурия / нефротический синдром с отсутствием или минимальной гематурией.

Диагностика этиологического варианта болезни предполагает, что выявление первичного ФСГС должно базироваться на исключении вторичных (табл. 4.2.3–1) и генетических причин заболевания. Сочетание ФСГС с экстраренальными поражениями (например, глухотой, поражениями кожи, глаз, скелета, неврологическими нарушениями, гепатоспленомегалией), семейный анамнез поражения почек (особенно протеинурии или нефротического синдрома), а также резистентность к проведённой иммуномодулирующей терапии являются основаниями для поиска генных мутаций, как причины болезни.

*Пример формулировки диагноза*

*Первичный (идиопатический) ФСГС, верхушечный. Нефротический синдром. ХБП С1 А3.*

## Течение

Вне терапии обычно протекает в виде персистирующего НС со склонностью к рецидивам после достижения ремиссии.

## Прогноз и исходы

Около половины случаев достигают терминальной почечной недостаточности в течение 10 лет от момента установления диагноза.

## Лечение

У пациентов с диагнозом ФСГС вне зависимости от его этиологии следует проводить неспецифическую ***ренопротективную терапию***, предусмотренную для ХБП, для предупреждения и лечения осложнений дисфункции почек. Для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с уровнем альбумина в крови < 25 г/л необходима ***антикоагулянтная терапия*** гепаринами или ингибиторами фактора Ха. Инициальную ***иммуносупрессивную терапию*** первичного ФСГС проводят высокими дозами преднизолона (1 мг/кг/сут) или низкими дозами преднизолона (0,10–0,15 мг/кг/сут) в комбинации с циклоспорином или такролимусом в течение 6 месяцев. В случаях, резистентных к терапии, применяют ритуксимаб. Иммуносупрессивная терапия неэффективна у пациентов с вторичным ФСГС и у большинства — с генетическим ФСГС.

**Профилактика** не разработана.

## 4.2.4. Мембранозная нефропатия

### Определение

**Термин «мембранозная нефропатия» (МН) определяет гетерогенную группу заболеваний клубочков с общей клинико-морфологической картиной в виде изменения структуры гломерулярной базальной мембраны и подоцитов на фоне субэпителиальной депозиции иммунных комплексов.**

### Распространённость

МН — распространённая причина нефротического синдрома (НС) у взрослых (20–40% случаев). Заболеваемость МН составляет примерно 1 случай на 100 тыс. населения в год. Распространённость МН среди морфологически подтверждённых гломерулопатий составляет 10–23% случаев. Первичная мембранозная нефропатия развивается чаще, чем вторичная, пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет.

### Этиология

Выделяют первичный и вторичный варианты болезни (табл. 4.2.4–2).

### Патогенез

МН — иммунокомплексное заболевание подоцитов и базальной мембраны, при котором в клубочках *in situ* формируются иммуннные комплексы, состоящие из собственных подоцитарных или экзогенных антигенов и аутоантител к ним, относящихся к классу Ig G. Это приводит к повреждению подоцитов, развитию протеинурии и нефротического синдрома, характерному утолщению базальной мембраны с последующим апоптозом, отслойкой подоцитов от базальной мембраны и формированием очагов гломерулосклероза.

Существуют отличия в молекулярном патогенезе болезни при первичной (ПМН) и вторичной формах МН, определяемые видом антигена подоцитов и типом аутоантител (табл. 4.2.4–2). У 60–80% пациентов с ПМН в системной циркуляции и/или в ткани почек обнаруживают аутоантитела к трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 (PLA2R) в подоцитах, реже — к другим антигенам. Вторичная МН включает случаи, возникающие на фоне экстраренальных процессов (опухолевых, аутоиммунных и инфекционных), а также в результате действия лекарств (табл. 4.2.4–2). Иммунные механизмы большинства случаев вторичной МН остаются неизвестными.

### Морфология

Светооптическая микроскопия: изменение капиллярной стенки за счёт утолщения гломерулярной базальной мембраны, стенка одноконтурная, клеточная пролиферация отсутствует. Иммунофлюоресцентная микроскопия: гранулярное свечение поликлонального IgG и С3 компонента комплемента вдоль стенки капилляров клубочка. Электронная микроскопия: распластывание малых отростков подоцитов и субэпителиальные депозиты иммунных комплексов.

### Классификация

Выделяют первичную и вторичную формы МН (табл. 4.2.4–2). Термин «первичная МН» используют для описания варианта нефропатии, при котором аутоиммунный ответ формируется как реакция на один из известных антигенов подоцитов. Вторичная МН развивается на фоне разнообразных аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий Стадийность морфологических изменений представлена в табл. 4.2.4–1.

### Клиническая картина

К типичным клиническим проявлением МН относятся отёки различной степени выраженности, вплоть до анасарки, на фоне НС и его инфекционных и метаболических осложнений (рис. 4.2.1–3). По мере прогрессии фибропластических изменений клубочков и дисфункции почек у 20–50% пациентов развивается артериальная гипертензия (АГ). У трети пациентов с МН и НС часто развиваются тромбоэмболические осложнения (чаще — венозные тромбозы): глубоких вен, почечных вен и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА). У 80% пациентов основным клиническим проявлением МН являются выраженная протеинурия и НС, которые указывают на высокую персистирующую активность болезни или обострение.

### Лабораторно-инструментальная диагностика и дифференциальный диагноз

Протеинурия < 3,5 г/24 ч выявляется в 20% случаев МН, из них у 60% в течение первого года развивается НС. При вторичной МН наряду с неспецифическими проявлениями поражения почек определяются экстраренальные признаки основного заболевания (например, поражение кожи, суставов, лёгких, печени и прочее).

Дифференциальный диагноз состоит из 2 этапов:

1. подтверждение диагноза МН в результате проведения биопсии почки и специфических морфологических исследований (см. раздел «Морфология»);
2. определение формы МН (первичная или вторичная). Диагностика ПМН должна базироваться на исключении всех возможных причин вторичных вариантов болезни и на выявлении аутоантител к PLA2R.

## Таблица 4.2.4-1

**Классификация МН по стадиям морфологических изменений**

| Стадия | Описание характерных изменений |
|---|---|
| I | Светооптически ГБМ не изменена, при электронной микроскопии единичные субэпителиальные депозиты |
| II | Светооптически при серебрении тонких срезов «шипы» (депозиты) на эпителиальной стороне ГБМ. Электронно-микроскопически выявляют субэпителиальные гранулы электронно-плотного материала, диффузно распределённые по базальной мембране всех капилляров |
| III | Светооптически характеризуется выраженным диффузным утолщением и неравномерным окрашиванием стенок капилляров клубочка. При электронной микроскопии выявляют погружённые в ГБМ субэпителиальные депозиты |
| IV | ГБМ резко и неравномерно утолщена, просветы капилляров сужены. При электронной микроскопии обнаруживают полости резорбции депозитов |

*ГБМ – гломерулярная базальная мембрана*

## Таблица 4.2.4-2

**Этиологические факторы мембранозной нефропатии**

| Этиологический фактор | Антигены подоцитов |
|---|---|
| ***Первичная мембранозная нефропатия*** | |
| Генетическая предрасположенность, ассоциированная с вариантами генов рецептора фосфолипазы А2М-типа и отдельных локусов HLA 2 класса. | PLA2R<br>THSD7A<br>NELL-1<br>Sem-3B |
| ***Вторичная мембранозная нефропатия*** | |
| Аутоиммунные заболевания<br>СКВ, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани, дерматомиозит, анкилозирующий спондилит, системная склеродермия, миастения gravis, буллезный пемфигоид, аутоиммунный тиреоидит, болезнь/синдром Шегрена, саркоидоз, болезнь Крона, IgG4-ассоциированные болезни и др. | EXT1/EXT2(при СКВ и системных аутоиммунных заболеваниях)<br>NCAM1-приСКВ |
| Инфекции<br>Вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека, малярия, шистосомоз, филяриоз, сифилис, эхинококкоз, лепра и др. | Неизвестны |
| Злокачественные опухоли<br>Карциномы (легких, пищевода, толстой кишки, молочной железы, желудка, почки, яичников, простаты, полости рта и гортани).<br>Не карциномы (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз, мезотелиома, меланома, опухоль Вильмса, аденома печени, ангиофолликулярная лимфома, шваннома, нейробластома, ганглионейрома надпочечников). | THSD7A<br>NELL-1 |
| Лекарства/токсины: препараты золота, пеницилламины, буцилламин, препараты ртути, каптоприл, пробенецид, триметадион, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы циклооксигеназы-2, клопидогрель, литий, формальдегид, углеводородные соединения и др. | Неизвестны |
| Редкие заболевания<br>Серповидно-клеточная анемия, поликистоз, болезнь Вебера-Кристиана, первичный биллиарный цирроз, системный мастоцитоз, синдром Гийена-Баре, уртикарный васкулит, гемолитико-уремический синдром, герпетиформный дерматит, миелодисплазия и др. | Неизвестны |

*Примечания: PLA2R – рецептор фосфолипазы А2 М-типа; THSD7A – домен тромбоспондина1 типа, содержащий 7А; NELL-1 – невральный эпидермальноподобный фактор роста 1; Sem-3B – семафорин3B; EXT1/EXT2 – экзостозин1/экзостозин2; NCAM1 – молекула адгезии нервных клеток 1; NEP – нейтральная эндопептидаза.*

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Первичная мембранозная нефропатия, нефротический синдром, ХБП С1А4.*
2. *СКВ, вторичная мембранозная нефропатия (люпус-нефрит класс 5), ХБП С1А4.*
3. *Системный саркоидоз с поражением почек, вторичная мембранозная нефропатия, ХБП С2А4.*

### Прогноз. Исходы

Функция почек в начале заболевания сохранна более чем у 90% пациентов, терминальная почечная недостаточность развивается в 10–40% случаев в течение 10 лет. Ухудшают прогноз инфекционные и тромботические осложнения НС, которые могут быть фатальными, а также прогрессирование ХБП в отсутствие ремиссии болезни.

### Лечение

***Неспецифическая ренопротекция*** показана всем пациентам с МН, а её объём определяет стадия ХБП (табл. 4.1.2–4). Вторичная МН требует идентификации и лечения первичной причины поражения клубочков (табл. 4.2.4–2). Лечение первичной МН включает неспецифическую ренопротекцию, контроль осложнений НС и применение иммуномодулирующей терапии в случаях с высокими рисками прогрессирования болезни для индукции ремиссии. Развитие последней ассоциировано с существенным улучшением прогноза болезни.

***Контроль осложнений НС***, в первую очередь, включает назначение антикоагулянтной терапии (низкомолекулярные гепарины, варфарин или новые оральные антикоагулянты у пациентов с альбумином сыворотки < 28 г/л для предупреждения тромботических осложнений, и другие лечебные мероприятия (см. «Лечение» в разделах «БМИ» и «ФСГС»).

***Иммуномодулирующая терапия*** для индукции ремиссии показана в случаях со средним и высоким рисками прогрессирования болезни (суточная потеря белка > 4 г, снижение рСКФ > 25% от исходного, осложнения НС, высокий уровень антител) и включает следующие основные подходы:

- монотерапия ритуксимабом или ритуксимаб + ингибиторы кальцинейрина;
- высокие дозы глюкокортикостероидов + циклофосфамид;
- ритуксимаб + циклофосфамид + глюкокортикостероиды.

Частота достижения ремиссий на фоне лечения варьирует, в среднем, от 40 до 80% в сроки от 2 до 24 месяцев.

**Профилактика** не разработана.

## 4.2.5. Острый пролиферативный гломерулонефрит

### Определение

**Острый пролиферативный гломерулонефрит (ОПГН) — иммунокомплексное поражение почек, ассоциированное с инфекциями, и характеризующееся увеличением клеточности клубочков за счёт пролиферации резидентных клеточных популяций (эндотелия, мезангия) и инфильтрации иммуноцитами.**

### Эпидемиология

Заболеваемость острым пролиферативным гломерулонефритом (ОПГН) в развитых странах, в том числе в Российской Федерации, низкая в результате широкого применения антибиотикопрофилактики и улучшения гигиены. ОПГН чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, с соотношением 2:1. Болезнь чаще всего поражает детей в возрасте от 3 до 12 лет (с пиком заболеваемости от 5 до 6 лет) и пожилых людей старше 60 лет.

### Этиология

ОПГН ассоциирован с инфекциями. Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ПСГН) связан с инфекцией вызванной нефритогенными штаммами бета-гемолитического стрептококка группы А. Другие причины ОПГН, ассоциированного с текущими инфекциями (интраинфекционный ОПГН), включают стафилококковые поражения эндокарда, пневмонию и инфекции внутрижелудочкового шунта, кишечные инфекции, вирусы (инфекции гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, парвовирус В19), грибковые (кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз) и паразитарные инфекции (малярию, лейшманиоз, токсоплазмоз и шистосомоз).

### Патогенез

ПСГН представляет собой реакцию гиперчувствительности III типа. При ПСГН она возникает через 1–3 недели после завершения стрептококковой инфекции (постинфекционный вариант ОПГН), что объясняется выработкой антител к антигенам стрептококка типа IgG, образующих патологические иммунные комплексы, и развитием предрасположенности клубочков к образованию иммунных комплексов in situ из-за активации плазмина и локальных металлопротеиназ микробными энзимами с нарушением гликокаликса эндотелия. В результате антигены и антитела к ним (IgG) проникают в субподоцитарное пространство, формируя типичные «горбы» (см. пункт «Морфология»).

При других вариантах ОПГН иммунные комплексы появляются в ходе активной фазы инфекции и образуют депозиты в клубочках. Инфильтрация капилляров лейкоцитами и пролиферация мезангиальных клеток в клубочках с уменьшением просвета капилляров приводит к снижению СКФ, развитию отёков, артериальной гипертензии и дисфункции органа (ОПП/ОБП).

### Морфология

Светооптически в клубочках обнаруживают эндотелиальную и мезангиальную гиперклеточность и инфильтрацию иммуноцитами (полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов), а иммуноморфологически — субэпителиальные депозиты IgG и уровня комплемета в сыворотке (C3). При электронной микроскопии выявляют электронно-плотные отложения в субэпителиальном пространстве вблизи базальной мембраны клубочков в виде «горбов» и в мезангии.

### Клиническая картина

Как правило, у пациентов с ПСГН можно выявить признаки недавней (1–3 недели) стрептококковой инфекции (фарингит, тонзиллит, импетиго и пр.), которая также может протекать субклинически. Классическая триада ОПГН в рамках ПСГН включает возникающие в течение 1–5 дней изменения мочи (протеинурию и гематурию), отёки и артериальную гипертензию (60–90%). Частым симптомом является макрогематурия (30–50% случаев). Отёчность век (периорбитальный отёк), наиболее заметная утром, типична для острого нефритического синдрома. Генерализованные отёки также являются распространённым признаком, отражающим задержку натрия и воды на фоне выраженной дисфункции почек, олигурии. Тяжёлые варианты ОПГН протекают с развитием ОПП и нарушением кислотно-основного состояния (КОС), электролитного баланса (особенно гиперкалиемии) с респираторным дистрессом в результате отёка лёгких, с потребностью в ЗПТ (см. раздел «ОПП», табл. 4.1.1–6, 4.1.1–9). Клинические проявления ОПГН обычно персистируют 1–3 недели и заканчиваются спонтанным выздоровлением в течение нескольких месяцев.

Симптомы интраинфекционных ОПГН в целом напоминают таковые при постстрептококковых поражениях клубочков. Отличия — в более постепенном и менее заметном их развитии на фоне текущего, зачастую — системного инфекционного процесса. Спонтанный регресс бывает реже, а вероятность развития необратимых изменений клубочков и хронификации процесса выше.

### Лабораторно-инструментальная диагностика. Дифференциальный диагноз

Анализы мочи неспецифичны для разных вариантов ОПГН: макроскопическая или микроскопическая гематурия, эритроцитарные цилиндры, умеренная протеинурия, лейкоцитарные, гиалиновые и клеточные цилиндры. Доказательства предшествующей стрептококковой инфекции носоглотки определяются путём исследования титра антистрептолизина (АСЛ) и анти-никотинамидадениндинуклеотидазы. Другие антитела, анти-ДНКаза B и антигиалуронидаза, повышаются также после кожных инфекций. Титр АСЛ является наиболее часто используемым тестом, но наиболее чувствительным является стрептозимный тест (включает измерение титров всех упомянутых антител). Титры АСЛ могут быть низкими у пациентов, получающих антибиотики от стрептококковых инфекций. При ПСГН уровень комплемента в сыворотке (C3) обычно низкий из-за его расхода в процессе воспаления клубочков. Снижение концентрации C3 опережает повышение АСЛ в крови.

При интраинфекционных вариантах ОПГН снижение комплемента может отсутствовать, как и антистрептококковые антитела. Их диагностика и лечение требуют идентификации конкретного инфекционного фактора стандартными микробиологическими методами.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Острый постстрептококковый гломерулонефрит, острый нефритический синдром, ОПП 1-й стадии.*
2. *Острый интраинфекционный (S. aureus) гломерулонефрит, острый нефритический синдром.*

### Течение

Возможны как спонтанное выздоровление (чаще при постстрептококковом ОПГН), так и прогрессия заболевания.

### Прогноз и исходы

Острый постстрептококковый гломерулонефрит, как правило, разрешается на симптоматической терапии в течение нескольких месяцев. Прогноз интраинфекционных ОПГН менее благоприятный, возможны случаи прогрессирования и развития терминальной почечной недостаточности.

### Лечение

ПСГН в большинстве случаев требует только симптоматическое лечение. Пациенты с признаками стрептококковой инфекции должны получать антибактериальную терапию полусинтерическими пенициллинами или макролидами. Также лечение должно быть направлено на контроль осложнений гипергидратации (гипертензия и отёки) в острой фазе заболевания применением петлевых диуретиков (фуросемид, торамемид, буметанид). Гипертензию в острой фазе болезни следует контролировать ограничением потребления соли и жидкости, назначением диуретиков и блокаторов кальциевых

каналов. Применение антагонистов РААС показано пациентам со стабильной СКФ и нормальным уровнем калия. Лечение случаев с развитием дисфункции почек описано в разделе ОПП (см. соотв. раздел). Основой лечения интраинфекционного ОПГН является эрадикация причинного инфекционного агента в сочетании с иммуномодулирующей терапией по индивидуальным показаниям.

### Профилактика

Своевременное лечение инфекций — этиологических факторов ОПГН.

## 4.2.6. Иммуноглобулин А — нефропатия

### Определение

> **Иммуноглобулин А — нефропатия (IgA-нефропатия) — хроническое воспалительное поражение почечных клубочков, связанное с депозицией иммунных комплексов, содержащих аберрантный секреторный иммуноглобулин А (IgA1), что приводит к развитию необратимых фибропластических изменений почки.**

### Эпидемиология

IgA-нефропатия является наиболее распространённой иммунной гломерулопатией в мире. В России её выявляют в 41,5% случаев среди первичных иммунных гломерулопатий с ожидаемой распространённостью 100–200 случаев на 100 тыс. и заболеваемостью 10–20 случаев на 1 млн. населения в год.

### Этиология

У большинства пациентов с IgA-нефропатией выявляют клинические признаки активации иммунитета слизистых — хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей, в том числе тонзиллит. Реже причиной являются инфекции нижних отделов мочевыделительной системы, генитального тракта. Также развитие IgA-нефропатии типично для системного васкулита мелких сосудов, опосредованного депозитами IgA1.

### Патогенез

Ключевым моментом в развитии болезни является молекулярная перестройка в шарнирном участке IgA1 (иммуноглобулина, экспортируемого на слизистые) в виде нарушения галактозилирования в структуре О-гликана. Гиперпродукция галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) и увеличение пула Gd-IgA1 в циркуляции отражает активацию иммунных реакций слизистых и нарушение процессов его секреции. Изменения конформации Gd-IgA1 и приобретение им свойств аутоантигена приводит к образованию анти-Gd-IgA1 аутоантител и иммунных комплексов (Gd-IgA1-анти-Gd-IgA1) в циркуляции. Депозиция Gd-IgA1-содержащих иммунных комплексов в мезангии вызывает пролиферацию мезангиоцитов и активацию системы комплемента, приводя к повреждению клубочков и формированию типичной морфологической картины болезни (рис. 4.2.6–1, см. QR-Code).

### Морфология

Для IgA-нефропатии типичны мезангиальные депозиты IgA и C3-комплемента, очаговая или диффузная пролиферация, мезангия и увеличение матрикса, эндокапиллярная гиперклеточность (нейтрофилы, макрофаги) в сочетании с разной выраженностью гломерулосклероза и тубулярной атрофии. Наличие полулуний указывает на очаговые некрозы стенки капилляров.

### Классификация

Классификация IgA-нефропатии основана на оценке выраженности гистологических изменений клубочков: мезангиальной пролиферациии (M0 — не более чем в 50% клубочков; M1–50% и более); эндокапиллярной пролиферации (E0 — отсутствует, E1 — есть); сегментарного склероза или адгезии петель капилляров к капсуле клубочка (S0 — нет, S1 — есть); тубулярной атрофии / интерстициального фиброза (T0 — менее чем 25% кортикальной зоны, T1–26–50% кортикальной зоны, T2 — более 50% кортикальной зоны); клеточных или фиброзно–клеточных полулуний (C0 — нет, C1 — < 25%, C2 — ≥ 25% клубочков).

Клиническая классификация включает определение ведущего гломерулярного синдрома болезни и оценку типа и выраженности дисфункции почек, ХБП или ОПП (см. разделы «ОПП» и «ХБП»).

### Клиническая картина

IgA-нефропатия преобладает у лиц молодого возраста обоих полов и характеризуется синдромами гломерулярного повреждения (см. раздел «Основные клинические проявления гломерулярных болезней») и прогрессирующей дисфункцией почек. В 50% случаев течение IgAN характеризуется эпизодами макрогематурии на фоне переносимых инфекций слизистых; у остальных — лабораторными изменениями мочи (протеинурией и микрогематурией), хроническим нефритическим синдромом.

### Лабораторно-инструментальная диагностика и дифференциальный диагноз

Типично сочетание умеренной протеинурии и гематурии. Протеинурия у 30% превышает 3,5 г/сутки, а в 10% случаев наблюдают развитие НС. В 5–10% случаев развиваются признаки быстропрогрессирующего гломерулонефрита, требующие ургентной диагностики и лечения.

Диагностика IgA-нефропатии должна включать три основных направления для выбора необходимого лечения:

1. выявление специфических иммунологических изменений и оценку их выраженности, что предполагает морфологическое исследование почек (при биопсии органа), без которого диагноз не может быть установлен;
2. выявление и оценку степени выраженности острой и (или) хронической дисфункции почек (см. разделы «ОПП» и «ХБП»);
3. определение локусов воспаления слизистых, которые могут быть причиной запуска механизмов развития IgA-нефропатии.

Единственным критерием диагноза IgA-нефропатии является обнаружение диффузных доминантных или ко-доминантных депозитов IgA в мезангии клубочков, что надёжно отличает её от других гломерулопатий.

*Пример формулировки диагноза*

*Иммуноглобулин А-нефропатия, хронический нефритический синдром, ХБП С3 А2.*

### Течение. Прогноз и исходы

В 40% случаев наблюдается прогрессирование дисфункции почек в течение 10 лет от начала заболевания, включая необходимость начала диализа (25%). Высокие риски прогрессирования отмечены при протеинурии > 1 г в сутки, повышении АД, низкой СКФ, M1, E1, S1, C1–2 (см. раздел «Морфология»).

### Лечение

Лечение пациентов с IgAN включает:

1. ***проведение неспецифической ренопротективной терапии*** (см. раздел «ХБП») для снижения протеинурии и темпов прогрессирования болезни, предупреждения и лечения осложнений дисфункции почек;
2. ***лечение клинически значимого инфекционного и (или) аутоиммунного воспаления слизистых*** любой локализации для снижения активности патологического процесса в клубочках и индукции ремиссии болезни;
3. ***иммуносупрессивную терапию*** для подавления воспаления клубочков, которая должна сочетаться с лечением инфекций слизистых.

### Профилактика

Своевременное лечение воспалительных заболеваний слизистых оболочек.

## 4.2.7. Мембранопролиферативный гломерулонефрит

### Определение

**Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) — термин, объединяющий группу различающихся по этиологии гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину в виде гиперклеточности, эндокапиллярной пролиферации и утолщения/удвоения контура гломерулярной базальной мембраны, обусловленных чрезмерной активацией комплемента.**

### Распространённость

Доля МПГН среди первичных и вторичных гломерулонефритов в развитых странах составляет 1–11%. В странах с более низкими доходами распространённость МПГН, по некоторым данным, достигает 30%, что связывают с большей распространённостью инфекций, прежде всего, вирусных гепатитов В и С. В России распространённость МПГН составила 8,6% среди всех первичных и вторичных гломерулопатий. Заболеваемость МПГН соответствует критериям орфанной болезни (2–5 случаев на 1 млн. населения в год). Вторичные формы МПГН выявляют в 3–4 раза чаще первичных.

### Этиология

МПГН необходимо подразделять на первичный и вторичный. Последний вариант является преобладающим. Под первичным вариантом понимают те случаи МПГН, когда не удаётся выявить конкретные экстраренальные этиологические факторы болезни, а патологический процесс затрагивает исключительно почки. Патологические состояния, которые могут сопровождаться развитием вторичного МПГН, представлены в табл. 4.2.7–1.

## Патогенез

Основным механизмом развития и прогрессирования МПГН является повреждение клубочка из-за локальной активации комплемента. При ***первичном МПГН*** неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента в пределах почечных клубочков возникает в результате мутаций генов белков системы комплемента — регуляторных белков комплемента (FH, FI, FB, CD46, CFHR5, тромбомодулина), факторов комплемента (C3), или образования антител («нефритических факторов») к регуляторным факторам или конвертазам системы комплемента. Нефритические факторы представляют собой аутоантитела (иммуноглобулины класса G) к C3- и C5-конвертазам альтернативного пути активации комплемента. Взаимодействие нефритических факторов с C3- и C5-конвертазами делает их более устойчивыми к действию регуляторных (тормозящих) протеинов. Результатом является устойчивая активация комплемента с гиперпродукцией C3a и C5a, мембраноатакующего комплекса, депозицией в клубочках и их повреждением. Патогенез ***вторичного (иммунокомплексного) МПГН*** связан с иммунными комплексами, циркулирующими в крови или in situ под воздействием антигенов (при системных инфекциях, аутоиммунных болезнях и моноклональных гаммапатиях), которые вызывают воспаление и повреждение клеток клубочка. Субфракции комплемента C3a и C5a индуцируют миграцию макрофагов и нейтрофилов, которые за счёт провоспалительных цитокинов и протеиназ формируют экссудативно-воспалительные реакции в клубочках. В ответ на воспалительное повреждение резидентные клетки клубочка (эндотелиоциты, мезангиоциты) отвечают пролиферацией, синтезом основного вещества и экспрессией факторов роста с формированием типичной морфологии.

## Морфология

При световой микроскопии морфология представлена диффузной или очаговой пролиферацией мезангиоцитов и эндотелия, изменением базальной мембраны. Типична эндокапиллярная инфильтрация клубочков нейтрофилами и макрофагами, с очаговыми некрозами стенок капилляров и образованием полулуний в сочетании с фиброзом разной степени выраженности. ***Иммуноморфологически*** в клубочках выявляют наличие депозитов иммуноглобулинов + фракций комплемента или только фракций комплемента. Характер депозитов при ***электронной микроскопии***: субэндотелиальные и мезангиальные депозиты (I тип МПГН); интрамембранозные и мезангиальные депозиты высокой плотности (II тип МПГН); сочетание субэндотелиальных и субэпителиальных (субподоцитарных) депозитов (III тип МПГН).

## Классификация *(рис. 4.2.7–2)*

Первичные варианты болезни представлен 2 субтипами — первичный МПГН с депозитами иммуноглобулинов и комплемента и C3-гломерулопатия с депозитами только комплемента. C3-гломерулопатию подразделяют на C3-гломерулонефрит и болезнь плотных депозитов.

**Таблица 4.2.7-1**

**Наиболее частые причины вторичного МПГН**

| Этиологический фактор |
|---|
| **Депозиция ИК (антиген-антитело), образовавшихся в результате персистирования инфекции**<br>• Вирусные инфекции: гепатит B, гепатит C, ВИЧ<br>• Бактериальные инфекции: инфекционный эндокардит, инфицированный вентрикулоатриальный и вентрикулоперитонеальный шунты, висцеральный абсцесс, лепра, менингококковый менингит, септицемия<br>• Инфекции, вызванные простейшими или другими возбудителями: малярия, шистосомоз, микоплазма, лейшманиоз, филяриаз, гистоплазмоз и др. |
| **Депозиция ИК в результате аутоиммунных заболеваний**<br>• Системная красная волчанка<br>• Синдром Шёгрена<br>• Ревматоидный артрит<br>• Сочетанные заболевания соединительной ткани<br>• Смешанная криоглобулинемия |
| **Депозиция моноклональных иммуноглобулинов при моноклональных гаммапатиях**<br>• B-клеточная лимфома / лимфолейкоз<br>• Моноклональные гаммапатии<br>• Макроглобулинемия Вальденстрема |

*ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИГ – иммуноглобулины; ИК – иммунные комплексы; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит*

## Клиническая картина

Несмотря на этиопатогенетические и морфологические различия МПГН, клинические проявления со стороны почек идентичны и могут быть представлены любым из гломерулярных нефритических синдромов, в сочетании с нефротическим синдромом или без него. На момент верификации диагноза большинство пациентов имеют признаки нефротического синдрома, а также гематурию и дисфункцию почек, а каждый пятый пациент — ХБП 4–5 стадий. Артериальную гипертензию выявляют в 50–70% случаев. В 20–30% случаев ведущий клинический синдром представлен острым нефритическим синдромом или быстропрогрессирующим нефритическим синдромом. Последующее течение МПГН характеризуется отчётливым нарастанием протеинурии и выраженности НС с быстрым присоединением симптомов дисфункции почек в рамках ХБП. Только у небольшой части пациентов МПГН протекает в рамках хронического нефритического синдрома, в основе которого лежит вялотекущее воспалительное поражение клубочков, или изолированная протеинурия и гематурия.

## Дифференциальный диагноз. Лабораторно-инструментальная диагностика

***Клиническая диагностика*** должна включать:

1. определение ведущего синдрома поражения клубочков и оценку варианта и степени выраженности дисфункции почек;
2. идентификацию вторичных причин болезни.

На их исключении основан диагноз первичного МПГН (табл. 4.2.7–1). При всех вариантах МПГН часто выявляют снижение С3 комплемента в крови. ***Морфологическую диагностику*** (светооптическую, иммуноморфологическую и ультраструктурную) биопсийного материала почки проводят параллельно с этапом клинической дифференциальной диагностики первичного и вторичного МПГН. Наличие иммуноглобулинов и С3-фракции комплемента указывает на иммунокомплексный вариант МПГН. Выявление С3-фракции комплемента при отсутствии иммуноглобулинов характерно для С3-гломерулопатии, которая с помощью электронной микроскопии может быть уточнена как С3-гломерулонефрит (I или III типа) или болезнь плотных депозитов (рис. 4.2.7–2). ***Молекулярная диагностика*** позволяет выявить генные мутации при первичном МПГН, отсутствие же мутаций позволяет предполагать аутоиммунную природу его природу заболевания.

## Диагноз

*Пример формулировки диагноза*

*Первичный иммунокомплексный МПГН, хронический нефритический синдром, нефротический синдром, ХБП С3 А3; С3 гломерулопатия: болезнь плотных депозитов, нефротический синдром, ХБП С2 А3.*

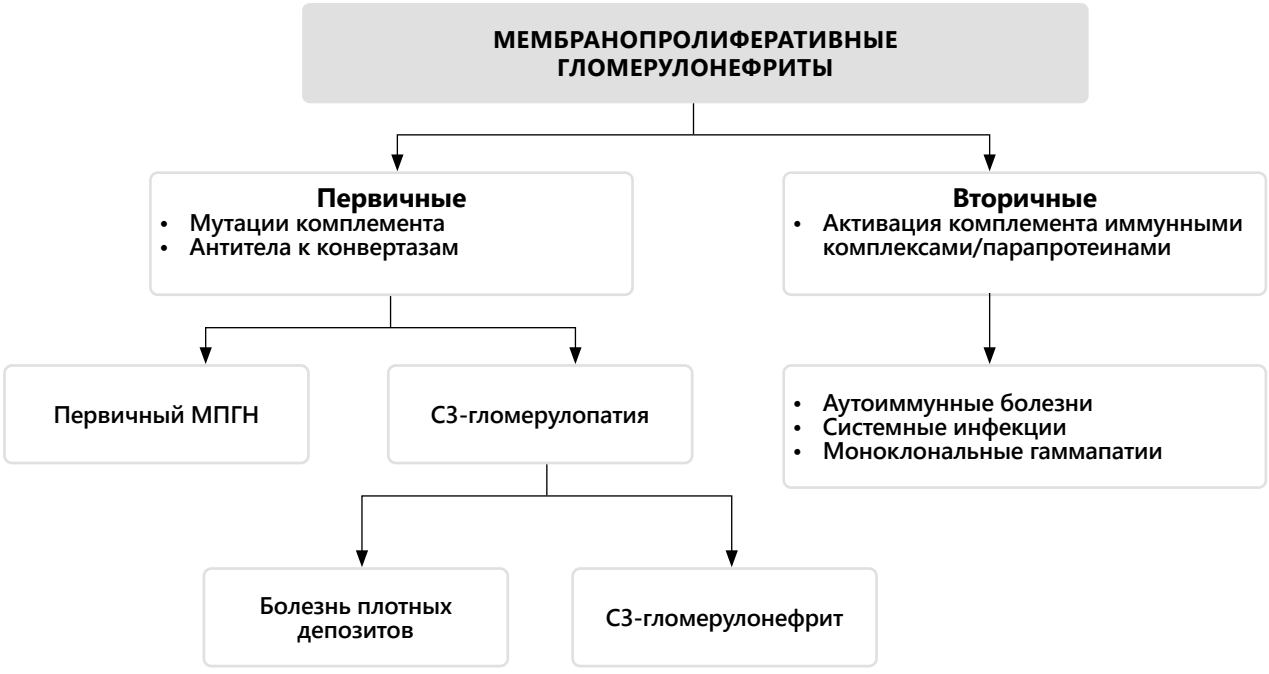



*Рисунок 4.2.7-2. Классификация мембранопролиферативного гломерулонефрита*

### Течение. Прогноз. Исходы

В течение 10 лет после установления диагноза у 40–50% пациентов выявляется прогрессирование заболевания в виде 50% снижения СКФ или развития терминальной почечной недостаточности, требующей начала диализа.

### Лечение

Выбор тактики лечения должен учитывать особенности клинической манифестации (выраженность дисфункции почек, степень протеинурии, наличие гломерулярной гематурии) и этиологию МПГН. При предполагаемом/известном аутоиммунном механизме болезни направления терапии включают этиотропное (контроль аутореактивных В-клеток) и патогенетическое (торможение комплемент-опосредованного воспаления); при генетической природе МПГН — только последнее. При первичном МПГН с ИМС проведение иммуномодулирующей терапии не показано, достаточно неспецифической ренопротективной терапии (см. раздел ХБП). При НС или прогрессирующим воспалении клубочков или их сочетании применяют глюкокортикоиды в сочетании с микофенолатами и/или ингибиторами кальцинейрина. БПНС требует индукции высокими дозами стероидов (пульс-терапия) метилпреднизолоном (250–1000 мг, в/в) с последующим внутривенным или пероральным применением циклофосфамида и глюкокортикоидов внутрь. Аутоиммунные варианты оправдывают деплецию В-лимфоцитов моноклональными антителами к CD20 (ритуксимаб). Перспективы патогенетической терапии МПГН связаны с разработкой препаратов, блокирующих отдельные компоненты системы комплемента и тормозящих ее гиперактивацию.

Лечение вторичного МПГН основано на этиотропном лечении основного процесса в сочетании с описанными выше подходами

**Профилактика** вторичного МПГН включает в себя адекватную терапию основного заболевания (см. раздел «Этиология»).

## 4.2.8. Гломерулонефрит с аутоантителами к гломерулярной базальной мембране

### Определение

> **Гломерулонефрит с аутоантителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ ГН) — некротизирующее поражение капилляров клубочка, которое обычно проявляется образованием «полулуний». Термин «анти-ГБМ болезнь» (или болезнь Гудпасчера) часто используется для обозначения пациентов с сочетанным поражением почек и лёгких, ассоциированных с аутоантителами к базальной мембране капилляров этих органов.**

### Распространённость

Этот гломерулонефрит является одной из наиболее редких форм поражения почек, заболеваемость которой составляет 1–2 случая на 1 млн. населения в год. Однако он занимает значимое место в структуре причин БПГН — от 6,6 до 15% всех случаев.

### Этиология

Этиология анти-ГБМ ГН неизвестна. 80% пациентов являются носителями гаплотипа HLA-DR2 главного комплекса гистосовместимости, а с повышенным риском развития болезни ассоциирована аллель HLA-DRB1*1501 и курение. Триггерами могут быть внешние факторы, в частности: инфекция, вызванная вирусом гриппа А; ингаляция органических растворителей, бензина; ударно-волновая литотрипсия; а также другие формы иммунных гломерулопатий (АНЦА-ассоциированных, IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии), ассоциация которых с развитием анти-ГБМ болезни описана в литературе.

### Патогенез

Связан с образованием циркулирующих аутоантител (которые обычно представляют собой IgG, но иногда IgA или IgM) в ответ на неизвестный провоцирующий стимул, которые направлены против антигена ГБМ — эпитопов глобулярного NC1 домена альфа-3-цепи коллагена типа IV (альфа-3(IV)-цепь). Связывание антител с антигеном индуцирует развитие локальной воспалительной реакции, активацию Fc-рецепторов и системы комплемента, что приводит к формированию массивной клеточной пролиферации и повреждению стенки капилляров клубочка с очагами некроза. Однако у части пациентов появление анти-ГБМ антител может на несколько месяцев опережать дебют заболевания, что свидетельствует о вкладе в патогенез заболевания механизмов активации Т-клеточного иммунитета. Число аутореактивных Т-лимфоцитов в циркуляции коррелирует с активностью болезни, а опосредованное Т-лимфоцитами повреждение структур клубочка может способствовать иммунизации против антигенов ГБМ. Таким образом, патогенез анти-ГБМ гломерулонефрита обусловлен дисфункцией механизмов врождённого и адаптивного иммунитета, развивающейся в ответ на пусковые факторы у пациентов с генетической предрасположенностью.

### Морфология

Поражение почек при анти-ГБМ ГН морфологически представлено картиной фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита. В клубочках на ранней стадии болезни выявляют сегментарный некроз сосудистых петель, массивную инфильтрацию лейкоцитами, разрывы ГБМ. Вслед за этим происходит интенсивное образование «полулуний»,

состоящих из эпителиальных клеток капсулы и макрофагов. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляют линейные (вдоль капиллярных петель) депозиты поликлонального IgG (в редких случаях IgA или IgM) и C3 компонента комплемента.

### Клиническая картина

Характерными клиническими проявлениями анти-ГБМ гломерулонефрита являются острый нефритический синдром или быстропрогрессирующий нефритический синдром, которые являются фенотипами гломерулярного ОПП. Отличительной чертой анти-ГБМ болезни является крайне агрессивное течение со стремительной утратой функции почек за дни и недели, поэтому к моменту установления диагноза 50% пациентов нуждаются в проведении диализа. Изменения мочи представлены микрогематурией или макрогематурией, эритроцитарными цилиндрами, умеренной протеинурией, редко достигающей нефротического уровня ввиду выраженного снижения СКФ.

У 40–60% пациентов поражение почек сочетается с вовлечением в патологический процесс лёгких, которое проявляется диффузным альвеолярным кровотечением с быстрым присоединением дыхательной недостаточности в виде одышки, кашля, кровохарканья и анемии. Выраженность кровохарканья при анти-ГБМ болезни не коррелирует с интенсивностью последующего кровотечения, которое может развиться внезапно и привести к смерти больного в течение нескольких часов. У части пациентов клинические проявления альвеолярных кровотечений могут быть стёртыми, а о их развитии свидетельствуют анемия и результаты обследования лёгких. В отличие от других системных васкулитов с поражением мелких сосудов при анти-ГБМ болезни отсутствуют внепочечные и внелёгочные клинические проявления.

### Лабораторно-инструментальная диагностика. Дифференциальный диагноз

Определение антител к гломерулярной базальной мембране в крови является одним из ключевых моментов диагностики заболевания. У пациентов с развёрнутой клинической картиной (БПНС и (или) альвеолярное кровотечение) это исследование должно быть проведено как можно раньше, поскольку его положительный результат является основанием для экстренного начала иммуносупрессивной терапии. Вместе с тем, отрицательный результат определения анти-ГБМ антител не является достаточным основанием для исключения диагноза анти-ГБМ ГН до получения результатов морфологического исследования почки. Биопсию почки пациентам с подозрением на анти-ГБМ ГН надо выполнять безотлагательно.

Пациентам с анти-ГБМ ГН выполнение КТ органов грудной полости показано для исключения поражения лёгких, так как оно является наиболее неблагоприятным проявлением заболевания и развивается в среднем у 40–60% пациентов с анти-ГБМ ГН.

Сходное с анти-ГБМ ГН течение почечного процесса можно наблюдать при других поражениях почек, в том числе в сочетании с поражением лёгких — в первую очередь, при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Кроме них, в план дифференциально-диагностического поиска следует включить: криоглобулинемический васкулит, люпус-нефрит, первичные и вторичные формы тромботической микроангиопатии, иммунокомплексные поражения почек (МПГН, IgA-нефропатию).

### Течение. Прогноз. Исходы

Прогноз определяется тяжестью заболевания на момент установки диагноза. В отсутствие лечения анти-ГБМ болезнь характеризуется крайне агрессивным течением и низкими показателями выживаемости.

### Лечение

Этиотропная терапия анти-ГБМ болезни не разработана. В основе ***патогенетической терапии*** лежит использование различных методов медикаментозной и немедикаментозной иммуносупрессии для подавления воспалительной активности, выработки анти-ГБМ антител и удаления их из циркуляции. Темп прогрессирования анти-ГБМ ГН может быть очень быстрым, что требует немедленного начала терапии. Интенсивная иммуносупрессивная терапия в сочетании с плазмообменом улучшают выживаемость пациентов.

Лечение для достижения ремиссии требует:

1. проведения плазмообмена с ежедневными эксфузиями в объёме 40–60 мл/кг (до 4 л/сут) и возмещением 5% раствором альбумина, а у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением или в течение 3 дней после инвазивной процедуры (например, биопсии почки) — с дополнительным введением свежезамороженной плазмы в объёме 300–600 мл для удаления анти-ГБМ АТ из циркуляции;
2. комбинации ГКС в дозе 1 мг/кг/сут преднизолона перорально (но не более 80 мг/сут, до 6 месяцев) в сочетании с циклофосфамидом в дозе 2 мг/кг/сут перорально (с коррекцией по возрасту и СКФ, до 3 месяцев) для достижения ремиссии заболевания;
3. применения ритуксимаба у пациентов с абсолютными противопоказаниями к применению циклофосфамида или рефрактерном течении заболевания несмотря на стандартное лечение.

Проведение иммуносупрессивной терапии не оправдано в случаях с анти-ГБМ ГН, нуждающимся в заместительной почечной терапии на момент обследования и «полулуниями» в 100% клубочков в отсутствие поражения лёгких. В отличие от других системных заболеваний соединительной ткани анти-ГБМ гломерулонефрит характеризуется низкой частотой рецидивов заболевания, в связи с чем проведение длительной поддерживающей терапии представляется малооправданным. При развитии обострения заболевания вновь проводят курс индукционной терапии.

**Профилактика** не разработана.

## 4.2.9. Гломерулонефрит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА)

### Определение

**АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) — олигоиммунное фокальное и сегментарное некротизирующее поражение капилляров клубочков, возникающее на фоне васкулита с циркулирующими антинейтрофильными антителами (к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) или протеиназе-3 (Пр3-АНЦА)), к которым относят микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.**

### Распространённость

Заболеваемость АНЦА-ассоциированными васкулитами в мире составляет 1,2–3,3, а распространённость — 4,6–42,1 случаев на 100 тыс. населения. АНЦА-ГН выявляется в 20–40% при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом, в 60–80% при гранулематозе с полиангиитом и в 95–100% при микроскопическом полиангиите. На долю АНЦА-ГН приходится более половины всех случаев БПНС у взрослых.

**Этиология** не известна.

### Патогенез

Повреждения капилляров клубочка и других микрососудов возникают на фоне АНЦА-ассоциированного васкулита под воздействием провоспалительных цитокинов, хемокинов, митохондриального содержимого, бактериальных и вирусных продуктов. Возникает прайминг нейтрофилов (состояние готовности повышенного ответа на активирующие стимулы). При этом изменённые нейтрофилы демонстрируют повышенные реакции экзоцитоза, образования внеклеточных ловушек, хемотаксис и адгезию к эндотелию. В ходе прайминга цитоплазматические энзимы нейтрофилов, МПО и Пр-3, экспрессируются на поверхности клеток, становясь аутоантигенами для образования аутоантител. АНЦА связываются с нейтрофилами и активируют их. Взаимодействие гиперактивных нейтрофилов с эндотелием микрососудов приводит к окислительному взрыву и высвобождению протеолитических ферментов. В результате происходит повреждение эндотелия клубочка и ГБМ с образованием фокальных некрозов стенки и тромбоза капилляров. Выход фибриногена в полость капсулы Боумена активирует пролиферацию её эпителия и формирование клеточных «полулуний», состоящих из париетального эпителия и моноцитов. Существенную роль в патогенезе АНЦА-ГН играет формирование нейтрофилами внеклеточных ловушек, активация комплемента по альтернативному пути с повреждением эндотелия и ГБМ, а также стимуляция процессов хемотаксиса нейтрофилов. Быстрое развитие дисфункции почек и фиброза клубочков при АНЦА-ГН обусловлено их некротизирующим поражением капилляров и их сдавлением формирующимися пролифератами капсулы, «полулуниями» (рис. 4.2.9–1).

### Морфология

Основными гистологическими признаками АНЦА-ГН являются: фокально-сегментарный фибриноидный некроз капилляров клубочка и артериол; экстракапиллярная пролиферация с клеточными и (или) фиброзно-клеточными «полулуниями» в активной фазе болезни при отсутствии или незначительном отложении иммуноглобулинов и комплемента в ткани почки (олигоиммунный гломерулонефрит). Наряду с гломерулярными изменениями, при АНЦА-ГН выражены интерстициальные и сосудистые изменения (воспаление и фиброз).

### Классификация

Общепринятых подходов нет. Для характеристики паттерна гистологических изменений используют классы: фокальный (≥ 50% нормальных клубочков), с «полулуниями» (≥ 50% клубочков с клеточными «полулуниями»), смешанный (< 50% нормальных клубочков, < 50% с «полулуниями», < 50% с глобальным склерозом), склеротический (≥ 50% глобально склерозированных клубочков). Для оценки степени тяжести дисфункции почек следует применять классификации ОПП и (или) ХБП (см. соотв. разделы).

### Клиническая картина

Гломерулонефрит, в том числе быстропрогрессирующий, может развиваться при всех нозологических формах АНЦА — ассоциированных васкулитов и, как правило, отражает неблагоприятный вариант их течения, определяя прогноз. Спектр возможных клинических проявлений поражения почек включает: БПНС (наиболее типичный вариант течения), острый нефритический синдром, бессимптомную протеинурию и микрогематурию. Макрогематурия и нефротический синдром развиваются редко. При сборе анамнеза и осмотре пациентов следует обратить внимание на периферические отёки, уменьшение объёма отделяемой мочи и изменение цвета мочи. Поражение почек при АНЦА-ГН в дебюте заболевания может протекать бессимптомно, поэтому существенное значение в первичной диагностике имеет выявление внепочечных симптомов васкулита и определение АНЦА в крови.

## Лабораторно-инструментальная и дифференциальная диагностика

Базируется на выявлении клинических признаков поражения клубочков в сочетании с морфологической картиной и выявлении АНЦА в сыворотке крови. ***Морфологическое исследование (биопсия)*** — обязательный инструмент диагностики АНЦА-ГН, который часто сочетается с разнообразными экстраренальными поражениями.

БПНС можно наблюдать при других системных аутоиммунных болезнях, что требует проведения дифференциальной диагностики со следующими основными нозологиями: болезнь, обусловленная антителами к ГБМ; криоглобулинемический васкулит; иммуноглобулин А — нефропатия; васкулит Шёнлейна — Геноха; волчаночный нефрит; первичные и вторичные формы тромботической микроангиопатии — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; атипичный гемолитико-уремический синдром; типичный гемолитико-уремический синдром; нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом; поражение почек, ассоциированное с гемобластозами; паранеопластическим синдромом и системными инфекциями.

**Течение** АНЦА-ГН, как правило, прогрессирующее.

## Прогноз. Исход

В отсутствие лечения болезнь связана с высокими рисками фатальных исходов и гибели почек. Своевременное лечение существенно улучшает прогноз, который зависит от степени фиброза почек при выявлении болезни.

## Лечение

Выделяют две фазы лечения АНЦА-ГН: индукцию ремиссии и её поддержание. Целью индукционной терапии является быстрое подавление активности иммунного воспаления, клинических проявлений заболевания и достижение ремиссии. Поддерживающее лечение направлено на предотвращение обострений у пациентов, достигших ремиссии. Для индукции ремиссии АНЦА-ГН применяют ГКС в комбинации с циклофосфамидом или ритуксимабом: циклофосфамид в виде внутривенных инфузий в дозе 15 мг/кг внутривенно с интервалом 2 недели между первыми тремя инфузиями, затем — с интервалом 3 недели в течение 3–6 месяцев; ритуксимаб в дозе 375 мг/м² 4 раза с интервалом 7 дней. ГКС следует назначать в начальной дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут или 75 мг/сут для пациентов с массой тела более 75 кг) на протяжении не более чем 28 дней с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5–10 мг/сут) к концу 3–4 месяца лечения. Пациентам с тяжёлым АНЦА-ГН или в сочетании с поражением лёгких возможно применение пульс-терапии ГКС (метилпреднизолон 0,25–1,0 г в/в капельно, 1–3 инфузии). При непереносимости

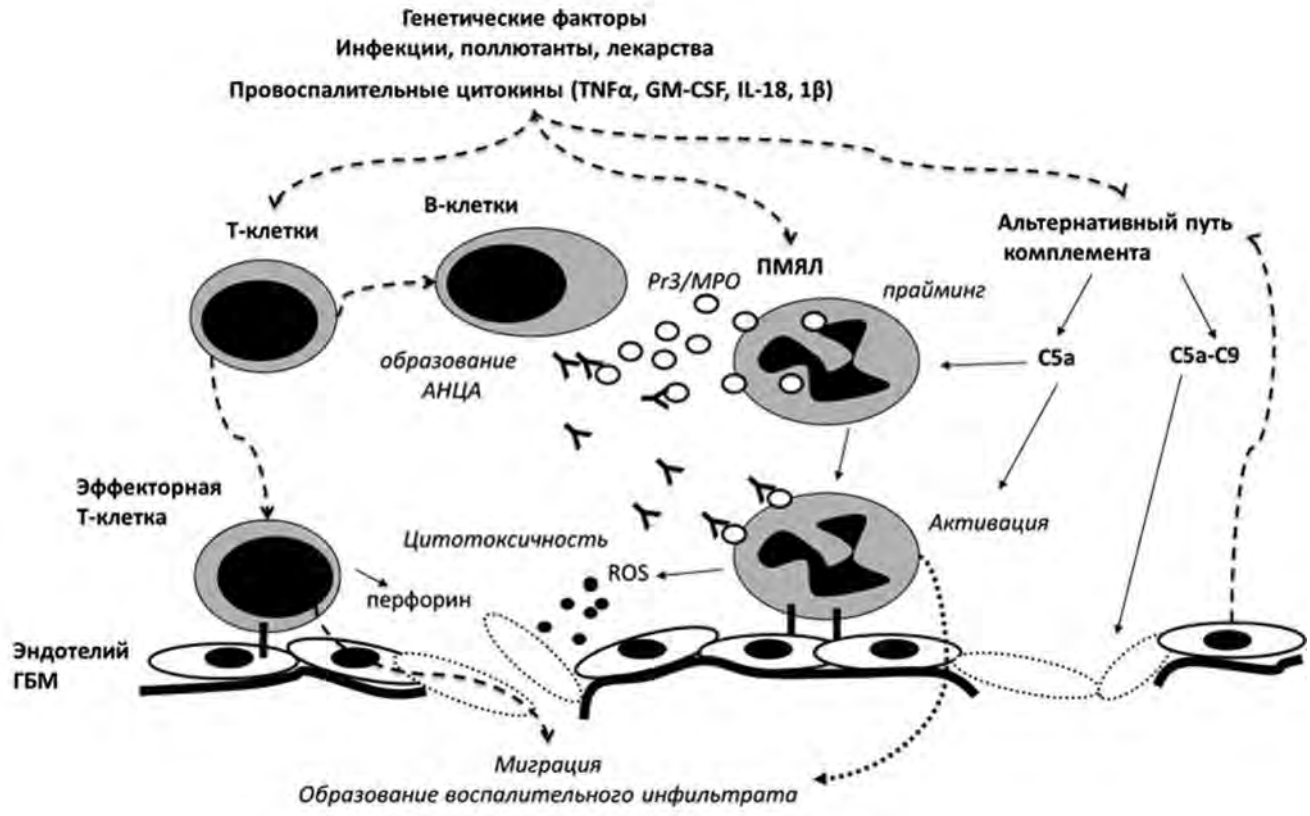



*Рисунок 4.2.9-1. Ключевые моменты патогенеза АНЦА-васкулита (описание в тексте)*
*ПМЯЛ – полиморфноядерные нейтрофилы; MPO – миелопероксидаза; Pr3 – протеиназа-3; ROS – свободные радикалы кислорода*

или противопоказаниях к назначению циклофосфамида у пациентов с АНЦА-ГН средней степени тяжести назначают микофенолат в дозе 2–3 г/сут в течение 6 месяцев. Пациентам, достигшим ремиссии в результате любой индукционной терапии, следует проводить поддерживающую терапию ритуксимабом с целью профилактики обострений, а при его непереносимости или противопоказаниях использовать азатиоприн (2 мг/кг/сут) в сочетании с низкими дозами ГКС.

**Профилактика** не разработана.

## 4.3. Тубулоинтерстициальные болезни почек

Тубулоинтерстициальные болезни почек — многочисленная группа врождённых или приобретённых болезней почек, проявляющихся поражением тубулоинтерстиция и характеризующихся острым или хроническим течением. Первичные тубулоинтерстициальные заболевания составляют 10–15% всех заболеваний почек. Они могут иметь воспалительную и невоспалительную этиологию. Отдельные клинические варианты рассмотрены в этом разделе.

### 4.3.1. Тубулоинтерстициальные нефриты

#### 4.3.1.1. Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН)

**Определение**

**Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) — поражение почек, развивающееся в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани почек с частым развитием острого повреждения почек и острой болезни почек.**

**Распространённость**

19% всех случаев ОПП обусловлено острым тубулоинтерстициальным нефритом. Лекарственная этиология болезни встречается в 70–75% случаев, аутоиммунные причины составляют около 5–10%; 70% случаев лекарственного ОТИН связаны с приёмом блокаторов протонной помпы и антибиотиков, 20% — с приёмом НПВП, 10% — с другими. Инфекции, как причину ОТИН, выявляют в 10–16% случаев. Острый пиелонефрит чаще встречается у женщин из-за специфики анатомии наружных мочеполовых путей и большей вероятностью попадания бактерий в мочу. Сексуально активные и беременные женщины чаще других страдают острым пиелонефритом. Пожилые люди также подвержены риску из-за нарушений уродинамики и гормональных изменений. Заболеваемость: 10–20 случаев на 10 тыс. женщин ежегодно и 3–4 случая на 10 тыс. мужчин.

**Таблица 4.3.1.1-1**

**Основные причины развития острого тубулоинтерстициального нефрита и их распространённость**

| Группы факторов: отдельные причины | Частота |
|---|---|
| *Лекарства:* ампициллин, цефалоспорины, ципрофлоксацин, клоксациллин, метилциллин, пенициллин, рифампицин, сульфаниламиды, ванкомицин, НПВП | 75 % |
| *Инфекции:* • бактерии – Brucella, Campylobacter, Escherichia coli, Legionella, Salmonella, Yersenia, Mycobacteria tuberculosis и др.; • вирусы – цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Бара, хантавирус и др. | 10–16 % |
| *Аутоиммунные болезни:* саркоидоз, синдром Шёгрена, IgG4-ассоциированные болезни, системная красная волчанка | 5–10 % |
| *Идиопатический:* аутоантитела к антигенам тубулярной базальной мембраны, синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита | 2 % |

### Этиология

Основными причинами развития ОТИН являются инфекции, аллергические реакции на лекарства и почечные проявления локальных или системных аутоиммунных процессов (табл. 4.3.1.1–1).

Инфекционные и неинфекционные варианты ОТИН имеют существенные различия в патогенезе, клинике и подходах к лечению, и далее рассмотрены отдельно.

## 4.3.1.1.1. Неинфекционный острый тубулоинтерстициальный нефрит

### Патогенез

***Неинфекционный ОТИН*** представляет собой иммунную реакцию гиперчувствительности на внешние или внутренние антигены, вовлекающую иммуноциты и эпителий канальцев. Основную роль в развитии ОТИН играют реакции Т-клеток и нейтрофилов (эозинофилов), обильно представленных в интерстициальных инфильтратах, иногда с формированием гранулём. Повреждение эпителия канальцев играет ключевую роль в патогенезе, поскольку он является и мишенью для воспалительных поражений, и активным участником воспаления за счёт экспрессии цитокинов, факторов роста, молекул адгезии, хемокинов, а также взаимодействия с Т-клетками и активации комплемента. Макрофаги, лимфоциты и активированные эпителиальные клетки, экспрессируя цитокины, вызывают пролиферацию фибробластов и увеличение образования внеклеточного матрикса, что является основой формирования поствоспалительного фиброза интерстиция и хронической дисфункции почек. В развитии фиброза играет роль переход эпителиальных клеток в миофибробласты с экспрессией коллагенов, фибронектина, ламинина.

Лекарства при развитии лекарственного ОТИН действуют как гаптены, которые связываются с цитоплазматическими или внеклеточными белками тубулярного эпителия или базальной мембраны, изменяя их и вызывая иммунный ответ. В некоторых случаях повышена продукция IgE, что свидетельствует о реакции гиперчувствительности 1-го типа; в других — латентный период между воздействием лекарственного средства и развитием сыпи, эозинофилии и наличием положительных кожных тестов на лекарственные препараты предполагает реакцию гиперчувствительности IV типа, опосредованную Т-клетками. Аутоиммунные ОТИН включают редкие первичные идиопатические поражения почек, вероятно, связанные с нарушением толерантности к эндогенным антигенам, компонентам тубулярной базальной мембраны, с образованием аутоантител. Также ОТИН может быть проявлением системных болезней (см. табл. 4.3.1.1–1).

### Морфология

Воздействие этиологических факторов приводит к диффузной или очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации, отёку канальцев и интерстиция, некрозу эпителия канальцев при нормальных клубочках. Инфильтрацию нейтрофилами наблюдают в случаях бактериальной этиологии ОТИН, эозинофилами — лекарственной. В некоторых случаях могут наблюдаться интерстициальные гранулёмы, при их обнаружении следует иметь в виду возможность саркоидоза, туберкулёза и некоторых других инфекций. В процессе развития ОТИН наблюдается нарастание морфологических изменений в виде тубулоинтерстициального фиброза, что может приводить к формированию хронического тубулоинтерстициального нефрита, особенно, при рецидивах ОТИН.

### Классификация

Два основных варианта неинфекционного ОТИН– это лекарственный (аллергический) и возникающий на фоне аутоиммунных заболеваний.

### Клиническая картина

Клиническая картина включает боли в пояснице разной степени интенсивности за счёт отёка почек, повышение температуры тела и признаки ОПП. Она характерна для любых вариантов неинфекционного ОТИН.

### Лабораторно-инструментальная диагностика. Дифференциальный диагноз

Типичные мочевые симптомы неинфекционного ОТИН — лейкоцитурия, небольшая (тубулярная) протеинурия, микрогематурия. Лейкоцитарные цилиндры в осадке мочи — специфичный признак ОТИН. Диагностика лекарствнного ОТИН основана на оценке временной зависимости между развитием ОТИН и приёмом лекарства. Типична эозинофилия, эозинофилурия и увеличение Ig E. Классическая триада (субфебрилитет, кожная сыпь и эозинофилия) присутствует в 10–20% случаев лекарственного ОТИН. При аутоиммунной этиологии почечные проявления сочетаются с экстраренальными симптомами основного процесса: саркоидоза, СКВ, синдрома Шёгрена, IgG4-ассоциированной болезни (IgG4-АБ). При подозрении на ОТИН в случаях ОПП все другие причины этого синдрома должны быть учтены при дифференциальной диагностике (см. раздел «ОПП»). Для окончательного диагноза часто необходима биопсия почки и гистологическое исследование.

*Пример формулировки диагноза*

*Острый тубулоинтерстициальный нефрит лекарственного генеза (метамизол натрия). ОПП 2-й стадии от 15.10.2022, олигурия.*

### Прогноз. Течение и исход

Зависит от своевременности диагностики и лечения. В случае своевременной диагностики риск развития фиброза и ХБП невелик, при поздней диагностике осложнения возникают в 40–50% случаев. Факторами, связанными с неполным восстановлением функции почек, являются: поздняя диагностика и отсутствие терапии, длительный период ОПП, приём НПВП и выраженный интерстициальный фиброз почки.

### Лечение

Симптоматическая терапия любого ОТИН включает мероприятия по коррекции осложнений дисфункции почек, включая терапию диализом (см. раздел «ОПП»). Этиотропная терапия зависит от причины болезни. Лечение ***лекарственного ОТИН*** заключается в своевременной отмене препарата и назначении глюкокортикостероидов до момента развития необратимого фиброза почечного интерстиция: метилпреднизолон (250 мг внутривенно, 1 раз в день, 3 дня подряд) с последующим приёмом преднизолона в дозе 0,5 мг/кг веса тела до получения эффекта с последующей медленной отменой в течение 3–6 месяцев. Эта терапия также является основой лечения аутоиммунных вариантов ОТИН, связанных с системными имуноопосредованными заболеваниями. В случаях, резистентных к ГКС, лечение дополняют циклофосфамидом, ингибиторами кальцинейрина, микофенолатами и ритуксимабом в зависимости от этиологии болезни.

## 4.3.1.1.2. Инфекционный острый тубулоинтерстициальный нефрит

### Патогенез

Патогенез инфекционного ОТИН при системных бактериальных и вирусных инфекциях и при восходящей инфекции мочевыводящих путей (МВП) имеет различия. В первом случае, циркулирующие экзоантигены, включая эндотоксины, могут откладываться в интерстиции (посаженный антиген), имитируя обычно присутствующий антиген в базальной мембране канальцев и вызывая иммунный ответ, направленный против этого антигена. Основные этапы патогенеза соответствуют таковым при неинфекционных ОТИН. Кроме того, повреждение почек при системных инфекциях может быть обусловлено прямым цитопатическим действием микроорганизма и (или) цитокин-опосредованным воспалением.

***Патогенез острого пиелонефрита*** (синоним — «острый бактериальный тубулоинтерстициальный нефрит») связан с контаминацией нижних мочевыводящих путей бактериями и восходящей инфекцией. Подавляющая доля случаев представлена ***E. coli*** (75%), благодаря её способности к внедрению в уротелий за счёт адгезивных молекул (Р-фимбрий), взаимодействующих с рецепторами на поверхности клеток. В канальцах Р-фимбрии E.coli взаимодействуют с рецепторами TLR4/CD14 эпителия, вызывая NF-kB-зависимую активацию сигналов воспаления (TNF-α, IL-8) и последующего заместительного фиброза (TGF-β). Другие бактерии, чаще других вызывающие острый пиелонефрит, включают ***Proteus, Klebsiella и Enterobacter.*** Предрасполагающими факторами восходящей инфекции являются нарушения уродинамики, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, конкременты и манипуляции на мочевыводящих путях.

### Морфология

Для острого пиелонефрита типичны скопления нейтрофилов в просвете канальцев, их очаговый некроз, отёк и инфильтрация интерстиция нейтрофилами, макрофагами и плазматическими клетками, нередко с признаками абсцедирования.

### Классификация

По этиологическому фактору:

1. возникающие в результате восходящей бактериальной инфекции мочевыводящих путей;
2. гематогенного распространения в почки при системных бактериальных и вирусных инфекциях.

### Клиническая картина

Для острого пиелонефрита характерна яркая симптоматика: одно- или двухсторонняя боль в пояснице (костовертебральный угол) разной степени интенсивности за счёт отёка почек, лихорадка, интоксикация и признаки острой дисфункции почек (см. раздел «ОПП»). Симптомы развиваются в течение нескольких часов, им часто предшествуют симптомы цистита (дизурия и гематурия, боли над лоном). Появление гектической лихорадки с усилением болей в пояснице, резкой болезненностью при надавливании в области костовертебрального угла указывает на развитие гнойных осложнений (абсцесса почки или паранефрита) и сепсиса.

### Лабораторно-инструментальная диагностика. Дифференциальный диагноз

Для острого пиелонефрита характерные изменения мочи — лейкоцитурия, небольшая (тубулярная) протеинурия (< 1 г/сутки), микрогематурия и лейкоцитарные цилиндры. В анализах крови нейтрофильный лейкоцитоз и признаки острого воспаления. Дифференциальная диагностика вариантов инфекционного ОТИН основана на выявлении этиологии поражения почек. Появление нитритов в моче характерно для инфекции ***E. coli***, решающее значение имеют бактериологические исследования мочи, сделанные до или вскоре после начала лечения. Для выявления гнойных осложнений острого пиелонефрита необходимо применять визуализацию почек (УЗИ, КТ, МРТ). Гематогенные варианты ОТИН требуют бактериологических и серологических тестов для выявления/подтверждения конкретной инфекции, а также молекулярно-

генетических исследований для диагностики системных вирусных инфекций. В отличие от острого пиелонефрита, течение вариантов ОТИН на фоне системных инфекций имеет стёртую симптоматику, маскированную системными проявлениями процесса и проявляющуюся типичными изменениями мочи и признаками ОПП.

*Пример формулировки диагноза*

*Острый инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит правой почки (острый пиелонефрит правой почки, вызванный E. coli).*

**Течение. Прогноз. Исход**

В большинстве случаев неосложнённого острого пиелонефрита прогноз благоприятный. Значительная смертность (7–20%) связана со случаями, осложнёнными гнойной инфекцией в виде паранефрита, абсцесса почки и сепсиса. Частые рецидивы болезни, возникающие у лиц с аномалиями развития мочевых путей, рефлюксами мочи и нарушениями ее оттока, приводят к нефросклерозу и гибели почки.

**Лечение**

Основу лечения острого пиелонефрита составляют антибиотики. Первоначальный выбор антибиотиков чаще эмпирический с последующей коррекцией по данным посева мочи. С учётом основной этиологии ***(E. coli***) для амбулаторного лечения неосложнённого ОП применяют пероральные цефалоспорины или триметоприм-сульфаметаксозол. Осложнённые случаи ОП требуют внутривенного лечения антибиотиками (например, пиперациллин-тазобактам, фторхинолоны, меропенем, цефепим). Лечение проводят до получения отрицательных результатов посева мочи и нормализации лейкоцитурии, несмотря на возможное клиническое улучшение.

**Профилактика**

Своевременная диагностика и лечение системных инфекций. Предупреждение микробной контаминации мочевыводящих путей.

### 4.3.1.2. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

**Определение**

**Термин «хронический тубулоинтерстициальный нефрит» (ХТИН) объединяет группу болезней почек разной этиологии, развивающихся в ответ на длительное воздействие экзо- и (или) эндогенных факторов и проявляющееся интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией с развитием ХБП на фоне персистирующего воспаления.**

**Распространённость** остается неизученной.

**Этиология**

Причины хронического и острого тубулоинтерстициальных нефритов аналогичны (см. табл. 4.3.1.1–1), поскольку хронический формируется в результате рецидивирования острого тубулоинтерстициального нефрита или перехода последнего в фазу хронического воспаления.

**Патогенез**

При ХТИН персистирование механизмов воспаления сопровождается формированием тубулоинтерстициального фиброза и обеднения капиллярной сети с вторичными ишемическими повреждениями. Вероятность прогрессии в ХТИН повышается при запоздалой диагностике или неэффективном лечении острого тубулоинтерстициального нефрита, а также при системных аутоиммунных заболеваниях. В последнем случае воспаление интерстиция часто имеет первично хроническое течение. Типичным вариантом ХТИН является хронический пиелонефрит, при котором фиброз почки является результатом некротизирующего повреждения канальцев в ходе рецидивов острого пиелонефрита или прогрессии некупированной восходящей инфекции МВП.

**Морфология**

Диффузная или очаговая инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, в сочетании с признаками интерстициального фиброза и тубулярной атрофии, а также гломерулосклероза, выраженность которых определяет степень ХБП.

**Клиническая картина. Лабораторно-инструментальная диагностика**

Клиническая картина определяется выраженностью воспаления и фиброза органа. На персистирующее воспаление указывают микрогематурия, лейкоцитурия при умеренной протеинурии. Симптомами фиброза являются: уменьшение размеров почек, неровность контуров, повышение плотности и сосудистого сопротивления при визуализации (УЗИ, допплерография, КТ, МРТ). Симметричный двусторонний ХТИН может быть вызван воздействием системных факторов

(лекарств и нарушений иммунитета). Одностороннее поражение чаще обусловлено инфекциями. При ХТИН аутоиммунной этиологии почечные проявления сочетаются с внепочечными симптомами основного процесса (саркоидоза, СКВ, синдрома Шёгрена, IgG4-ассоциированной болезни). Для IgG4-ассоциированной болезни типично повышение IgG4 в сыворотке и мультиорганные поражения, включая панкреатит, сиаладенит, дакриоаденит и ретроперитонеальный фиброз, в результате обильной интерстициальной инфильтрации IgG4-позитивными плазмоцитами. Чертами гранулематозного ХТИН при саркоидозе являются увеличение размеров почки в сочетании с характерным поражением лёгких.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика причин ХТИН основана на сборе анамнестических данных и анализе информации о действии вероятных этиологических факторов, например, лекарств или инфекций, о клинической картине перенесённых ОТИН (табл. 4.3.1.1–1). В отсутствие таких эпизодов диагностику следует направить на поиск аутоиммунных причин.

*Пример формулировки диагноза*

*Хронический лекарственный (на фоне НПВП) тубулоинтерстициальный нефрит. ХБП С3а А1.*

**Течение** зависит от этиологических факторов.

### Прогноз. Исход

Прогноз заболевания определяется выраженностью интерстициального фиброза. При его распространённости > 50% вероятность развития терминальной почечной недостаточности резко увеличивается.

### Лечение

Симптоматическая терапия любого ХТИН включает мероприятия по коррекции осложнений дисфункции почек, включая терапию диализом (см. раздел «ХБП»). При очевидных клинических или морфологических признаках активно текущего воспаления показана этиотропная терапия, которая зависит от причины болезни (см. раздел «ОТИН»).

### Профилактика

Своевременная диагностика и лечение системных и мочевых инфекций. Ограничение лекарственных факторов провоцирующих ХТИН, контроль системных аутоиммунных болезней.

## 4.4. Поликистозная болезнь почек

### Определение

**Поликистозная болезнь почек (ПБП) — генетически обусловленное образование и прогрессирование кист в почках, происходящих из эпителиоцитов канальцев и (или) собирательных трубочек. ПБП подразделяют на два варианта, по сути, являющихся разными заболеваниями — аутосомно-доминантный (АДПБП) и аутосомно-рецессивный (АРПБП). Последний ограничен педиатрическими случаями и далее не обсуждается.**

### Распространённость

АДПБП — одно из наиболее распространённых генетически детерминированных поражений почек в популяции, обнаруживаемое с частотой от 1:400 до 1:1000 новорождённых. Половое и расовое распределение равномерное. Больные поликистозной болезнью почек составляют 8–10% всех больных с термнальной почечной недостаточностью, получающих лечение диализом.

### Этиология

Этиология АДПБП обусловлена мутациями генов PKD1 (хромосома 16p13.3) и PKD2 (хромосома 4q21) (аббревиатура от Polycystic Kidney Disease). Эти гены кодируют белки, называемые полицистинами 1 и 2 (PC1 и PC2). Мутация PKD1 ответственна за 85–90% случаев АДПБП; мутацию PKD2 находят у 10–15% больных. Небольшая доля семей с АДПБП могут иметь другую, пока не определённую, генную мутацию.

### Патогенез

Белки, называемые полицистинами (PC1 и PC2), — это интегральные мембранные белки, играющие важную роль в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях. Полицистин PC1 регулирует адгезию и дифференцировку эпителиальных клеток канальцев, полицистин PC2 при наличии мутации вызывает секрецию жидкости в кистах. Формирование кист при ПБП связано с усиленной пролиферацией и апоптозом выстилающих полость кисты эпителиоцитов, потере их полярности, нарушениями связи с базальной мембраной и с трансформацией нормального реабсорбционного

фенотипа клеток в секреторный. При повышенной пролиферации эпителиоциты делятся в случайном направлении из-за потери контактов с базальной мембраной и потери соединительных межклеточных контактов при нормальных плотных контактах в апикальной части клеток, образуя кисту. Рост кист при АДПБП определяется темпами пролиферации эпителия и объёмом жидкости внутри кисты. Жидкость внутри кист происходит из гломерулярного ультрафильтрата на ранних этапах болезни, пока формирующаяся киста сообщается с канальцем. По мере роста кисты сепарируются, и их дальнейшее прогрессирование связано с увеличением трансэпителиальной секреции. При АДПБП кисты могут происходить из любого сегмента нефрона, их обнаруживают как в корковом, так и в мозговом веществе почек. Размеры и объём кист могут быть различны: от минимальных (< 1 см) до гигантских. Рост кист приводит к значительному увеличению объёма почек (многократному в развёрнутых стадиях болезни). Основными механизмами развития дисфункции органа и терминальной почечной недостаточности являются: увеличение кист с постепенным замещением функционирующей паренхимы органа, обструкция и компрессия канальцев и перитубулярных сосудов, инфицирование кист и воспаление интерстиции.

Кисты формируются только в небольшой доле нефронов (< 1%), несмотря на то, что все клетки зародышевой линии несут соответствующую мутацию. В качестве объяснения фокального образования кист при АДПБП предполагают появление вторичных соматических мутаций. Белки полицистины PC1 и PC2 широко распространены в разных тканях и клеточных популяциях, включая эпителиоциты, гладкие мышцы, кардиальные миоциты, поэтому при АДПБП возможно формирование кист и в других органах (печень, поджелудочная железа, яичник, селезёнка, эпифиз).

## Морфология

Выраженная реномегалия с многочисленными кортико-медуллярными кистами от 3–4 мм до нескольких сантиментров в диаметре, выстланными эпителиоцитами канальцев и (или) собирательных трубочек.

## Классификация

По типу мутации и по выраженности ХБП (стадии).

## Клиническая картина. Лабораторно-инструментальная диагностика

***Почечные проявления.*** Жалобы на ***боль*** в проекции увеличенных почек или болезненность при пальпации органа могут быть связаны с реакцией капсулы почки и окружающих тканей при разрыве кист, присоединении инфекции, при кровотечении в полость кисты и сопутствующем нефролитиазе. Для ПБП уникальна выраженность увеличения почек в развёрнутой стадии болезни, что делает их легко доступными для пальпации. ***Гематурию*** наблюдают у многих пациентов (в 30–50% случаев рецидивы макрогематурии; 20–30% — постоянная микрогематурия). Случаи макрогематурии могут быть спровоцированы травмами, повышением внутрибрюшного давления, инфекцией, интенсивными физическими нагрузками и выраженными подъёмами АД. ***Протеинурия*** чаще небольшая (< 1 г/сутки), с увеличением по мере прогрессирования дисфункции почек. ***Нефролитиаз***, мочекислый или смешанный (мочевая кислота + оксалат Са), наблюдают у 20–30% больных вследствие локального замедления тока мочи, снижения pH, экскреции $NH_4$ и цитрата. ***Артериальную гипертензию (АГ)*** в 60–75% случаев обнаруживают задолго до развития существенной дисфункции почек. Тяжесть АГ, вероятно обусловленной локальной гипоперфузией почек, коррелирует с размерами почек и количеством кист. ***Нарушения функции почек*** проявляются на ранних стадиях концентрационным дефектом, снижением внутрипочечного кровотока. На поздних стадиях при снижении СКФ наблюдаются типичные проявления прогрессирующей ХБП: нарушения кальций-фосфатного баланса, анемия, метаболический ацидоз, азотемия/уремия, кардиоваскулярное осложнения.

***Внепочечные проявления.*** ПБП может иметь системные проявления, поскольку гены PKD1 и PKD2, кодирующие белки полицистины, представлены во внепочечных клеточных популяциях. Возможно формирование кист и в других органах (печень, поджелудочная железа, яичник, селезёнка, эпифиз), которые часто остаются бессимптомными.

***Печёночные проявления***. Образование кист в печени — наиболее частое экстраренальное проявление, которое редко приводит к недостаточности органа. Другие находки в печени при ПБП могут касаться билиарных гамартом, фиброаденоматоза, расширения внутри- и внепечёночных жёлчевыводящих путей.

***Сердечно-сосудистые проявления***. У 8–15% больных выявляют аневризмы внутричерепных артерий; их вероятность в 4 раза выше при семейном анамнезе заболевания. Разрыв аневризмы сосудов головного мозга — одна из самых частых причин смерти этой категории пациентов, а риск развития зависит от диаметра кисты.

## Диагностика

Включает сбор семейного анамнеза, пальпацию и сонографию почек. Следует обращать внимание на наличие у кровных родственников прямых указаний на наличие множественных кист в почках, терминальной почечной недостаточности неизвестной этиологии, нефролитиаза, артериальной гипертензии, дебютировавшей в молодом возрасте, а также случаи смерти от разрыва аневризм внутричерепных артерий. Необследованным родственникам следует провести сонографию почек.

Наличие семейных случаев является основанием для:

- оценки сонографических критериев;
- генетического исследования, особенно при 50% риске поликистозной болезни почек (наличия заболевания у родителей).

Сонографичесие критерии болезни: наличие ≥ 2 кист в одной или обеих почках в возрасте < 30 лет; ≥ 2 кист в каждой почке в возрасте 30–59 лет; ≥ 4 кист в каждой почке в возрасте старше 60 лет. При сомнительных данных УЗИ почек в от-

сутствие развёрнутой стадии болезни диагноз помогают подтвердить данные других визуализирующих методов исследования почек (МРТ, КТ, МСКТ).

Окончательная диагностика базируется на проведении генетических исследований. В генетические исследования должны быть вовлечены все члены семьи, что позволяет выявить доклинические случаи. Выраженность дисфункции почек устанавливается на основании критериев ХБП (см. раздел «ХБП»). У больных с ПБП следует проводить скрининговые исследования для диагностики основных экстраренальных проявлений болезни (см. выше).

*Пример формулировки диагноза*

*Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (мутация PKD1). ХБПС5д. Заместительная почечная терапия программным гемодиализом с марта 2020 г. Артериовенозная фистула левого предплечья от апреля 2020 г. Анемия, азотемия, дизэлектролитемия. Вторичная артериальная гипертензия.*

## Лечение

Методы этиологического лечения ПБП не разработаны.

***Симптоматическая терапия***

***Для контроля АД*** используют иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II в комбинации с салуретиками и блокаторами кальциевых каналов.

***Нарушения концентрирования мочи.*** Профилактика гипогидратации — существенный момент в ведении больных с ПБП, склонных к полиурии. При выраженной полиурии целесообразно назначение тиазидов для снижения дистального выделения электролитов и воды. Гипонатриемия может усугубляться при низком потреблении натрия, что надо учитывать.

***Инфекции мочевых путей*** обычно вызываются бактериями кишечной группы. При подозрении на инфицирование кист(ы) препараты выбора — фторхинолоны, триметоприм и клиндамицин, лучше других проникающие в их полости. Может понадобиться хирургическое дренирование крупной инфицированной кисты или паранефрального абсцесса; угрожающая жизни инфекция кистозной почки иногда приводит к нефрэктомии.

***Макрогематурия*** встречается у 50% больных ПБП. Она чаще бывает транзиторной и не требует специального лечения. Редко возникающие гемодинамически значимые кровотечения требуют госпитализации, гемотрансфузий; при длительно персистирующей макрогематурии следует обсудить возможность селективной эмболизации сегментарной артерии или нефрэктомии.

***Нефролитиаз и острая почечная колика*** требуют стандартного ведения.

***Частые или хронические боли*** в проекции почек при ПБП могут быть следствием значительного их увеличения и (или) одной или нескольких крупных кист с компрессией паранефрия и соседних органов. При консервативном лечении применяют неопиоидные анальгетики, стараясь избегать препаратов с нефротоксическими эффектами (НПВП). При хронических болях обезболивающим действием могут обладать трициклические антидепрессанты. При отсутствии эффекта от фармакотерапии рассматривают возможность механической декомпрессии, которая не оказывает влияния на почечный прогноз: введения этанола в полость, перкутанной пункции, лапароскопической или хирургической фенестрации крупных кист. Также может быть эффективной денервация почек, а у диализных больных — нефрэктомия. Показания к хирургическому лечению определяют индивидуально, чётких рекомендаций не разработано.

Заместительная почечная терапия при АДПБП не имеет существенных особенностей. Перед трансплантацией почки, которая является методом выбора лечения ТПН, иногда приходится проводить нефрэктомию, чтобы освободить пространство для трансплантанта.

***Лечение осложнений прогрессирующей дисфункции почек*** — см. раздел «ХБП».

***Патогенетическое лечение при АДПБП*** касается возможности торможения роста кист, увеличения объёма почек и темпов снижения СКФ. Несколько перспективных направлений находятся сейчас в стадии клинических разработок: применение антагонистов V2-рецептора вазопрессина, соматостатина и эверолимуса.

## Течение. Прогноз. Исход

АДПБП имеет существенную гетерогенность выраженности клинических проявлений и течения заболевания, а также прогноза даже в пределах одной семьи. В 2–5% случаев изменения в почках могут проявляться в детском возрасте, хотя в типичных случаях развиваются к 3–4 декаде жизни. К 60 годам 50% больных АДПБП нуждаются в проведении заместительной почечной терапии. Особенностью является медленное снижение функции почек, которая остается нормальной или околонормальной в течение многих лет, несмотря на выраженные изменения органа. Начиная от СКФ 60–70 мл/мин, темпы её снижения почти линейны и составляют 5–6 мл/год. Факторами более быстрого прогрессирования являются: мужской пол, выявление ПБП и эпизоды гематурии в возрасте до 30 лет, беременности, раннее развитие гипертензии (< 35 лет), гиперлипидемия, DD-генотип АПФ. Мутация PKD2 имеет более благоприятный клинический фенотип и более медленные темпы прогрессирования (средний возраст развития ТПН > 70 лет).

Профилактикой осложнений АДПБП можно считать своевременное обследование родственников при наличии семейных случаев.

# 4.5. Поражения почек при моноклональных гаммапатиях и системных амилоидозах

## Определение

**Нефропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями (НМГ) — группа разнообразных повреждений почек, вторичных по отношению к опухолевому клону В-клеточной линии, опосредованных патологическими ренальными эффектами моноклонального иммуноглобулина.**

## Распространённость

Распространённость моноклональных гаммапатий (МГ) в общей популяции составляет 0,7% и существенно возрастает после 50 (3,5%) и 70 (5,3%) лет. Частота поражения почек у пациентов с моноклональной гаммапатией варьирует от 2 до 45%, при множественной миеломе — 20–50%.

## Этиология

Повреждение почки моноклональным иммуноглобулином, секретируемым опухолями В-клеточной линии.

## Патогенез

При моноклональных гаммапатиях, как правило, образуется один опухолевый клон, происходящий из одной генетически изменённой В-клетки — предшественницы. Такие клоны производят патологический аберрантный иммуноглобулин или его фрагмент (одну из лёгких цепей κ или λ, или одну из тяжёлых цепей), называемый ***моноклональным иммуноглобулином (МИГ)*** (синонимы — парапротеин, М-протеин). Из-за мутаций в генах, кодирующих домены лёгких и тяжёлых цепей, изменяются состав, структура и биологические свойства моноклонального иммуноглобулина, в результате чего он может обладать тканевой патогенностью, вызывая повреждение структур почки и других органов. Выделяют два типа воздействия моноклонального иммуноглобулина: прямой и опосредованный (рис. 4.5.-1). К первому относят случаи, в которых прогрессирующее отложение моноклонального иммуноглобулина в микроструктурах почек и его взаимодействие с клеточным окружением и матриксом приводят к их повреждению. К опосредованному механизму относят ситуации, когда он оказывает патологическое действие на почки через активацию системы комплемента и не откладывается интраренально.

## Морфология

Морфология представлена воспалительными и невоспалительными поражениями клубочков и тубулоинтерстиция (рис. 4.5–1).

## Классификация

Классификация нефропатии, ассоциированной с моноклональными гаммапатиями, требует определения:

- степени злокачественности клона;
- клинико-морфологического варианта поражения почек.

Злокачественный клон (большая масса опухоли, например, при множественной миеломе) предполагает необходимость терапии по онкогематологическим показаниям. Незлокачественный (например, в рамках моноклональной гаммапатии неопределённого значения) клон может приводить к повреждению почек за счёт токсичности МИГ. Последнее состояние называют моноклональной гаммапатией ренального значения, подчеркивая определяющую роль НМГ в прогнозе болезни и необходимость назначения клон-ориентированной терапии, несмотря на небольшую массу злокачественных клеток. Наиболее известным случаем моноклональной гаммапатии ренального значения является AL-амилоидоз почек (рис. 4.5–2).

## Клиническая картина

Клиническая картина представлена:

- собственно ренальными проявлениями;
- различными экстраренальными симптомами (в некоторых случаях);
- при злокачественном варианте МГ — большой опухолевой массой (остеодеструктивным синдромом, анемией, В-симптомом, лимфаденопатией, гепато- и спленомегалией).

***Ренальные проявления*** могут быть представлены любым синдромом гломерулярного поражения, изолированной протеинурией/микрогематурией, различными вариантами канальцевой дисфункции (например, синдромом Фанкони), ОПП/ОБП — в случае обструкции дистальных канальцев лёгкими цепями при цилиндровой нефропатии. Как итог любого варианта НМГ развивается фиброз почечной паренхимы и неуклонно прогрессирует ХБП.

***Экстраренальные проявления.*** Наиболее распространённым заболеванием, при котором парапротеин откладывается в виде фибрилл в различных тканях (сердце, почках, ЖКТ, периферической и автономной нервной системе, печени, мягких тканях и т.д.) с развитием соответствующих симптомов дисфункции этих органов, является AL-амилоидоз. При болезни




*Рисунок 4.5-1. Основные клинико-морфологические варианты нефропатий, ассоциированных с моноклональным иммуноглобулином (МИГ)*

отложения лёгких цепей поражение сердца и печени наблюдают в 30% случаев. Внепочечные проявления характерны для криоглобулинемии и тромботической микроангиопатии.

## Лабораторно-инструментальная диагностика

Лабораторно-инструментальная диагностика нефропатии, ассоциированной с моноклональными гаммапатиями заключается в:

1. уточнении варианта поражения почек (морфологический анализ почечной ткани);
2. выявлении моноклональной нефропатии и уточнение её варианта;
3. подтверждении патогенетической связи между выявленным в крови/моче моноклональным иммуноглобулином и поражением почек.

Диагностика моноклональной гаммапатии направлена на выявление клона В-клеточной линии и (или) моноклонального иммуноглобулина или его фрагмента в крови/моче. Также могут потребоваться повторные исследования костного мозга и парапротеина.

***Для выявления МИГ используют:***

- электрофорез белков сыворотки крови и мочи;
- иммунофиксацию сыворотки и мочи для определения типа молекулы МИГ (IgA, IgG, IgD, IgE, IgM, лёгкие цепи к или λ);
- оценку свободных лёгких цепей в сыворотке крови с определением соотношения к/λ (N = 0,26–1,65).

Наиболее чувствительной методикой выявления МИГ является ***масс-спектрометрия***, а также ***анализ экзосом мочи***, однако эти методы трудоемки и дорогостоящи и пока не вошли в рутинную клиническую практику повсеместно. Обязательным в диагностике НМГ является выполнение ***биопсии почки*** и ***морфологический анализ***. Морфологический анализ включает световую микроскопию с обязательным выполнением ряда окрасок, включая, конго-рот; иммуноморфологическое исследование депозитов тяжёлых (IgA, IgG, IgM) и лёгких (к, λ) цепей иммуноглобулинов, факторов комплемента (C1q, C3), а также электронную микроскопию для ультраструктурной оценки характера депозитов МИГ. Более точным, но менее доступным методом подтверждения моноклональности отложившегося в почке ИГ является ***лазерная микродиссекция*** с последующим масс-спектрометрическим анализом.

## Дифференциальная диагностика

Выявление в биоптате почки варианта морфологических изменений, который может быть обусловлен МГ, требует:

- подтверждения связи этого состояния с МИГ;
- исключения иной природы вторичного поражения почек.

Выявление амилоида в структурах клубочка требует в первую очередь определения белка, из которого, собственно, состоят амилоидные фибриллы (лёгкие цепи или тяжёлые цепи иммуноглобулина при AL/AH/AHL-амилоидозе; сыворо-

точный амилоид А; альфа цепь фибриногена и другие молекулы, которые могут образовывать амилоид в почке). С этой целью проводят иммуногистохимическое типирование и (или) масс-спектрометрию.

### Лечение

Лечение НМГ направлено на эрадикацию/подавление злокачественного клона В-клеточной линии и прекращение/снижение продукции МИГ и их почечных эффектов.

Основные подходы современной клон-ориентированной терапии в зависимости от типа МГ (лимфомы, лимфоплазмоцитомы, плазмоцитомы) включают комбинации:

1. ингибиторов протеосом (бортезомиб, карфилзомиб);
2. алкилирующих препаратов (например, циклофосфамид, мелфалан) и глюкокортикостероидов;
3. иммуномодуляторов (например, леналидомид, помалидомид);
4. моноклональных антител (например, анти-CD20 — ритуксимаб; анти-CD38 — даратумумаб).

Также применяют высокодозную полихимиотерапию с поддержкой аутотрансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови.

Ренопротективная терапия должна быть направлена на профилактику и лечение ОПП, выявление и коррекцию осложнений ХБП, подготовку и проведение заместительной почечной терапии. Для снижения концентрации парапротеина в циркуляции могут быть использованы технологии экстракорпоральной элиминации лёгких цепей, например, гемодиализ с применением высокопроницаемых мембран. В задачи нефрологического пособия также входит коррекция доз химиотерапевтических препаратов в случае их потенциальной токсичности с учётом текущей функции почек.

### Прогноз. Исход

Прогноз при НМГ в отношении функции почек неблагоприятный, особенно без клон-ориентированного (противоопухолевого) лечения. На фоне же терапии, в случае достижения гематологического ответа, удаётся существенно улучшить как почечную, так и общую выживаемость пациентов

### Профилактика

Подходы не разработаны.

## 4.6. Системные амилоидозы с поражением почек

### Определение

**Системные амилоидозы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, возникающих в результате неправильной упаковки белков, аггрегаты которых при накоплении вызывают нарушения структуры и функции органов.**

### Распространённость

Амилоидоз почек (АП) выявляют в 1–5% случаев морфологических исследований.

### Этиология

Известны несколько белков-предшественников амилоида, которые вызывают амилоидоз почек (табл. 4.6–1). Болезнь может быть генетически обусловленной или приобретённой.

### Патогенез

Молекулярные механизмы амилоидогенеза разнообразны. Основным фактором амилоидогенеза является образование в большом количестве нестабильных белков-предшественников амилоида (специфичных для каждой формы амилоидоза), образующих агрегаты с образованием фибриллярных структур. Амилоидогенность белков определяется генетическими или спорадическими изменениями в первичной структуре сывороточных белков-предшественников и проявляется при различных патологиях, связанных с повышением их синтеза (рис. 4.6–1). Существует около 8 вариантов системного амилоидоза с вовлечением почек (табл. 4.6–1), при этом преимущественно почки поражаются при следующих формах амилоидоза: AL, ALECT2 или AA (88%). AA-амилоидоз чаще всего развивается при ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, а также при хронических нагноениях, туберкулёзе, аутоиммунных наследственных периодических лихорадках, в т.ч. периодической болезни (средиземноморской лихорадке). AA-амилоид образуется из сывороточного белка-предшественника острой фазы воспаления, поэтому любое длительное воспаление является фактором риска развития AA-амилоидоза с поражением почек.

AL-амилоидоз почек — результат специфического отложения амилоидогенных моноклональных иммуноглобулинов, секретируемых злокачественным клоном плазмоцитов или В-клеток в костном мозге на фоне моноклональных гаммапатий. Предшественники AL-амилоида — лёгкие цепи моноклонального иммуноглобулина, чаще ***лямбда***, реже ***каппа***.

Форма амилоидоза ALECT2, при которой преимущественно поражаются почки, обусловлена отложением лейкоци-

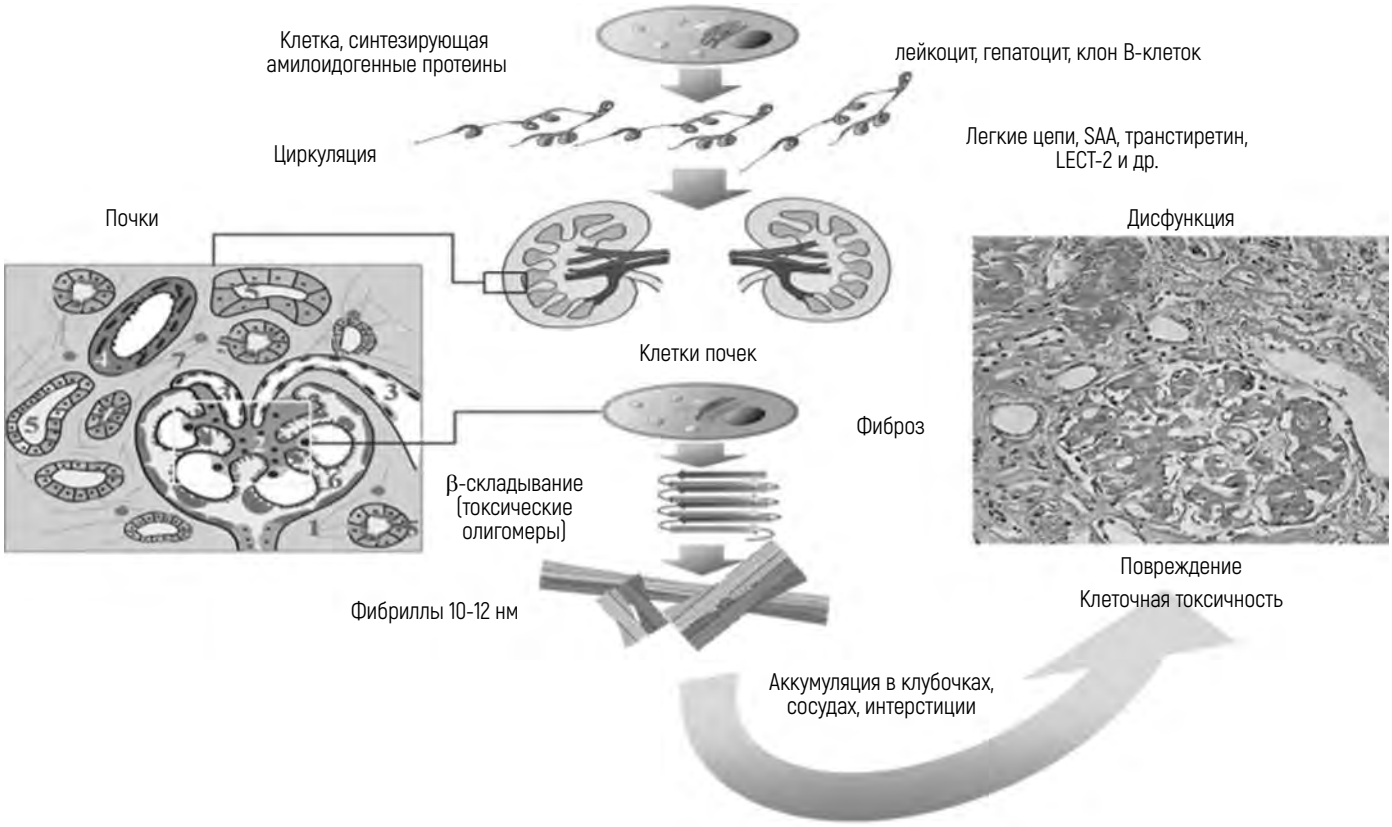



*Рисунок 4.6-1. Патогенез амилоидоза почек*
*LECT-2 – лейкоцитарный хемотаксический фактор 2; SAA – сывороточный амилоид*

**Таблица 4.6-1**

**Классификация системных амилоидозов с поражением почек**

| Амилоидогенный белок | Тип амилоидоза | Частота поражения почек, % | Краткая характеристика |
|---|---|---|---|
| λ, к-лёгкие цепи иммуноглобулинов | AL | 53–86 | Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – первичный, при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточных лимфомах |
| Тяжёлые цепи иммуноглобулинов | AH | 0,3–4,6 | |
| Тяжёлые + лёгкие цепи иммуноглобулинов | AL/AH | 3,6 | |
| Протеин SAA (Serum amyloid A) | AA | 7–40 | Вторичный амилоидоз при разных хронических (ауто)воспалительных заболеваниях |
| Лейкоцитарный хемотаксического фактор 2 (LECT-2) | ALECT-2 | 2,5–19,1 | Спорадический (печень, лёгкие, селезёнка, надпочечники, простата, желудочно-кишечный тракт, жёлчный пузырь) |
| А-цепь фибриногена chain | AFib | 1,3–3,5 | Наследственный (печень, селезёнка, ЖКТ, жировая ткань) |
| Транстиретин | ATTR | 0,9–1,4 | Наследственные формы (нервная система, сердце), ненаследственные формы (старческий амилоидоз) |
| Аполипопротеин А–IV | AApoAIV | 0,1–1,06 | Наследственный (сердце, желудочно-кишечный тракт, кожа, лёгкие) |
| Гелзолин | AGel | 0,8 | Семейная амилоидная полиневропатия |

тарного хемотаксического фактора, острофазового реактанта, в основном синтезируемого печенью. У пациентов с этой формой амилоидоза наблюдается дисфункция почек с небольшой протеинурией, в отличие от других форм, особенно AL и AA амилоидоза. Нефротический синдром и гематурия встречаются редко. Эта форма амилоидоза может быть обнаружена в ассоциации с другими типами амилоидоза, а также со злокачественными новообразованиями или аутоиммунными заболеваниями.

ATTR-амилоидоз обусловлен мутациями в молекуле транстиретина (при наследственной форме) или возраст-зависимыми изменениями конформационной структуры белка нормального транстиретина, продуцитуемого преимущественно печенью (при старческой форме). Тетрамеры транстиретина распадаются до мономеров, обладающих выраженной конформационной нестабильностью и формирующих амилоидные агрегаты в тканях.

Поражение почек возникает в результате образования амилоидных агрегатов в матриксе и клетках с последующей прогрессирующей дисфункцией органа. Структурно амилоидные депозиты представляют собой упорядоченные в фибриллы белковые комплексы, соединенные водородными связями в межмолекулярную кросс-β-структуру. Амилоидные фибриллы обычно состоят из нескольких протофиламентов, которые соединены друг с другом параллельным образом через свои боковые цепи. Каждый протофиламент имеет перекрёстную β-структуру, где β-тяжи уложены перпендикулярно оси фибриллы. Патогенез поражения почек при амилоидозе представлен на рис. 4.6–1.

## Морфология

Депозиты амилоида выявляют в любых структурах почки (клубочках, сосудах, интерстиции) при окраске конго красным, с феноменом типичного яблочно-зелёного свечения в поляризованном свете. Идентификация типа амилоидоза возможна при иммуногистохимическом исследовании биоптата.

## Классификация

Современная классификация амилоидозов основана на типе белка предшественника, который преимущественно образует амилоидные депозиты в тканях и отражена в табл. 4.6–1.

## Клиническая картина. Лабораторно-инструментальная диагностика

***Поражение почек*** — это ведущий клинический признак AA и AL амилоидоза, возникающий почти у всех больных. Реже поражение почек наблюдают и у больных с формами семейного амилоидоза. Каждый тип амилоидза почек имеет особенности в зависимости от поражённых почечных структур (клубочков, тубулоинтерстиция и артерий) и распределения депозитов (диффузное или очаговое). Широкий спектр морфологических изменений и соответствующих им клинических проявлений может наблюдаться при одном и том же типе амилоидоза. В дополнение к аномалиям почек у пациентов часто наблюдаются внепочечные проявления заболевания. Клинически амилоидоз почек с поражением клубочков манифестирует изолированной протеинурией (без гематурии и лейкоцитурии) с присоединением нефротического синдрома и неуклонно прогрессирующим течением ХБП. Характерно увеличение размеров почек , а артериальная гипертензия редка. При доминирующем отложении амилоида в сосудах возможно развитие ХБП без выраженной протеинурии. При AA-амилоидозе характерно развитие протеинурии и нефротического синдрома после длительного течения хронического воспалительного заболевания (ревматоидного артрита, остеомиелита, периодической болезни и др.).

AL-амилоидоз часто проявляет себя поражением почек, сердца, ЖКТ и нервной системы. ***Поражение сердца*** отмечают у подавляющего большинства больных AL типом амилоидоза и у половины — с ATTR амилоидозом. Признаками амилоидоза сердца бывают снижение вольтажа зубцов комплекса QRS, симметричное утолщение стенок желудочков, признаки диастолической дисфункции миокарда.

Клиническая картина ***невропатии*** при всех типах амилоидоза практически одинакова, поскольку обусловлена сходными процессами: в первую очередь аксональной дисфункцией с присоединением на более поздних этапах поражения миелиновых оболочек нервов, а также компрессией нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате отложения амилоида в стенках сосудов и его прямым токсическим действием. В большинстве случаев развивается дистальная симметричная полиневропатия с неуклонно прогрессирующим течением. Ортостатическая артериальная гипотензия с синкопальными состояниями связана с дисфункцией автономной нервной системы (амилоидоз нервных сплетений сосудов).

## Диагностика и дифференциальная диагностика

Единственным методом точной диагностики системного амилоидоза с поражением является обнаружение амилоидных депозитов в тканях по результатам биопсии поражённого органа. Иммуногистохимическое исследование позволяет определить тип амилоида. При подозрении на AL тип амилоидоза необходима диагностика, направленная на выявление моноклональной секреции парапротеина. Скрининг ALECT-2-амилоидоза и AA-амилоидоза почек следует проводить в следующих группах риска: серопозитивные и серонегативные хронические аутоиммунные полиартриты; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит); аутовоспалительные заболевания (тяжёлая подагра, семейные периодические лихорадки — периодическая болезнь, криопиринопатии, периодический синдром, ассоциированный с ФНО-альфа); хронические нагноения (туберкулёз, бронхоэктатическая болезнь, остеомиелит и др.). При исключении приобретённого амилоидоза почек следует направить поиск на выявление генетических вариантов заболевания.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Ревматоидный артрит, серопозитивный, суставная и висцеральная форма, поздняя стадия, активность — 3 (DAS28–5).АА амилоидоз с поражением почек. ХБП С3а А3.*
2. *Множественная миелома с секрецией IgG/lambda.Системный AL-амилоидоз с поражением почек. ХБП С3а А2.*

## Лечение

Лечение любого типа амилоидоза направлено на уменьшение (прекращение) образования белков-предшественников для того, чтобы замедлить их отложение в тканях и прогрессирование болезни. Неблагоприятный прогноз при естественном течении амилоидоза и связь клинического улучшения (в виде стабилизации/восстановления функции жизненно важных органов) с увеличением выживаемости оправдывает применение агрессивных методов лечения. Морфологическим критерием эффективности лечения считают уменьшение отложений амилоида в тканях. Кроме основных антиамилоидных терапевтических режимов, лечение должно включать все подходы неспецифической ренопротекции (см. раздел «ХБП») и симптоматическое лечение экстраренальных поражений, включая заместительную почечную терапию.

Стратегия лечения АА-амилоидоза включает в себя лечение причины системного воспаления вне зависимости от клинической активности воспалительного заболевания до нормализации маркеров острой фазы воспаления. Основной стратегией лечения AL-амилоидоза является элиминация клона опухолевых плазматических клеток костного мозга, секретирующих амилоидогенный моноклональный иммуноглобулин. При отсутствии противопоказаний применяется высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

При наследственном ATTR-амилоидозе до недавнего времени единственным методом лечения была трансплантация печени, секретирующей нормальный транстиретин. Поскольку 98% всего сывороточного транстиретина синтезируется печенью, это позволяет прервать продукцию мутантного транстиретина. Появление нового препарата — тафамидиса — стабилизатора тетрамеров транстиретина, может снижать темпы образования амилоида. Подходы к патогенетическому лечению ALECT-2-амилоидозу не разработаны, основой терапии является оптимизация ренопротекции.

## Течение. Прогноз. Исход

Естественное течение заболевания характеризуется фатальным прогнозом без своевременного начала лечения. Отложение амилоида в миокарде связано с более низкой выживаемостью пациентов, отложение же амилоида в почках неуклонно приводит к терминальной стадии заболевания почек.

## Профилактика

Контроль хронических воспалительных заболеваний для предупреждения развития ALECT-2 и АА-амилоидоза. Подходы к профилактике других форм амилоидоза с поражением почек не разработаны.

# Глава V. Заболевания системы крови

## 5.1. Анемии

### Определение

**Анемия, в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), — состояние, при котором концентрация гемоглобина < 130 г/л для мужчин, < 120 г/л для небеременных женщин и < 110 г/л для беременных. Термин «анемия» не относится к самостоятельным заболеваниям, а является одним из симптомов различных патологических состояний. Исключением считается физиологическая анемия здоровых беременных женщин, возникающая в последнем триместре беременности и связанная с увеличением объёма циркулирующей плазмы.**

### Распространённость

Примерно 33% населения земного шара страдают анемией. По данным ВОЗ, анемия встречается во всем мире у 42% детей младше 5 лет и 40% беременных женщин. Глобально дефицит железа, гемоглобинопатии и малярия являются тремя самыми частыми причинами анемий.

### Классификация

Существует несколько классификаций анемий. Так, в зависимости от ***размера эритроцитов*** анемии разделяют на микро-, нормо- и макроцитарные. Объективный критерий — СКО (средний корпускулярный объём, MCV) — измеряют прямым способом с помощью автоматизированного счетчика. Нормальное значение СКО составляет 80–95 фл (нормоцитоз). Снижение СКО менее 80 фл — микроцитоз. Повышение СКО свыше 95 фл — макроцитоз.

По ***степени насыщения эритроцитов*** Hb различают гипо-, нормо- и гиперхромные анемии. Объективный критерий — среднее содержание в эритроците гемоглобина (ССЭГ, MCHC), в норме — 27–33 пикограмма.

По ***регенераторной способности эритроцитов*** различают анемии гипорегенераторные (арегенераторные) и гиперрегенераторные. Объективный критерий — содержание ретикулоцитов крови (норма 0,2–2,0% или 2,0–20‰).

По ***механизму возникновения*** различают анемии, возникшие вследствие хронических или острых кровопотерь (постгеморрагические); повышенного разрушения эритроцитов (врождённые и приобретённые гемолитические); нарушения кровообразования (связанные с нарушением костномозгового кроветворения; с дефицитом железа и отдельных витаминов); смешанные анемии.

По степени тяжести анемии делятся на анемии лёгкой степени (Hb 91–119 г/л), средней степени (Hb 70–90 г/л), тяжёлой степени (Hb менее 70 г/л). Отдельно выделяют жизнеугрожающую анемию — снижение Hb менее 65 г/л.

## 5.1.1. Железодефицитные анемии

### Определение

**Железодефицитная анемия (ЖДА) — анемия, возникновение которой связано с дефицитом железа (ДЖ) в организме вследствие нарушения его поступления, нарушения усвоения или повышенных потерь, характеризующаяся микроцитозом и гипохромией эритроцитов.**

### Эпидемиология

ЖДА представляет собой довольно часто встречающийся в клинической практике диагноз, однако её распространённость зависит от многих причин, таких как социально-экономические условия, качество питания, поражённость гельминтозами, кровопотери из-за кровотечений различной локализации и т.д. На сегодняшний день более 800 млн. человек в мире страдают ЖДА или скрытым дефицитом железа. По данным экспертов ВОЗ, ДЖ является основной причиной анемий, поражая 29% небеременных женщин, 38% беременных женщин и 43% детей.

### Этиология

Причинами возникновения ЖДА являются:

1. Потери железа при хронических кровотечениях (до 80% всех случаев ДЖ):
   - кровотечения из ЖКТ: эрозии верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка, 12ДПК), ГПОД, варикозное расширение вен пищевода, дивертикулы толстой кишки, инвазии анкилостомы, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), телеангиоэктазии, опухоли желудочно-кишечного тракта, геморрой, реже — патология тонкого кишечника;
   - маточные кровотечения: длительные и обильные менструации, эндометриоз, фибромиома;

- макро- и микрогематурия: хронический гломеруло- и пиелонефрит, мочекаменная болезнь, поликистоз почек, дивертикулы мочевого пузыря, опухоли почек и мочевого пузыря, доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- носовые, лёгочные кровотечения;
- длительный гемодиализ;
- длительное донорство.

2. Повышенная потребность в железе: период роста детей и подростков, беременные и кормящие женщины.
3. Нарушения всасывания железа: резекция тонкой кишки, хронический энтерит, синдром мальабсорбции, амилоидоз кишечника/почек, целиакия.
4. Алиментарная ЖДА: отсутствие в пищевом рационе продуктов, содержащих железо. Особенно часто наблюдается при несбалансированной вегетарианской или веганской диете.

## Патогенез

Железо — один из основных микроэлементов в организме человека, играющий ключевую роль в процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток. Практически всё метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии, из которых основными являются: трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортёры (DMT-1, ферропортин) и феррооксидазы. Большая часть железа, поступившего в цитоплазму клетки, используется для синтеза гемоглобина, а в неэритроидных клетках — для синтеза ДНК, РНК и железосодержащих ферментов. Оставшаяся небольшая часть железа хранится внутриклеточно в безопасной и нетоксичной форме — в составе молекулы ферритина. Ферритин является преимущественно внутриклеточным белком, депонирующим железо и освобождающим его по мере необходимости. Синтеза железа в организме человека не происходит. Всё железо мы получаем из пищи. Нутритивные потребности в железе не превышают 1–2 мг в день.

Истощение запасов железа ведет к уменьшению синтеза гемоглобина, что приводит к снижению его концентрации, а затем и числа эритроцитов в единице объёма крови. При этом сначала расходуется железо, хранящееся в депо, далее развивается тканевой ДЖ, проявляющийся широким спектром метаболических нарушений, и только после этого развивается ЖДА.

## Клиническая картина

Клиническая картина зависит от основного заболевания, приведшего к ЖДА, а также от формы анемии (острая или хроническая) и степени её тяжести. Для ДЖ характерно наличие сидеропенического синдрома, связанного с дефицитом и дисфункцией железосодержащих ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах. К проявлениям сидеропенического синдрома относят: извращение вкуса и пристрастие к необычным запахам, сухость кожи, ломкость и изменения ногтей с появлением поперечной исчерченности, выпадение волос, ранняя седина, изменения слизистых оболочек, ангулярный стоматит, трещины в углах рта, мышечная слабость. Часто могут присоединяться неврологические проявления: неврастения, нарушения работоспособности, снижение концентрации внимания, нарушения сна. Также ДЖ может приводить к развитию синдрома «беспокойных ног», который характеризуется появлением неприятных ощущений в нижних конечностях в покое — зудящего, колющего, распирающего характера, которые уменьшаются при движении. По мере прогрессирования состояния присоединяются анемические симптомы: слабость, головокружения, обмороки, сердцебиение, одышка, мышечная слабость, головные боли.

При объективном осмотре характерны бледность и сухость кожи и слизистых, истончение кожи, ногтей, изменение формы последних, часты проявления ангулярного стоматита.

## Диагностика

Заподозрить ЖДА можно при анализе жалоб пациента и по результатам объективного осмотра, однако решающее значение имеют лабораторные исследования (клинический анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и исследование параметров обмена железа). При ЖДА отмечается снижение концентрации гемоглобина, гематокрита, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCH и MCHC, соответственно), среднего объёма эритроцитов (MCV) — гипохромия и микроцитоз. Количество эритроцитов может находиться в пределах нормы или быть незначительно сниженным. Характерно несоответствие степени снижения гемоглобина и эритроцитов. Выраженное снижение эритроцитов встречается при тяжёлой степени анемии. Ретикулоцитоз не характерен, но может присутствовать у больных с кровотечениями (как правило, не превышает 5%). Для верификации наличия ДЖ у пациентов с подозрением на ЖДА в обязательном порядке необходимо исследовать сывороточные показатели обмена железа — в первую очередь сывороточное железо и ферритин. Снижение уровня железосодержащего белка ферритина — основной диагностический критерий ЖДА, обладающий высокой специфичностью, т.к. именно ферритин характеризует величину запасов железа в организме. Поскольку истощение запасов железа — обязательный этап формирования ЖДА, то уровень ферритина является одним из специфических признаков железодефицитного характера гипохромных анемий. Традиционно сниженным уровнем ферритина считалась концентрация менее 15 мкг/л, однако в последние годы показано, что пороговое значение ферритина ≤ 30 мкг/л обладает высокой чувствительность (92%) и специфичностью (98%) для диагностики ЖДА. Уровни ферритина 35–45 мкг/л также ассоциируются с наличием ДЖ с отношением вероятности 1,83. Кроме этого следует иметь в виду, что наличие сопутствующего активного воспалительного процесса у больных ЖДА может маскировать гипоферритинемию. В этой связи рекомендуемый ВОЗ порог сывороточного

ферритина у взрослых пациентов с ДЖ и сопутствующим инфекционным или воспалительным процессом составляет ≤ 70 мкг/л. Дополнительными методами определения запасов железа в организме могут служить подсчет таких показателей обмена как трансферрин, общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ). При ЖДА отмечается повышение уровня трансферрина, ОЖСС, снижение НТЖ. Данные дополнительные исследования могут быть полезными при нормальных значениях ферритина, но при наличии у пациента воспалительных (в том числе аутоиммунных) состояний диагностика анемии становится более сложной задачей.

## Дифференциальный диагноз

Диагноз ЖДА никогда не устанавливается только по наличию гипохромии и микроцитоза эритроцитов. Следует помнить, что не все гипохромные анемии являются железодефицитными! Гипохромные микроцитарные анемии могут также наблюдаться при талассемии, сидеробластной анемии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, отравлении свинцом. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) обычно является гипохромной и нормоцитарной, но встречаются случаи микроцитоза. Наиболее частыми причинами АХЗ являются системные заболевания соединительной ткани, патология почек, системные воспалительные процессы, онкопатология.

Следует отметить, что нормальный уровень сывороточного железа не исключает ДЖ, как и сниженный уровень не подтверждает ЖДА. Именно поэтому наряду с определением этого показателя требуется исследование уровня сывороточного ферритина. При нормальном или повышенном уровне ферритина на фоне гипохромной анемии требуется дополнительное обследование с целью исключения вышеперечисленных состояний.

## Диагноз

При формулировке диагноза требуется указать степень тяжести анемии, является ли она острой или хронической, указать причину возникновения.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Хроническая железодефицитная анемия средней степени с неустановленным источником кровопотери.*
2. *Острая постгеморрагическая железодефицитная анемия тяжёлой степени на фоне желудочного (маточного и т.д.) кровотечения от…*
3. *Хроническая железодефицитная анемия лёгкой степени алиментарного генеза.*
4. *Хроническая рецидивирующая железодефицитная анемия средней степени на фоне дивертикулярной болезни (ГПОД, НЯК и т.д.) и нарушения режима терапии.*

## Лечение

Помимо устранения дефицита железа всегда необходимо выявить и, по возможности, устранить причину дефицитного состояния. Спектр обследования должен включать инструментальные исследования, направленные на поиск очага кровопотери, исключение онкопатологии и других причин, описанных выше.

Обычное здоровое питание достаточно для удовлетворения нормальных потребностей организма в железе. Но количество железа, содержащегося в пище, недостаточно для восполнения запасов железа у лиц с ДЖ. Даже потребление пищи с высоким содержанием железа не восполнит уже сформированный дефицит. Поэтому лечение ЖДА или латентного ДЖ всегда требует назначения лекарственных препаратов.

Пациентам с ЖДА рекомендуется назначение препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения. Для лечения и профилактики используют пероральные препараты двухвалентного железа или пероральные препараты трёхвалентного железа. Биодоступность двухвалентных солей железа в несколько раз выше, чем трёхвалентных, так как они проникают внутрь энтероцита не только посредством физиологического механизма, через каналы ДМТ1-белков и ферропортин, но и свободно диффундируют через межклеточное пространство. Формы двухвалентного железа рекомендуются в качестве терапии первой линии, поскольку они дешевы, обладают хорошей биодоступностью, доступны в виде нескольких препаратов и, как было показано, восполняют запасы железа и эффективно устраняют анемию. Наиболее часто в практической работе применяют железа сульфат, который является золотым стандартом в лечении ЖДА за счёт быстрого восполнения дефицита железа и повышения уровня гемоглобина. Однако применение двухвалентных форм имеет ряд ограничений, наиболее распространёнными из которых являются побочные явления, в особенности со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные повышением в плазме концентрации несвязанного железа, вызывающего окислительный стресс. Это может оказывать влияние на приверженность пациента к лечению и, следовательно, на эффективность терапии. Эксперты ВОЗ рекомендуют применять препараты с замедленным выделением $Fe^{2+}$ в связи с их лучшей абсорбцией и хорошей переносимостью (к таким препаратам относится, например, «Сорбифер Дурулес»). Надлежащая дозировка препаратов двухвалентного железа также является спорным вопросом между клиницистами. Однако поскольку организм может усваивать только 10–20 мг железа в сутки, суточные дозы элементарного железа не должны превышать 100 мг. Следует отметить, что 200 мг сульфата железа эквивалентно 65 мг элементарного железа. В настоящее время рекомендуется назначать 1 таблетку железа сульфата, фумарата или глюконата 1 раз в день. При плохой переносимости может быть рекомендован приём препаратов по 1 таблетке через день, перевод пациента на трёхвалентые формы или проведение терапии парентеральными препаратами железа.

Всасывание железа из препаратов трёхвалентного железа более медленное, так как им необходим активный (энергозависимый) транспорт с участием феррооксидаз, что схоже с физиологическими условиями. Биодоступность этих препаратов ниже, чем двухвалентных форм, что обусловливает лучшую переносимость. Для восполнения ДЖ при применении трёхвалентных форм препаратов железа, как правило, требуется более длительный период времени.

Некоторые врачи рекомендуют принимать препараты железа вместе с источниками аскорбиновой кислоты, либо в виде апельсинового сока, либо в виде таблеток аскорбиновой кислоты по 500 мг. Такая тактика основывалась на предположении о том, что аскорбиновая кислота может повысить абсорбцию железа. Однако результаты исследований не подтвердили данную гипотезу. Кроме этого, следует помнить о возможных аллергических реакциях на приём аскорбиновой кислоты.

Факторы, влияющие на абсорбцию железа:

- Пища — содержащиеся в пищевых продуктах фосфаты, фитаты и дубильные веществ в пище могут связывать железо и снижать их абсорбцию.
- Препараты двухвалентного железа обычно не рекомендуют принимать с пищей. Их следует принимать за 2 часа до или через 4 часа после еды или приёма антацидов. Также следует обращать внимание на то, чтобы препараты двухвалентного сульфата железа не применялись совместно с содержащими кальций продуктами, напитками (молоко), пищевыми добавками и т.д.
- Препараты трёхвалентного железа можно применять совместно с пищей, более того — при таком способе применения всасывание железа из них увеличивается.
- Лекарственные средства, снижающие кислотность, ухудшают абсорбцию железа.

Лечение ЖДА должно продолжаться непрерывно не только до нормализации уровня гемоглобина, но и (что крайне важно!) до восполнения запасов железа в организме, т.е. до нормализации уровня ферритина (приблизительно 3 месяца после нормализации уровня гемоглобина). В некоторых случаях для полного устранения анемии и полного восполнения железа в организме требуется 6 месяцев.

После восстановления гемоглобина и запасов железа требуется периодический контроль гемограммы и уровня ферритина (каждые 6 месяцев или, по показаниям, чаще). При рецидиве ДЖ или ЖДА — повторные курсы терапии. При невозможности полностью устранить причину ДЖ у пациента (например, меноррагии, дивертикулярной болезни, воспалительных заболеваниях кишечника и др.) возможно назначение поддерживающей терапии в сниженной дозировке, например, приём препаратов 7–10 дней каждого месяца.

Парентеральные препараты трёхвалентного железа рекомендуется назначать пациентам с ЖДА при неэффективности, плохой переносимости или наличии противопоказаний к пероральному применению препаратов железа. Также показаниями для парентерального лечения препаратами железа являются нарушение всасывания в кишечнике при тяжёлых энтеритах, обширной резекции тонкой кишки, невозможности приёма пероральных препаратов железа, ургентная ситуация, продолжающиеся потери крови, при которых невозможно восполнить ДЖ пероральными препаратами (тяжёлые маточные кровотечения, телеангиоэктазии слизистых).

Во многих таких случаях внутривенное введение препаратов железа становится экономически эффективным. Однако доступность внутривенного введения препаратов железа часто ограничена в связи с отсутствием инфраструктуры для такого пути введения препаратов в амбулаторных условиях. Кроме того, некоторые пациенты могут избегать внутривенного введения препаратов железа из-за опасения нежелательных реакций, включая обусловленные внутривенной инфузией или анафилаксией шок и смерть, несмотря на то что частота их развития крайне низка. Внутримышечные инъекции препаратов железа не рекомендуются.

Для внутривенного введения используют железоуглеводные соединения (карбоксимальтозат, олигоизомальтозат, сахарат, глюконат и декстран железа). Углеводная оболочка стабилизирует комплекс и замедляет высвобождение железа в крови. Комплексы с низкой молекулярной массой, такие как глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое в свободном виде может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы подобных препаратов железа для внутривенного введения выводится через почки в первые 4 часа и не используется для эритропоэза. Недостатком декстрана железа, который имеет высокую молекулярную массу и стабильность, считают повышенный риск аллергических реакций.

Карбоксимальтозат железа представляет собой стабильный высокомолекулярной комплекс, который обеспечивает медленное и физиологичное высвобождение железа. Он обладает меньшим иммуногенным потенциалом и, в отличие от сахарата и глюконата железа, может вводиться в высокой дозе. 1 мл железа карбоксимальтазата содержит 50 мг железа. Дозу препарата подбирают с использованием пошагового подхода:

- определение индивидуальной потребности в железе,
- расчёт и назначение дозы (доз) железа,
- оценка насыщенности организма пациента железом после введения.

При разовом введении железа карбоксимальтазата не должны превышаться следующие уровни вводимого железа: 15 мг железа на 1 кг массы тела (при назначении в виде внутривенного введения болюсом) или 20 мг железа на 1 кг массы тела (при назначении в виде внутривенной инфузии). Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата составляет 1000 мг железа в неделю. Несмотря на то, что после внедрения железа карбоксимальтазата в клиническую практику сообщалось о случаях развития гипофосфатемии, в последующем отмечали лишь редких случаи развития

такой нежелательной реакции, а её клиническое значение требует уточнения. Считается, что у отдельных пациентов может быть обоснованным наблюдение за уровнем фосфата в крови, например, в случае пограничной исходной концентрации фосфатов в крови, а также при необходимости повторного введения железа карбоксимальтазата и железа (III) гидроксид олигомальтозата.

Во всех случаях, когда врач назначает препараты железа для внутривенного введения необходимо наличие медицинского специально обученного персонала и соответствующего оборудования для вмешательств в случае развития редких, но потенциально угрожающих жизни нежелательных явлений, включая средства для лечения анафилактических реакций, оборудование для проведения реанимационных мероприятий и условия для интенсивной терапии. Следует отметить, что для подавляющего числа пациентов, которым вводят внутривенно препараты железа, никогда не потребуется использования таких средств.

Гемотрансфузионная терапия при ЖДА проводится только по индивидуальным показаниям. Согласно приказу Минздрава России от 03.06.2013 г. № 348Н, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина < 70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита до уровня ≤ 25%.

## Оценка эффективности лечения железодефицитных состояний

Пациентов, которые принимают препараты железа, обычно повторно обследуют через 2 недели от начала терапии: контроль уровня гемоглобина и числа ретикулоцитов (должно наблюдаться повышение), а также оценка переносимости принимаемых препаратов железа. При применении внутривенных препаратов железа пациентов обычно обследуют повторно через 4–8 недель. Важно, что сывороточные показатели метаболизма железа не измеряют ранее месяца, так как внутривенное введение препаратов железа изменяет показатели, отражающие состояние метаболизма железа в организме.

В некоторых случаях уровень гемоглобина и запасы железа не нормализуются, несмотря на применение препаратов железа. Такая ситуация может быть обусловлена несколькими причинами:

- пациент не принимает препараты железа (например, вследствие побочных эффектов);
- сниженная абсорбция пероральных препаратов железа;
- потеря железа вследствие кровопотери превышает поступление железа;
- неправильно установленный диагноз;
- установление нескольких диагнозов, объясняющих снижение запасов железа (особенно у пожилых лиц);
- наличие воспаления, блокирующего регуляцию поступления железа из желудочно-кишечного тракта;
- снижение эффективности терапии из-за рецидива кровотечения.

В случае недостаточного увеличения концентрации гемоглобина и запасов железа при применении препаратов железа в отсутствие явных объяснений неэффективности терапии целесообразно исключить такие заболевания, как целиакия, аутоиммунный гастрит и (или) инфекция ***Helicobacter pylori***, каждое из которых может сопровождаться нарушением абсорбции препаратов железа. В сложных диагностических случаях следует проводить исследования тонкого кишечника.

Противопоказаниями к назначению препаратов железа являются гемохроматоз, повышенная чувствительность к железу. Парентерально нельзя назначать препараты железа при аутоиммунном гемолизе, тяжёлой коронарной недостаточности, аллергических заболеваниях кожи, выраженных нарушениях функций печени и почек.

Препараты железа окрашивают кал в тёмный цвет и иногда могут маскировать кровотечение, могут вызывать потемнение зубов.

## Течение

Течение ЖДА зависит от причины её возникновения, возможности её удаления и адекватной терапии железодефицитного состояния.

## Прогноз

При правильном лечении прогноз при ЖДА благоприятный, но зависит от причины, приведшей к ДЖ.

## Профилактика

Основным контингентом, нуждающимся в профилактике ЖДА, являются женщины с гиперполименореей. Каждая женщина с момента установления менструального цикла нуждается в профилактическом приёме препаратов железа, если менструальное кровотечение продолжается более 5 дней без образования сгустков крови или более 3 дней с образованием сгустков крови. Предпочтение следует отдавать пероральным препаратам железа в течение 5–7 дней ежемесячно. Продолжительность профилактических мероприятий определяется длительностью существования менструальных кровопотерь в указанном объёме и часто совпадает с длительностью репродуктивного периода.

Профилактический приём препаратов железа также необходим беременным и кормящим женщинам на протяжении всего срока беременности и лактации.

Регулярный периодический контроль уровней сывороточного железа и ферритина показан лицам, придерживающимся вегетарианского/веганского питания, а также подросткам и пожилым людям.

## 5.1.2. Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии — группа анемий, общим признаком которых является наличие мегалобластического костномозгового кроветворения, т.е. появление в костном мозге эритрокариоцитов со структурными ядрами, сохраняющими эти черты на поздних стадиях дифференцировки эритроидного ростка. Мегалобластическое кроветворение возникает в результате нарушения синтеза нуклеиновых кислот, а следовательно, ДНК и РНК, что приводит к неэффективному гемопоэзу. Поскольку синтез нуклеиновых кислот касается всех гемопоэтических клеток, мегалобластные анемии зачастую характеризуются не только анемией, но и лейкопенией и тромбоцитопенией.

Мегалобластные анемии характеризуются макроцитозом и гиперхромией. Причинами возникновения мегалобластных анемий чаще всего служат дефицит витамина $B_{12}$ и (или) фолиевой кислоты.

## 5.1.3. Витамин $B_{12}$-дефицитная анемия

### Определение

**$B_{12}$-дефицитная анемия (мегалобластная анемия, пернициозная анемия, болезнь Аддисона — Бирмера) характеризуется прогрессирующей гиперхромной, макроцитарной анемией, гиперсегментацией ядер нейтрофилов, мегалобластным эритропоэзом и морфологическими аномалиями других ростков кроветворения в костном мозге. В отличие от других анемий, $B_{12}$-дефицитная анемия ($B_{12}$ДА) часто ассоциируется с развитием патологических психоневрологических симптомов (фуникулярный миелоз).**

### Классификация

$B_{12}$ДА делятся на врождённые и приобретённые.

### Эпидемиология

$B_{12}$-дефицитная анемия является одной из самых распространённых анемий, частота выявления которой варьируется в разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина $B_{12}$ обнаруживают у одного из 50 человек, а после 70 лет — у каждого 15-го. В связи с этим в некоторых странах концентрацию витамина $B_{12}$ в сыворотке крови определяют пожилым лицам в порядке диспансеризации.

Этиология

Основная причина развития дефицита витамина $B_{12}$ — нарушение его всасывания в кишечнике. Париетальные клетки тела и дна желудка секретируют белок, т.н. «внутренний фактор Кастла» (открыт W. Castle в 1930 году), необходимый для всасывания витамина $B_{12}$ (кобаламин, «внешний фактор»). Образование стойкого комплекса «кобаламин — внутренний фактор Кастла» начинается в щелочной среде 12-перстной кишки, далее всасывание витамина $B_{12}$ происходит в тонком кишечнике, в основном, в подвздошной кишке, где локализуется кубулин — специфический белок-рецептор для «внутреннего фактора». В процессе всасывания «комплекс» распадается, витамин $B_{12}$ проникает через стенку тонкой кишки в кровоток, где уже связывается с белком-переносчиком транскобаламином, который доставляет его к клеткам потребителям, в том числе клеткам костного мозга и печени. К нарушению всасывания витамина $B_{12}$ могут приводить следующие патологические процессы: снижение продукции или отсутствие «внутреннего фактора Кастла» вследствие наличия аутоантител к нему или к париетальным клеткам желудка, другие атрофические гастриты, резекция желудка; заболевания тонкой кишки (хронические энтериты с синдромом нарушенного всасывания, опухоли, в том числе лимфомы); конкурентное поглощение (дивертикулёз с изменением флоры, дифиллоботриоз, синдром «слепой петли» при анастомозе тонкой кишки); заболевания поджелудочной железы, способствующие повышению кислотности кишечного содержимого (опухоль с образованием гастрина, синдром Золлингера — Эллисона); длительный приём некоторых лекарственных препаратов (ингибиторы протонного насоса, метформин и др.). Кроме этого, у лиц, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты со временем (через 3–5 лет) возникает алиментарный дефицит витамина $B_{12}$ (источником витамина $B_{12}$ в основном являются красное мясо, печень, яйца, молочные продукты). У небольшого числа больных наблюдается дефицит витамина $B_{12}$ вследствие наследственного снижения количества транскобаламина II.

### Патогенез

Витамин $B_{12}$ является ко-фактором, необходимым для образования тетрагидрофолиевой кислоты из фолиевой кислоты. Активная тетрагидрофолиевая кислота участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, т.е. в синтезе ДНК. Дефицит витамина $B_{12}$ приводит к нарушению синтеза ДНК, что лежит в основе изменения нормального гемопоэза, затрагивающего все ростки кроветворения. Заблокированный синтез ДНК приводит к нарушению процесса деления клеточного ядра и преждевременной гибели гемопоэтических предшественников в костном мозге (неэффективный гемопоэз). Наиболее яркие морфологические изменения отмечаются в клетках эритроидного ростка.

Вторая реакция, зависящая от участия витамина $B_{12}$, не влияет на кроветворение и представляет собой одну из реакций метаболизма жирных кислот. Это реакция превращения метилмалонового кофермента А в сукцинил-кофермент А. Реакция

протекает при участии дезоксиаденозилкобаламина. При дефиците витамина $B_{12}$ нормальный ход реакции нарушается, что приводит к накоплению метилмалоновой кислоты. Метилмалоновая кислота является токсичным продуктом. С её избыточным накоплением связывают развитие неврологической симптоматики у больных с $B_{12}$ДА.

Витамин $B_{12}$ участвует также в процессах синтеза жирных кислот и миелина. При дефиците витамина $B_{12}$ нарушается синтез миелина и происходит демиелинизация периферических нервных волокон, проявляющаяся клиническими признаками фуникулярного миелоза.

### Клиническая картина

Наряду с проявлениями анемического синдрома (слабость, повышенная утомляемость, сердцебиения, головные боли, головокружения и др.), характерными признаками являются симптомы глоссита (боли, жжение во рту, языке) и поражения нервной системы (нарушение чувствительности, онемение конечностей, покалывание в кончиках пальцев, ощущение «ползания мурашек», ощущение «ватности» ног). Объективно определяется бледность кожи и слизистых оболочек, в сочетании с их легкой желтушностью (обусловлена повышением содержания непрямого билирубина вследствие ускоренной гибели эритрокариоцитов в костном мозге и повышенного разрушения крупных эритроцитов). Могут встречаться геморрагические элементы на коже при наличии тромбоцитопении. Характерен яркий «лакированный малиновый» язык. Может быть небольшая спленомегалия. В тяжёлых случаях $B_{12}$-дефицита доминирует поражение периферической нервной системы (фуникулярный миелоз): атаксия, гипорефлексия, появление патологических знаков — рефлекс Бабинского.

### Диагностика

Предположить наличие у больного $B_{12}$ДА можно на основании характерных жалоб (сочетание анемического синдрома и неврологических нарушений) и клинического анализа крови: макроцитоз, гиперхромия эритроцитов +/- лейко-/тромбоцитопения, гиперсегментация нейтрофилов. В эритроцитах обнаруживают остатки ядра, получившие названия тельца Жоли и кольца Кебота. При биохимическом исследовании крови может быть обнаружено увеличение содержания билирубина за счет непрямой фракции, небольшое повышение ЛДГ.

Подтверждением $B_{12}$ДА является выявление низкого уровня $B_{12}$ в крови (менее 150 пг/мл). Исследование костного мозга для подтверждения $B_{12}$ДА в настоящее время не требуется. Тем не менее, при $B_{12}$ДА характерен мегалобластический тип кроветворения (аномально крупные клетки костного мозга).

Выявление $B_{12}$-дефицитной анемии требует проведения стандартного комплекса инструментальных исследований для выяснения причины развития анемии. Всем пациентам с впервые установленным диагнозом $B_{12}$ДА рекомендовано выполнение ЭФГДС, ФКС — исключение патологии желудочно-кишечного тракта, в том числе атрофического гастрита, новообразований. Также при необходимости показано исследование антител к париетальным клеткам желудка, к внутреннему фактору, скрининг аутоиммунных заболеваний кишечника, исследование крови и кала на гельминтозы.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика $B_{12}$-дефицитной анемии проводится с другими видами макроцитарных анемий, ассоциированных с дефицитом фолиевой кислоты или витамина B6, некоторыми формами латентного гемолиза, миелодиспластическим синдромом, апластической анемией.

Дифференциальный диагноз между $B_{12}$ДА и фолиеводефицитной или $B_6$-дефицитной анемиями в настоящее время проводится на основании лабораторного определения уровня этих витаминов в крови. Дифференциальный диагноз с апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, проводят на основании цитологического и гистологического исследований костного мозга. Однако, мегалобластная гиперхромная анемия при этих заболеваниях наблюдается редко. Кроме того, уровень $B_{12}$ при этих заболеваниях обычно нормальный. Поэтому при отсутствии других признаков (тяжёлая нейтропения, наличие бластов в периферической крови, органомегалия) на фоне снижения уровня $B_{12}$ в крови обследование на эти заболевания проводится только после констатации отсутствия эффекта на терапию.

Дифференциальный диагноз с гемолитическими анемиями основывается на определении количества ретикулоцитов, выраженности лабораторных и клинических признаков гемолиза.

### Диагноз

При формулировке диагноза необходимо указать степени тяжести анемии и её причину.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *$B_{12}$-дефицитная анемия тяжёлой степени алиментарного генеза.*
2. *$B_{12}$-дефицитная анемия средней степени на фоне атрофического гастрита.*
3. *$B_{12}$-дефицитная анемия средней степени, агастральная.*

### Лечение

При установлении причины дефицита витамина $B_{12}$ обязательно проводится этиотропное лечение: дегельминтизация, хирургическое удаление опухоли желудка, лечение заболеваний кишечника.

Патогенетическое лечение заключается в назначении витамина $B_{12}$ ***(препараты — цианокобаламин или гидроксикобаламин)***. При этом терапия витамином $B_{12}$ должна начинаться строго после лабораторного подтверждения его дефицита, так как даже одно введение препарата приводит к повышению концентрации $B_{12}$ в сыворотке крови и дальнейшим диагностическим трудностям. Ранее считалось, что $B_{12}$ДА необходимо лечить исключительно парентеральными препаратами, однако рандомизированные исследования показали столь же эффективную коррекцию анемии при использовании ***высоких доз перорального витамина $B_{12}$*** (1–2 мг в сутки). Препарат следует применять натощак, как минимум за 30 минут до еды. Однако более доступным является препарат витамина $B_{12}$ для парентерального (в/м) введения. На территории РФ наиболее часто применяется цианокобаламин. При отсутствии неврологических нарушений достаточной дозировкой является 1000 мкг цианокобаламина в/м × 3 раза в неделю. Как альтернативу можно рассматривать ежедневные инъекции по 200–500 мкг в сутки в течение недели с последующим переходом на введения через день. При наличии неврологических нарушений рекомендуемая доза цианокобаламина составляет 1000 мкг через день. Первым признаком ответа является резкое повышение количества ретикулоцитов — ретикулоцитарный криз, который отмечается через 5–7 дней терапии. Лечение продолжают до купирования анемии (обычно в течение 2–8 недель), неврологических нарушений (иногда до 3 месяцев) и восполнения запасов витамина $B_{12}$ в печени (дополнительно 10–14 дней). При невозможности устранить причину $B_{12}$ДА (например, атрофический гастрит, оперированный желудок и (или) тонкий кишечник, аутоиммунная патология ЖКТ, врождённый дефицит транскобаламина и др.) лечение осуществляется пожизненно в дозе 1000 мкг 1 раз в 3 месяца. Гемотрансфузии назначаются только по жизненным показаниям.

### Течение

Как правило, хроническое с постепенным медленным прогрессированием жалоб.

### Прогноз

Благоприятный, но зависит от причин, вызвавших дефицит витамина $B_{12}$.

### Профилактика

Первичная профилактика развития дефицита витамина $B_{12}$ заключается в предотвращении нарушения его поступления или его конкурентного поглощения.

В обязательном порядке, лица, придерживающиеся вегетарианской, в особенности, веганской диеты, в качестве дополнительного источника витамина $B_{12}$ должны принимать 50–150 мкг препарата в сутки.

## 5.1.4. Фолиеводефицитная анемия

**Фолиеводефицитная анемия (ФДА) — анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты в организме, следствием чего является нарушение синтеза ДНК в клетках. Основными характеристиками ФДА являются мегалобластический эритропоэз в костном мозге и макроцитарная гиперхромная анемия, зачастую сопровождающаяся тромбоцитопенией и нейтропенией.**

### Эпидемиология

ФДА является редким заболеванием, частота встречаемости которого на несколько порядков ниже, чем $B_{12}$ДА. Данных о распространённости дефицита фолиевой кислоты и ФДА в России нет. Установлена связь с низкой материальной обеспеченностью, злоупотреблением алкоголем и распространённостью наследственных гемолитических анемий. Распространённость дефицита фолатов в мире значительно снизилась в результате обязательного во многих странах обогащения продуктов питания фолиевой кислотой.

### Этиология

Основные причины развития дефицита фолиевой кислоты:

1. алиментарная недостаточность (частая причина у пожилых людей, недостаток употребления сырых овощей, у новорождённых — вскармливание козьим молоком);
2. нарушение всасывания в кишечнике (резекция тощей кишки, целиакия, хронические энтериты, амилоидоз, склеродермия, лимфатические и другие опухоли тощей кишки, хронический алкоголизм);
3. использование медикаментов — антагонистов фолиевой кислоты (противоэпилептические препараты, барбитураты и их производные, противоопухолевые препараты, препараты для лечения сахарного диабета);
4. повышенная потребность в фолатах (беременность, наследственные гемолитические анемии, недоношенность, дефицит веса при рождении);
5. повышенное потребление фолатов в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки);
6. повышенное выведение (гемодиализ).

### Патогенез

Дефицит фолиевой кислоты, как и дефицит витамина $B_{12}$, приводит к развитию мегалобластического кроветворения в костном мозге и развитию гиперхромной макроцитарной анемии.

Всасывание фолиевой кислоты происходит в тощей кишке, в соединении с молекулой глутаминовой кислоты. После попадания в организм фолиевая кислота превращается в активный метаболит — тетрагидрофолиевую кислоту, которая является активной коферментной формой фолатов. Фолаты участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов, тимидинмонофосфата из уридина и образовании метионина из гомоцистеина (процесс метилирования). Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин. Проявления фуникулярного миелоза при ФДА отсутствуют.

### Клиническая картина

Клиническая картина складывается из симптомов, характерных для всех анемических синдромов.

Возможна лёгкая желтушность кожи и склер, что обусловлено наличием неэффективного эритропоэза в костном мозге и, вследствие этого, повышенного разрушения эритроцитов, что приводит к повышению в крови уровня непрямого билирубина. При тяжёлых формах ФДА может наблюдаться небольшое увеличение селезёнки.

### Диагностика

Диагноз ФДА устанавливается по наличию гиперхромной макроцитарной анемии с нормальным или низким количеством ретикулоцитов и снижению уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови или (более точный показатель) в эритроцитах. В норме её содержание колеблется от 3–20 нг/мл.

### Дифференциальная диагностика

В первую очередь ФДА приходится дифференцировать с $B_{12}$ДА, затем — с гемолитическими анемиями, МДС, гипотиреоидизмом, апластической анемией. Для дифференциальной диагностики с $B_{12}$ДА определяют уровень $B_{12}$ в крови. У пациентов с диагнозом мегалобластной анемии без верификации причины терапию ex juvantibus следует назначать только с витамина $B_{12}$, так как назначение фолиевой кислоты пациентам с $B_{12}$ДА приводит и усилению симптомов анемии, в том числе фуникулярного миелоза. Это правило касается и случаев сочетанного дефицита фолиевой кислоты и витамина $B_{12}$ — терапия фолиевой кислотой должна начинаться после коррекции дефицита $B_{12}$.

### Диагноз

Диагноз, как и при других вариантах, требует указания степени тяжести и указания причины возникновения (при установлении).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Фолиеводефицитная анемия лёгкой степени алиментарного генеза.*
2. *Фолиеводефицитная анемия средней степени на фоне синдрома малябсорбции.*

### Лечение

Для лечения больных с ФДА используют препараты фолиевой кислоты в дозе 1–5 мг/сут. В случаях мальабсорбции дозы могут быть увеличены до 15 мг/сутки. Длительность курса определяется сроком нормализации содержания гемоглобина в крови и может достигать 4 месяцев.

**Течение и прогноз** благоприятные.

### Профилактика

Профилактика рекомендуется пациентам с риском развития дефицита фолатов. К категории риска относятся пациенты: с наследственными гемолитическими анемиями; с гипергомоцистеинемией, ассоциированной с мутациями генов фолатного цикла (кодирующих фермент метилентатрагидрофолатредуктазу (МТГФР), метионинсинтазу (MTR), метионин-синтазу-редуктазу (MTRR); получающие лечение антагонистами фолиевой кислоты; беременные женщины; с синдромом мальабсорбции (целиакия, хроническими воспалительные заболевания кишечника); находящиеся на программном гемодиализе; алкоголики. В данной категории пациентов рекомендуются курсы фолатов в дозе 1–5 мг/сутки.

# 5.2. Гемолитические анемии

### Определение

**Гемолитические анемии (ГА) — большая группа заболеваний, имеющих общую особенность патогенеза: уменьшение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови вследствие укорочения жизни эритроцитов. При этом способность костного мозга реагировать на анемические стимулы не изменена.**

### Классификация

I. Врождённые гемолитические анемии (70% от всех гемолитических анемий). Среди наследственных анемий выделяют:
- ГА, связанные с генетически детерминированным дефектом мембраны эритроцита (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, акантоцитоз, стоматоцитоз);
- ГА, связанные с дефектом ферментов эритроцитов (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, дефицит пируваткиназы и др.);
- ГА, связанные с дефектом синтеза глобина (талассемия, серповидно-клеточная анемия и др.);
- ГА, связанные с дефектом синтеза порфирина.

II. Приобретённые ГА разделяют на:
- иммунные
- неиммунные.

Гемолиз при различных вариантах ГА протекает по внутриклеточному (внесосудистому) или внутрисосудистому типу. Клинические признаки внутриклеточного гемолиза: анемия, желтуха, спленомегалия. Клинические признаки внутрисосудистого гемолиза: анемия, желтуха, тёмная моча.

Лабораторные признаки, общие для обоих типов гемолиза: анемия, ретикулоцитоз, увеличение фракции незрелых ретикулоцитов с низкой флуоресценцией. Лабораторные признаки внутриклеточного гемолиза: гипербилирубинемия за счёт непрямого билирубина, уробилин в моче. Лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза: свободный гемоглобин в сыворотке крови, снижение гаптоглобина в крови, свободный гемоглобин в моче, продукты распада свободного гемоглобина в моче, гипербилирубинемия за счёт непрямого билирубина при внутрисосудистом гемолизе менее выражена.

Ниже будут рассмотрены основные гемолитические анемии.

- Врождённые:
  - D58.0 Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского — Шоффара);
  - D55.0 Наследственная ГА, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).
- Приобретённые:
  - D59.0 Аутоиммунная гемолитическая анемия;
  - D59.5 Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы — Микели).

## 5.2.1. Наследственный микросфероцитоз

Наследственный микросфероцитоз (НМС, болезнь Минковского — Шоффара) — заболевание, связанное с генетически детерминированным дефектом белков мембраны эритроцитов, вследствие чего нарушается проницаемость мембраны и внутрь эритроцита поступает избыточное количество натрия. Это приводит к накоплению в эритроцитах воды, их набуханию, изменению формы (с двояковогнутой на сферическую) и нарушению способности изменять форму при прохождении через сосуды микроциркуляторного русла, снижению осмотической стойкости эритроцитов. В сосудах селезёнки вследствие этого происходит отщепление части поверхности эритроцитов, укорачивается продолжительность их жизни и усиливается разрушение макрофагами.

### Эпидемиология

Частота встречаемости заболевания составляет 20 случаев на 1 млн. населения.

### Этиология

Причина заболевания — количественные или качественные дефекты белка мембраны эритроцита — спектрина. Дефект возникает в результате мутаций в генах ANK1 (более 50% случаев), SPTB, SLC4A1, EPB42, SPTA1. Большинство вариантов НМС наследуется по аутосомно-доминантному типу. В большинстве случаев у одного из родителей больного удаётся обнаружить признаки микросфероцитоза.

### Патогенез

Изменения в структуре белка спектрина ведут к повышенной проницаемости мембраны эритроцита и пассивному проникновению через неё ионов натрия. Избыток натрия внутри клетки приводит к повышенному накоплению в ней воды, набуханию эритроцитов и изменению их формы с двояковогнутой на сферическую, что приводит к повышенной

секвестрации эритроцитов в селезёнке и укорочению их жизни (внутриклеточный механизм разрушения эритроцитов). Гемолиз — по внутриклеточному типу.

### Клиническая картина

У больных детей имеются многочисленные стигмы дисэмбриогенеза (башенный череп, готическое нёбо, изменение расположения зубов, микроофтальмия, изменённые мизинцы).

Практически всегда имеется желтуха, увеличена селезёнка. Повышена литогенность жёлчи — высок риск образования билирубиновых камней.

### Диагностика

Первичное представление возможно только на основании детального анализа клинической картины заболевания. Подозрение на гемолитическую природу заболевания возникает при анализе гемограммы. В периферической крови выявляется умеренная анемия, иногда анемии может и не быть. Но содержание ретикулоцитов всегда увеличено. Повышение ретикулоцитов прямо коррелирует со степенью выраженности анемии. Характерно уменьшение MCV (микросфероцитоз). Другие показатели гемограммы не изменены.

Подтверждение диагноза проводится с помощью секвенирования нового поколения, выявляющего мутации в генах ANK1, SPTB, SLC4A1, EPB42, SPTA1. ПЦР диагностика не применима, так мутации в этих генах не являются консервативными.

Биопсия костного мозга практически не проводится. В костном мозге отмечается гиперплазия клеток эритроидного ряда разной степени выраженности.

### Дифференциальная диагностика

Дифференцировать НМС необходимо в первую очередь с иммунными гемолитическими анемиями. В случае иммунного гемолиза лабораторно выявляются антитела.

### Лечение

Пациенты с лёгкими и умеренными клиническими проявлениями получают ***профилактику фолиевой кислотой***. В случае регулярных трансфузий назначается ***хелаторная терапия по 10–30 мг/кг деферазирокса***. При наличии тяжёлых повторяющихся анемических кризов или жёлчнокаменной болезни проводится спленэктомия. После спленэктомии практически у всех больных нормализуются содержание гемоглобина и самочувствие. Вопрос о необходимости холецистэктомии решают исходя из клинической ситуации.

### Прогноз

Прогноз у больных с НМС благоприятный. Отсутствуют данные о сокращении продолжительности жизни на фоне адекватной терапии и наблюдения.

### Профилактика

Профилактика НМС может заключаться в медико-генетическом консультировании семей с отягощенным анамнезом. Однако, поскольку заболевание является достаточно доброкачественным, серьёзных оснований для ограничения рождения детей не бывает.

## 5.2.2. Гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) — рецессивно наследуемое заболевание, сцепленное с полом и характеризующееся развитием гемолиза после приёма лекарств или употребления в пищу конских бобов. Болеют в основном мужчины.

### Этиология

У больных имеет место дефицит Г-6-ФДГ в эритроцитах, что приводит к нарушению процессов восстановления глутатиона при воздействии веществ, обладающих высокой окислительной способностью. Дефицит активности ферментов возникает в результате наследственных мутаций в гене G6PD, располагающегося в Xq28. Описано более 190 различных мутаций в различных этнических группах. Самые частые мутации: AURES, MEDITERRANEAN, A-, SIBARI, VIANGCHAN и ANANT.

### Патогенез

Дефицит Г-6-ФДГ наследуется по рецессивному Х-сцепленному типу. При низкой активности фермента в эритроцитах нарушаются процессы восстановления никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФ) и превращения окисленного глютатиона в восстановленный. Последний предохраняет эритроцит от действия гемолитических агентов-окислителей. Гемолиз при их воздействии развивается внутри сосудов по типу криза.

Степень тяжести определяется активностью фермента: лёгкая — более 60%, средней тяжести — 10–59%, тяжёлая — менее 10%.

### Клиническая картина

Гемолитический криз могут провоцировать противомалярийные препараты, сульфаниламиды, анальгетики, нитрофураны, растительные продукты (бобы, стручковые). Гемолиз наступает через 2–3 дня после их приёма. У больного повышается температура, появляются резкая слабость, боли в животе, неоднократная рвота. Нередко развивается коллапс. Выделяется моча тёмного или даже чёрного цвета как следствие внутрисосудистого гемолиза и появления в моче гемосидерина. Иногда развивается острая почечная недостаточность. Появляется желтуха, определяются гепато- и спленомегалия.

### Диагностика

Диагностика основана на определении активности Г-6-ФДГ. Сразу после гемолитического криза результат может оказаться завышенным, так как разрушаются в первую очередь эритроциты с наименьшим содержанием фермента.

При исследовании крови — нормохромная выраженная анемия, ретикулоцитоз, в мазке много нормоцитов и телец Гейнца (денатурированный гемоглобин). Определяются специфические формы разрушенных эритроцитов — дегмациты («укушенные» клетки). Повышается содержание свободного билирубина в крови. Осмотическая стойкость эритроцитов в норме или повышена. Решающий метод диагностики — выявление снижения в эритроцитах Г-6-ФДГ.

### Лечение

Лечение заключается в устранении факторов, провоцирующих гемолиз. При развитии гемолитических кризов и развитии тяжёлой анемии возможно проведение заместительных гемотрансфузий. В ограниченном числе тяжёлых случаев приходится прибегать к спленэктомии.

## 5.2.3. Приобретённые гемолитические анемии

Все приобретённые гемолитические анемии можно разделить на две группы: иммунные и неиммунные ГА.

Причины возникновения неиммунных ГА: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром; эклампсия и преэклампсия на фоне беременности; васкулиты (полиартерииты, гранулематоз Вегенера, острый гломерулонефрит, риккетсиозные инфекции); ДВС-синдром; сердечно-сосудистые заболевания различного генеза; медикаментозно-индуцированные (циклоспорин, митомицин, тиклопидин, такролимус); механические воздействия на эритроциты при гемодиализе, операциях с использованием аппаратов искусственного кровообращения, ожогах; инфекционные и паразитарные заболевания (малярия); гиперспленизм; пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафава — Микели).

## 5.2.4. Иммунные гемолитические анемии (ИГА)

ИГА — заболевания, связанные с укорочением жизни эритроцитов вследствие воздействия АТ, при сохранении способности костного мозга реагировать на анемические стимулы. Основным симптомом данных заболеваний является быстрое снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови.

***Группы ИГА:***

1. аллоиммунные (или изоиммунные) — анемии, связанные с воздействием экзогенных АТ к антигенам эритроцитов больного;
2. трансиммунные — ИГА, связанные с воздействием АТ, проникающих через плаценту и направленных против антигенов эритроцитов ребенка;
3. гетероиммунные (гаптеновые) — ИГА, развивающиеся в результате фиксации на поверхности эритроцита нового экзогенного антигена — гаптена;
4. аутоиммунные — ИГА, возникающие в результате выработки аутоантител против антигенов собственных эритроцитов. Частота встречаемости ИГА составляет около 100 случаев на 1 млн. населения. Наиболее значимой является аутоиммунная гемолитическая анемия.

## 5.2.5. Аутоиммунная гемолитическая анемия

Разделяют идиопатические аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) и вторичные АИГА.

Вторичные АИГА развиваются на фоне следующих заболеваний: ревматоидного артрита, склеродермии, синдрома Шёгрена, лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, грибковых инфекций, тимом, язвенного колита, $B_{12}$-дефицитной анемии, болезни Кавасаки, первичного биллиарного цирроза печени. При отсутствии причин для аутоиммунной гемолитической анемии верифицируют идиопатическую АИГА.

АИГА возникает из-за персистенции клона плазматических клеток, вырабатывающих антитела к собственным эритроцитам. Преимущественно встречаются IgG антитела.

## Эпидемиология

Заболеваемость составляет 1–3 случая на 100 тыс. населения ежегодно.

## Этиология

Причины развития АИГА, как и многих других аутоиммунных заболеваний, не ясны. Обсуждается воздействие некоторого триггерного агента (возможно, вируса или микроорганизма), вследствие которого происходит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену.

## Патогенез

Характер патогенетических механизмов при АИГА зависит главным образом от характера АТ, вырабатывающихся против собственных неизменённых антигенов эритроцитов.

Классификация АТ:

- по механизму действия (агглютинины, гемолизины, преципитины);
- по температурному оптимуму активности (тепловые, холодовые);
- по серологической характеристике (полные, неполные).

Тепловые антитела, как правило, направлены на Rh антигены или гликофорины, холодовые — на эритроцитарные I (или i) антигены.

Нагруженные антителами (агглютининами или преципитинами) эритроциты разрушаются в селезёнке, печени и костном мозге, гемолиз осуществляется по внутриклеточному типу. АТ класса гемолизинов при фиксации на поверхности эритроцита вызывают внутрисосудистый гемолиз. Проявления заболевания будут в первую очередь определяться механизмом разрушения эритроцитов — внутриклеточным или внутрисосудистым.

## Клиническая картина

Наиболее частым вариантом является АИГА, обусловленная неполными тепловыми агглютининами (анемия с внутриклеточной гибелью эритроцитов). Характерные жалобы связаны с развитием гипоксии тканей (резкая слабость, сонливость, обмороки, одышка, сердцебиение). Часто отмечается субфебрильная или фебрильная температура тела. У некоторых больных, особенно пожилых, возможно развитие анемической прекомы и комы. У больных с кардиальной патологией существует вероятность нестабильной стенокардии или левожелудочковой недостаточности.

При осмотре: резкая бледность кожи и видимых слизистых оболочек. Образование из Hb разрушающихся эритроцитов большого количества непрямого билирубина ведёт к развитию желтухи. У 2/3 больных выявляется увеличение селезёнки, более чем у половины больных — печени.

При АИГА, обусловленной образованием АТ класса гемолизинов (анемия с внутрисосудистой гибелью эритроцитов), больные жалуются на боли в поясничной области, повышение температуры тела, появление мочи чёрного цвета, а также предъявляют жалобы, связанные со снижением содержания Hb (анемический синдром). Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Увеличение селезёнки встречается нечасто, и размеры её невелики.

## Диагностика

Сочетание анемического синдрома, желтушности кожи и (или) слизистых оболочек, а также увеличение селезёнки должно заставить врача в первую очередь заподозрить АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов. Такое предположение требует незамедлительного исследования периферической крови с обязательным определением количества ретикулоцитов. В крови отмечается значительное снижение содержания эритроцитов и Hb. MCV находится в пределах 80–95 фл (нормоцитоз). Содержание ретикулоцитов значительно увеличено. Отмечается сдвиг в сторону молодых ретикулоцитов с низкой флуоресценцией. В тяжёлых случаях возможно появление в периферической крови нормобластов.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов находится в пределах нормы. Лейкоцитарная формула не изменена, хотя могут наблюдаться и лейкемоидные реакции по нейтрофильному типу. СОЭ значительно увеличена.

При исследовании мочи может быть зафиксировано повышение концентрации уробилина. Кал у больных с АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов приобретает более тёмную, по сравнению с обычной, окраску.

Для верификации диагноза АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов используют тест, определяющий наличие АТ на поверхности эритроцитов, — положительную прямую пробу Кумбса. Антиглобулиновую сыворотку кролика, полученную путем его сенсибилизации γ-глобулином человека, добавляют к исследуемым эритроцитам. Сыворотка не вызывает агглютинации нормальных отмытых эритроцитов, но при присоединении антиглобулиновой сыворотки к эритроцитам, содержащим на своей поверхности неполные АТ, белковые молекулы укрупняются и эритроциты агглютинируют. Более чувствительная проба — реакция агрегатогемаглютинации.

При появлении у больного мочи чёрного цвета, боли в поясничной области и анемических жалоб необходимо предположить наличие АИГА с внутрисосудистым вариантом разрушения эритроцитов. Это предположение усиливается при выявлении нормохромной нормоцитарной анемии с увеличением количества ретикулоцитов. Отмечается снижение гаптоглобина в крови.

При исследовании мочи выявляется свободный гемоглобин, а при исследовании мочевого осадка отмечается увеличение количества клеток эпителия почечных канальцев с включениями гемосидерина.

Для установления холодовой АИГА проводится исследование холодовых агглютининов.

Патоморфология костного мозга: гиперплазия красного ростка кроветворения различной выраженности. При тяжёлых гемолитических кризах костный мозг способен увеличивать продукцию эритроцитов в 6–8 раз.

### Дифференциальная диагностика

АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов необходимо дифференцировать от других анемических состояний, сопровождающихся увеличением количества ретикулоцитов: постгеморрагической анемией; ЖДА на фоне терапии препаратами железа; $B_{12}$ДА на фоне терапии витамином $B_{12}$; ФДА на фоне терапии фолиевой кислотой. Для разграничения этих состояний большое значение имеет внимательное изучение анамнеза и анализ имеющихся документальных данных о течении заболевания. Диагноз подтверждается пробой Кумбса. АИГА с внутрисосудистым разрушением эритроцитов необходимо дифференцировать от ПНГ.

### Лечение

АИГА требует незамедлительного лечения. Препараты первой линии — ГКС — ***преднизолон*** внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела в сутки. Стартовая доза сохраняется в течение 2 недель или до достижения уровня Hb > 120 г/л. В дальнейшем преднизолон отменяется ступенчато по 20 мг в неделю до достижения дозы в 20 мг в сутки, которая редуцируется медленно, в течение 4–8 недель. Преднизолон может вводиться внутривенно, внутримышечно или приниматься перорально в эквивалентных дозах. Несмотря на наличие ряда исследований, свидетельствующих о преимуществе использования ритуксимаба 375 мг/м² в первой линии терапии вместе с преднизолоном при АИГА с тепловыми антителами, только при АИГА с холодовыми антителами или АИГА на фоне хронического лимфолейкоза использование ритуксимаба в монотерапии может быть оправдано в первой линии.

Рефрактерность к глюкокортикостероидам или рецидивы АИГА наблюдаются у почти половины пациентов. В этом случае используются ***ритуксимаб*** 375 мг/м² в месяц или 100 мг еженедельно, ***микофенолата мофетил*** 500–1000 мг два раза в сутки, ***циклоспорин*** А 2,5 мг перорально два раза в сутки, ***циклофосфан*** 50–150 мг в сутки перорально, ***азатиоприн*** 2–4 мг в сутки 1 раз в день в порядке убывания частоты применения этих методов.

***Спленэктомия*** в настоящее время проводится нечасто, в качестве третьей-четвёртой линии терапии. У пациентов старше 70 лет и детей спленэктомия проводится крайне редко в связи с высоким риском развития иммунодефицита и инфекционных осложнений.

В случае повторных кризов АИГА на фоне существующего аутоиммунного или лимфопролиферативного заболевание показано проведение терапии основного заболевания и достижение ремиссии этого основного заболевания с целью предотвращения рецидивов АИГА.

### Прогноз

При адекватной терапевтической тактике ведения прогноз у больных с АИГА благоприятный.

### Профилактика

Эффективной профилактики АИГА не существует.

## 5.3. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это приобретённое клональное заболевание, связанное с соматической мутацией в стволовых кроветворных клетках (СКК) гена PIG-A. Историческое название — болезнь Маркиафавы — Микели.

Клоном ПНГ называют клетки крови всех линий дифференцировки, являющиеся потомками СКК с мутацией PIG-A, а маркером клональности служит отсутствие или резкое снижение экспрессии GPI-якоря / GPI-связанных белковых молекул. ПНГ характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, высокой частотой тромботических осложнений, поражением почек, лёгких и ассоциировано с иммуноопосредованной костномозговой недостаточностью.

### Эпидемиология

ПНГ относится к орфанным заболеваниям, в том числе по критериям, принятым в России, с распространённостью не более 10 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость ПНГ составляет около 1,3 случая на 1 млн. населения в год, а расчетная распространённость, с учётом новых случаев и выживаемости, достигает 16 больных на 1 млн. населения.

ПНГ может развиваться в любом возрасте, в том числе у детей и лиц пожилого и старческого возраста, медиана возраста на момент установления диагноза составляет от 30 до 45 лет. Соотношение больных по полу приближается к эквивалентному. Около половины всех случаев ПНГ составляют пациенты с анамнезом или настоящим диагнозом приобретённой апластической анемии (АА), в редких случаях с диагнозами миелодиспластического синдрома (МДС) низкого риска, миелофиброз. В остальных случаях имеет место классическая форма ПНГ с отсутствием дефинитивных признаков других заболеваний крови.

## Этиология и патогенез

Клоны ПНГ происходят из стволовых кроветворных клеток с одной или несколькими приобретёнными мутациями PIG-A гена, который локализуется в Х-хромосоме. Данный ген кодирует ранние этапы синтеза гликозилфосфатидилинозитолового якоря (GPI), который фиксирует большое число молекул на мембранах клетках крови, в том числе ингибиторы комплемента CD59 и CD55. Отсутствие или снижение экспрессии данных молекул на мембране эритроцитов приводит к неконтролируемой активации комплемента и является причиной развития комплемент-опосредованного внутрисосудистого гемолиза. Последующие события связаны с развитием гемолитической анемии, степень которой может сильно варьировать, но в большей степени имеет значение высвобождение свободного гемоглобина с быстрым истощением оксида азота (NO). Это может привести к выраженным симптомам дистонии гладкой мускулатуры, усталости, развитию тромбозов, нефропатии и лёгочной гипертензии.

Наличие только мутации PIG-A не является достаточным для развития болезни, для экспансии клона ПНГ требуются дополнительные внешние и внутренние факторы, приводящие к селекции клона ПНГ. Наиболее важным механизмом селекции является иммуноопосредованное повреждение нормального кроветворения у больных с приобретённой апластической анемией.

## Клиническая картина

Клиническая манифестация ПНГ связана с проявлениями и осложнениями гемолиза, включая поражение органов и тромбозы, а также последствиями цитопении, которая в ряде случаев АА/ПНГ или МДС/ПНГ может быть выражена.

Дебют ПНГ варьирует от длительного этапа умеренного хронического гемолиза с разной степенью выраженности слабости и утомляемости, до ярких симптомов внутрисосудистого гемолиза, иногда возникающих остро: выраженная слабость, одышка; выделение тёмной мочи, в том числе в утренние часы; желтуха; боль в животе, спине, грудной клетке; головные боли; лихорадка; дисфагия; в отдельных случаях — рвота и диарея. В ряде случаев первыми проявлениями заболевания становятся тромбозы и эпизоды острого повреждения почек (ОПП). В качестве провоцирующих факторов внутрисосудистого гемолиза могут выступать инфекции, травмы, операции, беременность, приём лекарств, в том числе препаратов железа.

При осмотре отмечается бледность и желтушность.

Тромбозы являются ведущей причиной летальности (до 60%) при естественном течении ПНГ. Главными особенностями тромбозов при ПНГ является их частота, молодой возраст больных, необычные локализации и низкая эффективность традиционной первичной и вторичной профилактики. Каждый третий пациент развивает первый тромботический эпизод в течение 10 лет от дебюта ПНГ. Превалирующими локализациями венозных тромботических эпизодов являются глубокие (25%), интраабдоминальные (19%), поверхностные (13%) и церебральные (5%) вены, а также ТЭЛА (12%). Среди артериальных тромбозов доминируют ишемический инсульт (19%) и инфаркт миокарда (4%).

Согласно Рабочей классификации (2005) выделяют 3 клинические формы заболевания, которые в ряде случаев являются текущим этапом развития болезни у одного и того же пациента:

1. ***Классическая ПНГ*** с наличием большого клона, клинически и лабораторно выраженного гемолиза и отсутствием признаков других заболевания крови, а именно АА, МДС, первичного миелофиброза.
2. ***ПНГ, связанная с другими синдромами костномозговой недостаточности*** (АА/ПНГ, реже МДС/ПНГ и крайне редко первичный миелофиброз / ПНГ) с наличием клинических и лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза и большого клона ПНГ (как правило, более 10% среди лейкоцитов).
3. ***Субклиническая ПНГ на фоне других синдромов костномозговой недостаточности*** (АА/сПНГ, МДС/сПНГ, первичный миелофиброз / сПНГ) с отсутствием клинических и лабораторных признаков гемолиза и наличием минорного клона клеток с ПНГ-фенотипом (как правило, менее 1% среди лейкоцитов). Субклиническая ПНГ не является самостоятельным диагнозом, однако требует соответствующего клинического и лабораторного мониторинга в связи с возможностью экспансии клона и развития второй формы ПНГ с клинически значимым гемолизом.

## Диагностика

Первичное представление о ПНГ складывается при выявлении клинических (слабость, желтушность, боли в спине и животе, выделение тёмной мочи, дисфагия, тромбоз и др.) и лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза (нормохромная анемия, увеличение количества ретикулоцитов, повышение уровня лактатдегидрогеназы крови, снижение уровня гаптоглобина, гемоглобинурия и гемосидеринурия, гипербилирубинемия). Подозрение на ПНГ усиливается при сочетании вышеперечисленных признаков с нейтропенией и (или) тромбоцитопенией. По мере развития болезни анемия приобретает характер гипохромной вследствие значительных потерь железа с мочой.

Классическая ПНГ является трудно распознаваемым редким заболеванием крови. Ошибки диагностики (гиподиагностика) достигают 80%. Неспецифическая клиническая манифестация заболевания, в том числе с тяжёлых осложнений, делает актуальным проведение скрининга в группах риска по диагнозу ПНГ. Тестирование на наличие клона ПНГ должно быть проведено во всех случаях гемолиза с отрицательной прямой антиглобулиновой пробой, гемоглобинурией/гемосидеринурией и почечной дисфункцией. Вторая группа показаний связана с синдромами костномозговой недостаточности (АА, МДС с признаками гемолиза, гипоплазией кроветворения, неуточнённые цитопении). Наконец, тестирование клона ПНГ требуют необъяснимые тромбозы в сочетании с признаками гемолиза и цитопенией.

Современная лабораторная диагностика ПНГ базируется на выявлении популяций клеток периферической крови с отсутствием или снижением экспрессии GPI-якоря и (или) различных белков, связанных с мембраной посредством

GPI-якоря методом проточной цитофлуорометрии. Текущим стандартом чувствительности проточной цитометрии для клинических целей является выявление до 0,01% клеток с фенотипом ПНГ.

Прецизионный диагноз каждой из форм ПНГ, наряду с тестированием клона ПНГ, базируется на оценке степени цитопении и исследовании костного мозга. Патоморфология костного мозга включает гиперплазию эритроидного ростка кроветворения и уменьшение количества гранулоцитарных предшественников и мегакариоцитов. Глобальная клеточность костного мозга в трепанобиоптате при классической ПНГ может быть высокой, нормальной или умеренно сниженной. Одновременно с этим, клеточность костного мозга при АА/ПНГ может варьировать от глубокой аплазии до нормальной или даже повышенной в случаях с полным восстановлением кроветворения за счет клона ПНГ.

## Дифференциальная диагностика

При выявлении признаков внутрисосудистого гемолиза диагностика несложна. Тестами для разграничения ПНГ и АИГА с внутрисосудистым гемолизом являются прямая антиглобулиновая проба и проточная цитометрия на наличие клона ПНГ.

При выявлении цитопении и отсутствии клинико-лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза возникает необходимость в дифференциальной диагностике с заболеваниями, сопровождающимися панцитопенией в периферической крови, а именно — апластической анемией и миелодиспластическим синдромом.

## Лечение

Существует две терапевтические опции, потенциально изменяющие естественное течение и отдалённый прогноз ПНГ: ***аллогенная трансплантация костного мозга*** (ТКМ) от HLA-совместимого донора и ***ингибиция активации комплемента*** с помощью анти-С5 моноклональных антител (экулизумаб, равулизумаб) и ингибиторов С3 (пэгцетакоплан).

Ключевым преимуществом аллогенной ТКМ является коррекция костномозговой недостаточности и эрадикация клона ПНГ. Однако, непосредственный риск процедуры ТКМ и вероятность отдалённых осложнений могут перевешивать её преимущества у больных с отчётливым превалированием гемолиза, когда может быть использована безопасная и эффективная терапия ингибиторами комплемента.

***Терапия экулизумабом*** рекомендована при документированном активном внутрисосудистом гемолизе (классическая ПНГ, АА/ПНГ, МДС/ПНГ) и наличии следующих показаний: тромботические осложнения, нарушение функции органов и систем (нефропатия, лёгочная гипертензия), трансфузионная зависимость вследствие хронического гемолиза, беременность, высокая активность болезни (интенсивный гемолиз с выраженной слабостью, анемией, болевым синдромом, одышкой, дисфагией, эректильной дисфункцией). До проведения терапии ингибиторами комплемента требуется вакцинация против ***Neisseria meningitidis.***

Антикомплементарная терапия быстро развивается, и в дополнение к экулизумабу, равулизумабу и пэгцетакоплану ожидается спектр новых молекул — как к С5 и С3, так и к другим мишеням (фактор D, B и др.), которые призваны решить проблему персистенции внесосудистого С3-опосредованного гемолиза.

### *Сопроводительная терапия*

Терапия антикоагулянтами остается компонентом лечения ПНГ, однако имеет ряд существенных недостатков (низкая эффективность в предотвращении новых тромбозов в условиях неконтролируемого внутрисосудистого гемолиза, риск кровотечений и невозможность использования у больных с глубокой тромбоцитопений и др).

Симптоматическая терапия включает в себя трансфузии эритроцитов. Использование преднизолона или других ГКС не дает эффекта в связи с отсутствием точки приложения для действия данных препаратов.

## Прогноз

До внедрения современной таргетной терапии летальность при классической ПНГ достигала 35% и 50% в течение первых 5 и 10 лет, преимущественно вследствие тромбозов. В настоящий момент долгосрочный прогноз ПНГ с превалированием гемолиза определяется доступностью таргетной антикомплементарной терапии, а при прогрессии костномозговой недостаточности или трансформации в МДС и ОМЛ — возможностью проведения аллогенной ТКМ. Описаны случаи длительных спонтанных ремиссий с уменьшением размера или полным исчезновением клона ПНГ.

## Профилактика

Эффективной профилактики ПНГ не существует. У больных с АА при проведении иммуносупрессивной терапии риск развития гемолитической ПНГ достигает 15–20% в течение 10 лет, и только аллогенная ТКМ эффективно предотвращает данный сценарий.

# 5.4. Апластические анемии

## Определение

**Приобретённая апластическая анемия (АА) — редкое тяжёлое заболевание крови, характеризующееся панцитопенией и аплазией костного мозга вследствие количественного дефицита и функциональных дефектов стволовых кроветворных клеток и коммитированных предшественников, обусловленных клеточными аутоиммунными механизмами.**

Аплазия кроветворения может развиваться вследствие разных причин. Дозозависимые синдромальные депрессии кроветворения, связанные с противоопухолевой химиотерапией и радиацией, не рассматриваются в рамках диагноза АА. Приобретённую АА, как у детей, так и у взрослых, дифференцируют от конституциональных синдромов костномозговой недостаточности (табл. 5.4–1).

## Распространённость

АА относится к орфанным заболеваниям, его частота в Европе составляет 2–3 случая на 1 млн. населения в год. Характерно 2 возрастных пика заболеваемости АА — у лиц молодого возраста и старше 65 лет. Заболевание встречается одинаково часто у мужчин и женщин.

## Этиология

Чаще, как и при других аутоиммунных заболеваниях, причина приобретённой АА остается невыясненной, несмотря на самое тщательное обследование больного и анализ анамнестических данных. В таких случаях говорят об идиопатической АА.

Особая форма приобретённой иммунопосредованной АА развивается после перенесённого серонегативного гепатита (ни A, ни G). Более редкими вариантами вторичной АА является тотальная костномозговая недостаточность вследствие развития трансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» и новая форма приобретённой АА, описанная как осложнение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек у онкологических пациентов.

## Патогенез

Развитию АА предшествует и способствует комплекс иммуногенетических факторов (полиморфизм генов HLA I и II класса, цитокинов и др.) результирующим эффектом которых становится состояние предрасположенности к активации Т-клеток с отчётливым превалированием Th1-зависимых процессов.

Костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пула СКК и кроветворных предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками, в условиях выраженного дефицита иммунорегуляторных механизмов. Активация и экспансия антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов и гиперпродукция цитокинов (интерферон γ, фактор некроза опухолей α) приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза СКК и клеток-предшественниц. Развивается глубокий дефицит гемопоэтических клеток и аплазия костного мозга.

Определённую роль в патогенезе АА играют нарушения микроокружения (стромы костного мозга) и пролиферативный стресс с укорочением теломерных участков ДНК в стволовых кроветворных клетках.

Наряду с концепцией аутоиммунитета существует гипотеза, согласно которой первичным событием в развитии АА является приобретённый дефект (мутация) в СКК, а деструктивный иммунный ответ носит противоопухолевый характер. В пользу этого свидетельствует частое обнаружение соматических мутаций, в том числе характерных для миелоидных опухолей, в гемопоэтических клетках у больных в дебюте заболевания. При этом кумулятивная частота трансформации АА в МДС и ОМЛ в течение 10 лет, по разным данным, достигает 10–20%. Клоны ПНГ присутствуют более чем у половины пациентов в дебюте АА, а эволюция АА в гемолитическую ПНГ достигает 15–20%.

## Морфология

АА характеризуется резким снижением глобальной клеточности (преобладаем жировой ткани) в трепанобиоптате костного мозга в отсутствие признаков опухолевой инфильтрации, фиброза и миелодисплазии (рис. 5.4–1).

## Классификация

Традиционный принцип классификации АА по степени тяжести направлен на выделение групп больных с различным прогнозом и требующих дифференцированной терапии. Ставшие стандартными критерии ***тяжёлой АА (ТАА)*** были предложены B. Camitta и соавторами в 1976 году для выделения больных, которым в кратчайшие сроки показано проведение аллогенной ТКМ. В дальнейшем рабочей группой EBMT при проведении сравнительного анализа эффективности аллоТКМ и ИСТ в различных возрастных группах была выделена ***сверхтяжёлая АА (СТАА)***, определяемая по крайне низкому уровню нейтрофилов. Было показана лучшая выживаемость молодых больных с СТАА при проведении аллоТКМ в сравнении с ИСТ. Все остальные случаи, не соответствующие определению ТАА, формально относят к ***нетяжёлой АА (НТАА)***. В современных клинических исследованиях используют более чёткие количественные критерии НТАА.

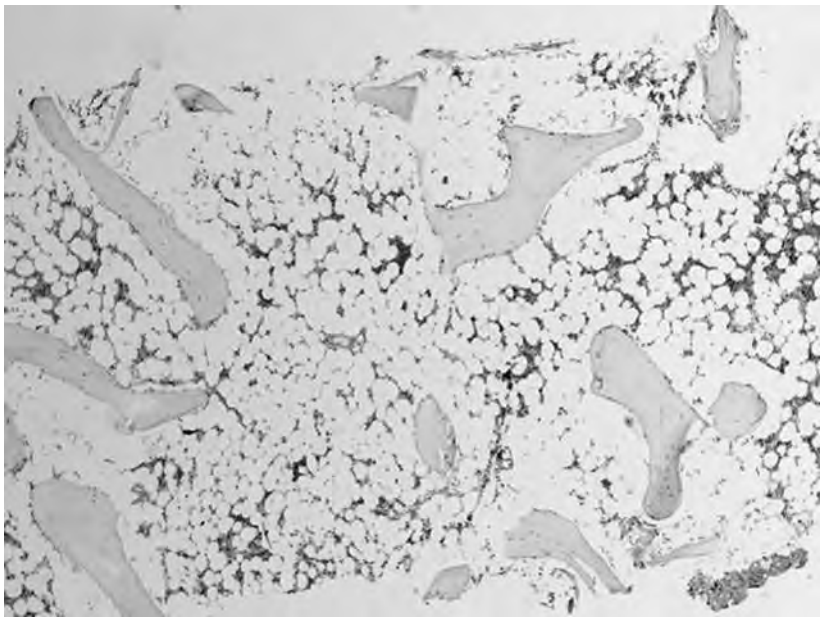


*Рисунок 5.4-1. Микрофотография препарата трепанобиоптата костного мозга у пациента 18 лет с впервые выявленной АА. Окраска гематоксилином и эозином, × 40 (предоставлено проф. В.В. Байковым)*

**Таблица 5.4-1**

**Характеристика отдельных вариантов конституциональных синдромов костномозговой недостаточности (адаптировано из N. S. Young. Aplastic anemia. N Engl J Med 2018; 379:1643-1656)**

| Синдром | Гематологическая презентация | Клинические черты | Генетика | Патофизиология |
|---|---|---|---|---|
| **Болезни теломер** | ТАА в детстве, НТАА, макроцитарная анемия, тромбоцитопения у взрослых | Ранняя седина, лёгочный фиброз, цирроз печени | *DKC1, TERT, TERC, RTEL1*, другие редкие мутации | Дефицит репарации теломер (теломеразного комплекса), дефицит защиты теломер (шелтериновых белков) |
| **Анемия Фанкони** | ТАА в детстве, редкая презентация у взрослых (АА, МДС, ОМЛ) | Низкий рост, пятна «кофе с молоком», аномалии скелета и мочеполовой системы | 17 генов FANC | Дефицит репарации поперечных межхроматидных сшивок |
| **Дефицит GATA2** | ТАА, МДС, ОМЛ | Персистирующие и необычные инфекции (например, кондиломы) | *GATA2* | Неизвестна |
| **Дефицит CTLA4** | АА с низким уровнем IgG | Болезни кишечника, аденопатии, инфекции, аутоиммунитет | *CTLA4* | Иммунная дерепрессия |

На современном этапе при использовании комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), ранней аллогенной ТКМ и полноценной сопроводительной терапии, прогностическое значение степени тяжести АА несколько уменьшается. Однако улучшение прогноза при наиболее тяжёлых формах АА возможно лишь при быстрой диагностике и начале лечения. Риск ранней инфекционной летальности наиболее высокий у больных с абсолютным числом нейтрофильных гранулоцитов $< 0{,}1 \times 10^9$/л. Классификация АА по степени тяжести представлена в табл. 5.4–2.

## Клиническая картина

АА может дебютировать остро, однако чаще симптомы возникают постепенно. В большинстве случаев заболевание развивается вне связи с определённой причиной, за исключением редких случаев, когда может быть прослежена анамнестическая связь с перенесённым серонегативным гепатитом.

**Таблица 5.4-2**

**Классификация АА по степени тяжести**

| | |
|---|---|
| Тяжёлая АА<br>(Camitta et al., 1976) | 1. Клеточность КМ < 25 % от нормальной или 25–50 % при < 30 % резидуальных гемопоэтических клеток.<br>2. Наличие 2/3 критериев:<br>• Нейтрофилы < 0,5 × $10^9$/л<br>• Тромбоциты < 20 × $10^9$/л<br>• Анемия с уровнем ретикулоцитов < 1 % с коррекцией по гематокриту или < 40 × $10^9$/л при автоматизированном подсчете |
| Сверхтяжёлая АА<br>(Bacigalupo et al., 1988) | Критерии ТАА, но уровень нейтрофилов < 0,2 × $10^9$/л |
| Нетяжёлая АА | 1. Показатели крови и костного мозга соответствуют критериям диагноза АА, но не удовлетворяют критериям ТАА и СТАА.<br>2. Клеточность КМ < 30 %.<br>3. Наличие 2/3 критериев:<br>• Нейтрофилы ≤ 1,5 × $10^9$/л<br>• Тромбоциты ≤ 100 × $10^9$/л<br>• Гемоглобин ≤ 85 г/л и ретикулоциты ≤ 60 × $10^9$/л |

Классическая клиническая картина АА складывается из различной степени выраженности осложнений панцитопении:

- анемического синдрома (бледность кожных покровов, слабость, одышка и сердцебиение, иногда головокружение, головные боли и др.);
- геморрагического синдрома (спонтанные и провокационные геморрагические петехии и пятна на коже и видимых слизистых, редко провокационные крупные гематомы, десневые, носовые, маточные, желудочно-кишечные, почечные кровотечения, в тяжёлых случаях — геморрагии на глазном дне со снижением зрения, кровоизлияния в оболочки и паренхиму головного мозга и др.);
- инфекционных процессов, преимущественно бактериальных и грибковых (фебрильная лихорадка без уточнённого очага инфекции, сепсис, пневмония, инфекции мягких тканей, ЛОР-органов, стоматит и др.).

Как правило, в дебюте заболевания имеются проявления анемического синдрома и геморрагии, тогда как инфекционные осложнения присоединяются позже, а у некоторых больных могут вообще не развиваться. Тем не менее, в ряде случаев АА может дебютировать с проявлений инфекционных процессов, чаще с ограниченных форм (ангина, стоматит и др.) или фебрильной лихорадки без уточнённого очага.

Тяжесть отдельных синдромов зависит от быстроты развития, глубины и длительности цитопении, а также связана с дополнительными факторами, такими как возраст, сопутствующая патология и др. Следует отметить, что присоединение инфекционных осложнений практически всегда утяжеляет и делает более явными клинические проявления геморрагического и анемического синдромов.

При физикальном обследовании выявляются классические признаки анемизации (бледность кожных покровов и слизистых) и проявления геморрагического синдрома, чаще в виде мелкоточечной сыпи и синяков. Для проведения дифференциальной диагностики с некоторыми формами конституциональной АА (анемии Фанкони, врождённого дискератоза) большое значение имеет выявление различных аномалий пигментации кожи (генерализованная гиперпигментация, пятна типа «кофе с молоком», участки гипопигментации и др.), различных пороков развития и минорных стигм костной системы, дистрофии ногтевых пластинок, лейкоплакии слизистых, ранней седины и др.

Увеличение селезёнки, лимфатических узлов и печени не характерно для АА. Спленомегалия может рассматриваться как симптом исключения диагноза АА и требует повторного углублённого обследования больного для исключения другой причины панцитопении, даже при, казалось бы, классической картине аплазии кроветворения в трепанобиоптате костного мозга.

## Диагностика

Выявление панцитопении требует выполнения следующих диагностических этапов: подтверждение аплазии костного мозга, исключение других причин панцитопении при гипоклеточном костном мозге, исключение конституциональной АА, проведение скрининга на потенциальную причину, тестирование на наличие цитогенетического клона и клона ПНГ. В ряде случаев АА может быть заподозрена еще на этапе билинейной и даже монолинейной цитопении, однако во всех случаях имеется тенденция к углублению и развитию панцитопении.

Получение качественного трепанобиоптата и прецизионная оценка клеточности костного мозга являются ключевыми моментами в диагностике АА. Стандартно трепанобиоптат получают из заднее-верхних остей подвздошной кости с использованием одноразовых игл для биопсии костного мозга. Точная оценка клеточности костного мозга, выраженности фиброза и исключение опухолевого поражения возможны при исследовании не менее 6–10 интертрабекулярных пространств и длине трепанобиоптата до начала проводки не менее 2 см. Следует избегать тангенциального направления

иглы. В этих ситуациях зачастую в исследование попадают лишь субкортикальные участки с низкой клеточностью, что служит причиной гипердиагностики АА.

Выявление аплазии кроветворной ткани (резкое преобладание жировой ткани над кроветворной, клеточность костного мозга менее 25–30% от возрастной нормы) при отсутствии фиброза, опухолевой инфильтрации и признаков миелодисплазии свидетельствует в пользу АА. В отдельных случаях АА при гистологическом исследовании костного мозга могут выявляться локальные участки повышенной клеточности с наличием эритроидных или гранулоцитарных клеток.

Диагноз АА не может быть установлен на основании низкой клеточности и не может быть исключён на основании нормальной или повышенной клеточности при цитологическом исследовании костного мозга (пунктата грудины или пунктата подвздошной кости). Гистологическое исследование трепанобиоптата является критериальным исследованием.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо дифференцировать приобретённую АА от других заболеваний, протекающих с панцитопенией.

- Конституциональные АА: необходимо проведение теста на ломкость хромосом для исключения анемии Фанкони, тестирование длины теломерных районов ДНК и мутаций генов теломеразного комплекса для исключения врождённого дискератоза и другие молекулярно-генетические исследования, включая полноэкзомное секвенирование.
- Острый лейкоз: выявление бластной трансформации (более 20%) костного мозга.
- Миелодиспластический синдром: критериальными являются наличие гиперклеточного или нормоклеточного костного мозга с признаками дисплазии, повышение числа бластных клеток, наличие клональных цитогенетических аномалий, в ряде случаев — гипоклеточного МДС без повышения числа бластных клеток и цитогенетических аномалий. Дифференциальный диагноз с АА затруднён, монолинейная дисплазия эритропоэза не исключают диагноз АА.
- Первичный миелофиброз: характерна спленомегалия, гиперклеточный костный мозг с пролиферацией и атипией мегакариоцитов, ретикулиновый и (или) коллагеновый фиброз в трепанобиоптате костного мозга, выявлении мутаций в генах JAK2, CALR или MPL.
- Лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, метастазы солидной опухоли в костный мозг: оценка других клинических проявлений опухолевого заболевания, билатеральная трепанобиопсии с тщательной морфологической оценкой, проведение иммуногистохимического исследования и, в некоторых случаях, молекулярно-генетического тестирования на клональность.
- Волосатоклеточный лейкоз: выявление атипичных лимфоидных клеток в периферической крови и при подсчёте миелограммы, интерстициальная инфильтрация атипичными лимфоидными клетками с характерным иммунофенотипом и ретикулиновый фиброз в трепанобиоптате, спленомегалия.
- Мегалобластные анемии: картина мегалобластного кроветворения в миелограмме, снижение концентрации витамина $B_{12}$ и (или) фолиевой кислоты в крови, ответ на терапию витамином $B_{12}$ и (или) фолиевой кислотой.
- Микобактериальные инфекции, включая туберкулёз, с поражением костного мозга: клинические проявления инфекции, выявление гранулематозного поражения костного мозга, детекция микобактериальной ДНК в аспирате костного мозга с помощью ПЦР.
- Гиперспленизм: клиническая картина причинного заболевания.
- Нервная анорексия: типичные физикальные данные, в трепанобиоптате наряду со снижением клеточности наблюдается утрата жировых клеток и выявление желатинозной субстанции (признак тяжёлой дегенерации и атрофии костного мозга).

## Течение, прогноз и исходы

АА является жизнеугрожающим заболеванием. До внедрения аллогенной ТКМ и иммуносупрессивной терапии АТГ в начале 70-х годов прошлого века у большинства больных АА фактически наблюдалось естественное течение заболевания с прогрессирующей панцитопенией, и выживаемость в основном определялась качеством трансфузионной и антибактериальной терапии. Медиана выживаемости при тяжёлых формах заболевания не превышала 10 месяцев. Причиной гибели пациентов становились тяжёлые инфекционные и геморрагические осложнения.

На современном этапе прогноз АА для жизни определяется быстротой установления диагноза и проведения аллогенной ТКМ или иммуносупрессивной терапии, которые обеспечивают 80–90% длительную общую выживаемость.

## Лечение

Лечение АА базируется на двух стандартных методах:

1. ***аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)***;
2. комбинированной иммуносупрессивной терапии ***антитимоцитарным глобулином (АТГ)*** и ***циклоспорином А (ЦсА)***, в том числе в сочетании с агонистом рецепторов ***тромбопоэтина (элтромбопаг)***.

Выбор тактики первой и последующих линий терапии АА зависит от возраста пациента, соматического статуса, наличия родственного HLA-совместимого донора и, в меньшей степени, от тяжести АА.

### *Первая линия терапии*

Методом выбора для молодых пациентов (до 40–50 лет) с ТАА и СТАА, а также НТАА с зависимостью от постоянных гемотрансфузий является аллогенная родственная ТГСК от HLA-совместимого донора (сиблинга). Аллогенная ТГСК у детей и молодых взрослых с использованием современных протоколов кондиционирования и профилактики РТПХ характери-

зуется хорошим приживлением трансплантата (более 95%) и низким риском развития хронической РТПХ и вторичных опухолей. Длительная общая выживаемость на современном этапе развития технологии превышает 90%.

У пациентов старше 40–50 лет, а также в случае отсутствия родственного HLA-совместимого донора (сиблинга), проводится комбинированная ИСТ с включением лошадиного АТГ (40 мг/кг/сут × 4 дня или 20 мг/кг/сут × 5 дней) в сочетании с длительным приёмом ЦсА в начальной дозе 5 мг/кг/сут в 2 приёма с последующей коррекцией под контролем концентрации (целевая остаточная — 150–300 нг/мл) и при развитии признаков токсичности (контроль уровня АД, креатинина, билирубина). Терапия глюкокортикостероидными гормонами (преднизолон 1 мг/кг/сут или метилпреднизолон в эквивалентных дозах) не является патогенетической для АА и используется лишь для профилактики ранних (анафилаксия, лихорадка, ознобы, сыпи) и поздних (сывороточная болезнь) осложнений терапии АТГ в течение 14–21 дня от начала курса АТГ.

Полный или чаще частичный гематологический ответ через 6 месяцев от начала комбинированной ИСТ наблюдается у 50–70% пациентов. Предикторами хорошего ответа на комбинированную ИСТ являются инициальный уровень ретикулоцитов выше 30 × $10^9$/л и выявление клона ПНГ, отражающие степень резидуального кроветворения и иммунопатогенез АА соответственно. Длительная общая выживаемость при проведении комбинированной ИСТ составляет около 80%, однако вследствие рефрактерности, рецидивов и клональной эволюции, только около 30–40% пациентов живы, находятся в ремиссии АА и не требуют дополнительной терапии через 10 лет от начала лечения.

На современном этапе к комбинированной ИСТ первой линии добавляется терапия агонистом рецепторов тромбопоэтина элтромбопагом (150 мг/сут в течение 6 месяцев), направленная на стимуляцию резидуального кроветворения. Тройная комбинация ***АТГ + ЦсА + элтромбопаг*** демонстрирует более высокий общий ответ и ранний полный ответ по сравнению со стандартной комбинацией АТГ + ЦСА.

***Вторая и последующие линии терапии***

При неудаче первой линии комбинированной ИСТ с включением АТГ и ЦсА, в том числе при развитии рецидива заболевания, возможно проведение второго курса АТГ, продолжение приёма ЦсА и добавление элтромбопага, если он не был использован в первой линии.

При наличии хорошо HLA-совместимого неродственного донора у детей и молодых пациентов (до 40–50 лет) с ТАА и СТАА, а также НТАА с зависимостью от постоянных гемотрансфузий рекомендована аллогенная неродственная ТГСК от HLA-совместимого донора (сиблинга). В отдельных случаях, особенно у детей, при отсутствии совместимого родственного или неродственного донора может рассматриваться аллогенная ТГСК от гаплоидентичного (совместимого на 50%) родственного донора. Долгосрочная эффективность аллогенной ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора повышается и на современном этапе у детей приближается к таковой при ТГСК от сиблинга. Существенное значение имеют сроки принятия решения о поиске неродственного донора и проведении аллогенной ТГСК. Длительный трансфузионный анамнез, аллосенсибилизация и перегрузка железом, тяжёлые инфекции снижают вероятность успешной ТГСК вследствие повышения частоты первичного неприживления и отторжения трасплантата и летальности, связанной с процедурой.

Подавляющее большинство больных с АА нуждаются в заместительной трансфузионной терапии эритроцитарной массой и (или) тромбоцитным концентратом. Следует избегать избыточных трансфузий. Противопоказаны трансфузии гемокомпонентов от потенциального донора костного мозга. По показаниям проводится антибактериальная и противогрибковая терапия с целью профилактики или лечения инфекционных осложнений.

**Профилактика** АА не разработана.

## 5.5. Иммунная тромбоцитопения

### Определение

**Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — приобретённое иммуноопосредованное заболевание, развивающееся вследствие ускоренного разрушения и неадекватной продукции тромбоцитов при отсутствии причин для вторичной тромбоцитопении, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией (< 100 × $10^9$/л) и предрасположенностью к развитию спонтанной кровоточивости различной степени выраженности. Устаревшее название — «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура».**

### Эпидемиология

Заболеваемость ИТП варьирует от 1,6 до 12,5 случаев на 100 тыс. населения в год, распространённость — от 4,5 до 20 случаев на 100 тыс. населения. У детей частота ИТП составляет 4–6 на 100 тыс. детей в год, из них около 30% развивают персистирующую ИТП, и только 5–10% — хроническую форму. Мужчины болеют в 2–3 раза реже женщин.

## Этиология

Этиология первичной ИТП не установлена. Патогенез ИТП с современных позиций рассматривается как результат В- и Т-клеточной дисрегуляции, формирования эффекторных механизмов разрушения тромбоцитов и мегакариоцитов, в сочетании с нарушениями мегакариоцитопоэза.

Ключевым патофизиологическим механизмом является нарушение периферической иммунологической толерантности (дефицит Т- и В-клеточной иммунорегуляции) с продукцией В-лимфоцитами и плазматическими клетками аутоантител, направленных против ограниченного спектра гликопротеинов (ГП) поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов (преимущественно IIb/IIIa, реже — ГП Ib/IX).

Связывание антитромбоцитарных АТ с тромбоцитами вызывает опсонизацию и взаимодействие с низкоаффинными FcγRIIA- и FcγRIIIA-рецепторами макрофагов селезёнки и, реже, печени, с последующей ускоренной деструкцией тромбоцитов. В редких случаях продукции анти-Ib/IX-антител играет роль ускоренная секвестрация десиалированных тромбоцитов с участием рецепторов Эшвелла — Морелла гепатоцитов, а также комплементзависимый лизис мишеней. Наряду с антительными механизмами имеет значение гибель тромбоцитов, опосредованная эффекторными Т-лимфоцитами.

Мишенями для иммуноопосредованной деструкции могут быть предшественники тромбоцитов — мегакариоциты, что приводит к нарушению тромбоцитопоэза. Данному механизму развития ИТП способствуют дефекты регуляции мегакариоцитопоэза эндогенным тромбопоэтином (ТПО).

## Клинические проявления

Для ИТП характерна изолированная тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9$/л. ИТП может протекать бессимптомно или проявляться геморрагическим синдромом различной степени от минимальных кожных проявлений до угрожающих жизни кровотечений. Самыми частыми являются кровоизлияния в кожу (петехии и экхимозы), геморрагические высыпания на слизистых, носовые и десневые кровотечения. Реже развиваются желудочно-кишечные, маточные кровотечения, гематурия, очень редко — кровоизлияния в ЦНС. Спонтанная кровоточивость практически никогда не возникает при уровне тромбоцитов > $50 \times 10^9$/л, а при количестве тромбоцитов менее $10–20 \times 10^9$/л риск тяжёлой кровоточивости максимален.

## Классификация

***Этиологическая классификация:***

1. первичная ИТП;
2. вторичная ИТП.

***Классификация первичной ИТП:***

1. По длительности течения заболевания:
   - впервые диагностированная ИТП — до 3 месяцев от диагностики;
   - персистирующая ИТП — отсутствие спонтанной ремиссии или недостижение стабильного полного ответа на терапии между 3–12 месяцами от момента диагностики;
   - хроническая ИТП — сохранение тромбоцитопении длительностью более 12 месяцев от момента диагностики заболевания. Вероятность хронической ИТП выше у взрослых больных. Дети в возрасте до 10 лет, с острым дебютом, особенно после перенесённой вирусной инфекции, имеют меньшую вероятность развития хронической ИТП.
2. По степени выраженности геморрагического синдрома (по ВОЗ и CTCAE):
   - 0-й степени — отсутствие геморрагического синдрома;
   - 1-й степени — петехии и экхимозы;
   - 2-й степени — незначительная кровопотеря;
   - 3-й степени — большая кровопотеря (кровотечение, требующее переливания компонентов крови);
   - 4-й степени — угрожающая жизни кровоточивость (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, летальный исход).
3. По характеру ответа на терапию:
   - полный ответ — тромбоциты ≥ $100 \times 10^9$/л при отсутствии симптомов кровоточивости;
   - частичный ответ — тромбоциты ≥ $30 \times 10^9$/л (или 2-кратное повышение от исходного уровня) при отсутствии симптомов кровоточивости;
   - резистентная ИТП — отсутствие ответа после одного и более видов медикаментозной терапии с потребностью в дополнительных или альтернативных терапевтических опциях;
   - рефрактерная ИТП — отсутствие непосредственного ответа на спленэктомию или потеря ответа после спленэктомии, сопровождающиеся тяжёлой кровоточивостью и потребностью в дальнейшей медикаментозной терапии.

## Диагностика

Специфических клинических проявлений и диагностических маркеров ИТП не существует, диагноз устанавливается путём исключения других заболеваний иммунной и неиммунной природы, протекающих с тромбоцитопенией. Диагноз ИТП устанавливается при изолированной тромбоцитопении менее $100 \times 10^9$/л как минимум в двух последовательных анализах

крови, наличии геморрагического синдрома различной степени выраженности при физикальном осмотре, исключении других заболеваний, вызывающих тромбоцитопению.

Для ИТП не характерны: семейный анамнез тромбоцитопении; симптомы интоксикации; болевой синдром; лихорадка; спленомегалия; гепатомегалия; лимфаденопатия; пороки развития; морфологические и функциональные аномалии тромбоцитов; патология лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов; анемия, за исключением случаев выраженной кровопотери; снижение клеточности или наличие атипичных клеток в костном мозге.

Необходимо исключить псевдотромбоцитопению при автоматическом подсчёте числа тромбоцитов на анализаторе с использованием ЭДТА. Исследование костного мозга не может подтвердить диагноз ИТП, но позволяет исключить АА, МДС, лейкоз или метастазы злокачественной опухоли. Для ИТП характерно повышенное или нормальное количество мегакариоцитов, их нормальные или крупные формы без морфологических аномалий.

## Дифференциальная диагностика

Диагноз ИТП ставится на основании тромбоцитопении, если все другие возможные причины исключены:

- инфекции (ВИЧ, ВГВ, ВГС, ЦМВ, ЭБВ, ***H. pylori***, туберкулёз);
- лекарственные (НПВС, противовирусные, антибиотики, гепарин);
- вакцины;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром и др.);
- синдром Фишера — Эванса (сочетание АИГА и ИТП);
- лимфопролиферативные заболевания (аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, лимфомы, хронический лимфолейкоз);
- солидные опухоли;
- первичные иммунодефициты (общая вариабельная иммунная недостаточность, синдром Вискотт — Олдрича и др.);
- посттрансфузионная тромбоцитопения;
- трансиммунная/неонатальная тромбоцитопения;
- беременность.

Наряду с вторичными иммунными тромбоцитопениями следует исключать:

- врождённые и приобретённые синдромы недостаточности кроветворения (АА, МДС, ПНГ, миелофиброз, амегакариоцитарная тромбоцитопения, врождённый дискератоз, анемия Фанкони);
- острый лейкоз, множественная миелома, лимфомы;
- врождённые заболевания (отсутствие лучевой кости / радиоульнарный синостоз, синдром Бернара — Сулье, синдром серых тромбоцитов и др.);
- болезни накопления;
- гиперспленизм;
- тромботические микроангиопатии (атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др);
- синдром Казабаха–Мерритта;
- сепсис;
- ДВС;
- тромбоцитопению, индуцированную химиотерапией.

## Лечение

Полное излечение от ИТП на современном этапе не достигается. Возможно получение ремиссии различной длительности или состояния клинической компенсации с сохранением тромбоцитопении и отсутствием потребности в лечении. В связи с этим лечение ИТП должно быть максимально индивидуализированным. Лечить требуется симптомы ИТП, но не уровень тромбоцитов, взвешивая риски и преимущества выбранного метода лечения.

Целью терапии ИТП может быть быстрое купирование геморрагического синдрома и повышение уровня тромбоцитов при тяжёлой впервые диагностированной ИТП или выраженном обострении заболевания. Однако чаще при хронической ИТП требуется профилактировать серьёзные кровотечения, избегая избыточного лечения и поддерживая приемлемое качество жизни пациента с учётом возраста, образа жизни, характера работы, необходимой физической активности и других индивидуальных факторов.

Пациенты с уровнем тромбоцитов выше 30–50 × $10^9$/л обычно не требуют лечения и подлежат динамическому наблюдению, если они не подвергаются вмешательствам с возможным развитием кровотечений (операции, экстракции зубов, роды). Текущие стандарты лечения ИТП включают этапное использование терапевтических опций и строятся на следующих принципах.

## Экстренное лечение

Экстренное лечение используется вне зависимости от длительности течения ИТП в случаях маточных, желудочно-кишечных, почечных, внутрибрюшных, носовых кровотечений, кровоизлияний в головной мозг, орбиту и др. с целью быстрого купирования тяжёлого геморрагического синдрома. Включает в себя применение глюкокортикостероидных (ГКС) гормонов или внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ).

***Лечение впервые диагностированной ИТП***

Начинать лечение рекомендуется при геморрагическом синдроме и тромбоцитах менее 30–50 × $10^9$/л или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении < 20 × $10^9$/л.

Первая линия терапии включает в себя применение ГКС или ВВИГ. Вторая линия терапии при отсутствии/потере ответа на терапию первой линии заключается в выполнении спленэктомии. Эффективность первого курса ГКС составляет 70–80%, однако ремиссия редко бывает стабильной (20–30%). ВВИГ эффективны в 80%, гемостатический эффект наступает быстро (в течение 1–2 дня лечения), длительность ответа составляет 1–4 недели. Спленэктомию при впервые выявленной ИТП из-за короткого срока болезни проводят редко.

***Лечение персистирующей ИТП***

Лечение персистирующей ИТП также рекомендуется проводить при геморрагическом синдроме (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитах менее 30–50 × $10^9$/л или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении < 20 × $10^9$/л. Первая линия терапии идентична таковой при впервые диагностированной ИТП (ГКС и ВВИГ). Вторая линия терапии (***спленэктомия*** и ***агонисты рецепторов тромбопоэтина***: ***элтромбопаг*** или ***ромиплостим***) проводится при потере или отсутствии ответа на терапию первой линии. Третья линия терапии — ***ритуксимаб***.

Непосредственная эффективность спленэктомии достигает 80–88%, долгосрочный (более 5 лет) тромбоцитарный ответ сохраняется у 60–70% больных. До 10% больных развивают осложнения, летальность может достигать 0,2–1%. У детей спленэктомия не рекомендуется к проведению по крайней мере до 12 месяцев от дебюта заболевания. До проведения спленэктомии рекомендована дополнительная профилактическая вакцинация против ***Streptococcus pneumonia, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenza.***

***Агонисты рецепторов тромбопоэтина (ромиплостим, элтромбопаг, аватромбопаг)*** рекомендуются при неэффективности или осложнениях терапии первой линии, противопоказаниях к спленэктомии, отказе пациента от спленэктомии, для уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическим вмешательством. Агонисты рецепторов тромбопоэтина противопоказаны при отягощенном тромботическом анамнезе, печёночной недостаточности, беременности и в период лактации. ***Ритуксимаб*** эффективен у 60% пациентов, в том числе полный ответ достигается у 40% и в 15–20% пациентов стабильный ответ сохраняется на протяжении 3–5 лет. Ритуксимаб противопоказан при хроническом вирусном гепатите В.

***Лечение хронической ИТП***

Начинают при геморрагическом синдроме (и тромбоцитах менее 30–50 × $10^9$/л) или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении < 20 × $10^9$/л.

Первая линия терапии, если она не проводилась на предшествующем этапе, идентична таковой при впервые диагностированной и персистирующей ИТП (ГКС и ВВИГ). Вторая линия терапии ***(спленэктомия и агонисты рецепторов тромбопоэтина)*** проводится при потере или отсутствии ответа на терапию первой линии. Третья линия терапии — ***ритуксимаб***, другие иммуносупрессанты при неэффективности или потере ответа на ритуксимаб ***(азатиоприн, циклофосфамид*** и др).

***Лечение рефрактерной ИТП***

Рефрактерная ИТП характеризуется тяжёлым течением и постоянной потребностью в специфической терапии, развивается у 25% пациентов с хронической ИТП. Используются различные комбинации лекарственной терапии первой — третьей линий, в том числе ***ритуксимаб*** + ***дексаметазон***, ***ритуксимаб*** + ***элтромбопаг*** и др.

Трансфузии тромбоцитного концентрата при ИТП в целом не рекомендованы и проводятся только по строгим показаниям, таким как угроза кровоизлияния в головной мозг или тяжёлое некупируемое кровотечение.

### Прогноз

При своевременном диагнозе и адекватной терапии прогноз больных с ИТП благоприятный. Длительная общая выживаемость пациентов с ИТП превышает 90–95%. Основной причиной летальности, связанной с ИТП, является кровоизлияние в головной мозг (до 1% у детей и до 5% у взрослых пациентов).

### Профилактика

Эффективной профилактики ИТП не существует.

## 5.6. Первичный иммунный агранулоцитоз

### Определение

**Первичный иммунный агранулоцитоз (ПИАГ) — клинико-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением количества нейтрофилов периферической крови менее 0,5 × $10^9$/л.**

## Распространённость

Заболеваемость ПИАГ составляет, в среднем, 40 случаев на 1 млн. населения. Представители обоих полов болеют с одинаковой частотой, хотя имеются сообщения о преобладании случаев ПИАГ среди мужчин.

## Этиология

Причины возникновения приобретённого агранулоцитоза могут быть различными. Неиммунные агранулоцитозы возникают вследствие токсического воздействия цитостатиков, на фоне гиперспленизма, токсико-пищевых отравлений. К препаратам, оказывающим токсическое действие на миелопоэз, относятся цитостатики, мышьяк, ионизирующее излучение.

***Иммунные агранулоцитозы***: гаптеновые и аутоиммунные. ***Аутоиммунные агранулоцитозы***, в свою очередь, разделяются на идиопатические (первичные) и вторичные. Вторичные аутоиммунные агранулоцитозы — на фоне других аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, ревматоидного артрита и т.д.).

Наиболее частая причина иммунного гаптенового агранулоцитоза ***— приём медикаментов, способных фиксироваться на мембране гранулоцитов и выполнять функцию антигенов***: хлорамфеникол, диакарб («Диамокс»), амидопирин, антипирин, ацетилсалициловая кислота, барбитураты, изониазид (тубазид), мепротан (мепробамат), фенацетин, бутадион, новокаинамид (прокаинамид), индометацин, левамизол, сульфаниламиды, метициллин, триметоприм (входит в состав «Бактрима»), хингамин (хлорохин), инсектициды, клозапин («Лепонекс») и др.

Аутоиммунные варианты ПИАГ встречаются реже гаптеновых.

## Патогенез

В основе гаптенового агранулоцитоза лежит реакция гиперчувствительности, носящая характер идиосинкразии. Она не зависит от количества принимаемого препарата и кратности приёма.

Фиксируясь на поверхности гранулоцитов, гаптены приобретают свойства полного антигена и вызывают синтез АТ. В иммунной реакции могут принимать участие ЦИК, фиксирующиеся на поверхности гранулоцитов и приводящие к разрушению клетки. Патогенез аутоиммунного варианта ПИАГ, как и патогенез других аутоиммунных заболеваний, изучен недостаточно.

Аутоиммунная нейтропения чаще всего связана с перенесёнными вирусными инфекциями, вызванными Эпштейна — Барр вирусом, цитомегаловирусом, ВИЧ, которые реплицируются в том числе и в гранулоцитах.

Вследствие иммунной агрессии происходит разрушение зрелых гранулоцитов в периферической крови и в костном мозге, присоединение инфекционных осложнений.

## Морфология

В мазках периферической крови отсутствуют гранулоциты. В цитологических препаратах костного мозга отмечается сужение гранулоцитарного ростка. Молодые формы гранулоцитов (миелоциты и метамиелоциты) могут присутствовать или отсутствовать. Признаков дисплазии не наблюдается. Может компенсаторно повышаться уровень миелобластов.

## Классификация

Классификация осуществляется по степеням тяжести нейтропении:

- 1-й степени — 1,5–2,0 × $10^9$/л,
- 2-й степени — 1,0–1,4 × $10^9$/л,
- 3-й степени — 0,5–0,9 × $10^9$/л,
- 4-й степени — менее 0,5 × $10^9$/л.

Большинство случаев представлено нейтропенией 4-й степени. Также выделяют гаптеновый и аутоиммунный агранулоцитоз по анамнестической связи с приёмом препаратов, вызывающих гаптеновые цитопении.

## Клинические проявления

Характерно присоединение тяжёлых бактериальных инфекций: некротической ангины, пневмонии, некротической энтеропатии. Обычно поводом для диагностики служит лихорадка, сохраняющаяся несмотря на антибактериальную терапию.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При наличии признаков инфекции слизистой оболочки полости рта и глотки, некротических процессов в ротовой полости и глотке, высокой лихорадки, выраженных признаков интоксикации организма и затяжном характере течения инфекционного процесса с плохим эффектом от антибактериальной терапии необходимо подумать об агранулоцитозе.

Решение о гаптеновом или аутоиммунном характере агранулоцитоза принимают в основном на основании анамнестических данных. В пользу гаптеновой природы заболевания будут свидетельствовать указания на приём лекарственных препаратов, способных выступать в роли гаптенов в течение нескольких недель до возникновения инфекционных осложнений. Информативность тестов in vitro в плане идентификации препарата, вызывавшего агранулоцитоз, довольно ограничена.

Картина крови характеризуется изолированным уменьшением количества гранулоцитов (менее 0,5 × $10^9$/л) или полным их отсутствием. Количество лейкоцитов при этом может быть сниженным или соответствовать нормальным значениям. Количество эритроцитов и ретикулоцитов, уровень Hb, а также количество тромбоцитов не изменено. СОЭ обычно увеличена. ПИАГ является диагнозом исключения, поэтому рекомендуется провести аспирацию костного мозга и ана-

лиз миелограммы. В костном мозге отмечается резкое уменьшение количества или полное отсутствие гранулоцитарных предшественников и зрелых клеток гранулоцитарного ряда.

## Диагноз

Структура диагноза: [D70 первичный аутоиммунный агранулоцитоз]. [Осложнения].

*Пример формулировки диагноза*

*Первичный аутоиммунный агранулоцитоз. Некротический фарингит.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с разнообразной группой врождённых нейтропений. Для них характерно наличие анамнеза рецидивирующих бактериальных инфекций с детского возраста и предшествующие результаты клинического анализа крови с умеренно сниженным уровнем нейтрофилов. Для диагностики врождённых синдромов в настоящий момент используется секвенирование нового поколения. Также необходимо дифференцировать ПИАГ от цитопенических вариантов острых лейкозов, миелодиспластического синдрома и поражения костного мозга другими опухолями. В этом случае, как правило, выявляется трёхростковая цитопения различной степени выраженности.

## Течение

Течение заболевания острое, после купирования проявлений симптоматика обычно не рецидивирует. В случае персистенции симптомов необходимо исключать другую причину или провоцирующее аутоиммунное заболевание, чаще всего — системную красную волчанку.

## Прогноз

При своевременном начале антибактериальной терапии прогноз удовлетворительный, однако летальность от инфекционных осложнений может достигать 10%. Прогноз ухудшается при отсрочке начала антибактериальной терапии, по мере увеличения возраста больных, при наличии тяжёлого сопутствующего заболевания, при развитии сепсиса.

## Лечение

Если удаётся выявить возможную причину развития заболевания (медикаментозный препарат), то лечение начинается с прекращения приёма препарата, заподозренного в качестве пускового фактора в развитии агранулоцитоза. Медикаментозная терапия терапия направлена на повышение уровня нейтрофилов и лечение инфекционных осложнений.

***Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы:***

- филгастим 5 мкг/кг подкожно 1 раз в сутки;
- ленограстим 33,6 млн. МЕ подкожно 1 раз в сутки;
- пегфилграстим 6 мг подкожно однократно;
- эмпэгфилграстим 7,5 мг подкожно однократно.

Терапия колонестимулирующими факторами проводится до повышения уровня нейтрофилов выше $1{,}0 \times 10^9$/л. После прекращения терапии возможно повторное снижение нейтрофилов. В таком случае терапия колонестимулирующими факторами возобновляется.

***Профилактика и терапия инфекционных осложнений***

Антибатериальная терапия проводится по протоколам лечения постцитостатической фебрильной нейтропении. При отсутствии клинических и лабораторных признаков сепсиса (тахикардия > 100 уд./мин, повышение лактата в крови более 2 ммоль/л, органная недостаточность, нестабильная гемодинамика, прокальцитонин более 0,5 нг/мл) назначаются защищённые цефалоспорины или пенициллины: ***цефаперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперциллин/тазобактам*** в максимальных суточных дозах. При наличии хотя бы 1 признака сепсиса назначается комбинация ***карбопенемов*** и ***ванкомицина*** (или линезолида).

Большинство специалистов также рекомендуют соблюдение так называемой «нейтропенической диеты», включающей только термически обработанные продукты. Тем не менее, нет исследований, подтверждающих эффективность такого подхода в условиях доступной антибактериальной терапии.

Терапия глюкокортикостероидами в настоящий момент при ПИАГ не назначается.

## Профилактика

Профилактика заключается в назначении препаратов, способных выступать в качестве гаптенов, только при наличии реальных показаний. Следует избегать неоправданных замен одного препарата на другой, ранее не используемый для лечения данного больного. Должно соблюдаться правило: отсутствие показаний для назначения данного препарата (или исследования) является абсолютным противопоказанием для назначения данного препарата (или исследования).

У больных, получающих терапию препаратами, способными изменять показатели периферической крови, необходимо мониторировать эти показатели один раз в неделю в течение первого месяца от начала терапии, а впоследствии — 1 раз в 2

недели. Однако следует понимать, что данное мероприятие может способствовать только ранней диагностике возникающих осложнений, а не их профилактике.

## 5.7. Наследственные коагулопатии

Наследственные коагулопатии — врождённые, генетически обусловленные патологические состояния, связанные с нарушениями в системе гемостаза. Состояния, связанные с дефицитом VIII, IX факторов свертывания и фактора Виллебранда относятся к изолированным нарушениям внутреннего механизма формирования протромбиназной активности (при нормальном тромбиновом и протромбиновом времени), имеют некоторые общие патогенетические и клинические характеристики. Несмотря на более широкое историческое понятие, сейчас к гемофилиям относятся только дефицит VIII и IX факторов. Дефицит XI фактора свёртывания крови (предшественника плазменного тромбопластина), который ранее назывался «гемофилия С», относится к редким коагулопатиям, наследуется по аутосомно-рецессивному пути, встречается как у мужчин, так и у женщин, имеет отличную от гемофилии клиническую картину.

### 5.7.1. Гемофилии

#### Определение

**Гемофилия — это врождённое заболевание, связанное с дефицитом факторов свертывания крови — VIII-гемофилия А, IX-гемофилия В, и проявляющееся геморрагическим синдромом разной степени тяжести.**

#### Распространённость

Гемофилия является орфанным заболеванием, и её распространённость в целом в популяции расценивается как 1 случай на 100 тыс. Гемофилия А встречается чаще — 1 случай на 5 тыс. новорождённых мальчиков, гемофилия В — 1 случай на 30 тыс. новорождённых мальчиков.

#### Этиология

Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующего VIII фактор (Xq28), или гена, кодирующего IX фактор (Xq27). Заболевание передается по Х-сцепленному, рецессивному пути наследования. Болеют лица мужского пола по материнской линии, женщины являются кондукторами, но до 30% пациентов не имеют семейного анамнеза, так как заболевание возникает в результате спонтанных мутаций. Для гемофилии А описано более 2500 уникальных мутаций, а для гемофилии В — более 1000.

#### Морфология

Специфической морфологической картины нет, она определяется кровоизлияниями в суставы, кожу и внутренние органы.

#### Классификация

Степень тяжести заболевания определяется по уровню коагуляционной активности дефицитного фактора и является одинаковой при гемофилии А и В:

- тяжёлая степень (составляет до 60–70% всех случаев) — активность дефицитного фактора менее 1% от нормы;
- средняя степень — активность дефицитного фактора 1–5% от нормы;
- лёгкая (латентная) степень — активность дефицитного фактора 5–40% от нормы.

#### Патогенез

FVIII и FIX являются компонентами прокоагулянтного, «внутреннего» пути свёртывания крови и циркулируют в плазме в неактивном состоянии. В физиологических условиях при повреждении тканей включается «каскадный механизм» активации ферментов системы гемостаза с образованием мономеров фибрина и формированием тромба в месте повреждения. Различные мутации в генах, кодирующих продукцию FVIII и FIX, приводят к снижению биосинтеза этих белков гепатоцитами и клетками эндотелия, что в свою очередь нарушает процесс коагуляции и является причиной рецидивирующего геморрагического синдрома — кровотечений/кровоизлияний в различные ткани и органы, приводит к значимой кровопотере, формированию очага хронического воспаления и нарушению функций повреждённого органа (чаще крупных суставов).

#### Клиническая картина

Характерными клиническими проявлениями гемофилии являются эпизоды кровотечений/кровоизлияний различной локализации, которые могут возникать после инвазивных вмешательств, травм, а иногда без видимой причины. При гемофилии тяжёлой степени заболевание может дебютировать уже в периоде новорождённости с таких проявлений как

кефалогематома, кровотечения из мест забора крови, из пупочной ранки. Кожный геморрагический синдром в виде экхимозов, гематом присоединяется позже и прогрессирует с возрастанием двигательной активности пациента. В дальнейшем могут возникать носовые кровотечения, кровотечения из слизистой полости рта, возрастает риск гемартрозов. Наиболее часто поражаются крупные суставы — коленные, локтевые, голеностопные. Повторяющиеся кровоизлияния в суставы приводит к формированию стойкой артропатии и выраженным нарушениям со стороны опорно-двигательной системы. Тяжёлые и угрожающие жизни кровоизлияния (в центральную нервную систему, желудочно-кишечные кровотечения, возникновение забрюшинной гематомы) возникают редко, но могут послужить причиной гибели пациента при отсутствии патогенетической терапии.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Как правило, заболевание выявляется в раннем детском возрасте, хотя лёгкие формы гемофилии, при незначительном снижении активности дефицитного фактора, могут быть впервые верифицированы в старшем возрасте, например, на фоне геморрагического синдрома, развившегося после инвазивного вмешательства или травмы.

Скрининговым тестом выявления нарушений во внутреннем пути свёртывания крови является удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и времени свертывания крови (ВСК) при нормальном значении протромбиновом времени (ПВ). Определение степени активности FVIII и FIX позволяет определить тип и степень тяжести гемофилии.

***Алгоритм обследования пациента с подозрением на гемофилию:***

1. Анамнез — наличие любых геморрагических эпизодов (после инвазивных процедур, травм, без видимых причин), которые чаще возникают отсрочено. Состояние здоровья родственников по материнской линии.
2. Объективные данные — кожный геморрагический синдром (экхимозы, гематомы), состояние крупных суставов.
3. Лабораторные данные — удлинение ВСК, АЧТВ, снижение активности FVIII или FIX, возможно признаки постгеморрагической анемии в гемограмме.

При планировании семьи рекомендуется проведение пренатальной диагностики — возможно выполнение прямой диагностики с определением мутаций в генах FVIII и FIX и выполнение ДНК диагностики плода.

## Диагноз

Структура диагноза: [Тип гемофилии], [клиническая степень тяжести], [ингибиторная форма при наличии антител к рекомбинантным факторам]. [Осложнения опорно-двигательного аппарата, локализация, степень нарушения по Арнольду — Хильгартнеру]. [Другие осложнения, например, трансмиссивные инфекции, проблемы сосудистого доступа].

*Пример формулировки диагноза*

*Наследственный дефицит фактора VIII, тяжёлая ингибиторная форма. Гемофилическая артропатия левого коленного сустава IV степени.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими редкими формами наследственных коагулопатий, отравлением рододенцидами, болезнью Виллебранда.

## Течение

Осложнения гемофилии накапливаются в течение жизни за счёт прорывных кровотечений и в первую очередь характеризуются артропатиями крупных суставов, хроническими синовиитами, формированием участков фиброза (псевдоопухолей) в мягких тканях. Также раньше трансмиссивные инфекции были частым осложнением гемофилии из-за переливаний плазмы или её компонентов, и включали вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, парвовирус B19. С внедрением в клиническую практику профилактики рекомбинантными факторами трансмиссивные инфекции встречаются нечасто.

## Прогноз

При своевременно начатом лечении, постоянном контроле за эффективностью терапии и комплексном наблюдении (с привлечением специалистов смежных дисциплин) прогноз благоприятный, возможна полная социальная адаптация пациентов и их семей. Продолжительность жизни соответствует средней в популяции.

***Основные осложнения на фоне заместительной терапии факторами свертывания:***

1. Гемофилическая артропатия и нарушения со стороны опорно-двигательной системы. Но в современных условиях, при эффективной заместительной терапии препаратами FVIII или FIX, возможно полностью избежать формирования патологии со стороны суставов.
2. Появление антител IgG к факторам (чаще к FVIII) свёртывания крови, то есть развитие ингибиторной формы заболевания. Возникает у 15–20% пациентов с тяжёлым фенотипом заболевания, требует индивидуального подхода к терапии.

## Лечение

Золотым стандартом в лечении гемофилии является эффективная профилактика с близкому к нулю риском кровотечений. Доступность препаратов факторов свёртывания, обучение пациентов технике внутривенных инъекций и подкожного введения препаратов позволяют максимально быстро купировать проявления геморрагического синдрома и предотвратить развитие тяжёлых осложнений.

В основные терапевтической стратегии лечения неосложнённой формы гемофилии входит заместительная терапия с использованием препаратов факторов свёртывания. Лечение ингибиторной формы включает гемостатическую терапию с использованием препаратов «шунтирующего» действия, моноклональных антител. Отдельно рассматривается терапия ингибиторной формы гемофилии, направленная на элиминацию циркулирующих антител к факторам свёртывания, — индукция иммунной толерантности (ИИТ).

***Заместительная терапия концентратами факторов свёртывания крови (FVIII и FIX)***, проводится путем внутривенных болюсных инфузий. В неосложнённых случаях терапия должна проводиться в домашних условиях. Существуют следующие режимы введения препаратов факторов свертывания: «по требованию» и «профилактическое введение».

***Лечение «по требованию»***

Препарат FVIII или FIX вводится при развитии кровотечения. Доза препарата рассчитывается с учётом терапевтической задачи и периода полувыведения (для FVIII — 12 часов, для FIX — 24 часа). Курс продолжается до полной остановки кровотечения, что в зависимости от локализации и массивности, может занимать до нескольких суток.

Ожидаемый уровень фактора определяется исходя из степени и локализации повреждения или объёма предполагаемого вмешательства. Например, при высоком риске возникновения жизнеугрожающего кровотечения (кровоизлияния в центральную нервную систему) или серьёзном хирургическом вмешательстве, уровень активности фактора должен быть приближен к 100%. При умеренно выраженном геморрагическом синдроме, например, носовом кровотечении, уровень активности может составлять 30–40%.

***«Профилактическое введение»***

Препарат FVIII или FIX вводится ***постоянно***, независимо от клинических проявлений заболевания, ***2–3 раза в неделю.*** Стартовая доза препарата составляет 50–70 МЕ/кг. В дальнейшем возможна коррекция дозы исходя из фенотипа заболевания и, при возможности, с учётом данных фармакокинетики, выполненной для конкретного пациента. Данный режим используется у пациентов с тяжёлым фенотипом заболевания и проводится с целью увеличения степени активности дефицитного фактора и контроля за геморрагическим синдромом. Различают «первичную профилактику», когда терапия начинается в раннем возрасте, как правило в 1–2 года, до развития первого эпизода гемартроза и «вторичную профилактику», когда терапия стартует на любом этапе лечения.

При своевременном введении факторов свертывания необходимость в местной терапии отпадает, но для остановки наружного кровотечения, вместе с системной терапией используют давящую повязку, накладывают швы.

В сложных случаях, у пациентов с продолжающимся кровотечением или нуждающихся в оперативном лечении, заместительная терапия препаратами FVIII или FIX проводится в стационарных условиях с индивидуальным подбором доз и режима введения под постоянным лабораторным контролем за эффективностью терапии.

***Лечение гемартроза*** — используют режим «по требованию». При первых признаках кровоизлияния в сустав максимально быстро вводят препарат дефицитного фактора с заместительной/гемостатической целью в расчётной дозе, выполняют иммобилизацию сустава на 2–4 дня, ограничивают двигательный режим.

Гемостатическая терапия у пациентов с осложнённой ингибиторной формой гемофилии проводится препаратами «шунтирующего» действия, механизм действия которых направлен на активацию системы свертывания в обход внутреннего пути. Это ***антиингибиторный коагуляционный комплекс*** и ***препарат FVIIa эптаког альфа активированный***. Терапия антиингибиторным коагуляционным комплексом может проводится в двух режимах: «по требованию» и в профилактическом, в стартовой дозе 50–70 МЕ/кг. Эптаког альфа используется только для купирования кровотечений. Разовая доза составляет 90 мкг/кг.

Для профилактики кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А используют биспецифическое моноклональное антитело ***эмицизумаб***. Препарат «имитирует» ко-фактроную активность FVIII в системе свертывания крови, вводится подкожно и обладает длительным периодом полувыведения. Доза и режим введения подбираются индивидуально, обычно начинают с дозы 3 мг/кг один раз в неделю в течение четырёх недель, затем переходят на поддерживающий режим с различными вариантами дозы и частоты введения.

Терапия ИИТ проводится с использованием высоких доз препаратов FVIII, который может вводится в различных схемах в рамках существующих программ. Например, лечение пациентов с высоким титром антител подразумевает введение FVIII в дозе 100–150 МЕ/кг каждые 12 часов, длительно, под контролем за уровнем титра антител. Терапия ИИТ занимает очень продолжительное время (от месяцев до года и более).

## Прогноз

При своевременно начатом лечении, постоянном контроле за эффективностью терапии и комплексном наблюдении (с привлечением специалистов смежных дисциплин) прогноз благоприятный, возможна полная социальная адаптация пациентов и их семей. Продолжительность жизни соответствует средней в популяции.

### Профилактика

Единственным способом профилактики является генетическое консультирование и пренатальная диагностика. Возможна предимплантационная диагностика.

## 5.7.2. Болезнь Виллебранда

### Определение

**Болезнь Виллебранда — наиболее частая форма наследственных коагулопатий, связанная с дефицитом или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF) с гетерогенным клиническим фенотипом, который определяется типом и степенью тяжести заболевания.**

### Распространённость

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. В мире болезнью Виллебранда страдает около 1% всего населения, но большинство пациентов не имеют клинических симптомов. Тяжёлые формы заболевания, требующие заместительной терапии, встречаются с частотой 1 на 10 тыс. в популяции. Заболевание с равной частотой встречается у лиц женского и мужского пола.

### Этиология

В основе заболевания лежит снижение продукции или нарушение функции фактора Виллебранда (vWF). vWF — крупный, мультимерный гликопротеин, который, в основном, синтезируется эндотелиоцитами, гепатоцитами и тромбоцитами, выполняет ряд важных функций в гомеостазе, в частности, в работе свертывания крови, отвечает за стабилизацию FVIII, адгезию и агрегацию тромбоцитов. Ген фактора Виллебранда расположен на коротком плече 12-й хромосомы, известно около 300 мутаций, приводящих к заболеванию.

### Патогенез

Развитие геморрагического синдрома в случае качественного дефекта vWF связано с нарушением адгезии тромбоцитов, при которой vWF должен обеспечить их активацию и связь с субэндотелием, формируя первичную тромбоцитарную пробку. Количественный дефицит фактора вызывает ассоциированный дефицит FVIII, который, в свою очередь, приводит к состоянию гипокоагуляции.

### Морфология

Специфической морфологической картины нет, она определяется кровоизлияниями в органы и ткани.

### Классификация

Существуют три типа заболевания, которые отличаются по патогенезу и степени тяжести геморрагических нарушений.

### Клиническая картина

Проявления зависят от типа заболевания и характеризуются геморрагическим синдромом разной степени тяжести — от минимальных до серьёзных кровоизлияний в органы и ткани. Кровотечения могут возникать как непосредственно сразу после травмы/вмешательства, так и отсрочено. При 3-м типе заболевания возможно спонтанное развитие геморрагических проявлений. Характерны кожные проявления (петехии, экхимозы), гематомы мягких тканей, носовые кровотечения, луночные кровотечения, меноррагии. Для пациентов с 3-м типом, как при гемофилии, характерны кровоизлияния в суставы, чаще крупные. Крайне редко могут возникать угрожающие жизни кровоизлияния.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Заболевание может быть выявлено в любом возрасте, но, как правило, средние и тяжёлые формы диагностируются в детском возрасте.

При болезни Виллебранда лабораторные нарушения выявляются и в плазменном, и в тромбоцитарном звеньях гемостаза: снижается концентрация и уровень активности vWF в плазме, снижается функциональная активность тромбоцитов. При типе 2B может отмечаться умеренная тромбоцитопения. Для диагностики используются следующие лабораторные тесты: активность фактора Виллебранда, антиген фактора Виллебранда, агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом, агрегация тромбоцитов адреналином, агрегация тромбоцитов с коллагеном, мультимерный анализ фактора Виллебранда.

***Алгоритм обследования пациента при подозрении болезни Виллебранда:***

1. анамнез — наличие эпизодов кровоточивости (характер, время возникновения, продолжительность), данные семейного анамнеза;
2. данные объективного обследования — наиболее характерен кожный геморрагический синдром смешанного типа (петехии, экхимозы, гематомы);
3. лабораторные данные (основные) — выявлется удлинение длительности кровотечения, времени свертывания

крови, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение активности vWF в плазме и связанного с ним антигена, снижение уровня активности FVIII в плазме, снижение функциональной активности тромбоцитов в реакции агрегации с ристоцитином.

Сложность диагностики болезни Виллебранда заключается также в том, что уровень vWF может варьировать в зависимости от различных внешних факторов: травма, воспаление, беременность, заместительная гормональная терапия, стресс. Поэтому при подозрении на заболевание необходимы повторные лабораторные исследования, даже если при первом исследовании получены нормальные результаты.

В случае риска рождения ребенка с тяжёлым 3-м типом болезни Виллебранда возможно проведение пренатальной диагностики — исследование мутаций vWF.

### Диагноз

Структура диагноза: [Болезнь Виллебранда], [тип]. [Осложнения].

*Пример формулировки диагноза*

*Болезнь Виллебранда, 2А тип. Маточное кровотечение средней степени тяжести от (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими наследственными и приобретёнными коагулопатиями.

### Течение

Необратимые осложнения болезни Виллебранда встречаются относительно редко. Дополнительного внимания требует сопровождение беременности и хирургических вмешательств.

### Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный при адекватно подобранной заместительной терапии, контроле за её эффективностью и комплексном наблюдении специалистов.

### Лечение

Для купирования проявлений геморрагического синдрома проводится заместительная терапия препаратами — ***плазматическими концентратами vWF/VIII***, которые вводятся внутривенно. Современная терапия, так же, как и при гемофилии, проводится в домашних условиях: самостоятельное введение препаратов пациентом на дому при условии обязательного обучения и наблюдения в специализированном медицинском центре. Введение осуществляется в двух режимах — «по факту» и «профилактика». В случае легкого или среднетяжёлого течения заболевания для остановки начавшегося кровотечения лечение проводится в режиме «по факту». Ожидаемый уровень и продолжительность курса выбирают исходя из клинической ситуации.

Пациентам с тяжёлой формой болезни (тип 3, тяжёлый фенотип типа 2) показана заместительная терапия плазматическими концентратами vWF/VIII в режиме «профилактика» из расчета 30–50 МЕ/кг × 2–3 раза в неделю. Доза лекарственного препарата рассчитывается по активности фактора Виллебранда, который содержится в нем в большей концентрации.

### Профилактика

Единственным способом профилактики является генетическое консультирование и пренатальная диагностика. Возможна предимплантационная диагностика.

## 5.7.3. Тромбофилия

### Определение

**Тромбофилия — группа наследственных и приобретённых патологических состояний, характеризующихся повышенной склонностью к венозным или артериальным тромбозам и тромбоэмболиям в связи с изменениями в свертывающей системе крови. Обычно риск тромбозов ассоциирован с несколькими генетическими и соматическими факторами одновременно. Ни один из генетических факторов не является абсолютно предрасполагающим к тромбозам. Ранее использовался термин «гиперкоагуляционный синдром».**

### Распространённость

Наследственная тромбофилия в популяции встречается у 2–5% людей, максимальная частота у европеоидной расы. Мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, A1298C и метионин-синтазы-редуктазы (MTRR) A66G не являются самостоятельным фактором риска, а увеличивают риск тромбозов при наличии других генетических или приобретённых факторов. Гетерозиготные мутации в этих генах могут встречаться у 30% отдельных народностей (табл. 5.7.3–1).

**Таблица 5.7.3-1**

**Распространённость тромбофилических мутаций в популяции и относительный риск тромбоза**

| Мутации в генах | Среди пациентов с тромбозом (%) | От общей популяции | Относительный риск тромбоза в течение жизни |
|---|---|---|---|
| Антитромбин III | 1 % | 0,2 % | 25–50 % |
| Протеин С | 3 % | 0,3 % | 10–15 % |
| Протеин S | 2–3 % | 0,2 % | 11 % |
| Фактор V Лейден (гетерозигота) | 20–25 % | 3–5 % | 25–40 % |
| Фактор V Лейден (гомозигота) | 0,1 % | 0,02 % | 70 % |
| Протромбин G20210A | 4–10 % | 2–4 % | 5–10 % |
| Мутация протромбина 3 UTR (гетерозигота) | 6 % | 2 % | 3 % |
| MTHFR C677T, A1298C | 10–34 % | 10–34 % | Риск повышен в 1,1–1,3 раза по сравнению с нормальной популяцией |
| MTRR A66G | 4–29 % | 30 % | Риск повышен в 1,1–1,3 раза по сравнению с нормальной популяцией |

## Этиология

К причинам ***врождённых тромбофилий*** относятся мутация фактора V Лейден R506Q, мутация протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, дефицит протеина С, дефицит антитромбина, гипергомоцистеинемия, мутации гена цистатионин бета-синтазы (CBS), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтазы (MTRR), дефицит гепарин-кофактора II, дефицит плазминогена, дефицит фактора XI, дисфибриногенемия, повышение фактора VIII, повышение активности Ф VIII, врождённые венозные аномалии.

К причинам ***приобретённой тромбофилии*** относятся паранеопластический синдром, ортопедические операции, катетеризация центральных вен, травма, беременность, использование оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия, резистентность к протеину С (без мутаций), повышение фактора VIII, терапия тамоксифеном, иммобилизация, длительные путешествия, хроническая сердечная недостаточность, ненаследственная гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром, миелопролиферативные заболевания (миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия), системные заболевания соединительной ткани, нефротический синдром, синдром гипервязкости, гиперлейкоцитоз, серповидно-клеточная анемия.

## Патогенез

Патогенез врождённых форм тромбофилии зависит от варианта мутации и связан с недостаточностью того или иного антикоагулянтного звена гемостаза. Гомоцистеин и ферменты его метаболизма — MTHFR, MTRR — приводят к тромбофилии за счёт изменения активности протеина С. Приобретённые формы в основном связаны с активацией эндотелия и продукцией тканевого фактора. Большинство мутаций приводит к нарушению активности естественных антикоагулятов (антитромбин III, протеин С, протеин S).

## Морфология

Тромбофилия не является самостоятельной нозологической единицей, а является фактором риска венозных или артериальных тромбозов.

## Классификация

Тромбофилия классифицируется на наследственную и приобретённую, в зависимости от этиологического фактора.

## Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется тромбозами глубоких вен или артериальными тромбозами. Заподозрить врождённую тромбофилию необходимо в следующих клинических случаях:

1. наличие тромбоза нетипичной локализации (синусы головного мозга, внутренние органы);
2. тромбоз у молодых пациентов (< 50 лет);

3. при отсутствии факторов риска тромбозов (см. причины вторичной тромбофилии — варикозное расширение вен нижних конечностей, курение);
4. семейный анамнез тромбозов;
5. невынашивание беременности.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика тромбофилии не проводится до первого эпизода тромбоза или невынашивания беременности. У пациентов с факторами риска тромбоза диагностика проводится только в случае повторного тромбоза или антипичной локализации тромбоза. У женщин детородного возраста рекомендуется проведение диагностики после первого эпизода тромбоза. Для диагностики врождённых вариантов тромбофилии используются полимеразные цепные реакции к конкретным мутациям фактора V Лейден R506Q, тромбина G20210A, MTHFR C677T и A1298C MTRR A66G, исследуется уровень гомоцистеина, проводится определение активности антитромбина III, протеина S и C в сыворотке. Другие формы тромбофилии описаны в единичных семьях и лабораторная диагностика в отношении них не проводится рутинно. Для диагностики приобретённых тромбофилий использует тест на антифосфолипидные антитела, тромбоэластография. При тромбоэластографии может отмечаться укорочение времени образования сгустка, укорочение времени реакции и высокий параметр времени коагуляции по сравнению с нормой.

### Диагноз

Структура диагноза: [Первичная тромбофилия], [патогенетический вариант]. [Локализация тромботических осложнений].

*Пример формулировки диагноза*

*Первичная тромбофилия, наследственный дефицит антитромбина III. Рецидивирующие тромбозы глубоких вен нижних конечностей. (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика врождённой тромбофилии должна проводиться с приобретёнными формами, когда основное заболевание может быть ранее не диагностировано и протекать без выраженной клинической симптоматики. К таким заболеваниям относятся: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, серповидно-клеточная анемия, миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, множественная миелома. Для пароксизмальной ночной гемоглобинурии и серповидно-клеточной анемии более характерны артериальные тромбозы, которые редко встречаются при врождённой тромбофилии. При миелопролиферативных заболеваниях отмечаются изменения в клиническом анализе крови, характерные для данных заболеваний.

### Течение

Течение наследственных тромбофилий, вероятность тромбоза и фатального тромбоза в течение жизни зависит от варианта тромбофилии (табл. 5.7.3–1), а также сочетания наследственных и приобретённых факторов. Влияние дефицита антитромбина III, протеина S, C и гомозиготной мутации фактора V Лейден в отношении продолжительности жизни реализуется у пациентов после 40 лет. В то же время, повторные эпизоды тромбозов могут приводит к инвалидизации и снижению качества жизни.

### Прогноз

Повышение риска смерти от тромботических осложнений описано для дефицита антитромбина III, протеина S, C и гомозиготной мутации фактора V Лейден. Для других генетических вариантов тромбофилий снижение продолжительности жизни не выявлено. Наиболее частыми причинами смерти пациентов с тромбофилиями являются ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, тромбоэмболия лёгочной артерии.

### Лечение

В случае наличия тромбофилии и первого эпизода тромбоза, лечение тромбоза осуществляется так же, как лечение тромбоза без тромбофилии. Продлённой антикоагулянтной терапии не требуется. Исключение составляют мезентериальный тромбоз и тромбоз синусов головного мозга, которые обычно при принятии решений приравниваются к повторным эпизодам тромбоза. При повторных эпизодах тромбозов у пациентов с диагностированной врождённой тромбофилией принимается решение о назначении пожизненной антикоагулянтной терапии. При принятии решений необходимо помнить, что частота тяжёлых кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии составляет 2 случая на 100 пациенто-лет, а частота фатальных кровотечений — 0,4 случая на 100 пациенто-лет. Факторами риска фатального кровотечения являются печёночная недостаточность, почечная недостаточность, хронический диализ, любое онкологическое заболевание не в ремиссии, тромбоцитопения любой этиологии, злоупотребление наркотиками/алкоголем, плохо контролируемая артериальная гипертензия, предшествующий эпизод кровотечения, диабет.

При невынашивании беременности у женщин с тромбофилией ни одно рандомизированное исследование не показало увеличение вероятности вынашивания повторной беременности при использовании различных антикоагулянтов и дезагрегантов. Тем не менее, женщины с гомозиготными мутациями фактора V Лейден, тромбина G20210A, дефицита антитромбина

III, предшествующим тромбозом в анамнезе имеют высокий риск тромбоза глубоких вен в период беременности, составляющий 2–7%, поэтому им показана антикоагулянтная профилактика прямыми антикоагулянтами весь период беременности или начиная с 14 недели. При других формах тромбофилии и отсутствии анамнеза тромбоза назначение антикоагулянтов при беременности не показано.

Пациенты с приобретённой тромбофилией должны получать профилактику тромбоза весь период действия предрасполагающего фактора.

Группы и дозы антикоагулянтов для лечения тромбозов представлены ниже.

***Прямые антикоагулянты***

- Гепарин внутривенно 5000 Ед болюс, 18 ЕД/кг/ч (~ 30000 ЕД/сутки), активированное частичное тромбопластиновое время 1,5–2,5 нормы.
- Гепарин подкожно 17500 ЕД 2 раза в день или 8500 4 р/д, активированное частичное тромбопластиновое время 1,5–2,5 нормы.
- Эноксипарин 1 мг/кг 2 раза в день.
- Эноксипарин 1,5 мг/кг 1 раз в день.
- Эноксипарин 40 мг 1 раз в день (при беременности).
- Надропарин 85 ЕД/кг 2 раза в день.
- Дальтепарин 200 ЕД/кг 1 раз в день или 100 ЕД/кг 2 раза в день.
- Фондапаринукс 0,1 мг/кг 1 раз в день (при HIT).
- Цертопарин 3000 ЕД 1 раз в день.

***Непрямые антикоагулянты***

- Варфарин, МНО 2–2,5(3).

***Ингибиторы фактора X***

- Ривароксабан 15 мг 2 раза в день.
- Апиксабан лечение 10 мг 2 раза в день 7 дней, далее 5 мг 2 раза в день.
- Дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в день.

### Профилактика

Профилактика врождённых форм тромбофилии заключается в генетическом консультировании перед зачатием ребенка. Профилактика тромбозов при приобретённых тромбофилиях осуществляется по показаниям для каждой нозологической формы.

## 5.7.4. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром)

### Определение

> **ДВС-синдром — это приобретённое состояние, характеризующееся системной активацией коагуляционного звена гемостаза, внутрисосудистым образованием фибрина, тромбированием сосудов микроциркуляторного русла и, в развёрнутых стадиях, тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, распространённым геморрагическим синдромом.**

### Распространённость

Не является самостоятельной нозологией, а является осложнением ряда других внутренних болезней. ДВС-синдром чаще всего является осложнением сепсиса и политравмы, где он наблюдается с частотой 30–51% и 45% соответственно. Встречаемость ДВС-синдрома среди пациентов в стационарах составляет около 1% от всех госпитализаций, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии — 2–47%.

### Этиология

Факторы риска развития ДВС-синдрома:

- акушерские патологические состояния (преждевременная отслойка плаценты, ручное отделение плаценты, массаж матки, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода, аборт на поздних сроках беременности);
- травматичные операции на паренхиматозных органах;
- массивные травмы (особенно сопровождающиеся сдавлением и размозжением тканей), переломы трубчатых костей с развитием жировой эмболии, ожоги, отморожения;
- различные злокачественные новообразования;
- бактериальный сепсис (стафилококковый, стрептококковый, пневмококковый, менингококковый, вызванный грамотрицательными бактериями);
- внутрисосудистый гемолиз (в том числе при трансфузиях несовместимой крови);
- аутоиммунные и иммунокомплексные болезни;

- аллергические реакции;
- множественные и гигантские ангиомы;
- аневризма аорты;
- укусы ядовитых змей;
- вирусные инфекции (арбовирусы, вирус оспы, вирус ветряной оспы и краснухи);
- паразитарные инфекции (малярия);
- системная грибковая инфекция;
- цирроз печени;
- острый панкреатит.

## Патогенез

Причиной ДВС-синдрома всегда является высвобождение большого количества тканевого фактора и активация эндотелия. Ранее выделялся острый и хронический ДВС-синдром, однако в настоящий момент известно, что этапы патогенеза в данном случае идентичны, только при «хронических» формах не наступает истощения системы гемостаза. Механизм образования фибринового сгустка не отличается от физиологического «внешнего» пути гемостаза, однако при ДВС-синдроме площадь сосудистого русла, в которое выделяется тканевой фактор, значительно превосходит физиологические механизмы остановки кровотечения.

## Морфология

Характерным признаком ДВС-синдрома в гистологических препаратах являются различной степени выраженности отложения фибрина в микроциркуляторном русле внутренних органов. В стадии гипокоагуляции могут наблюдаться периваскулярные кровоизлияния. В мазке периферической крови может отмечатся повышение уровня шизоцитов (фрагментированных эритроцитов).

## Классификация

Выделяют следующие основные стадии ДВС-синдрома:

1. гиперкоагуляции;
2. коагулопатии потребления;
3. фибринолиза;
4. исходов.

***Стадия гиперкоагуляции***

Система коагуляции, и, следовательно, активация ДВС-синдрома может быть связана с:

- высвобождением тканевого фактора (ТФ) в результате травмы, сепсиса, осложнений беременности;
- повреждением эндотелия при шоке, воздействии эндотоксинов, ацидозе;
- патологическим протеолизом.

Системная активация приводит к чрезмерному образованию тромбина, который вызывает генерализованное образование фибрина, активацию и расщепление VIII и V фактора, а также активацию тромбоцитов. В результате происходит системное образование микротромбов в капиллярном русле. Тромбирование микроциркуляторного русла вызывает полиорганную недостаточность.

***Стадия коагулопатии потребления***

Потребление имеющихся запасов плазменных факторов свёртывания, тромбоцитов, гиперфибринолиз приводят к кровоточивости. Сниженный синтез белков вследствие печёночной недостаточности дополнительно усиливает дефицит факторов свёртывания и ингибиторов. Такое же значение имеет патологическое разрушение факторов плазмином, бактериальными протеазами, энзимами поджелудочной железы.

***Стадия фибринолиза***

Интенсивное тромбообразование приводит к активации фибринолитической системы крови, что вызывает еще более существенное нарушение гемостаза и значительное усиление кровоточивости. Истощение запасов плазменных прокоагулянтов, тромбоцитов и активация фибринолитической системы приводят к распространённому геморрагическому синдрому.

***Стадия исходов***

После устранения этиологического фактора происходит восполнение факторов свертывания и регресс геморрагического синдрома.

## Клиническая картина

Клиническая картина представлена разнообразным спектром тромбозов и геморрагического синдрома. На стадиях гиперкоагуляции, зачастую, клиническую картину ДВС-синдрома сложно отличить от вызвавших его тяжёлых патологических состояний. На этой стадии заподозрить ДВС-синдром можно при появлении необъяснимой основным заболеванием органной дисфункции (периферический цианоз, олигурия, анурия, лёгочная и печёночная недостаточность, неврологические нарушения), тромбоза крупных сосудов, синусов головного мозга. При переходе в стадию коагулопатии потребления на первый план выходит тяжёлый геморрагический диатез, кровотечение из сосудистых доступов, послеоперационных ран, слизистых, желудочно-кишечное кровотечение, маточное кровотечение, кровоизлияния во внутренние органы, головной мозг.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Ни один из маркеров ДВС-синдрома не является достаточно чувствительным, поэтому должны оцениваться все лабораторные показатели свёртывающей системы в комплексе. Для диагностики используется шкала Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH). Для практического применения этой балльной системы обязательно необходимо наличие предрасполагающего клинического состояния. При наличии 5 и более баллов устанавливается диагноз ДВС-синдрома. При < 5 баллов и клиническом подозрении на ДВС рекомендован ежедневный контроль диагностических анализов. При тромбоэластографии в стадии гиперкоагуляции выявляется гиперкоагуляция с повышенным гиперфибринолизом, а в стадии фибринолиза — значительное снижение тромбообразования. Представлены типичные лабораторные изменения для ДВС-синдрома и диагностика по шкале ISTH (табл. 5.7.4–1).

### Диагноз

Структура диагноза: [Этиологическая причина]. [Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания], [стадия]. [Осложнения].

*Пример формулировки диагноза*

*Сепсис Klebsiella pneumonia. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, стадия коагулопатии потребления. Кровоизлияния в кожу, слизистые, желудочно-кишечное кровотечение тяжёлой степени. (дата).*

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику в первую очередь необходимо проводить с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, которая имеет схожую клиническую картину. Для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении необходимо проведение исследования на антитела к гепарину — PF4 и балльная оценка по диагностической шкале. Также необходимо исключать лекарственно-индуцированные коагулопатии (передозировка антикоагулянтов, отравление рододенцидами). Для дифференциальной диагностики может быть использован тест смешивания с нормальной сывороткой. Отсутствие

**Таблица 5.7.4-1**

**Диагностические критерии ДВС по шкале Международного общества тромбоза и гемостаза и дополнительные лабораторные методы**

| Показатели | Норма | При ДВС, не входит в шкалу | 1 балл | 2 балла | 3 балла |
|---|---|---|---|---|---|
| Тромбоциты | 150–400 $10^9$/л | | < 100 | < 50 | |
| Протромбиновое время | 11–16 сек | | > 1, но < 2 норм | > 2 норм | |
| Фибриноген | 2–4 г/л | < 2 | < 1 | | |
| Д-димер или РФКМ | 0,00–0,55 мкгFEU/мл | | | 0,55–1,0 | > 1,0 |
| | 0–500 Ед/л | | | 500–1000 | > 1000 |
| | < 40 мкг/мл | | | > 40 | > 60 |
| Время свёртывания крови | 5–10 мин | > 10 | | | |
| АЧТВ | 25–30 сек | > 30 | | | |
| Антитромбин III | 75–120 % | < 75 % | | | |
| Этаноловый тест | Отр | + | | | |
| Протамин-сульфатный тест | Отр | + | | | |
| XIII фактор | 80–120 | < 50 | | | |
| Тромбоэластография в стадии гиперкоагуляции (сверху) и фибринолиза (снизу) |  |  | | | |

*АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РФКМ – растворимые фибрин-мономерные комплексы; Отр – отрицательный*

восстановления показателей свёртывания при смешивании говорит в пользу лекарственно-индуцированной причины. При подозрении на передозировку гепарином может быть применён тест с протамином. Гемодилюционную коагулопатию отличает нормальная фибринолитическая активность крови (тест спонтанного лизиса сгустка).

### Течение

При эффективном лечении этиологического фактора ДВС-синдром разрешается в течение нескольких дней. В случае хронического течения при сохранении этиологического фактора (например, при метастатических опухолях) ДВС-синдром остается фактором риска тромбозов, в том числе атипичных, и требует постоянной профилактики антикоагулянтами.

### Прогноз

Летальность при ДВС варьирует от 22 до 76%, что связано с различиями в прогнозе в зависимости от этиологического фактора. В последние годы отмечается снижение летальности у пациентов с ДВС.

### Лечение

Успех терапии ДВС-синдрома основывается на эффективном лечении клинического состояния, вызвавшего ДВС. В случае инфекционного генеза проводится противомикробная терапия, в случае аутоиммунных состояний — иммуносупрессивная терапия, при беременности — родоразрешение, при онкологических заболеваниях — противоопухолевая терапия и т.д.

***Антикоагулянты***. Несмотря на наличие сильного патогенетического обоснования применения антикоагулянтов, рекомендуется взвешивать риски и пользу из-за наличия риска кровотечения, либо активного кровотечения у данной группы пациентов. Большинство рандомизированных исследований, преимущественно у пациентов с сепсисом, не показали улучшения исходов лечения основной патологии, тем не менее, показано снижение вероятности тромбоза глубоких вен, поэтому большинство экспертов рекомендует использовать низкие дозы антикоагулянтов. Применяется ***гепарин*** 100–200 МЕ/кг/сутки в виде непрерывной инфузии или ***эноксипарин*** 40 мг 1 раз в сутки подкожно. При наличии массивного активного кровотечения применение антикоагулянтов противопоказано.

***Заместительная терапия.*** При наличии геморрагического синдрома или снижении протромбинового индекса ниже 70% показано замещение факторов свёртывания сыворотки для предотвращения развития фатального кровотечения или кровоизлияния. Возможно применение ***свежезамороженной плазмы*** в дозе 10 мл/кг. При тяжёлых нарушениях свёртывающей системы рекомендовано использовать ***криопреципитат*** или ***рекомбинантные факторы*** свертывания. Криопреципитат назначается в дозе 1–4 ЕД/10 кг. При тромбоцитопении ниже $10\times10^9$/л рекомендовано проведение трансфузии тромбоконцентрата в дозе $2 \times 10^{11}$. Вместо гемокомпонентной терапии возможно использовать рекомбинантный концентрат факторов свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации. Дозирование концентрата факторов осуществляется по показателю международного нормализованного отношения (МНО): при МНО 2–3,9 — доза 25 МЕ/кг, при МНО 4–6–35 МЕ/кг, при МНО > 6–50 МЕ/кг. Также при тяжёлом кровотечении возможно использовать рекомбинантный фактор VII в дозе 90 мкг/кг. При сохранении геморрагического синдрома и нарушений коагуляции рекомендуется повторить заместительную терапию. При ДВС-синдроме, связанном с сепсисом, возможно добавление к терапии рекомбинантного антитромбина III в дозе 30 МЕ/кг.

***Консервативная гемостатическая терапия***. При наличии кровотечения к терапии возможно добавлять ингибиторы фибринолиза: транексамовая кислота в дозе 15 мг/кг 2–3 раза в сутки.

Контроль показателей коагулограммы, клинического и биохимического анализа крови необходимо проводить не реже 1 раза сутки, корректировать терапию в зависимости от результатов.

### Профилактика

Фармакологической профилактики не существует. Главным фактором, предотвращающим развитие ДВС, является своевременная диагностика и лечение клинических состояний, вызывающих этот синдром.

## 5.8. Острые лейкозы

Острые лейкозы (ОЛ) — клональные, злокачественные опухоли кроветворной ткани, которые представлены ранними предшественниками кроветворения — бластными клетками. Это гетерогенная группа гемобластозов, характеризующихся первичным поражением костного мозга, вытеснением нормальных ростков кроветворения бластными (незрелыми) клетками и возможной инфильтрацией различных тканей и органов.

Доля ОЛ среди злокачественных опухолей составляет 3%. Встречаемость — около 5 случаев на 100 тыс. населения в год.

ОЛ характеризуются следующими признаками: клональным происхождением, блоком дифференцировки, бесконтрольной пролиферацией, аберрантностью экспрессии в цитоплазме и на поверхности лейкозных клеток. Бластные клетки несут на поверхности маркеры, определяющие различные этапы дифференцировки нормальных гемопоэтических клеток, при этом на нормальных клетках никогда не встречается аберрантная экспрессия антигенов.

ОЛ подразделяются на острые миелоидные (ОМЛ) и лимфобластные (ОЛЛ) лейкозы.

## 5.8.1. Острый миелоидный лейкоз

### Определение

**ОМЛ — клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток.**

### Распространённость

Встречаемость ОМЛ в среднем 3–5 случаев на 100 тыс. населения в год. В возрасте старше 65 лет заболеваемость существенно увеличивается и составляет 12–13 человек на 100 тыс. населения в год. Медиана возраста ОМЛ определяется 65 годами.

### Этиология

Чаще прямая причина возникновения ОМЛ неизвестна. Однако описаны предрасполагающие факторы, которые могут повысить риск развития ОМЛ. Доказана связь ионизирующего облучения и химиотерапии по поводу других онкологических заболеваний и увеличения риска возникновения ОМЛ. При длительном воздействии бензола и его производных возможен лейкемогенный эффект. Существует связь между курением и развитием ОМЛ.

### Патогенез

В результате мутации в генетическом материале гемопоэтической клетки происходят нарушения клеточного цикла, изменения процессов транскрипции и продукции белков. Последующая бесконтрольная пролиферация и блок дифференцировки приводят к увеличению клона патологических клеток. Связь генетических аномалий в патогенезе ОМЛ подтверждается обнаружением различных аберраций хромосом (инверсии, делеции, транслокации).

### Морфология

Морфологические черты бластных клеток при ОМЛ под световой микроскопией — крупные клетки с ядром округлой или неправильной формы, в цитоплазме содержатся гранулы азурофильной зернистости и встречаются палочки Ауэра.

### Клиническая картина

Дебют ОМЛ может быть с симптомами повышения температуры, выраженной слабостью, симптомами интоксикации, повышенной кровоточивостью, затяжным и тяжёлым течением инфекционного процесса любой локализации. Клиническая картина ОМЛ связана с вытеснением нормальной кроветворной ткани опухолевыми клетками и преобладанием нейтропении, тромбоцитопении и анемии. Возможны ситуации постановки диагноза ОМЛ при профилактических осмотрах или при госпитализации по поводу другого заболевания.

По данным объективного осмотра возможно выявить периферическую лимфаденопатию, гепатомегалию, спленомегалию, гиперплазию дёсен и лейкемиды на коже (часто при миеломонобластном и монобластном вариантах ОМЛ), геморрагический синдром различной степени интенсивности (от единичных петехий до кровотечений).

При нейролейкемии появление неврологической симптоматики — менингеальные знаки — ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, головные боли, парез черепно-мозговых нервов или конечностей.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

- Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов;
- цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), полученного путем пункции костного мозга;
- цитохимический анализ клеток костного мозга, используя реакции на миелопероксидазу, сударовый чёрный, неспецифическую эстеразу (альфа-нафтилацетатэстеразу, подавляемую или неподавляемую фторидом натрия) и ШИК-реакцию (шифф-йодную кислоту) — для ОМЛ характерны положительные реакции на миелопероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу;
- иммунофенотипирование клеток костного мозга (методом проточной цитометрии) для определения принадлежности бластных клеток к той или иной линии клеточной дифференцировки — для подтверждения миелоидной направленности опухолевых клеток необходимо оценить экспрессию миелоидных антигенов (миелопероксидазу, CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим), для мегакариоцитарной линии (CD41a и CD61), для эритроидной линии (гликофорин А (CD235a));
- цитогенетическое исследование (методом стандартного кариотипирования или FISH (флуоресцентной гибридизации in situ)) аспирата костного мозга с целью выявления аномалии кариотипа и стратификации пациентов по группам риска;
- молекулярно-генетическое исследование (методом полимеразной цепной реакции или секвенирования) мутаций в генах RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARα, FLT3, NPM1, CEBPA.

### Диагностические критерии

Диагноз ОМЛ устанавливают в результате обнаружения опухолевых клеток (бластов) в костном мозге и (или) периферической крови ≥ 20% или вне зависимости от количества бластов при наличии устойчивых, связанных с ОМЛ хромосо-

мных аномалиях: t(8;21)(q22; q22) RUNX1/RUNX1T1, t(15;17)(q12; q11–12) PML/RARα, inv(16) или t(16;16)(p12; q23) CBF/MYH11, t(1;22).

## Диагноз

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Острый миелоидный лейкоз с t(8;21) (q22; q22); RUNX1-RUNX1T1.*
2. *Острый миелоидный лейкоз с мутированным геном NPM1.*
3. *Острый миелоидный лейкоз, связанный с предшествующей химиотерапией.*
4. *Острый миеломонобластный лейкоз.*

## Дифференциальный диагноз

При обнаружении бластов в костном мозге и (или) периферической крови диагноз ОМЛ не вызывает затруднений и сомнений.

Сложности диагностики возможны при отсутствии бластов в периферической крови.

Часто необходима дифференциальная диагностика с вирусными инфекциями (инфекционный мононуклеоз и др.), при которых может быть похожая клиническая симптоматика (повышение температуры тела, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия).

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между ОМЛ и бластным кризом хронического миелолейкоза, миелодиспластическим синдромом и другими вариантами хронических миелопролиферативных неоплазий.

## Течение и определения

***Полная ремиссия ОМЛ*** — в миелограмме обнаруживается ≤ 5% бластных клеток при нормальном соотношении эритроидного, гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков, отсутствии бластов с палочками Ауэра, в периферической крови уровень нейтрофилов ≥ 1,0 × $10^9$/л, уровень тромбоцитов ≥ 100,0 × $10^9$/л и отсутствие внекостномозговых лейкемических очагов. Указанные критерии ответа должны сохраниться в течение > 1 месяца.

***Полная ремиссия с отсутствием минимальной остаточной болезни (МОБ)*** — полная ремиссия по перечисленным выше критериям, а также не обнаруживается молекулярная аномалия (методом полимеразной цепной реакции) или клетки с аберрантным иммунофенотипом (методом проточной цитометрии), которые выявлялись в дебюте ОМЛ.

***Минимальная остаточная болезнь (МОБ)*** — определяемая популяция бластных клеток, которую не обнаружить методом световой микроскопии, но можно выявить методом полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии, чувствительность методов — 1 лейкемическая клетка на $10^{4–6}$ исследуемых.

***Резистентная форма ОМЛ*** констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения 2 курсов индукционной терапии.

Выделяют следующие ***варианты рецидивов заболевания:***

1. изолированный костномозговой рецидив — более 5% клональных бластов в костном мозге;
2. нейролейкемия — наличие бластных клеток в ликворограмме;
3. экстрамедуллярный рецидив — поражение различных тканей и (или) органов (миелосаркома) или кожных покровов (лейкемиды);
4. комбинированный рецидив — наличие костномозгового рецидива и нейролейкемии / экстрамедуллярного рецидива.

Излечением от ОМЛ считается отсутствие рецидива заболевания в течение 5 лет.

## Прогноз

Вероятность излечения от ОМЛ у молодых пациентов с применением интенсивной химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) составляет около 60%. У пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями, которым невозможно проводить интенсивную химиотерапию, излечения удается добиться не более чем у 20% пациентов.

## Лечение

Химиотерапевтическое лечение включает этапы индукции, консолидации и поддержания ремиссии.

Целью лечения является достижение полной ремиссии ОМЛ после индукционного этапа с последующей консолидацией и (или) поддерживающей терапией. Результаты молекулярно-генетического исследования позволяют определить показания к сочетанию химиотерапии и таргетных, биологических препаратов ***(мидостаурин, венетоклакс, гилтеритиниб)***.

Стандартом индукции ремиссии является 2 курса «***7 + 3***»: ***цитарабин*** 100–200 мг/м² 24-часовая инфузия или 2 раза в день, 1–7 день + ***даунорубицин*** 60 мг/м² 1–3 день. Даунорубицин может быть заменен другими антрациклинами: ***идарубицин*** 12 мг/м² или ***митоксантрон*** 10 мг/м². Консолидация ремиссии проводится 3 курсами средних или высоких доз ***цитарабина***: 1–3 г/м² 2 раза в сутки в 1-й, 3-й и 5-й дни, суммарно 6 введений. Поддерживающая терапия проводится

курсами «5 + 5»: ***цитарабин*** 50 мг/м² 2 раза в сутки подкожно в течение 5 дней и ***меркаптопурин*** 75 мг/м² в сутки в течение 5 дней раз в месяц. Поддерживающая терапия должна выполняться в течение как минимум 1 года от начала лечения (6 курсов поддерживающей терапии) или в течение 2 лет от начала терапии (9–12 курсов поддерживающей терапии).

У пациентов пожилого возраста или с сопутствующими соматическими заболеваниями, которые не могут перенести интенсивную индукционную и консолидирующую химиотерапию, рекомендуется использовать неинтенсивные схемы: ***цитарабин*** 20 мг 1 раз в сутки 10–14–28 дней подкожно, или ***нехимиотерапевтические*** биологические схемы с использованием эпигенетических и таргетных препаратов: ***венетоклакс*** 400 мг ежедневно 28-дневными циклами в комбинации с ***5-азацитидин*** 75 мг/м² 7 дней подкожно или ***децитабин*** 20 мг/м² 5 дней внутривенно.

ОМЛ является наиболее частым показанием для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от HLA-совместимого родственного, неродственного донора, а также от частично HLA-несовместимого неродственного и гаплоидентичного (наполовину совместимого) родственного доноров.

Решение о проведении алло-ТГСК в первой ремиссии ОМЛ промежуточного риска зависит от соотношения риска заболевания и пользы трансплантации, основанного на цитогенетических и молекулярно-генетических особенностях ОМЛ, ответе на первоначальную терапию, и для пациентов с неадекватным клиренсом МОБ.

Алло-ТГСК показана для пациентов неблагоприятного риска ОМЛ в первой ремиссии и всем во второй ремиссии ОМЛ вне зависимости от прогностической группы риска.

Для пациентов ОМЛ благоприятного риска алло-ТГСК в первой полной ремиссии обычно не рекомендуется.

## 5.8.2. Острый лимфобластный лейкоз

### Определение

> **Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) / лимфобластная лимфома — это гетерогенная группа клональных злокачественных заболеваний системы крови, происходящих из клеток предшественниц преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки и характеризующихся чаще всего исходным поражением костного мозга, вытеснением нормального кроветворения и вовлечением в процесс различных органов и систем организма (центральной нервной системы, тестикул, лимфатическая ткань любой локализации), а также возможностью исходного поражения органов лимфатической системы без вовлечения костного мозга.**

### Распространённость

ОЛЛ встречается в любом возрасте, максимальная заболеваемость приходится на детский возраст, пик в возрасте 3–4 года. Второй пик, но значительно меньший, в возрасте 50–60 лет. Ежегодная заболеваемость ОЛЛ составляет 1,7 на 100 тыс. населения.

### Этиология

Этиология ОЛЛ точно не установлена.

### Патогенез

Первичным генетическим событием при ОЛЛ могут быть как хромосомные перестройки, так и соматические мутации. При ОЛЛ у детей перестройки происходят еще на внутриутробном этапе развития. Вторичные генетические события — это мутации в генах, регулирующих процессы созревания и дифференцировки. При ОЛЛ у взрослых преобладают соматические мутации.

### Морфология

Лимфобласт имеет круглой или овальной формы ядро, хроматин в ядре распределён неравномерно, в ядре имеется 1–2 ядрышка, цитоплазма базофильная с перинуклеарным просветлением, в цитоплазме отсутствует зернистость.

### Клиническая картина

Клинические симптомы при ОЛЛ неспецифичны, могут быть связаны с вытеснением нормальных ростков кроветворения опухолевыми клетками — анемия, нейтропения, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, повышение температуры, слабость, ночные поты, оссалгии. При высоком уровне лейкоцитов возможно нарушением микроциркуляции с появлением неврологической симптоматики и дыхательной недостаточности. При нейролейкемии — ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, головные боли, при поражении яичек — увеличение в размерах, болезненность. Возможно увеличение в размерах периферических и полостных лимфатических узлов, тимуса.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

- Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов;
- цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), полученного путем пункции костного мозга;
- цитохимический анализ клеток костного мозга, используя реакции на миелопероксидазу, суданового чёрный и PAS-реакцию — для ОЛЛ характерны отрицательные реакции на миелопероксидазу, липиды, PAS-реакция положительная;

- иммунофенотипирование клеток костного мозга (методом проточной цитометрии) — ключевой метод диагностики для ОЛЛ, для подтверждения лимфоидной направленности опухолевых клеток необходимо оценить экспрессию антигенов;
- гистологическое и иммуногистохимическое исследования при увеличении лимфатических узлов и выявлении образований в различных органах;
- цитогенетическое исследование (методом стандартного кариотипирования или FISH (флуоресцентной гибридизации in situ)) аспирата костного мозга с целью выявления аномалии кариотипа и стратификации пациентов по группам риска;
- молекулярно-генетическое исследование (методом полимеразной цепной реакции или секвенирования) мутаций в генах BCR-ABL, c-MYC–IgH, MLL-AF4;
- электрокардиографическое исследование и эхокардиография;
- компьютерная томография головы, органов грудной и брюшной полости.

## Диагностические критерии

Устанавливается диагноз ОЛЛ / лимфобластной лимфомы при выявлении в костном мозге ≥ 20% бластных клеток. Существует различия между лейкозом и лимфомой в момент диагностики: при лимфоме в костном мозге бластов < 25% или они могут отсутствовать, но обнаруживается поражение лимфатических узлов, тимуса, кожи или других органов; при лейкозе — в костном мозге бластов > 25% вне зависимости от внекостномозговых проявлений заболевания.

## Диагноз

*Пример формулировки диагноза*

*Острый лимфобластный лейкоз с t(9:22)(q34; q11.2); BCR-ABL1, B-II. Лимфобластная Т-клеточная лимфома. (data).*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с вирусными инфекциями, сопровождающимися поликлональной экспансией лимфоцитов. К таким вирусам относятся в первую очередь Эпштейна-Барр, коклюш, цитомегаловирус. Также необходимо проводить дифференциалный диагноз с клональной лимфопролиферацией на фоне аутоиммунных заболеваний: лимфопролиферативным синдромом с большими гранулярными лимфоцитами и аутоиммунный лимфопролиферативным синдромом. Обычно для проведения дифференциального диагноза достаточно провести иммунофенотипирование и определение клональности цепей иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора.

## Течение и определения

***Полная ремиссия*** — когда в костном мозге обнаруживается ≤ 5% бластов при нормальном соотношении эритроидного, гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков, отсутствии бластов с палочками Ауэра, в периферической крови уровень нейтрофилов ≥ 1,0 × $10^9$/л, уровень тромбоцитов ≥ 100,0 × $10^9$/л и отсутствие внекостномозговых лейкемических очагов.

***Резистентность*** — отсутствует полная ремиссия после двух фаз индукционной терапии или двух курсов интенсивной блочной терапии.

***Рецидив*** — когда обнаруживается > 5% бластов в костном мозге. Ранний возникает на фоне программной химиотерапии после достижения ремиссии или в течение 6 месяцев после завершения поддерживающей терапии. Поздний соответственно развивается через 6 и более месяцев после завершения поддерживающей терапии. Выделяют следующие варианты рецидивов заболевания:

1. изолированный костномозговой рецидив — более 5% клональных бластов в костном мозге;
2. нейролейкемия — наличие бластных клеток в ликворограмме;
3. экстрамедуллярный рецидив — поражение различных тканей и (или) органов или кожных покровов (лейкемиды);
4. комбинированный рецидив — наличие костномозгового рецидива и нейролейкемии / экстрамедуллярного рецидива.

МОБ — определяемая популяция бластных клеток, которую не обнаружить методом световой микроскопии, но можно выявить методом полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии, чувствительность методов — 1 лейкемическая клетка на $10^{4–6}$ исследуемых. Основными методами для определения МОБ являются полимеразная цепная реакция и проточная цитометрия. Методы стандартного кариотипирования и FISH не являются методами для определения МОБ.

## Прогноз

Современные схемы химиотерапии позволяют излечивать до 90% детей и 35–45% взрослых пациентов. С применением таргетной терапии у пожилых пациентов можно добиться долгосрочной ремиссии у 30–40% пациентов.

## Лечение

Целью терапии также является достижение и сохранение ремиссии заболевания. Как и при ОМЛ, выделяют клинико-гематологическую и молекулярную ремиссию. Обязательными принципами лечения ОЛЛ являются использование полихимиотерапии, индукция ремиссии, консолидация ремиссии и проведение поддерживающей химиотерапии в течение 2 лет. Во все педиатрические протоколы химиотерапии обычно входят глюкокортикостероиды, винкристин, циклофосфамид, антрациклины, L-аспарагиназа, метотрексат. Большинство протоколов химиотерапии для взрослых пациентов построены на тех же препаратах.

**Таблица 5.8.2-1**

**Варианты курсов химиотерапии при ОЛЛ**

| **Протокол M.D. Anderson CRC Hyper-CVAD/R-HMA состоит из чередования собственно курсов Hyper-CVAD (1, 3, 5, 7) и курса R-HMA – цитарабина и метотрексата в высоких дозах (2, 4, 6, 8) и дальнейшей поддерживающей терапии.** | |
|---|---|
| **Hyper-CVAD** | Циклофосфамид 300 мг/м² 2 раза в день в/в (2–3 ч) 1–3-й дни (всего 6 введений)<br>Винкристин 2 мг в/в 4-й, 11-й дни<br>Доксорубицин 50 мг/м² в/в (24 ч) 4-й день<br>Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь 1-4-й, 11-14-й дни |
| **HD-MTX-Ara-C** | Метотрексат 1 г/м² в/в (24 ч) 1-й день<br>Цитарабин 3 г/м² 2 раза в день в/в (2 ч) 2-й, 3-й дни (в возрасте > 60 лет 1 г/м² в/в) (всего 4 введения)<br>Метилпреднизолон 50 мг 2 раза в день 1–3-й дни (всего 6 введений) |
| Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений | Метотрексат 12 мг интратекально, 2-й день.<br>Цитарабин 100 мг интратекально, 7-й день. |
| **FLAG-Ida** | Флударабин 25 мг/м² в/в за 30 мин, 1–5-й дни<br>Цитарабин 2 г/м² в/в за 4 ч через 4 ч после флударабина, 1–5-й дни<br>Идарубицин 10 мг/м² в/в за 15 мин, 1-й и 3-й дни<br>Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно с 7-го дня до выхода из цитопении |
| **Бортезомиб + дексаметазон + митоксантрон + винкристин + аспарагиназа** | Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в капельно, 1, 4, 8, 11-й дни<br>Дексаметазон 10 мг/м², разделив на 2 введения внутрь, 1–14-й дни<br>Митоксантрон 10 мг/м² в/в капельно за 15–30 мин, 1-й, 2-й день<br>Винкристин 2 мг в/в струйно, 1, 8, 15-й дни<br>Аспарагиназа 5 тыс. Ед/м² в/в капельно, 15–21-й дни<br>Всем пациентам проводится интратекальная терапия: в 1-й день цитарабин 30 мг. Если есть вовлечение ЦНС: интратекально метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг, 8, 15, 22-й дни. |

При рецидивах используется высокодозная полихимиотерапия или ***блинатумомаб*** (биспецифическое моноклональное антитело CD3-CD19) в дозе 15 мкг/м²/сутки у детей и 28 мкг/сутки у взрослых в виде непрерывной 28-дневной инфузии, или инотузумаб озогамицин (иммуноконъюгатное антитело к CD22) в дозе 0,8 мг/м² в 1-й день и 0,5 мг/м² на день 1, 8 и 15.

Возможные вариант схем химиотерапии при ОЛЛ представлены в табл. 5.8.2–1.

Всем пациентам с высоким цитогенетическим риском и поздним ответом на индукционную химиотерапию показано проведение HLA-типирования, консультация в трансплантационном центре и решение вопроса об алло-ТГСК в первой ремиссии заболевания. При персистенции минимальной остаточной болезни на 70-й или 140-й день (сроки разные в разных протоколах) программной химиотерапии, также показано решение вопроса об алло-ТГСК в первой ремиссии заболевания. Всем соматически сохранным взрослым пациентам во второй ремиссии заболевания показано выполнение алло-ТГСК. Детям выполнение алло-ТГСК во второй ремиссии показано только в случае раннего рецидива.

## Профилактика

Способов профилактики ОЛЛ не существует.

# 5.9. Хронические миелопролиферативные заболевания

## 5.9.1. Миелодиспластический синдром

### Определение

**Миелодиспластический синдром (МДС) — это гетерогенная группа клональных заболеваний с поражением гемопоэтической стволовой клетки крови, в основе которых лежат соматические мутации различных генов и (или) дефект противоопухолевого надзора иммунной системы, а также эпигенетической регуляции, индуцированные нарушением микроокружения (Афанасьев Б. В.). Отличительными признаками данной группы заболеваний являются цитопения, признаки дисмиелопоэза и высокий риск трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).**

### Распространённость

Частота встречаемости МДС составляет около 3–4 случаев на 100 тыс. населения, при этом риск развития МДС увеличивается с возрастом, медиана которого на момент постановки диагноза составляет 76 лет. По разным оценкам, ежегодно выявляется более 10 тыс. новых случаев МДС, а в настоящее время в США проживает не менее 60 тыс. человек с этим диагнозом. Отдельно стоит упомянуть, что в ряде случаев МДС встречается в относительно молодом и детском возрасте, что, с учётом имеющихся на настоящий момент литературных данных, часто является исходом тех или иных наследственных синдромов костномозговой недостаточности (синдромы Швахмана — Даймонда, Даймонда — Блэкфана, врождённый дискератоз и др.). Эпидемиологических данных о пациентах с МДС в Российской Федерации нет.

### Этиология

Этиологическим фактором может быть спонтанное накопление соматических мутаций с возрастом, ионизирующее излучение, воздействие химиотерапевтических препаратов, высокочастотное излучение.

### Патогенез

В основе патогенеза лежит случайное накопление соматических мутаций в гемопоэтических стволовых клетках. В патогенез МДС вовлечены более 40 генов, при этом около 80% пациентов имеют мутацию хотя бы в одном из них. Кроме того, существует ряд состояний так называемого клонального гемопоэза, которые могут предшествовать развитию МДС. При этом подавляющее большинство клеток являются потомками одного клона миелоидного ростка на момент диагноза МДС. На ранних стадиях МДС отмечается преимущественное вовлечение генов эпигенетической регуляции, отвечающих за процессы сплайсинга РНК (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2 и др.), модификации гистонов и метилирования ДНК (DNMT3A, TET2, ASXL1, EZH2 и др.) и проч. Эти процессы приводят к нарушению дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток, что морфологически проявляется дисплазией, неэффективностью гемопоэза и снижением показателей крови. По мере прогрессирования заболевания в мутационный процесс вовлекаются гены белков сигнальных путей (мембранных и цитоплазматических протеинкиназ, ГТФаз, транскрипционных факторов), отвечающих за рост, пролиферацию и апоптоз клеток (FLT3, RAS, TP53 и др.). Данные изменения приводят к увеличению количества бластов и трансформации в острый лейкоз. В число патогномоничных признаков МДС входят только отдельные цитогенетические поломки (del5q, –7) и точечные мутации (SF3B1), а остальные относительно неспецифичны и могут встречаться при других патологических состояниях, в частности, у пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями или апластической анемией.

Особая группа пациентов — больные с вторичной природой заболевания, когда МДС развивается как следствие предшествующих лучевой и (или) химиотерапии. У таких пациентов наблюдается высокая частота неблагоприятных цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий, неблагоприятное клиническое течение и плохой прогноз.

Клетки костномозгового микроокружения и гемопоэтических ниш являются одним из ключевых факторов патогенеза МДС, в них также обнаруживаются клональные аберрации.

МДС часто диагностируется вместе с различными аутоиммунными состояниями (синдром Свита, рецидивирующий полихондрит и др.). Для ранних стадий развития заболевания характерно аутоиммунное повреждение здоровых стволовых клеток крови, повышенный уровень провоспалительных цитокинов в костном мозге и гибель гемопоэтических предшественников через механизм воспалительной смерти — пироптоз. Это напоминает аналогичные процессы при ряде иммунных цитопений (иммунная тромбоцитопения, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, парциальная красноклеточная аплазия) и апластической анемии.

Вышеперечисленные изменения иммунного микроокружения определяют клональную эволюцию МДС и тесно связаны с функционированием молекул иммунных контрольных точек. Так, по мере прогрессирования МДС в костном мозге наблюдается повышение экспрессии молекул PD-1/PD-L1.

## Морфология

В основе диагностики МДС лежит исследование морфологических особенностей клеток периферической крови и костного мозга. Под дисмиелопоэзом подразумевают любые количественные, качественные и кинетические нарушения, которые определяются в гемопоэтических клетках и кроветворной ткани костного мозга: дизэритропоэз, дизгрануломоноцитопоэз, дизмегакариоцитопоэз.

При дифференцированном подсчете миелокариоцитов в миелограмме необходимо исследовать не менее 500 ядросодержащих клеток костного мозга, при подсчете лейкоцитов в периферической крови — не менее 200. Диагностически значимой считается дисплазия, при которой доля клеток с признаками дисплазии превышает 10% на 100 подсчитанных эритрокариоцитов, 100 гранулоцитов и не менее 30 мегакариоцитов. Клеточность костного мозга (нормоклеточный, гиперклеточный или гипоклеточный) оценивают относительно возрастной нормы с учётом неравномерности распределения кроветворной ткани в старшей возрастной группе. Для большинства вариантов МДС характерны гиперклеточный костный мозг с расширением одного или нескольких ростков кроветворения, дефицит зрелых клеток соответствующей линии дифференцировки в крови за счёт неэффективности гемопоэза и (или) избыточной концентрации ростовых факторов.

Наличие фиброза стромы костного мозга и степень ретикулинового и коллагенового фиброза оценивают по Европейской системе градации (2005). При МДС с фиброзом, как правило, увеличено количество клеток с бластной морфологией, что классифицируется в категории МДС с избытком бластов.

## Классификация

Согласно классификации МДС ВОЗ (2017) выделяют:

1. МДС с монолинейной дисплазией;
2. МДС с мультилинейной дисплазией;
3. МДС с кольцевыми сидеробластами и монолинейной дисплазией;
4. МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией;
5. МДС с избытком бластов 1;
6. МДС с избытком бластов 2;
7. МДС с изолированной del5q;
8. МДС неклассифицируемый.

Выделяют первичный и вторичный МДС (после предшествующей цитостатической терапии или облучения).

## Клиническая картина

Клинические проявления МДС определяются размером опухолевого клона и степенью вытеснения здорового кроветворения. Ведущими симптомами МДС являются цитопении, которые диагностируют при стойком снижении гематологических показателей ниже пороговых значений:

- гемоглобин менее 110 г/л;
- абсолютное число нейтрофилов (АЧН) менее $1{,}8 \times 10^9$/л;
- абсолютное число тромбоцитов менее $100 \times 10^9$/л.

На начальных стадиях заболевания симптомы могут не проявляться и диагноз устанавливается случайно при плановом анализе крови. По мере прогрессирования заболевания показатели крови ухудшаются, клиническая картина преимущественно определяется характером цитопении: анемический, геморрагический синдром, рецидивирующие инфекции.

Анемия — самое частое проявление МДС, ведущее к трансфузионной зависимости пациентов. Потребность в хронических переливаниях крови может оставаться единственным проявлением заболевания на протяжении 5 и более лет, что является причиной неизбежной перегрузки железом, которая нарушает работу различных органов и тканей, в первую очередь, печени и миокарда посредством окислительного повреждения внутриклеточных структур. Это актуальная проблема у пациентов с трансфузионной зависимостью, влияющая не только на качество жизни, но и на выживаемость.

## Диагностические критерии

В 2017 году опубликован консенсус по диагностическим критериям.

***Обязательные критерии:***

1. персистирующая цитопения по 1 или нескольким росткам кроветворения;
2. невозможность объяснить цитопению другими причинами при адекватном обследовании.

***Большие критерии*** (по крайней мере 1 должен присутствовать):

1. наличие дисплазии кроветворения в ≥ 10% всех клеток миелоидного, или эритроидного, или мегакариоцитарного ростка в мазках костного мозга;
2. ≥ 15% кольцевых сидеробластов в мазках костного мозга;
3. 5–19% миелобластов в мазках костного мозга или 2–19% миелобластов в мазках периферической крови;
4. типичные хромосомные нарушения (–7 или 5q-).

***Дополнительные критерии*** (при наличии обязательных, но отсутствии больших критериев, необходимы 2 и более критерия):

1. морфологическое заключение по данным исследования трепанобиоптата;
2. патологический фенотип клеток в аспирате костного мозга по данным проточной цитометрии;
3. наличие клональных миелоидных клеток по данным секвенирования.

Для подтверждения диагноза МДС необходимы исследования:

- клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- цитологическое исследование костного мозга;
- гистологическое исследование костного мозга;
- цитогенетическое исследование костного мозга.

***Флюоресцентная гибридизация in situ (FISH):*** выявление определённых хромосомных аномалий в интерфазных ядрах при неуспешном стандартном цитогенетическом исследовании или нормальном кариотипе.

***Молекулярно-генетическое исследование***: определение мутации SF3B1.

Для стратификации пациентов и определения прогностических групп риска было создано несколько международных шкал: IPSS, IPSS-R, IPSS-M, учитывающих различные параметры: кариотип, количество бластных клеток и тяжесть отдельных цитопений, наличие трансфузионной зависимости.

*Пример формулировки диагноза*

*Миелодиспластический синдром с избытком бластов-2 от 20.02.2020, высокий риск по IPSS-R. (дата).*

## Дифференциальный диагноз

МДС в значительной степени является диагнозом исключения.

Дифференциальный диагноз должен проводиться с: мегалобластными анемиями; апластической анемией; пароксизмальной ночной гемоглобинурией; аутоиммунной гемолитической анемией с синдромом Фишера — Эванса; острым эритромиелозом; лимфопролиферативными заболеваниями; аутоиммунными тиреоидитами; различными состояниями алиментарного дефицита (железо, витамин $B_{12}$, фолиевая кислота, медь); инфекциями, в первую очередь, вирусными (герпесвирусы, вирусные гепатиты, ВИЧ, парвовирус B19); милиарным туберкулёзом; ревматологическими заболеваниями (системная красная волчанка); хроническими заболеваниями печени и почек (хронический активный гепатит); побочными эффектами лекарственных средств и отравлениями (цитотоксические препараты, свинец).

## Прогноз. Исходы

Прогноз у пациентов с МДС неблагоприятный, выживаемость при всех вариантах ниже, чем в среднем в популяции. Несмотря на существующие методы лечения, медиана выживаемости при низком риске по шкале IPSS-R составляет около 10 лет, при промежуточном — около 5 лет, высоком — 2 года, очень высоком — менее 1 года.

## Лечение

Пациентам с МДС низкого риска по шкале IPSS-R, у которых на момент постановки диагноза не выявлено клинически значимой цитопении, показано динамическое наблюдение. При выборе оптимального метода лечения в группе низкого риска наиболее важны два параметра. В первую очередь это плазменный уровень эндогенного эритропоэтина (ЭЭ), который является предиктором клинического ответа на эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА). При уровне ЭЭ < 100 Ед/л вероятность ответа на ЭСА составляет около 70%, в то время как при уровне ЭЭ > 500 Ед/л применение ЭСА обычно не оправдано, поскольку частота ответов не превышает 10%. Второй фактор, оказывающий влияние на выбор терапии, — это выявление 5q-синдрома. В этом случае значительно выше вероятность ответа на терапию леналидомидом, применение которого позволяет достичь независимости от трансфузий у 65–70% и добиться цитогенетической ремиссии у 30–40% пациентов.

У пациентов низкого и промежуточного риска может также рассматриваться возможность применения иммуносупрессивной терапии (циклоспорин А, такролимус или антилимфоцитарный глобулин).

Пациенты промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R относятся к прогностически неблагоприятной группе. Показатели общей выживаемости составляют 0,4–1,2 лет, 25% трансформируются в ОМЛ в течение 0,2–1,1 года. При определении показаний для выбора терапии учитывается возраст (< 60–65 лет) и наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний. Пациентам с МДС без избытка бластов из групп промежуточного-1 риска по шкале IPSS и промежуточного риска-2 по шкале IPSS-R показана алло-ТГСК в более молодом возрасте (40–50 лет) при условии резистентности к проводимой терапии и при выраженной зависимости от трансфузий гемокомпонентов. Алло-ТГСК является единственным куративным излечивающим методом лечения МДС.

При выявлении противопоказаний к проведению алло-ТГСК в качестве оптимальной тактики показана терапия гипометилирующими агентами (ГМА, 5-азацитидин и децитабин). Гиперметилирование генов-супрессоров опухолей было использовано в качестве важного патогенетического механизма при МДС. Аналог пиримидинового нуклеозида 5-азацитидин, ингибирующий ДНК-метилтрансферазы, стал первым терапевтическим средством для улучшения выживаемости пациентов с МДС.

Интенсивная химиотерапия, подобная той, которую применяют при ОМЛ, имеет ограниченные показания у пациентов с МДС высокого риска. Это лечение может быть предусмотрено для более молодых пациентов (обычно < 60–65 лет) с благоприятной цитогенетикой по шкале IPSS и количеством бластов в костном мозге >10%.

### Профилактика

Профилактики МДС не существует.

## 5.9.2. Хронический миелоидный лейкоз

### Определение

**Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — это клональное опухолевое миелопролиферативное новообразование, обусловленное злокачественным перерождением стволовых гемопоэтических клеток и характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, гиперплазией миелоидной ткани, миелоидной метаплазией кроветворных органов, ассоциированное с хромосомной аномалией — транслокацией t(9;22)(q34; q11), в результате которой образуется химерный ген BCR::ABL1.**

### Распространённость

По данным популяционного исследования в 6 регионах Российской Федерации, заболеваемость составляет 0,7 на 100 тыс. взрослого населения. Медиана возраста у взрослых пациентов составляет 50 лет (от 18 до 82), пик заболеваемости приходится на возраст 50–59 лет, однако значительной является доля молодых пациентов в возрасте до 40 лет — до 33%. Заболевание может быть выявлено в любом возрасте.

### Этиология

Этиология заболевания не установлена. Обсуждается роль различных факторов — ионизирующего излучения, инфекций, токсинов, однако чёткой взаимосвязи между ними и возникновением ХМЛ не выявлено.

### Патогенез

ХМЛ развивается в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. Возникновение транслокации t(9;22) (q34; q11) — так называемой «филадельфийской хромосомы» (Ph-хромосомы) — приводит к появлению химерного онкогена BCR::ABL1. Продукт гена BCR::ABL1 представляет собой тирозинкиназу с аномально повышенной активностью, которая опосредует клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Известны свыше 16 разных вариантов транскрипта BCR::ABL1 с различной молекулярной массой. Наиболее распространённым (до 95%) является транскрипт p210, более редкими являются p190 и p230. Благодаря аномальной тирозинкиназной активности белка BCR::ABL1 клетки опухолевого клона приобретают способность к росту и делению вне зависимости от внешних сигналов. Это даёт преимущество опухолевому клону над нормальным гемопоэзом. По мере нарастания объёма опухолевой массы появляется клиническая симптоматика, связанная с гиперплазией миелоидной ткани. В дальнейшем по мере развития генетической нестабильности возникают новые субклоны, развивается прогрессирование заболевания до фазы бластного криза (БК).

### Морфология

В костном мозге происходит разрастание миелоидной ткани с почти полным вытеснением жира в плоских костях, появлением костномозгового кроветворения в трубчатых костях (эпифиз, диафиз), разрастанием миелоидной ткани в селезёнке, печени. Характерна трёхростковая пролиферация, резко преобладает гранулоцитарный росток. В костном мозге обычно несколько увеличено содержание мегакариоцитов, также они встречаются и в селезёнке.

### Классификация

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания. Заболевание может быть диагностировано на любом этапе.

1. ***Хроническая фаза (ХФ)*** является начальной стадией ХМЛ и диагностируется у большинства (до 94%) впервые выявленных пациентов. Диагноз ХФ устанавливают при отсутствии признаков ФА и БК.
2. ***Фаза акселерации (ФА)*** определяется у 3–5% первичных пациентов с ХМЛ и является более продвинутым по сравнению с ХФ этапом развития патологического процесса при ХМЛ. ФА может также развиться при прогрессировании заболевания.
3. ***Бластный криз (БК)*** является наиболее агрессивной стадией ХМЛ. Дебют болезни с БК является неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается у 1–2% пациентов с ХМЛ. Медиана продолжительности жизни при БК ХМЛ составляет 6–12 месяцев.

Оценка фазы ХМЛ выполняется в дебюте заболевания, при прогрессировании заболевания и при изменении терапии. Дифференциально-диагностические критерии фаз ХМЛ приведены в табл. 5.9.2–1.

**Таблица 5.9.2-1**

**Фазы ХМЛ по классификации ELN**

| Фаза ХМЛ | Классификация ELN |
|---|---|
| Хроническая | Отсутствие признаков ФА или БК |
| Акселерации** | 15–29 % бластных клеток в периферической крови и (или) костном мозге<br>Сумма бластов и промиелоцитов ≥ 30 % (при этом бластов < 30 %)<br>Количество базофилов в крови ≥ 20 %<br>Персистирующая тромбоцитопения < 100 × $10^9$/л, не связанная с терапией<br>Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) высокого риска* в Ph+ клетках, выявленные в ходе терапии |
| Бластный криз** | Наличие в периферической крови или в костном мозге ≥ 30 % бластных клеток<br>Появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток |

**Трисомии 8, 19; удвоение Ph-хромосомы; изохромосома 17; моносомия 7; делеция 7q; перестройки хромосомного района 3q26.2, а также комплексные аберрации, включающие 2 ДХА и более. Из этого числа наиболее прогностически неблагоприятными являются -7/7q-; перестройки 3q26.2, а также комплексные аберрации, включающие 2 ДХА и более*
***ФА или БК устанавливают при наличии хотя бы одного критерия*

***Группа риска ХМЛ*** рассчитывается на основании прогностически значимых клинико-гематологических характеристик и оценивается у пациентов с ХФ на момент диагностики заболевания, до начала терапии.

***Группа риска по J. E. Sokal*** (прогнозирует вероятность общей выживаемости): низкий риск; промежуточный риск; высокий риск.

***Группа риска ELTS*** (прогнозирует вероятность общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и вероятности достижения глубокого молекулярного ответа): низкий риск, промежуточный риск, высокий риск.

### Клиническая картина

Клиническая картина при ХМЛ в большинстве случаев может характеризоваться бессимптомным течением; начальный период болезни у большинства пациентов может протекать в течение нескольких лет. Обычно признаки заболевания на момент установления диагноза представлены только изменениями в общем анализе крови (самыми частыми из которых являются лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, базофильно-эозинофильная ассоциация) и спленомегалией, которые могут обнаруживаться при проведении профилактического осмотра или обращении к врачу по поводу другой патологии.

### Диагностические критерии

Диагноз ХМЛ может быть окончательно установлен только при выявлении специфической для данного заболевания генетической аномалии: химерного гена BCR::ABL1, возникающего в результате транслокации 9 и 22 хромосом.

Всем пациентам при установлении ХМЛ необходимо проводить: общий (клинический) развёрнутый анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и определением уровня тромбоцитов; биохимический анализ; цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет миелограммы) для определения стадии заболевания; стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга (СЦИ) для подтверждения наличия транслокации t(9;22)(q34; q11) (Ph-хромосомы). При неинформативности СЦИ (нет митозов, неудовлетворительное качество материала) показано молекулярно-цитогенетическое исследование FISH-методом для выявления химерного гена BCR::ABL1, цитохимическое исследование микропрепарата костного мозга (миелопероксидаза, липиды, PAS-реакция, альфа-нафтилэстераза при бластозе более 30%), иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге при бластозе более 30%, гистологическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (трепанобиопсия) с определением клеточности и степени фиброза при цитопении, ультразвуковое исследование (УЗИ) селезёнки с целью определения её размеров для оценки объёма опухолевой массы и стадирования процесса.

### Диагноз

*Пример формулировки диагноза*

*Хронический миелоидный лейкоз, Ph-позитивный, хроническая фаза от 21.02.2020. Промежуточный риск по Sokal, промежуточный риск по EUTOS. Терапия иматинибом с (дата).*

**Таблица 5.9.2-2**

**Критерии гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов**

| Вид ответа | Определение | |
|---|---|---|
| **Гематологический (клинико-гематологический)** | | |
| Полный (ПГО) | Лейкоциты менее 10 × $10^9$/л<br>Базофилы менее 5 %<br>В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов<br>Тромбоциты менее 450 × $10^9$/л<br>Селезёнка не пальпируется | |
| **Цитогенетический** | | |
| Полный (ПЦО) | Ph-хромосома в метафазах не определяется (Ph+ 0 %) | |
| Частичный (ЧЦО) | Ph-хромосома в 1–35 % метафаз (Ph+ 1–35 %) | |
| Малый (МЦО) | Ph-хромосома в 36–65 % метафаз (Ph+ 36–65 %) | |
| Минимальный (МинЦО) | Ph-хромосома в 66–95 % метафаз (Ph+ 66–95 %) | |
| Отсутствие (нет ЦО) | Ph-хромосома в более 95 % метафаз (Ph+ > 95 %) | |
| **Молекулярный** | | |
| Большой МО (МО 3,0) | Соотношение BCR::ABL1 /ABL1 ≤ 0,1 % и > 0,01 % по международной шкале (IS) | |
| Глубокий МО | МО 4,0 | Соотношение BCR::ABL1 / ABL BCR::ABL1 ≤ 0,01 % и > 0,0032 % по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень BCR::ABL1 при количестве ABL1 ≥ 10000 и < 32000 копий |
| | МО 4,5 | Соотношение BCR::ABL1 / ABL1 ≤ 0,0032 % и > 0,001 % по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень BCR::ABL1 при количестве ABL1 ≥ 32 000 и < 100 000 копий |
| | МО 5,0 | Соотношение BCR::ABL1 / ABL1 ≤ 0,001 % по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень BCR::ABL1 при количестве ABL1 ≥ 100 000 копий |

*Для своевременной оценки результатов терапии и возможных нежелательных явлений терапии необходимо регулярно выполнять мониторинг клинико-лабораторных показателей*

**Таблица 5.9.2-3**

**Критерии ответа на терапию ИТК в первой и второй линиях лечения у пациентов в ХФ и ФА**

| Срок терапии | Оптимальный ответ | Предупреждение | Неудача терапии |
|---|---|---|---|
| На момент диагноза | | ДХА высокого риска в Ph+ клетках, группа высокого риска по ELTS | |
| 3 месяца | BCR::ABL1 ≤ 10 %<br>Ph+ ≤ 35 % | BCR::ABL1 > 10 %<br>при однократном исследовании Ph+ 36–95 % | Нет ПГО<br>BCR::ABL1 > 10 %, подтвержденный повторным анализом через 1–3 месяца Ph+ >95 % |
| 6 месяцев | BCR::ABL1 ≤ 1 %<br>Ph+ 0 % | BCR::ABL1 > 1 %–10 %<br>Ph+ 1–35 % | BCR::ABL1 > 10 %<br>Ph+ > 35 % |
| 12 месяцев | BCR::ABL1 ≤ 0,1 % (БМО)<br>Ph+ 0 % | BCR::ABL1 > 0,1–1 %<br>Ph+ 0 % | BCR::ABL1 > 1 %<br>Ph+ > 0 % |
| В дальнейшем и в любое время | BCR::ABL1 ≤ 0,1 % | BCR::ABL1 > 0,1–1 % | BCR::ABL1 > 1 %<br>Мутации BCR::ABL1, приводящие к резистентности ДХА высокого риска в Ph+ клетках |

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ХМЛ проводят с лейкемоидными реакциями костного мозга в ответ на инфекцию или онкологический процесс. В отличие от пациентов с лейкемоидной реакцией у больных с ХМЛ более выражен сдвиг влево до миелоцитов, промиелоцитов и бластов в лейкоцитарной формуле. Уровень щелочной фосфатазы в нейтрофилах, как правило, низкий, а кариотип лейкозных клеток содержит Ph-хромосому.

Также необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими миелопролиферативными заболеваниями, в частности, с атипичным хроническим миелолейкозом (аХМЛ), хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ), первичным миелофиброзом (ПМФ), истинной полицитемией (ИП), эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и хроническим нейтрофильным лейкозом (ХНЛ).

### Прогноз

Прогноз у пациентов с ХМЛ в целом благоприятный, выживаемость в хронической фазе сравнима с таковой в общей популяции. Неблагоприятный прогноз наблюдается у пациентов с прогрессированием до продвинутых стадий заболевания (ФА и БК).

### Лечение

Цель современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона, предупреждение развития резистентности и обеспечение длительной выживаемости при хорошем качестве жизни. Основным средством терапии и стандартом лечения в настоящее время является применение ***ингибиторов тирозинкиназы (ИТК)***. Данные препараты обладают способностью таргетного (целенаправленного) воздействия на BCR::ABL1-положительные опухолевые клетки и должны назначаться всем пациентам после подтверждения диагноза ХМЛ. Регулярный контроль результатов терапии с помощью молекулярно-генетических методов, своевременная оценка ответа на лечение и переключение на следующую линию ИТК в случае резистентности к проводимой терапии являются ключевыми факторами, влияющими на отдаленные результаты выживаемости при ХМЛ.

***Первая линия терапия ИТК пациентов с ХМЛ***

Терапия ИТК показана всем пациентам с ХМЛ. В Российской Федерации для лечения ХМЛ в настоящее время зарегистрированы ИТК первого поколения (ИТК1) — иматиниб и ИТК второго поколения (ИТК2) — нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб. Выбор ИТК выполняется с учётом сопутствующей патологии, мутационного статуса, фазы ХМЛ. В настоящее время доказана возможность отмены ИТК у пациентов со стабильным глубоким молекулярным ответом (МО), когда не обнаруживается транскрипт BCR::ABL1. Для эффективного лечения необходимо проводить своевременную оценку ответа на терапию. Критерии ответа показаны в табл. 5.9.2–2, 3.

***Вторая и следующие линии терапии ИТК пациентов с ХМЛ***

Рекомендуется всем пациентам в ХФ и ФА использование ИТК2 (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) как препаратов 2-й и последующих линий для терапии ХМЛ в режиме монотерапии и всем пациентам в БК как препаратов 2-й и последующих линий в режиме монотерапии либо в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

***Выбор ИТК в зависимости от выявленных мутаций в гене BCR::ABL1***

Терапия пациентов с БК ХМЛ выполняется по программе острых лейкозов (в зависимости от типа БК). Комбинированная терапия (цитостатики, гипометилирующие агенты) БК ХМЛ в сочетании с ИТК улучшает ответ, но не приводит к длительным и стойким ремиссиям. Данные свидетельствуют о низкой выживаемости, но отмечают, что комбинированная терапия увеличивает вероятность достижения непродолжительного ответа на терапию, в период которого можно выполнить поиск донора и алло-ТГСК.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток рассматривается для пациентов ХМЛ ХФ в случае неэффективности терапии двух и более линий ИТК, в продвинутых фазах ХМЛ (ФА и БК) после достижения последующей ХФ, при наличии мутации T315I в гене BCR::ABL1, а также при непереносимости всех доступных ИТК.

### Профилактика

Профилактики ХМЛ не существует.

## 5.9.3. Ph-негативные хронические миелопролиферативные заболевания

### Определение

**Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки. ХМПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с сохраняющимися признаками конечной дифференцировки, и сопровождаются изменением показателей периферической крови.**

В группу Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) входят ***первичный миелофиброз (ПМФ)***, ***истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)***.

## Распространённость

Частота ИП составляет 0,4–2,8 случаев на 100 тыс. человек в год, ЭТ — 0,38–1,7 случаев на 100 тыс. человек в год, ПМФ — 0,1–1 случаев на 100 тыс. человек в год. В Российской Федерации описана частота ИП — 0,5–1,5 случаев на 100 тыс. населения, при ЭТ — 0,6–2,1 случаев, при ПМФ — 0,72–1,56 случаев.

## Этиология

Причина развития ХМПЗ в настоящий момент не известна. Однако за последние несколько лет появилось много данных о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе патогенеза ХМПЗ.

## Патогенез

В 2005 году была открыта мутация V617F в гене JAK2. Эта мутация встречается в 96% случаях ИП, 55% — ЭТ, 45–68% — ПМФ. В норме киназа JAK2 участвует в передаче сигнала от рецепторов различных цитокинов, таких как эритропоэтин, тромбопоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и т.д. в ядро клетки через сигнальный путь JAK-STAT, который участвует в регуляции метаболизма клетки, апоптоза, клеточного цикла, транскрипции, репарации ДНК.

При наличии мутации JAK2V617F происходит замена аминокислоты валина на фенилаланин в JH2 псевдокиназном домене JAK2. Это приводит к нарушению ингибиторной функции домена JH2, постоянной активации системы JAK-STAT, росту и делению клетки без какого-либо внешнего стимула.

Также может наблюдаться мутация в гене MPL в 4% при ЭТ, в 8% при ПМФ, и редко при ИП. В результате этой мутации происходит постоянная активация рецептора к тромбопоэтину и системы JAK-STAT.

В 2013 году появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в 9-м экзоне гена CALR, кодирующего белок кальретикулин. У больных без мутаций в генах JAK2 и MPL мутации в данном гене были выявлены в 67% случаев при ЭТ и 88% при ПМФ. Кальретикулин является белком-шапероном, который в случае мутации связывается с рецептором к тромбопоэтину. Это приводит к цитокин-независимой активации рецептора и системы JAK-STAT.

Возникновение любой из этих мутаций приводит к появлению опухолевого клона с классической картиной ХМПЗ, в связи с чем они называются драйверными фенотипическими мутациями. Опухолевый клон ХМПЗ постепенно вытесняет нормальные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и происходит сдвиг в сторону миелопоэза. Клетки опухолевого клона выделяют различные провоспалительные цитокины и изменяют микроокружение в костном мозге, что поддерживает активность опухолевых клеток при ХМПЗ.

## Морфология

При гистологическом исследовании костного мозга характерна сходная морфология клеток, в результате чего диагностика бывает затруднена.

***ИП***: гиперклеточность (с учётом возраста) с трёхлинейной (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазией костного мозга и атипией мегакариоцитов.

***ЭТ***: пролиферация мегакариоцитов с повышенным количеством зрелых форм и наличие больших размеров мегакариоцитов.

***ПМФ***:

- ***Префиброзная стадия***: пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии, без ретикулинового фиброза > 1 стадии (МФ-1), сопровождающаяся гиперклеточностью костного мозга (не соответствующей возрасту), гранулоцитарной пролиферацией и, часто, сниженным эритропоэзом.
- ***Фиброзная стадия***: пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и (или) коллагеновым фиброзом степени 2 или 3 (МФ-2 или МФ-3).

## Классификация

В соответствии с классификацией ВОЗ 2017 года группа ХМПЗ объединяет семь нозологических форм:

- хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ);
- ИП;
- ПМФ:
- ЭТ;
- МПЗн;
- хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ);
- хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ).

## Клиническая картина

***Клинические признаки истинной полицитемии***

Для ИП характерно наличие двух основных синдромов — плеторического и миелопролиферативного.

Плеторический синдром (от «плетора» — полнокровие) характеризуется увеличением массы циркулирующих эритро-

цитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии, приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением (эритромелалгия). При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с синюшным оттенком (положительный симптом Купермана). Характерны сосудистые осложнения — тромбозы любой локализации.

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией трёх ростков кроветворения. Проявляется в виде кожного зуда, потливости, слабости, повышенной температуры тела, болей в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением уратного обмена, что проявляется в виде мочекислого диатеза, камнеобразования в почках, подагры, подагрической полиартралгии. Спленомегалия может быть обусловлена увеличением секвестрирующей функции селезёнки. В ряде случаев спленомегалия является результатом портальной гипертензии, развившейся вследствие тромбозов вен брюшной полости. Значимый рост размеров селезёнки сопровождается дискомфортом и болями в животе.

***Клинические признаки эссенциальной тромбоцитемии***

У пациентов с ЭТ могут наблюдаться симптомы ухудшения общего состояния — утомляемость, снижение концентрации внимания. Микроциркуляторные осложнения проявляются болезненными покраснениями в области пальцев рук и ног, отёком и жжением (эритромелалгия). Нарушения микроциркуляции головного мозга (транзиторные ишемические атаки) представляют собой периодические преходящие нарушения зрения, речи (дизартрия) или походки, головные боли, нарушение ясности сознания, головокружения или мигрени. Тромбоэмболия — наиболее распространённое и опасное осложнение при ЭТ, выражающееся в тромбозах венозной и артериальной систем, в частности, крупных сосудов брюшной полости (воротной, печёночной, селезёночной и брыжеечных вен), вен нижних конечностей, коронарных артерий, артерий головного мозга. Возможно развитие геморрагических осложнений — кровотечений. Отмечается повышенный уровень спонтанных невынашиваний беременности, плацентарных инфарктов с последующим нарушением роста и гибелью плода.

***Клинические признаки первичного миелофиброза***

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов может протекать бессимптомно на протяжении ряда лет. Нередко признаки заболевания обнаруживаются при выполнении клинического анализа крови на профилактическом осмотре или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов: синдром опухолевой интоксикации, пролиферации, анемический синдром, тромботические осложнения, синдром инфекционных осложнений, геморрагический синдром, портальная гипертензия.

## Диагностические критерии

При обследовании пациента с предположительным диагнозом ХМПЗ проводится сбор жалоб пациента, выполнение лабораторно-диагностических исследований (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, развёрнутый биохимический анализ крови, коагулограмма, УЗИ ОБП, почек, выполнение трепанобиопсии костного мозга, цитологическое исследование, молекулярно-генетическое исследование, цитогенетическое исследование, определение уровня ЭПО, ферритина и др.). Гистологическое исследование является обязательным для верификации диагноза ЭТ, ПМФ, ИП.

В настоящее время ВОЗ разработаны диагностические критерии, позволяющие подтвердить один из вариантов ХМПЗ — ЭТ, ИП или ПМФ — указаны в табл. 5.9.3–1.

Для установления диагноза «префиброзная стадия ПМФ» требуется наличие всех трёх больших критериев и по меньшей мере одного малого критерия, подтверждённого в двух последовательных определениях.

Для верификации диагноза «развёрнутая (фиброзная) стадия ПМФ» требуется наличие всех трёх больших критериев и по меньшей мере одного малого критерия, подтверждённого в двух последовательных определениях.

## Дифференциальная диагностика

При отсутствии мутации JAK2V617F или JAK2 в 12-м экзоне причиной изолированного эритроцитоза могут быть следующие состояния:

- Индуцированные гипоксией: ХОБЛ и другие заболевания лёгких, кардиопульмональный шунт «справа налево», жизнь в условиях высокогорья, синдром ночного апноэ, отравление угарным газом, стеноз почечной артерии.
- Не связанные с гипоксией: применение препаратов эритропоэтина/андрогенов, после трансплантации почки, эритропоэтин-продуцирующие опухоли (церебральная гемангиобластома / менингиома, феохромоцитома / лейомиома матки / паратиреоидная аденома, гепатоцеллюлярная карцинома / ренальная карцинома).
- Врождённые состояния: гемоглобинопатии с высоким сродством к кислороду (мутации β-цепи глобина), дефицит 2,3-бисфосфоглицерата (аутосомно-рецессивное заболевание), метгемоглобинемия, VHL-мутации (полицитемия у чувашей), PHD2-мутации, HIF2α-мутации, мутации рецептора эритропоэтина, наследственный гемохроматоз 1-го типа (дебют после 40–60 лет).

При наличии повышенного уровня тромбоцитов более $450 \times 10^9$/л и отсутствии клонального маркера необходимо исключить реактивные процессы, такие как кровотечение, дефицит железа, инфекционные процессы, солидные опухоли, гемолитическая анемия и др. При наличии фиброза в костном мозге и отсутствии клонального маркера также требуется исключить аутоиммунные заболевания.

**Таблица 5.9.3-1**

**Диагностические критерии ИП, ЭТ, ПМФ согласно классификации ВОЗ 2017**

| **Истинная полицитемия** |
|---|
| *Большие критерии* |
| Гемоглобин более 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин, или гематокрит более 49 % у мужчин и более 48 % у женщин, или увеличение массы циркулирующих эритроцитов более 25 % от расчётных значений |
| Гиперклеточность (с учётом возраста) с трёхлинейной (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазией костного мозга и атипией мегакариоцитов |
| Наличие мутации JAK2V617F или мутаций в 12-м экзоне гена JAK2 |
| *Малые критерии* |
| Уровень эритропоэтина (ЭПО) ниже референсных значений |

*Диагноз ИП устанавливается при наличии трёх больших критериев или первых двух больших и малого критериев.*
*Для стратификации пациентов с ИП в прогностические группы риска необходимо оценивать возраст, количество лейкоцитов, наличие венозных тромбозов.*

| **Эссенциальная тромбоцитемия** |
|---|
| *Большие критерии* |
| Постоянный тромбоцитоз более 450 × $10^9$/л |
| В костном мозге пролиферация мегакариоцитов с повышенным количеством зрелых, больших размеров мегакариоцитов |
| Несоответствие критериям ВОЗ для установления диагноза ИП, ПМФ, ХМЛ, МДС или других миелоидных новообразований |
| Наличие мутации JAK2V617F, CALR или MPL |
| *Малые критерии* |
| При отсутствии мутации JAK2V617F, CALR или MPL наличие других клональных маркеров или отсутствие признаков реактивного тромбоцитоза. |

*Диагноз является достоверным при наличии всех четырёх больших критериев или первых трёх больших и малого критериев*

| **Первичный миелофиброз** | |
|---|---|
| *Большие критерии* | |
| *Префиброзная стадия ПМФ* | *Фиброзная стадия ПМФ* |
| Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии без ретикулинового фиброза > 1 стадии (МФ-1), сопровождающаяся гиперклеточностью костного мозга (не соответствующей возрасту), гранулоцитарной пролиферацией и, часто, сниженным эритропоэзом | Пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и (или) коллагеновым фиброзом степени 2 или 3 (МФ-2 или МФ-3) |
| Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, ЭТ, МДС или других миелопролиферативных новообразований | Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ЭТ, ИП, ХМЛ, МДС или других миелопролиферативных новообразований |
| Обнаружение мутаций в генах JAK2, CALR или MPL, при отсутствии этих мутаций – наличие других клональных маркеров (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) или отсутствие ретикулинового фиброза малой степени (степень МФ-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации) | Обнаружение мутаций в генах JAK2, CALR или MPL, при отсутствии этих мутаций – наличие других клональных маркеров (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) или отсутствие ретикулинового фиброза малой степени (степень МФ-1) реактивной природы (инфекции, аутоиммунные заболевания, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, метастазы опухолей или хронические интоксикации) |
| *Малые критерии* | |
| Анемия | Анемия |
| Увеличение уровня ЛДГ | Увеличение уровня ЛДГ |

**Таблица 5.9.3-1**

| | |
|---|---|
| Пальпируемая спленомегалия | Пальпируемая спленомегалия |
| Лейкоциты ≥ 11 × $10^9$/л | Лейкоциты ≥ 11 × $10^9$/л |
| | Эритробласты в периферической крови |

*Для установления диагноза «префиброзная стадия ПМФ» требуется наличие всех трёх больших критериев и по меньшей мере одного малого критерия, подтвержденного в двух последовательных определениях.*
*Для верификации диагноза «развёрнутая (фиброзная) стадия ПМФ» требуется наличие всех трёх больших критериев и по меньшей мере одного малого критерия, подтверждённого в двух последовательных определениях.*

## Диагноз

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Истинная полицитемия JAK2V617F+ от 10.10.2020, низкий риск. Терапия гидроксимочевиной.*
2. *Эссенциальная тромбоцитемия JAK2V617F+ 10.10.2020, высокий риск по IPSET. Терапия ИНФ-α.*
3. *Первичный миелофиброз JAK2V617F+, CALR+ от 10.10.2020. Фиброзная стадия. IPSS-промежуточный-1 риск, DIPSS-промежуточный-1 риск, DIPSS(+)-промежуточный-2 риск. Терапия руксолитинибом с 11.2020.*

Дифференциальный диагноз также следует проводить с другими гематологическими заболеваниями (ХМЛ, лимфопролиферативные заболевания и др.).

## Лечение

***Терапия пациентов с истинной полицитемией***

Кровопускания/эритроцитаферез для поддержания гематокрита в пределах 40–45%.

Препараты ацетилсалициловой кислоты (40–325 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний — клопидогрел (75 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний для клопидогрела — тикагрелор (90 мг/сут).

Устранение сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация артериального давления, нормализация концентраций холестерина и глюкозы, нормализация массы тела, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний).

При гиперурикемии (в том числе при отсутствии симптоматики) применяют аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут. Препарат назначают под контролем показателей мочевой кислоты в крови.

Патогенетического средства для лечения кожного зуда не существует; используют препараты ацетилсалициловой кислоты. В качестве симптоматического лечения применяют Н1- или Н2-антагонисты гистамина, противоэпилептические препараты (прегабалин), анксиолитики (фабомотизола дигидрохлорид), ультрафиолетовую фототерапию в комбинации с псораленом (ПУВА). При неэффективности симптоматической терапии — миелосупрессивные препараты (гидроксикарбамид, препараты ИНФ-α, пегилированного ИНФ-α или руксолитиниб).

Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей эритроцитов и тромбоцитов; при необходимости выполнения неотложных хирургических операций предварительно проводят кровопускания/эритроцитаферез до нормализации гематокрита; проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства.

***Терапия пациентов с эссенциальной тромбоцитемией***

Для всех больных — профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска).

Препараты ацетилсалициловой кислоты (40–325 мг/сут), при резистентности к ним и (или) их непереносимости показано назначение других дезагрегантов — клопидогрел (75 мг/сут), тиклопидин (500–750 мг/сут).

Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей тромбоцитов. Проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства и продолжена после.

Для больных ***группы низкого риска*** — наблюдение. Циторедуктивная терапия показана в следующих случаях: тромбоцитоз более 1500 × $10^9$/л; перед плановыми хирургическими вмешательствами; прогрессирование заболевания (увеличение количества тромбоцитов более чем на 300 × $10^9$/л за 3 месяца, появление спленомегалии, появление симптомов общего характера); осложнения (тромбоз или кровотечение).

Для больных ***группы промежуточного риска*** выбор препарата определяется возрастом больного. Возраст до 60 лет: 1-я линия терапии — наблюдение, ИФН-α и (или) анагрелид; 2-я линия терапии — гидроксикарбамидид/или анагрелид. Возраст более 60 лет: 1-я линия терапии — гидроксикарбамид; 2-я линия терапии — анагрелид и (или) ИФН-α.

Для больных ***группы высокого риска***, возраст до 60 лет: 1-я линия терапии — ИФН-α и (или) анагрелид; 2-я линия терапии — гидроксикарбамид. Возраст более 60 лет: 1-я линия терапии — гидроксикарбамид; 2-я линия терапии — анагрелид и (или) ИФН-α.

***Терапия пациентов с первичным миелофиброзом***

Выбор метода лечения должен быть определён с учётом отнесения пациента в группу риска в соответствии с прогностическими индексами (IPSS, DIPSS, DIPSS+).

***Низкий риск и промежуточный риск-1 (IPSS, DIPSS, DIPSS+)***

При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение. При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1–2 лет от дебюта заболевания следует обсудить возможность проведения алло-ТГСК. Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность больного: коррекция анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз, андрогенами; купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикоидами. Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия (с угрозой разрыва селезёнки), наличие симптомов общего характера, неэффективность симптоматической терапии являются показаниями для проведения циторедуктивной терапии. В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы ингибиторы JAK2. У больных низкой группы риска ингибиторы JAK2 показаны в случае прогрессирующей и (или) сопровождающейся симптомами спленомегалии при неэффективности гидроксикарбамида и (или) ИНФ-α. У больных группы промежуточного риска-1 ингибиторы JAK2 рекомендованы при наличии симптомов опухолевой интоксикации или прогрессирующей спленомегалии в качестве 2-й и последующих линий терапии, т.е. при неэффективности стандартной циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид, ИНФ-α) в течение 3–6 месяцев.

***Промежуточный риск-2 и высокий риск (IPSS, DIPSS, DIPSS+)***

При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии следует обсудить возможность проведения алло-ТГСК. При невозможности проведения алло-ТГСК проводят циторедуктивную и симптоматическую терапию. Преимущественно выбирают препараты в соответствии с клиническими проявлениями заболевания, как для улучшения качества жизни, так и для увеличения её продолжительности. Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, отнесённых в промежуточную-2 и высокую группы риска, является применение ингибиторов JAK2. Назначение ингибиторов JAK2 показано в рамках 1-й линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и (или) симптомов общего характера в сочетании со значительной спленомегалией. Для больных из этих групп риска нет других лекарственных средств для быстрого сокращения размера селезёнки и улучшения качества жизни.

***Показания к выполнению аллоТГСК у пациентов с Ph-негативными ХМПЗ***

В настоящее время алло-ТГСК является единственным методом лечения ПМФ, позволяющим добиться полного излечения у части больных, включая нормализацию размера селезёнки, исчезновение симптомов опухолевой интоксикации, регресс миелофиброза, достижение полной цитогенетической и молекулярной ремиссии. Кандидатами для алло-ТГСК являются больные ПМФ с промежуточным риском-2 или высоким риском по шкалам DIPSS и DIPSS+, без серьёзных сопутствующих заболеваний, с соматическим статусом 0–2 балла по шкале ECOG при наличии HLA-идентичного родственного или неродственного донора. С учётом крайне неблагоприятного прогноза в этой группе больных могут рассматриваться также альтернативные источники донорских ГСК (гаплоидентичный или частично совместимый донор). Больные с низким риском и промежуточным риском-1 также являются возможными кандидатами для алло-ТГСК, и при первых признаках прогрессии заболевания должен быть решён вопрос о возможности проведения алло-ТГСК. Больные в фазе трансформации в ОМЛ также могут быть кандидатами для алло-ТГСК после достижения последующей хронической фазы.

## 5.10. Лимфопролиферативные заболевания

Лимфопролиферативные заболевания или лимфомы — это группа злокачественных заболеваний, в основе которых лежит клональная экспансия лимфоидных клеток разной степени зрелости, проходящих дифференцировку в периферических лимфоидных органах и тканях (лимфоузлах, селезёнке, тимусе, лимфоидной ткани слизистых оболочек). Исключением являются лимфобластные лимфомы и хронический лимфолейкоз, развивающиеся из клеток-предшественниц, находящихся в костном мозге. Все лимфомы подразделяют на две большие категории: лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ).

## 5.10.1. Хронический лимфолейкоз

### Определение

**Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — это клональное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся накоплением зрелых CD5+/CD23+ неопластических лимфоцитов в периферической крови (ПК), вторичных лимфатических тканях (лимфоузлах, селезёнке) и костном мозге (КМ).**

Классификация гемопоэтических неоплазий ВОЗ определяет ХЛЛ как лейкемическую фазу лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ) с одинаковой морфологией и характеристиками иммунофенотипа клональных В-лимфоцитов. С точки зрения онкогенеза и биологии эти два процесса не имеют принципиальных отличий, в связи с чем прогноз и лечение пациентов с ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов в современном представлении не должны отличаться. Лимфома из малых лимфоцитов характеризуется наличием < $5 \times 10^9$/л клональных лимфоцитов в сочетании с лимфаденопатией и (или) спленомегалией, но без цитопении. Диагноз моноклонального В-клеточного лимфоцитоза ставится при наличии < $5 \times 10^9$/л клональных В-лимфоцитов в периферической крови при отсутствии лимфаденопатии или органомегалии, цитопении или симптомов, связанных с заболеванием.

### Распространённость

ХЛЛ остается наиболее часто встречающимся хроническим лейкозом взрослых в Западном полушарии. Ежегодно регистрируется более 15 тыс. вновь диагностированных случаев ХЛЛ и около 4500 смертей. Заболеваемость составляет 4–6 на 100 тыс. населения в год с медианой возраста на момент постановки диагноза 70–72 года. Общая выживаемость пациентов варьирует в широких пределах: медиана может составлять от 18 месяцев до более чем 10 лет, что зависит от биологических особенностей опухоли в конкретном случае.

### Этиология

Этиология ХЛЛ на сегодняшний день не установлена. Предрасположенность к ХЛЛ может передаваться по наследству. Риск развития ХЛЛ у ближайших родственников повышен примерно в 7 раз по сравнению с общей популяцией. Помимо этого, у родственников больных ХЛЛ примерно в 2,5 раза чаще развиваются другие лимфопролиферативные заболевания.

### Патогенез

Патогенез ХЛЛ до настоящего времени окончательно не изучен. Например, неизвестно из какой субпопуляции В-лимфоцитов происходят клетки ХЛЛ. Функциональный дефект, приводящий к развитию ХЛЛ, выявляется уже на стадии ранних гемопоэтических предшественников. Например, показано, что Lin-CD34+CD38- гемопоэтические стволовые клетки пациентов с ХЛЛ продуцируют олигоклональные CD5-положительные В-лимфоциты.

Соматическая гипермутация вариабельного фрагмента генов IGHV наблюдается примерно в 60% случаев ХЛЛ и определяет благоприятный прогноз.

У 80% первичных пациентов выявляются повторяющиеся генетические события: в 50% случаев — это делеция 13q. В этом регионе расположены микроРНК miR-15a и miR-16–1, принимающие участие в посттранскрипционной репрессии антиапоптотического белка BCL2, гиперэкспрессия которого характерна для ХЛЛ. Трисомия 12-й хромосомы — вторая по частоте поломка при ХЛЛ, которая выявляется у 15–20% больных и ассоциируется с более коротким временем до начала терапии и промежуточной ОВ. Трисомия 12-й хромосомы в 25–28% случаев сочетается с мутациями в гене NOTCH1, что значимо ухудшает прогноз пациентов. Делеция 11q22-q23 является третьей по частоте из повторяющихся хромосомных альтераций при ХЛЛ и выявляется у 10–20% больных. Минимальный район делеции включает ген ATM — ключевой регулятор ответа на повреждение ДНК. Делеция короткого плеча хромосомы 17p13, включающего ген TP53, обнаруживается у 4–9% пациентов с показаниями к терапии и всегда затрагивает ген TP53, кодирующий белок p53. Онкосупрессор p53 играет центральную роль в реагировании на появление дефектов ДНК и определяет исход в ответ на её повреждения в контрольных точках. Эффективность генотоксических цитостатиков реализуется за счёт индукции апоптоза, который зависит от функциональной активности белка p53. Таким образом, белок p53 выполняет сторожевую роль в обеспечении стабильности генома, а любой дефект в гене TP53 — синоним химиорефрактерности.

Ключевая роль в онкогенезе данного заболевания принадлежит сигнальному пути В-клеточного рецептора (В-КР). В клетках ХЛЛ передача сигнала через В-КР организована так, что связывание с антигеном или аутостимуляция оказывают антиапоптозное действие или приводят к их пролиферации. Критическим элементом передачи сигнала активации В-КР является брутоновская тирозинкиназа (БТК).

### Морфология

Цитологически клетки ХЛЛ в мазке ПК представляют собой малые зрелые лимфоциты с узким ободком цитоплазмы и плотным ядром, с отсутствием дифференцированных ядрышек и частично агрегированным хроматином. Большие атипичные клетки, расщеплённые клетки и пролимфоциты также часто присутствуют в мазке ПК и могут составлять до 55% периферических лимфоцитов. Клональность циркулирующих в крови В-лимфоцитов должна быть подтверждена методом проточной цитометрии.

Гистологически диагноз ХЛЛ нередко устанавливают «на малом увеличении», при наличии диффузного лимфоидного пролиферата из клеток небольшого размера с мономорфными округлыми ядрами, комковатым хроматином, в зависимости от условий фиксации, без/с неотчётливыми ядрышками, с тонкостенными сосудами капиллярного/венулярного типа. Обычно наблюдаются разрозненно расположенные крупные клетки с морфологией параиммунобластов («подобные» иммунобластам с крупными центрально расположенными ядрышками, без признаков базофилии цитоплазмы при окраске по Гимзе). Для ХЛЛ/ЛМЛ характерна транскапсулярная инфильтрация с вовлечением перинодальной ткани. При субтотальном замещении опухолевым субстратом предсуществующей лимфоидной ткани в ЛУ определяются компактные светлые зародышевые центры фолликулов без морфологических признаков колонизации.

## Классификация

Установленной классификации ХЛЛ не существует. С учётом биологической гетерогенности заболевания и разницы клинического прогноза предложены альтернативные системы клинического стадирования Rai (табл. 5.10.1–1) и Binet (табл. 5.10.1–2). Они были созданы порядка полувека назад и не потеряли актуальности по сегодняшний день. Клиническое стадирование ХЛЛ не требует проведения никаких дополнительных исследований, кроме физикального осмотра и гемограммы. Пациенты подразделяются на подгруппы низкого, среднего или высокого риска в системах стадирования Rai или Binet в зависимости от наличия лимфоцитоза, анемии и (или) тромбоцитопении, вместе с другими клиническими проявлениями (лимфаденопатия, спленомегалия и (или) гепатомегалия). При установлении стадии исключаются другие возможные причины цитопений (дефицит железа, витамина $B_{12}$ или фолиевой кислоты, гемолиз). Между этими системами нет принципиальных отличий.

При первичном обследовании пациента нет необходимости в проведении компьютерной томографии. В рекомендациях iwCLL-2018 выполнение КТ больным в стадии А или 0 не считается целесообразным, поскольку таким образом пациенты подвергаются ненужному облучению. Более раннюю прогрессию и более короткое время до начала терапии 1-й линии можно предсказать, исходя из других маркеров (мутационный статус генов IGHV). Важно: результат КТ не меняет стадию ХЛЛ.

## Клиническая картина

При сборе анамнеза обращают внимание на частоту инфекционных эпизодов, наличие конституциональных симптомов, проявлений анемического синдрома, геморрагического диатеза. Поскольку для ХЛЛ характерен повышенный риск солидных опухолей, при сборе жалоб, анамнеза и общем осмотре нужно проявлять повышенную онконастороженность. При физикальном осмотре должно быть отмечено наличие пальпируемой гепато- и спленомегалии, увеличения периферических л/у (с обязательной документацией локализации и размеров наиболее крупных л/у), увеличения миндалин. Обязательна оценка шейных, аксиллярных, паховых и феморальных л/у.

**Таблица 5.10.1-1**

**Стадии по K. Rai**

| Стадия | Лимфоузлы, селезёнка, печень | Гемоглобин | Тромбоциты |
|---|---|---|---|
| Низкий риск (стадия 0) | Не пальпируются | > 110 г/л | > 100 × $10^9$/л |
| Промежуточный риск (стадии I и II) | Пальпируемые лимфоузлы и (или) селезёнка и печень | > 110 г/л | > 100 × $10^9$/л |
| Высокий риск (стадии III и IV) | Не важно | < 110 г/л | < 100 × $10^9$/л |

**Таблица 5.10.1-2**

**Стадии по J. L. Binet**

| Стадия | Зоны поражения | Гемоглобин | Тромбоциты | Медиана выживаемости | % больных в дебюте |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 0, 1 или 2 зоны | > 100 г/л | > 100 × $10^9$/л | > 120 мес | 60 % |
| B | 3 зоны | > 100 г/л | > 100 × $10^9$/л | 61 мес | 30 % |
| C | Не важно | < 100 г/л | < 100 × $10^9$/л | 32 мес | 10 % |

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика основывается на данных клинического анализа крови с микроскопией мазка и иммунофенотипировании лимфоцитов ПК. Критериями диагноза ХЛЛ является моноклональная пролиферация лимфоцитов с фенотипом CD19+CD5+CD23+CD79bdim+CD20dim+CD22dim+CD81dim+sIgdim. В-клеточный лимфоцитоз ≥ 5 × 10⁹/л должен сохраняться более 3 месяцев. При наличии цитопении, вызванной инфильтрацией костного мозга клональными лимфоцитами, диагноз ХЛЛ устанавливается независимо от количества В-лимфоцитов в периферической крови. Аспирация и биопсия КМ в большинстве случаев не требуются для диагностики ХЛЛ. Однако, если исследование выполнено, в КМ часто наблюдается > 30% лимфоцитов.

Диагноз ЛМЛ должен быть подтверждён морфоиммуногистохимическим исследованием биоптата лимфатического узла.

### Диагноз

В формулировке диагноза указываются:

1. стадия по Rai и (или) Binet;
2. наличие массивной лимфаденопатии (> 5 см, образование конгломератов) — "bulky";
3. наличие основных факторов прогноза (мутационный статус IGHV, хромосомные аберрации);
4. статус болезни: ремиссия, ранний или поздний рецидив, прогрессия;
5. осложнения (аутоиммунные, инфекционные и т.д.).

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика проводится между 5 нозологическими формами мелкоклеточных В-клеточных лимфом, основывается на особенностях клеточного состава, характера роста и иммунофенотипе опухолевого субстрата. При ненодальном лейкемическом варианте лимфомы из клеток мантии, В-клеточном ХЛЛ, В-клеточном пролимфоцитарном лейкозе иммунофенотипирование проводится с помощью проточной цитометрии при исследовании образца крови. Крайне редко высокий уровень лейкоцитоза может встречаться при фолликулярной лимфоме (до 300–400 тыс. × 10⁹/л), или лимфоме из клеток маргинальной зоны. Наличие даже типичного фенотипа ХЛЛ не исключает другую лимфатическую опухоль. При выявлении неполного или «атипичного» фенотипа ХЛЛ вероятность наличия другой опухоли возрастает до 20%. Прежде всего, речь идет, конечно, о мантийноклеточной лимфоме с транслокацией t (11;14) и перестройкой CCND1-IGH. Наконец, отсутствие экспрессии CD23 при равных прочих данных говорит с более 50% вероятностью о наличии другой лимфатической опухоли. Для дифференциальной диагностики ХЛЛ и мантийноклеточной лимфомы в большинстве случаев достаточно оценки экспрессии CD23 при проточной цитометрии и (или) исключения экспрессии циклина D1 по ИГХ анализу биоптата лимфоузла. Во всех спорных диагностических случаях необходимым является гистологическое и обязательное иммуногистохимическое (на парафиновом материале) исследование биопсийного материала ткани ЛУ и (или) КМ.

### Течение

В силу биологической гетерогенности ХЛЛ до 60% пациентов на момент постановки не нуждаются в терапии, и в их отношении требуется только динамическое наблюдение, коррекция инфекционных, аутоиммунных осложнений и мониторинг критериев «активного ХЛЛ», являющихся показаниями к терапии (iwCLL-2018):

- Прогрессирующая костномозговая недостаточность — НВ < 100 г/л или тромбоцитов < 100/мкл.
- Массивная (≥ 6 см из-под рёберной дуги), прогрессирующая или симптомная спленомегалия.
- Массивная (≥ 10 см), прогрессирующая или симптомная лимфаденопатия.
- Прогрессирующий лимфоцитоз с увеличением абсолютного числа лимфоцитов ≥ 50% за 2 месяца или время удвоения лимфоцитов (ВУЛ) < 6 месяцев.
- АИГА и (или) ИТП, плохо отвечающие на терапию кортикостероидами.
- Симптомные экстранодальные поражения (кожа, почки, лёгкие, позвоночник).
- Конституциональные симптомы (любой из следующих):
  - потеря массы тела ≥ 10% за предшествующие 6 месяцев;
  - выраженная слабость (ECOG PS 2 или хуже, не может работать или неспособен выполнять обычную деятельность);
  - лихорадка ≥ 38,0 °С в течение 2 и более недель, не связанная с инфекцией;
  - ночные поты ≥ 1 месяца, не связанные с инфекцией.

### НЕ являются показаниями к терапии:

- Пациенты с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) или иммунной тромбоцитопенией (ИТП) с минимальными проявлениями ХЛЛ, должны получать лечение по поводу этих осложнений (например, преднизолон), а не противолейкозную терапию. Если аутоиммунное осложнение плохо поддаётся терапии глюкокортикостероидами, возможно применение направленной на ХЛЛ терапии.
- Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секреции.
- Уровень лейкоцитов сам по себе. У пациентов с ХЛЛ может выявляться гиперлейкоцитоз, но лейкостазы бывают редко.
- Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17р.

- Возникновение рецидива или прогрессирования ХЛЛ без критериев активного заболевания.

Показания для начала терапии второй и последующих линий не отличаются от перечисленных выше критериев активного ХЛЛ.

ХЛЛ может прогрессировать с развитием синдрома Рихтера (вторичной агрессивной лимфомы) с частотой до ~ 0,5% в год. Большинство случаев синдрома Рихтера (95%) представлены гистологической трансформацией в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и, реже, в лимфому Ходжкина. Обычно синдром Рихтера клинически проявляется быстрым увеличением лимфатических узлов, сопровождающимся наличием конституциональных симптомов, гипертермией и потерей веса, а также повышением уровня лактатдегидрогеназы. Для верификации трансформации Рихтера требуется гистологическое исследование биоптата лимфатического узла.

### Аутоиммунные цитопении при хроническом лимфолейкозе

АИГА, ИТП и парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) являются наиболее частыми аутоиммунными цитопениями у пациентов с ХЛЛ. Для подтверждения диагноза аутоиммунной цитопении необходимо исследование КМ. Для диагностики АИГА применяется прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса). При отрицательной пробе Кумбса следует обращать внимание на низкую концентрацию гаптоглобина, повышение ЛДГ и ретикулоцитоз.

Основные терапевтические опции при АИГА и ИТП представлены кортикостероидами и анти-CD20-антителами. При резистентных цитопениях возможно назначение циклоспорина, а также обсуждение спленэктомии. При ПККА могут применяться кортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин или антитимоцитарный глобулин. Пациентам с ПККА рекомендовано исследование на парвовирус B19, так как выявленная инфекция парвовирусом B19 требует назначения внутривенного иммуноглобулина.

### Прогноз

Причиной различного течения ХЛЛ у разных пациентов является биологическая гетерогенность опухолевого клона. В табл. 5.10.1–3 приведены маркеры, имеющие прогностическое значение.

**Таблица 5.10.1-3**

**Клиническое и предиктивное значение основных прогностических маркеров при хроническом лимфолейкозе**

| Биомаркер | Клиническое значение и прогноз |
|---|---|
| Продвинутые стадии Rai/Binet | Ассоциированы с неблагоприятным течением. Недостаточны для прогнозирования прогрессирования ХЛЛ |
| Повышение уровня β2 микроглобулина (> 3,5 мг/л) | Предиктор худшего исхода и кратковременных ремиссий после флударабин-содержащей ИХТ. Включён во многие прогностические модели |
| Экспрессия CD49d | Предиктор более короткой выживаемости. Остается валидным для свободной от терапии выживаемости при лечении ибрутинибом |
| Вариант без мутаций генов IGHV | Ассоциирован с более коротким временем до первого лечения и плохим ответом на ИХТ. Его оценка рекомендуется перед началом терапии. Производится однократно, поскольку не меняется с течением заболевания |
| Del(11q) / мутации ATM | Ассоциирован с более коротким временем до первого лечения, но лучшим ответом на иБТК при её наличии |
| Del(17p) / мутации *TP53* | Обусловливает резистентность к ИХТ и ассоциирован с быстрым прогрессированием заболевания. Оценка обязательна перед каждой линией терапии |
| Комплексный кариотип | Предиктор неблагоприятного исхода при ИХТ, независимо от статуса *TP53*. Противоречивые данные о его значимости при применении таргетных агентов |
| Мутации *NOTCH1* | Уточняют стратификацию генетического риска и ассоциируются с худшим исходом и плохим ответом на терапию ритуксимабом |
| Мутации *SF3B1* | Уточняют стратификацию генетического риска и ассоциируются с плохим прогнозом |
| Мутации *BTK/PCLG2* | Обусловливают резистентность к иБТК |
| Мутации *BCL2* | Обусловливают резистентность к венетоклаксу |
| МОБ-позитивность | Предиктор более короткой БПВ при ИХТ. Остается актуальным для режимов на основе венетоклакса |

## Лечение

Выбор оптимальной терапии для пациента с ХЛЛ требует учёта ряда факторов, связанных со статусом пациента (сопутствующие заболевания, сопутствующее лечение, предпочтения пациента) и факторов, связанных с заболеванием. Кроме того, ответы на предшествующую терапию и токсичность предыдущих линий, терапевтическое угнетение клеточного и гуморального иммунитета также будут влиять на тактику.

Помимо схем на основе алкилирующих агентов и аналогов пурина в комбинации с анти-CD20 моноклональными антителами, в настоящее время в клиническую практику внедрены принципиально новые классы препаратов: ковалентные ингибиторы БТК и ингибитор белка BCL2. Ибрутиниб стал первым фармацевтическим средством, способным успешно подавлять активность БТК. Основной механизм действия основан на ковалентном и селективном связывании с остатком Cys-481 в АТФ-связывающем кармане БТК и блокировании её ферментативной активности. Акалабрутиниб — более селективный и обладающий меньшей кардиальной токсичностью ингибитор БТК второго поколения по сравнению с ибрутинибом, ввиду чего его назначение предпочтительно пациентам с отягощенным коморбидным фоном. Венетоклакс — представитель класса блокаторов антиапоптотического белка BCL2 — применяется при ХЛЛ преимущественно в комбинации с анти-CD20 моноклональными антителами.

Выбор терапевтической тактики выполняется с учётом цитогенетических, молекулярно-биологических и клинических факторов риска. В частности, исследование мутаций генов ***IGHV*** позволяет выделить подгруппу пациентов с благоприятным прогнозом, которые могут быть функционально излечены режимом FCR (в случае молодых пациентов) или режимом BR (в случае более пожилых или коморбидных пациентов) и имеют глубокие длительные ответы на фиксированный по длительности 12-месячный режим венетоклакс-обинутузумаб (VenO).

Скрининг на дефекты гена ***TP53*** (т.е. del(17p) и (или) мутации в гене TP53) рекомендуется проводить перед каждой линией лечения, поскольку они могут возникать как субклональные события в течении заболевания. В современном представлении режимы на основе цитостатиков не могут рассматриваться в качестве терапии выбора у пациентов с альтерациями TP53 ввиду их неэффективности и способности потенцировать селекцию химиорезистентного клона. У таких пациентов рекомендуется назначение исключительно режимов на основе таргетных агентов (ТА), механизм действия которых не связан с индукцией апоптоза.

### *Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток*

Решение об аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) пациентам с ХЛЛ высокого риска должно основываться на статусе ответа на предшествующую терапию, возрасте пациента, коморбидном фоне и предпочтениях пациента, а также статусе донора и доступности альтернативных методов лечения. Учитывая быстрое развитие вариантов таргетной терапии, определение неэффективности лечения, предполагающее аллоТГСК, остается неоднозначным. На сегодняшний день показания к аллоТГСК ограничиваются неуспехом терапии по крайней мере одним таргетным агентом и (или) наличием альтераций TP53 у молодых пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. Независимым фактором, ассоциированным с успехом алло-ТГСК, является статус ХЛЛ к моменту алло-ТГСК, совместимость донора и трансплантационный риск пациента.

### *Инфекционные осложнения хронического лимфолейкоза*

#### *Первичная антимикробная профилактика*

Антибактериальная профилактика должна быть рассмотрена для всех пациентов с рецидивирующими или тяжёлыми бактериальными инфекциями в анамнезе. Большинство пациентов с рецидивами ХЛЛ страдают вторичным иммунодефицитом. Пациентам, непрерывно принимающим иБТК, рекомендуется профилактика ***Pneumocystis jirovecii*** либо на протяжении всей терапии, либо, по крайней мере, в течение первых 12 месяцев, когда риск пневмоцистной пневмонии представляется наиболее высоким. Для пациентов, получающих фиксированные по длительности режимы, профилактика может быть рассмотрена в течение как минимум 6 месяцев после окончания лечения или до восстановления CD4 Т-клеток.

Профилактика азолами обычно не рекомендуется при применении иБТК или иBCL2 из-за возможного лекарственного взаимодействия. Однако имеется несколько сообщений об инвазивных грибковых инфекциях у пациентов, получающих терапию иБТК. Соотношение рисков и выгоды сочетания азолов с таргетной терапией должно быть тщательно взвешено в каждом отдельном случае.

#### *Заместительная терапия иммуноглобулинами*

Заместительная терапия иммуноглобулином (ИГ) рекомендуется пациентам, которые:

- страдают рецидивирующими или тяжёлыми бактериальными инфекциями, несмотря на шестимесячную непрерывную пероральную терапию антибиотиками;
- имеют уровень общего IgG < 4 г/л;
- имеют документально подтверждённое отсутствие антительного ответа на полисахаридные вакцины.

***Рекомендуемые дозы внутривенного ИГ***: 0,2–0,4 г/кг каждые 3–4 недели или 0,3–0,5 г/кг каждый месяц. Доза должна быть скорректирована для поддержки соответствующего целевого уровня IG (≥ 5 г/л). Дозу следует пересматривать каждые 6 месяцев (титруется до минимальной эффективной).

#### *Вакцинация при ХЛЛ*

Отличительной чертой ХЛЛ является прогрессирующий иммунодефицит, характеризующийся нарушением антительного ответа на вакцинацию, включая грипп, пневмококк, гепатит В и вирус ветряной оспы. При постановке диагноза рекоменду-

ется конъюгированная пневмококковая вакцина Prevenar-13, а через два месяца — олисахаридная вакцина Pneumovax-23. У пациентов с рецидивирующими или тяжёлыми бактериальными инфекциями в анамнезе следует проверить антительный ответ на вакцинацию. Рекомендуется ежегодная сезонная протигриппозная вакцина. Пациентам в течение недели следует избегать контакта с детьми, получившими живую назальную вакцину против гриппа.

### Профилактика

Профилактики ХЛЛ не существует. Ввиду низкой заболеваемости и индолентного течения скрининг ХЛЛ в общей популяции нецелесообразен.

## 5.10.2. Неходжкинские лимфомы

### Определение

> **Неходжкинские лимфомы — это группа злокачественных заболеваний, происходящих из В или Т лимфоцитов, проходящих дифференцировку в периферических лимфоидных органах и тканях (лимфоузлах, селезёнке, тимусе, лимфоидной ткани слизистых оболочек).**

### Распространённость

В связи с выраженной гетерогенностью рассматриваемой группы заболеваний сложно получить достоверные эпидемиологические данные по каждой из нозологических форм. За последние 50 лет во всем мире отмечено увеличение роста заболеваемости лимфомами приблизительно в 2 раза. Частично это явление может быть объяснено увеличением продолжительности жизни и увеличением доли людей старшего возраста, а также увеличением иммунодефицитных состояний, связанных не только с распространением ВИЧ инфекции, но и применением антибиотиков. В целом на долю лимфом приходится около 6% от всех злокачественных заболеваний. Заболеваемость в России НХЛ в 2021 году составила 4,19 случая на 100 тыс. населения, а смертность — 1,66. В целом на заболеваемость лимфомами влияет возраст, пол, этническая принадлежность и регион проживания. Мужчины болеют чаще, чем женщины приблизительно в 1,7–1,8 раза. Лимфомы являются наиболее частым опухолевым процессом у детей, подростков и молодых взрослых. С возрастом риск заболеть лимфомой увеличивается. Средний возраст пациентов составляет 65 лет. Пик заболеваемости приходится на 80–85 лет. На севере чаще встречаются индолентные лимфомы, а на юге и в средних широтах — агрессивные. Эндемичный вариант лимфомы Беркитта наблюдается исключительно в Африке. На востоке преобладают Т-клеточные лимфомы.

### Этиология

Можно выделить следующие факторы риска развития НХЛ:

1. вирусные инфекции (вирус Эпштейна- Барр, Т-лимфотропные вирусы человека, герпес-вирусы 6, 8 и т.д.);
2. наличие хронической иммунной стимуляции (известно, что у больных с инфекцией ***H. pylori*** часто развиваются MALT-лимфомы желудка);
3. различные состояния, приводящие к нарушению иммунного надзора (например, аутоиммунные заболевания);
4. иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, врождённые иммунодефицитные состояния);
5. генетическая предрасположенность;
6. факторы окружающей среды (хронический контакт с пестицидами у фермеров, контакт с красителями у парикмахеров и др.).

### Патогенез

Благодаря появлению молекулярно-биологических и цитогенетических методов: полимеразной цепной реакции (ПЦР), флюоресцентной гибридизации in situ (FISH), иммунофенотипирования, геномного секвенирования и других, удалось выяснить, что происхождение лимфом тесно связано с процессом созревания лимфоцитов в норме, и определить на каком этапе созревания и дифференцировки В-лимфоцитов произошли генетические поломки, приведшие к клональному росту. Отсутствие в лимфомных клетках признаков соматической гипермутации свидетельствует о том, что злокачественный клон образован из клеток, не вошедших в герминомный центр лимфоузла. К таким заболеваниям относится лимфома из клеток мантии. Вторая группа лимфом характеризуется наличием текущих соматических мутаций в участках хромосом, кодирующих вариабельный участок иммуноглобулина, что говорит о происхождении этих лимфом из клеток герминомного центра (фолликулярная лимфома, лимфоплазмоцитарная лимфома, лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома). Еще одну группу лимфом характеризует фиксированная соматическая мутация, указывающая на то, что лимфомы этой группы произошли из постгерминомных клеток. Для многих лимфом характерны определённые хромосомные транслокации, при которых в патологический процесс вовлекаются различные протоонкогены. Сущностью транслокаций является реципрокная рекомбинация между двумя специфическими участками хромосом. При этом протоонкоген располагается рядом с гетерологичными регуляторными последовательностями (чаще всего это регуляторные гены-энхансеры иммуноглобулиновых локусов — V, D, J и C-участков или локусов ТКР).

Чаще всего протоонкогены, задействованные в транслокациях (C–MYC, PAX-5, BCL-2, BCL-1), регулируют клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток, апоптоз. Инактивация генов-супрессоров опухолевой прогрессии также имеет место в патогенезе лимфом, при этом чаще всего обнаруживается биаллельная инактивация таких генов, как p53, p16, ATM.

Транслокации при лимфомах вовлекают в патогенез множество различных генов. Хромосомные транслокации, выявляющиеся в случаях лимфом, могут приводить к возникновению опухоли, по меньшей мере, реализовываясь в одном из 4 механизмов:

1. регуляция апоптоза;
2. участие в регуляции клеточного цикла;
3. активация NF-kB;
4. сигнальная трансдукция от В-клеточных рецепторов.

Утрата контроля над пролиферацией, вызванная нарушением регуляции экспрессии c-myc или другими аналогичными последствиями транслокаций хромосомного материала, открывает путь к неоплазии, но сама по себе недостаточна для злокачественной трансформации. Большое значение в развитии лимфом имеют различные эпигенетические факторы. В последнее время много внимания уделяют изучению системы ингибиторов иммунных контрольных точек, и, в частности, взаимодействию рецепторов программированной гибели-1 и их лигандов. Гены PD1 и PDL1 находятся в локусе 9p24.1. Различные хромосомные альтерации в этом локусе характерны практически для всех случаев лимфомы Ходжкина, но также встречаются при кожных лимфомах, медиастинальной лимфоме и др. Ингибиция соответствующих молекул приводит к активации Т-лимфоцитов и гибели опухолевых клеток.

## Морфология

Каждый вариант НХЛ имеет свою уникальную морфологическую характеристику и иммунофенотип. Детальное описание дано в разделах, описывающих особенности наиболее часто встречающихся подтипов лимфом. В общем можно сказать, что злокачественные клетки отличаются степенью зрелости (центроциты, центробласты, иммунобласты), типом роста, микроокружением. Например, при фолликулярной лимфоме может быть фолликулярный (нодулярный) тип роста, нодулярно-диффузный или преимущественно диффузный тип роста, а лимфомные клетки могут иметь морфологию центроцитов или центробластов в разном соотношении. Для лимфомы из малых лимфоцитов характерен диффузный лимфоидный пролиферат из мономорфных клеток небольшого размера с округлыми ядрами и комковатым хроматином. При диффузной В-крупноклеточной лимфоме морфологический субстрат представлен центробластами, иммунобластами, клетками с многодольчатыми ядрами, с полиморфными анаплазированными ядрами. В зависимости от клеточного состава различают центробластный, иммунобластный и анапластический морфологические варианты. Рисунок лимфоузла обычно стёрт, опухоль растет диффузно. Для лимфомы Беркитта характерна морфологическая картина, напоминающая «звёздное небо» (макрофаги с фрагментами апоптозных телец в цитоплазме). Клетки при лимфоме Беркитта мономорфные, среднего размера с округлыми ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и признаками апоптоза. Растет диффузно, нормального микроокружения практически нет. Почти все клетки находятся в митозе. В-клеточные неходжкинские лимфомы имеют В-клеточный фенотип CD19+, CD20+, Т-клеточные лимфомы экспрессируют один или несколько Т-клеточных антигенов — CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8. Все лимфомы отличаются по пролиферативной активности, которая оценивается по уровню Ki67. Для индолентных, медленно прогрессирующих лимфом (лимфома маргинальной зоны, фолликулярная лимфома, лимфома из малых лимфоцитов), характерен низкий уровень Ki67 — менее 30%. Для агрессивных лимфом, например, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, уровень пролиферативной активности составляет 50–80%, для лимфомы Беркитта — 100%.

## Классификация

Большое количество молекулярно-генетических событий, сопровождающих процесс созревания лимфоцитов и возможность фатальной ошибки на любом из этих этапов, объясняют большую гетерогенность лимфом, а также трудности их классификации. В настоящее время во всем мире принята классификация ***ВОЗ 2016/2017 года (Campo E., 2017)***. В ней выделяют две большие группы лимфом по клеточной принадлежности: В-клеточные и Т-клеточные лимфомы.

***К В-клеточным лимфомам относятся:***

- хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов;
- моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;
- В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- лимфома маргинальной зоны селезёнки;
- волосатоклеточный лейкоз;
- В-клеточная лимфома/лейкоз селезёнки, неклассифицируемая;
- диффузная В-мелкоклеточная лимфома красной пульпы селезёнки;
- вариантный волосатоклеточный лейкоз;
- лимфоплазмоцитарная лимфома;
- макроглобулинемия Вальденстрема;
- лимфома маргинальной зоны, ассоциированная со слизистыми оболочками (МАЛЬТ-лимфома);
- нодальная лимфома маргинальной зоны;

- педиатрическая нодальная лимфома маргинальной зоны;
- фолликулярная лимфома;
- in situ фолликулярная неоплазия;
- фолликулярная лимфома дуоденального типа;
- педиатрическая фолликулярная лимфома;
- В-крупноклеточная лимфома с IRF4 реарранжировкой;
- первичная кожная лимфома фолликулярного центра;
- мантийноклеточная лимфома;
- in situ мантийноклеточная неоплазия;
- диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), неспецифицированная;
- герминомного центра;
- из активированных В-клеток;
- В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами;
- первичная ДВККЛ центральной нервной системы;
- первичная кожная ДВККЛ, типа нижних конечностей;
- EBV+ ДВККЛ, неспецифицированная;
- EBV+ мукокутанная язва;
- ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением;
- лимфоматоидный гранулематоз;
- первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома;
- интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома;
- ALK + В-крупноклеточная лимфома;
- плазмобластная лимфома;
- первичная эффузионная лимфома;
- HHV8 ДВККЛ, неспецифицированная;
- лимфома Беркитта;
- Беркитт-подобная лимфома с 11q аберрацией;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с MYC и BCL2 и (или) BCL6 реарранжировками;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неспецифицированная;
- В-клеточная лимфома, неклассифицированная, с чертами промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина.

***К Т-клеточным лимфомам относятся:***

- Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов;
- хроническое лимфопролиферативное заболевание из NK клеток;
- агрессивный NK-клеточный лейкоз;
- системная EBV+ Т-клеточная лимфома детей;
- Hydroa vaccinoniformo-подобное лимфопролиферативное заболевание;
- Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых;
- экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома назального типа;
- Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией;
- мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома;
- индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание ЖКТ;
- гепатолиенальная Т-клеточная лимфома;
- подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома;
- грибовидный микоз;
- синдром Сезари;
- первичные кожные CD30+ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания;
- лимфоматоидный папулёз;
- первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома;
- первичная кожная γδ Т-клеточная лимфома;
- первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома;
- первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома;
- первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из малых/средних Т-клеток;
- периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная;
- ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома;
- фолликулярная Т-клеточная лимфома;
- нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с TFH фенотипом;

- анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-;
- анапластическая крупноклеточная лимфома ALK+;
- анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с имплантами грудной железы.

Современная ВОЗ классификация отражает клиническое поведение опухоли, её морфологию, цитологические, гистологические, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярные параметры. При этом некоторые из них (например, транслокации или экспрессия протоонкогенов) настолько специфичны для одного вида лимфом, что служат диагностическими критериями. В 2022 году предложена новая редакция классификации ВОЗ. В ближайшее время ожидается начало ее использования.

По течению заболевания лимфомы делятся на агрессивные и индолентные. К первым относятся все варианты диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфома Беркитта, мантийноклеточная лимфома, плазмобластная лимфома, большинство Т-клеточных лимфом и некоторые другие. К индолентным лимфомам можно отнести лимфому из малых лимфоцитов, фолликулярную лимфому, лимфому маргинальной зоны, грибовидный микоз и другие. Деление достаточно условное. У 20% пациентов с фолликулярной лимфомой заболевание протекает очень агрессивно, с другой стороны, в 10% случаев мантийноклеточная лимфома напоминает хронический лимфолейкоз и не прогрессирует несколько лет. Кроме того, иногда индолентные лимфомы могут трансформироваться в более агрессивные формы.

Наиболее часто встречается диффузная В-крупноклеточная лимфома. На неё приходится до 30% от всех лимфом. Второе место занимает фолликулярная лимфома с 20–25%. На долю мантийноклеточной лимфомы, лимфомы из малых лимфоцитов, всех Т-клеточных лимфом и лимфомы маргинальной зоны приходится приблизительно по 7–12%. Все остальные лимфомы встречаются редко.

## Клиническая картина

Клиническая картина лимфом чрезвычайно гетерогенна, зависит от гистологического варианта, локализации и степени распространённости злокачественного процесса. Часто пациенты обращаются к врачу в связи с появлением увеличенных, чаще безболезненных шейных, подмышечных или паховых лимфоузлов. При этом у пациента нет признаков инфекции. Иногда увеличенные лимфоузлы, особенно в средостении, выявляют случайно при выполнении флюорографического исследования органов грудной клетки. При значительном распространении опухоли обнаруживаются В-симптомы: потеря веса, профузная потливость, лихорадка, свидетельствующие о генерализации заболевания и интоксикации. В зависимости от локализации опухоли пациента могут беспокоить боли в различных частях тела, связанные с ростом лимфоузлов. При поражении медиастинальных лимфоузлов может развиваться синдром сдавления верхней полой вены, при поражении желудка — тошнота, рвота, боли в эпигастрии и т.д. Может увеличиваться печень и селезёнка. Лимфома может локализоваться в любом органе, где присутствует лимфоидная ткань (кожа, слизистая желудка и кишечника, головной мозг, молочная железа и т.д.). При вовлечении в процесс костного мозга появляется лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом. Лейкемизация костного мозга опухолевыми клетками будет неизбежно приводить к сокращению «плацдарма» нормального гемопоэза. Следствием недостаточности костномозгового кроветворения является развитие цитопении периферической крови. Постепенно нарастает анемия и тромбоцитопения. Лейкопения и нейтропения могут быть связаны с увеличением селезёнки и повышенным уровнем разрушения клеток крови (явление гиперспленизма), особенно при индолентных лимфомах. Некоторые опухолевые клетки при диффузной В-крупноклеточной лимфоме или лимфоме Ходжкина вырабатывают большое количество ростовых факторов. В результате в периферической крови можно видеть нейтрофилез и тромбоцитоз. Это свидетельствует об активности опухоли и является неблагоприятным признаком. Иногда изменения в крови являются первичной причиной обращения к врачу. Индолентные лимфомы (хронический лимфолейкоз, лимфома маргинальной зоны) могут сопровождаться аутоиммунными цитопениями. Иногда аутоиммунные процессы являются предшественниками лимфопролиферативного заболевания. Иммунологическая недостаточность у больных с лимфомами провоцирует присоединение бактериальных и вирусных инфекций. Бактериальные агенты чаще всего вызывают развитие пневмонии или инфекции мочевыводящих путей. Среди вирусных инфекций на первом месте стоит герпетическая инфекция.

## Диагностика

Диагноз лимфомы, как и подавляющего числа злокачественных опухолей, может быть поставлен только на основании морофологической и иммунофенотипической картины. В отличие от других новообразований, критически важно изучить архитектонику, то есть взаиморасположение злокачественных атипичных клеток, доброкачественного микроокружения, выраженность фиброза и склеротические изменения. Поэтому принципиально важно получить достаточное количество опухолевой ткани для исследования, что возможно только при выполнении эксцизионной биопсии. Важной составляющей диагноза является определение стадии заболевания. Принципы стадирования основаны на распространённости опухолевого процесса. Если опухоль располагается по одну сторону диафрагмы, то говорят о локализованных (или ранних) стадиях лимфомы (I или II). Если очаги заболевания расположены по обе стороны диафрагмы, то речь идёт о III стадии. Поражение внутренних органов или мягких тканей, костей, костного мозга свидетельствует о распространённой или IV стадии. Определить распространённость опухолевого процесса помогают методы визуализации: компьютерная томография или позитронно-эмиссионная томография.

## Дифференциальный диагноз

Проводится в основном с состояниями, при которых увеличиваются лимфатические узлы: инфекционные заболевания, включая региональный банальный лимфаденит, инфекционный мононуклеоз, аденовирусные инфекции, болезнь

кошачьих царапин, туберкулёз, дебют ВИЧ-инфекции, бруцеллез, туляремия, метастазы солидных опухолей и некоторые аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит).

### Отдельные варианты лимфом

Лимфомы относятся к злокачественным заболеваниям. Поэтому без проведения специального лечения лимфомы неуклонно прогрессируют. Темпы распространения опухоли зависят от нозологического варианта. По темпам роста все лимфомы делят на индолентные (медленно прогрессирующие без лечения) и агрессивные.

К ***индолентным В-клеточным лимфомам*** относят фолликулярную лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому из малых лимфоцитов.

***Фолликулярная лимфома (***ФЛ) происходит из В-клеток герминомного центра, представлена центроцитами и центробластами (крупными трансформированными лимфоидными клетками), в большинстве случаев имеет фолликулярный тип роста. Злокачественный клон имеет характерный иммунофенотип: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10+, но CD5-; экспрессия Ki-67 антигена обычно низкая. В опухолевых клетках ФЛ выявлена характерная хромосомная аберрация: t (14:18). На 18 хромосоме в локусе q21лоцируется ген BCL2. Его активация и гиперэкспрессия ведет к блоку апоптоза. Однако для развития лимфомы необходимы дополнительные генетические и молекулярные события. К ним относятся трисомии, моносомии, различные делеции и различные транслокации. Но и они не всегда достаточны для начала клональной экспансии. В патогенезе ФЛ большое внимание уделяется иммунологическим воздействиям на трансформированные В-лимфоциты со стороны доброкачественного микроокружения. Культура клеток фолликулярной лимфомы не может длительно существовать ин витро даже при добавлении различных цитокинов. Эндогенного пролиферативного потенциала клеток недостаточно для поддержания роста и выживания вне специфического микроокружения. Риск развития фолликулярной лимфомы также связывают с длительным лечением иммунодепрессантами. ФЛ занимает второе место в мире по встречаемости среди лимфом, составляя в среднем 20% от всех лимфом взрослых.

Для ФЛ в первую очередь характерно увеличение лимфоузлов — как периферических, так и висцеральных. Лимфоузлы при ФЛ могут быть как одиночными, небольшими, эластической консистенции, так и в виде довольно крупных конгломератов. Других клинических симптомов может долго не быть. Со временем присоединяются симптомы интоксикации — слабость, потливость, снижение веса. Заболевание в основном характеризуется длительным индолентным течением: многие больные живут более 10 лет (медиана выживаемости составляет 8 лет). Возможно агрессивное течение лимфомы (до 20% от всех ФЛ). Кроме того, приблизительно у 10–15% пациентов происходит трансформация в агрессивную лимфому, обычно в диффузную В-крупноклеточную лимфому. Терапевтическая тактика зависит от стадии заболевания. При I–II стадии возможен подход «наблюдай и жди» или проведение локальной лучевой терапии. При распространённых стадиях при отсутствии симптомов часто используют таргетную терапию моноклональными анти-CD20 антителами. Поскольку практически 100% В-клеток при ФЛ имеют на своей поверхности антиген CD20, то применение анти-CD20 антител может быть очень эффективным. При появлении жалоб показано проведение иммунохимиотерапии. При рецидиве ФЛ проводят химиотерапию альтернативными режимами. Хороший эффект дает высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) достигает 15–20 месяцев.

***Лимфома маргинальной зоны*** представлена тремя вариантами:

1. экстранодальная лимфома, исходящая из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT);
2. селезёночная лимфома маргинальной зоны;
3. нодальная лимфома маргинальной зоны.

ЛМЗ происходит из В-лимфоцитов, располагающихся в маргинальной зоне вторичного лимфоидного фолликула. Поражаются лимфоидные (селезёнка, лимфоузлы) или нелимфоидные (слизистые оболочки, кожа, зона орбиты, слюнные железы и др.) органы. На лимфомы маргинальной зоны приходится от 5 до 17% всех НХЛ. Наиболее часто встречается MALT-лимфома (7–8% от НХЛ). Для этой патологии характерна длительная антигенная стимуляция собственными антигенами или микробами, в результате которой происходит разрастание лимфоидной ткани.

Развитию лимфом могут предшествовать такие аутоиммунные заболевания как тиреоидит Хашимото, миоэпителиальный сиалоаденит с или без синдрома Съёгрена, а также лимфоидная интерстициальная пневмопатия. Среди антигенов микробного происхождения, участвующих в патогенезе заболевания, выделяют ***Helicobacter pylori*** (MALT-лимфома желудка), ***Borrelia burgdorferi*** (MALT лимфома кожи), ***Campylobacter jejuni*** (лимфома тонкого кишечника), ***Chlamydia psittaci*** (MALT-лимфома орбиты) и вирус гепатита С, который нередко связывают с возможностью развития всех трёх гистологических разновидностей ЛМЗ.

Присутствие микроорганизмов и их вероятная роль в этиологии и патогенезе MALT-лимфом позволило предположить, что уничтожение специфической патогенной флоры может привести к контролю над заболеванием. В настоящее время считается, что при лечении MALT-лимфомы желудка антибиотики должны быть первой линией терапии, если нет непосредственной угрозы кровотечения. Используются схемы, применяемые для лечения язвенной болезни или гастрита, вызванного ***Helicobacter pylori,*** в которые входят гастропротекторы и антибактериальные препараты. При неэффективности противоязвенной терапии используют таргетную терапию анти-CD20-моноклональными антителами в монорежиме или в сочетании с цитостатическими агентами.

Хирургический метод лечения (гастроэктомия или резекция желудка) в наши дни применяется редко. Обычно оперируют пациентов с кровотечением, если его невозможно остановить консервативными методами. При локализации лимфомы в области орбиты очень эффективна лучевая терапия.

Основным симптомом лимфомы маргинальной зоны селезёнки является спленомегалия. Часто в процесс вовлекается костный мозг, поэтому диагноз обычно ставят с помощью гистологического и иммуногистохимического исследования костного мозга. Этим вариантом лимфомы маргинальной зоны чаще болеют пожилые люди. Опухолевые клетки происходят из постгерминомных В-клеток памяти. В качестве этиологического фактора выступает хроническая антигенная стимуляция, в том числе вирусом гепатита С, поэтому иногда может быть эффективна противовирусная терапия. Особенностью этого варианта является присутствие моноклонального парапротеина, относящегося к IgM, у значительной части больных. Иногда в дебюте заболевания встречается аутоиммунная гемолитическая анемия или тромбоцитопения. В периферической крови может быть цитопения, обусловленная гиперспленизмом, или, наоборот, лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом. При рецидиве или неэффективности терапии анти-CD20-моноклональными антителами, можно использовать блокаторы сигнального пути В-клеточного рецептора, например, ингибиторы тирозинкиназы Брутона. Таким образом, маргинальная лимфома селезёнки относится к злокачественным заболеваниям, которые в большинстве случаев могут быть излечены без применения токсичных цитостатиков. При поражении преимущественно лимфоузлов говорят о нодальной форме маргинальной лимфомы, которая протекает более агрессивно, чем MALT-лимфома или лимфома селезёнки.

***Агрессивные В-клеточные лимфомы***

К агрессивным В-клеточным лимфомам относят диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) и лимфому Беркитта. Все эти лимфомы имеют свои специфические морфологические черты, отличаются по клеточному происхождению и принципам лечения.

***Диффузная В-крупноклеточная лимфома***

Субстратом ДВККЛ являются крупные лимфоидные В-клетки, которые характеризуются выраженным атипизмом и полиморфизмом, наличием крупного ядра и базофильной цитоплазмы. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но иногда образуют скопления. Общий рисунок лимфоузла обычно стёрт вследствие диффузного типа роста. По клеточному происхождению все ДВККЛ делятся на две большие группы: ДВККЛ из В-клеток герминомного центра (GCB) и ДВККЛ из активированных В-клеток (их также называют, ДВККЛ не из В-клеток герминомного центра: non-GCB или ABC). В клинической практике два варианта можно различить по наличию кластеров дифференцировки на поверхности клетки: CD10, BCL-6 и MUM1.

Этиология ДВККЛ неизвестна. Возможно, что определённое значение имеет иммунодефицитное состояние и, в отдельных случаях, наличие вируса Эпштейна — Барр (ЭБВ). На долю ДВККЛ приходится до 40% от всех НХЛ. Заболевание может дебютировать в любом возрасте. Средний возраст заболевших — 60 лет.

Опухолевые клетки при ДВККЛ обычно экспрессируют пан-В-клеточные антигены: CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5. ДВККЛ может возникать de novo и вторично, в результате трансформации индолентных лимфом.

Клиническая картина при ДВККЛ разнообразна и обусловлена локализацией увеличенных лимфоузлов и их размером. Темп роста лимфоузлов обычно быстрый, часто в процесс вовлекаются внутренние органы: лёгкие, печень, почки, надпочечники и мягкие ткани. В связи с этим лечение должно начинаться безотлагательно после постановки диагноза. В отличие от индолентных лимфом, до 60% пациентов с ДВККЛ могут излечиться в результате применения специально разработанного для этого варианта лимфомы иммунохимиотерапевтического режима, в основу которого положено сочетание различных цитостатиков, действующих на разные фазы клеточного цикла и не имеющих перекрестной органотоксичности. Поскольку ДВККЛ также экспрессирует CD20 антиген, в схему лечения входит таргетный анти-CD20 препарат. Лимфомы GCB типа лучше отвечают на терапию. 40% больных не удается излечить с помощью первой линии терапии. Тогда используют резервную линию лечения, которую также называют терапией «спасения» состоящую из препаратов, не имеющих перекрестной резистентности и токсичности с препаратами первой линии, под защитой аутологичной ТГСК. Альтернативой высокодозной химиотерапии или в случае её неудачи могут быть новые препараты, как правило, относящиеся к иммунотерапевтическим агентам. Это иммуноконъюгаты (моноклональное антитело, соединённое с цитостатиком или токсином) или биспецифические антитела (антитела, имеющие участки, способные присоединиться к опухолевой клетке и к иммунокомпетентной клетке). Ещё одним новым методом клеточной иммунотерапии, применяемым у пациентов с ДВККЛ, является CAR-T терапия. CAR означает «химерный антигенный рецептор». Метод основан на генноинженерной модификации Т-лимфоцитов, чтобы улучшить распознавание опухолевых клеток и усилить иммунный ответ. Клинические исследования показали, что у 80% пациентов можно получить ответ со стороны опухоли и у более половины пациентов — полный ответ.

***Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) или лимфома из клеток мантии (ЛКМ)***

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) или лимфома из клеток мантии (ЛКМ) — это лимфома из мелких и среднего размера лимфоидных клеток с неправильным контуром ядер. Почти во всех случаях выявляют транслокацию t(11;14) (q13; q32). В результате транслокации ген CCND1 (соответствующий белок называется циклин D1 или BCL-1), находящийся в 13-м локусе длинного плеча 11-й хромосомы, переносится в область энхансера конституционально гиперэкспрессированных в В-лимфоцитах генов IgV H. В результате развивается гиперэкспрессия белка-регулятора клеточного цикла циклина D1 и опухолевые клетки получают преимущество для выживания. У многих пациентов выявляются дополнительные хромосо-

мные аберрации. Лимфома имеет характерный иммунофенотип: CD20+, CD5+, CD10-, CD23-, циклин D1+. Положительная окраска на циклин D1 относится к обязательным признакам МКЛ, позволяющим дифференцировать её от других CD5+ лимфопролиферативных заболеваний.

Прогноз при МКЛ определяется морфологическими, генетическими особенностями и молекулярно-биологическими характеристиками. Бластоидный вариант заболевания (в отличие от классического или мелкоклеточного), комплексный кариотип (t11;14) (q13; q32) + 3 и более генетические поломки), наличие мутации в TP53 и NOTCH1 ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. На долю МКЛ приходится до 8–12% от всех НХЛ. Болеют чаще люди старшей возрастной группы. Большинство пациентов в момент обращения к гематологу имеют распространённую стадию заболевания с вовлечением многих групп лимфатических узлов. Характерно поражение костного мозга, ЖКТ, мягких тканей, ЦНС и других органов. Несмотря на крайнюю агрессивность лимфомы, у большинства больных можно получить ремиссии заболевания, однако рецидивы наступают неизбежно — МКЛ является неизлечимым заболеванием. Основным методом лечения является иммунохимиотерапия. Результаты лечения существенно улучшились в последние годы за счёт внедрения в практику таргетных препаратов. Средняя продолжительность жизни пациентов повысилась с 3–4 лет до 7–10 лет.

***Лимфома Беркитта (ЛБ)***

Лимфома Беркитта, как отдельное заболевание, была описана Dennis Burkitt в 1958 году, когда он работал в экваториальной Африке. Различают три клинических варианта ЛБ: эндемичный, спорадический и ассоциированный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Эндемичный вариант встречается в экваториальной Африке и связан с вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ), который выявляется у подавляющего большинства больных. Часто болеют дети. У многих больных опухолевые инфильтраты локализуются в области челюсти, почек, толстого кишечника, молочных желез. Спорадический вариант встречается в Европе и США. Инфицированность ЭБВ встречается у трети больных. На ЛБ приходится не более 2% от всех НХЛ у взрослых и 30–40% от всех видов лимфом у детей.

В клинической картине превалирует внутрибрюшное расположение опухоли с наиболее частым вовлечением илеоцекального отдела кишечника, но могут вовлекаться любые внутренние органы. Часто поражается костный мозг и ЦНС. У пациентов с ВИЧ-инфекцией лимфома Беркитта является СПИД-индикаторной опухолью. Развивается при довольно большом количестве CD4+ клеток (более 200 на мкл), что отличает её от других лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов. ЭБВ выявляют у 25–40% больных.

Морфологический субстрат представлен клетками среднего размера с базофильной цитоплазмой, содержащей жировые вакуоли. Круглое ядро содержит несколько ядрышек. Структура лимфоузла не прослеживается. Гистологическая картина напоминает «звёздное небо» из-за выраженной пролиферации, апоптоза и большого количества макрофагов, содержащих остатки опухолевых клеток. Индекс пролиферации при ЛБ беспрецедентно высокий: 99–100%, обеспечивается реаранжировкой гена c-myc. Клетки ЛБ экспрессируют поверхностный иммуноглобулин M, BCL-6, антигены CD19, CD20, CD22, CD10 и CD79a, но не экспрессируют CD5, CD23, TdT и BCL-2. Присутствие BCL-6 и CD10 свидетельствует о зарождении клона в герминомном центре. Транслокации при ЛБ связаны с перемещением гена c-myc. В 80% случаев встречается транслокация t(8;14), остальные 20% делят вариантные транслокации t(2;8) и t(8;22).

Симптомы ЛБ связаны с локализацией опухоли. В случае большой абдоминальной опухоли больных беспокоят боли в животе, тошнота, рвота. Первым признаком болезни может быть кишечная непроходимость и кровотечение из ЖКТ. Иногда клиническая картина симулирует острый аппендицит, и пациенты госпитализируются в хирургическое отделение. Диагноз устанавливают во время оперативного лечения. В случае ретро-перитонеального расположения опухоль может дебютировать с неврологических расстройств: парезов и параплегий вследствие сдавления спинного мозга. Как правило, при первом обращении к врачу выявляется большая опухолевая масса. У большинства пациентов есть симптомы интоксикации: лихорадка, потливость, общая слабость, похудание, вплоть до кахексии. Для ЛБ характерно развитие синдрома лизиса опухоли вследствие быстрого разрушения клеток после начала химиотерапии. Особенно опасна гиперкалиемия, так как может привести к остановке сердца. Кристаллы мочевой кислоты, фосфаты и ксантины повреждают почечные канальцы, что может вызвать острую почечную недостаточность. При большой опухолевой массе лечение следует начинать в гематологических или онкологических отделениях, в которых есть доступ к гемодиализу. Манифестация заболевания в виде острого лейкоза является плохим прогностическим фактором. ЛБ очень чувствительна к полихимиотерапии. 90% детей с ранними стадиями и 60–80% с распространёнными стадиями заболевания излечиваются. У взрослых пациентов результаты немного хуже, хотя с помощью интенсивной терапии можно добиться 5-летней выживаемости у 40–70% пациентов. Рецидивы заболевания происходят в течение 1–1,5 лет после окончания терапии. Поздние рецидивы встречаются очень редко. Лечение ЛБ имеет свои особенности и отличается от терапии других агрессивных лимфом. У больных с ЛБ наиболее эффективны короткие интенсивные курсы лечения, обеспечивающие высокую концентрацию цитостатиков в сыворотке крови в течение 48–72 часов, что приводит к воздействию практически на все клетки, находящиеся в фазе митоза, и препятствует формированию резистентности к терапии.

***Т-клеточные и NK-клеточные лимфомы***

Т-клеточные лимфомы происходят из зрелых, прошедших дифференцировку в тимусе, Т-лимфоцитов. Поскольку NK-клетки (естественные киллеры) имеют много общего как с точки зрения иммунофенотипа, так и функциональных свойств, с Т-лимфоцитами, то они обычно рассматриваются вместе.

Лимфомы из зрелых Т-лимфоцитов и NK-клеток являются относительно редкими заболеваниями. На их долю приходится около 10% от всех лимфом. Чаще других встречается периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная (3,7%), анапластическая крупноклеточная лимфома (2,4%) и ангиоиммунобластная лимфома.

Частота заболевания Т-клеточными лимфомами различна в зависимости от географического региона и расовой принадлежности. Чаще болеют жители азиатских стран, возможно в связи с частым инфицированием Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV-1).

Для Т-клеточных лимфом характерно наличие на мембране кластеров дифференцировки, свидетельствующих о Т-линейной принадлежности опухоли: CD4, CD8, CD5. Иногда экспрессируется маркер CD30. Определение этого маркера очень важно, так как имеется специфический иммуноконъюгат (анти-CD30 моноклональное антитело, соединенное с клеточным токсином ауристатином Е). При наличии CD30 с помощью иммуноконъюгата можно существенно улучшить результаты лечения.

В целом, для Т-клеточных лимфом нет характерных цитогенетических поломок. Исключение представляет собой анапластическая крупноклеточная лимфома. Это единственная Т-клеточная лимфома с постоянной транслокацией t(2;5)(p23;35) между геном ALK на 2-й хромосоме и геном NPM на 5-й хромосоме. Кроме типичной транслокации встречаются другие варианты хромосомных аберраций с участием ALK и других генов на хромосомах 1, 2, 3 и 17. Классическая транслокация t(2;5)(p23; q35) приводит к положительной окраске на ALK ядра и цитоплазмы при иммуногистохимическом исследовании. Обнаружение ALK чрезвычайно важно, так как это дает возможность использовать таргетную терапию ALK-ингибитором. Прогноз при Т-клеточных лимфомах хуже, чем при В-клеточных. Основной принцип лечения — химиотерапевтический. Появившиеся в последние годы таргетные препараты улучшили прогноз.

## 5.10.3. Лимфома Ходжкина

### Определение

**Лимфома Ходжкина (ЛХ) — это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, относящееся к лимфомам В-клеточного происхождения.**

### Распространённость

В Северной Америке и Европе заболевает около 20 тыс. человек в год, в России — 1250–1300 человек в год. Заболеваемость составляет 2,2–2,7 случаев на 100 тыс. населения. Уровень заболеваемости ЛХ в последние годы остаётся стабильным. Мужчины болеют немного чаще, чем женщины, в соотношении 1,4:1. Имеется бимодальное распределение по возрасту. Первый пик заболеваемости приходится на 20–30 лет, второй пик — на 50–60 лет. Дети до 5 лет ЛХ практически не болеют. У людей старше 75 лет заболевание также встречается редко: не более 5% от всех случаев.

### Этиология

Считается, что одним из факторов, приводящих к возникновению заболевания, может быть вирус Эпштейна-Барр. Относительный риск заболеть лимфомой Ходжкина повышен в 4 раза после перенесённой инфекции. Но через 15 лет риск полностью нивелируется. Имеется генетическая наследственная предрасположенность к лимфоме Ходжкина. Вероятно, имеется связь между иммуносупрессивными состояниями и развитием лимфомы. ВИЧ-пациенты болеют лимфомой Ходжкина существенно чаще, чем иммунокомпетентные люди.

### Патогенез

Несмотря на различие в иммунофенотипе, все варианты лимфомы Ходжкина происходят из В-клеток зародышевого центра лимфоузла. На опухолевых клетках отсутствуют цитоплазматические или поверхностные иммуноглобулины. В норме В-лимфоциты, не способные к экспрессии и продукции иммуноглобулина, гибнут путем апоптоза. Однако в случае лимфомы Ходжкина опухолевый клон выживает. Механизмы ускользания от апоптоза разнообразны. Одной из причин может быть повышенная экспрессия антиапоптотических белков, например, bcl-2, что встречается в 60% случаев классического варианта ЛХ. К другим факторам, способствующим выживанию лимфомных клеток, относится ИЛ-10, который продуцируется как опухолевыми клетками, так и окружающими лимфоцитами. Наличие в клетках латентного мембранного протеина (ЛМП) вируса также позволяет клеткам избежать апоптоза. Жизнеспособность опухолевых клеток связана не только с их иммунофенотипическими и молекулярными особенностями, но и с комплексом взаимодействий с реактивным клеточным микроокружением. Основная масса воспалительного клеточного инфильтрата представлена CD4+ Т-лимфоцитами, в то время как цитотоксические клетки присутствуют в меньшем количестве и не располагаются вблизи опухолевых клеток. Злокачественные клетки продуцируют большое количество цитокинов и хемокинов, привлекающих в опухолевый очаг реактивные клетки, которые в свою очередь поддерживают пролиферацию злокачественного клона и создают условия, препятствующие эффективному иммунному ответу против лимфомы. Несмотря на избыток иммунных клеток в опухолевом микроокружении классической лимфомы Ходжкина, эффективного иммунного ответа в отношении злокачественных клеток не происходит. Возможно, что главным механизмом, позволяющим опухоли ускользать от иммунного надзора, является сигнальный путь программируемой клеточной гибели-1 (PD-1). При классической

лимфоме Ходжкина хромосомные изменения в локусе 9p24.1 увеличивают численность и ведут к увеличению экспрессии лигандов PD-L1 и PD-L2. Физиологическая функция белка программированной клеточной гибели-1, экспрессия которого наиболее часто выявляется на поверхности Т-клеток, заключается в ограничении активации иммунного ответа и аутоиммунной агрессии. Соответствующие лиганды программированной клеточной гибели-1 (PD-L1) и (или) PD-L2 широко экспрессируются функциональными клетками различных органов и тканей организма, стромальными клетками, а также макрофагами, антиген-презентирующими клетками и другими клетками кроветворного ряда. Связывание PD-1 со своим лигандом вызывает инактивацию сигнализации ТКР в результате активации SHP2-фосфатазы, предотвращения ассоциации Zap70 с компонентами ТКР и инактивации сигнального пути PI3K/AKT, что влечёт за собой уменьшение высвобождения провоспалительных цитокинов, истощение и апоптоз Т клеток.

## Морфология

Морфологическим субстратом ЛХ являются крупные опухолевые клетки: многоядерные клетки Березовского-Рид-Штернберга (БРШ), одноядерные клетки Ходжкина, лакунарные клетки, мумифицированные клетки.

## Классификация

В современной классификации ВОЗ выделяют классический вариант ЛХ и нодулярный вариант ЛХ с лимфоидным преобладанием. Классическая ЛХ представлена 4 морфологическими вариантами:

- нодулярный склероз ЛХ (градация 1 и 2), 75% случаев;
- смешанно-клеточный вариант ЛХ, 20–25% случаев;
- лимфоидное истощение ЛХ, 1–2% случаев;
- классическая ЛХ с большим количеством лимфоцитов, до 1% случаев.

Для классических вариантов ЛХ характерен иммунофенотип: CD30+, CD15+, слабая ядерная экспрессия PAX5, MUM.1+, CD45-, CD20-/+ (CD20+ около 20–40% случаев). Клетки БРШ утратили большинство В-клеточных маркеров и, в отличие от других В-клеточных лимфом, на них не экспрессируются CD 19, CD 79a. При отсутствии экспрессии CD30 диагноз ЛХ сомнителен и требует дополнительного иммуногистохимического исследования. При нодулярном варианте ЛХ с лимфоидным преобладанием 100% опухолевых клеток экспрессируют В-клеточные антигены и не экспрессируют CD15 и CD30.

## Клиническая картина

Обычно больные обращаются к врачу с жалобами на стойкое увеличение шейных или надключичных лимфоузлов. Нередко от первых признаков заболевания до обращения к врачу проходит несколько месяцев или даже год. В отдельных случаях заболевание прогрессирует быстро. Иногда увеличение лимфоузлов средостения выявляют случайно на флюорографическом обследовании при диспансеризации. Приблизительно у 30% пациентов в дебюте заболевания могут присутствовать симптомы интоксикации: потеря веса, профузная ночная потливость, лихорадка. Часто больных беспокоит кожный зуд, который может появляться задолго до постановки диагноза лимфомы. Кожный зуд не относится к плохим прогностическим факторам и к общим В-симптомам. Чаще всего при ЛХ поражаются шейные, над- и подключичные лимфоузлы, аксиллярные лимфоузлы и лимфоузлы средостения. Последние могут достигать больших размеров до 10–20 см в наибольшем измерении. Такие лимфоузлы обозначают термином “bulky”. Большие образования в средостении могут быть причиной синдрома сдавления верхней полой вены. Иногда у пациентов прослеживается более выраженное поражение лимфоузлов какой-либо одной половины тела: правой или левой. При I–II стадиях заболевания чаще вовлекаются лимфоузлы выше диафрагмы. При IV стадии заболевания в патологический процесс часто вовлекаются плевра (может быть плеврит), лёгкие, кости. Реже — печень, мягкие ткани и другие органы. Костный мозг поражается редко. Очень редко в процесс вовлекается кожа над увеличенным лимфоузлом. В анализе крови часто увеличивается СОЭ. При распространённых стадиях может быть анемия, лейкоцитоз, увеличение нейтрофилов, лимфопения, иногда — эозинофилия. Часто увеличивается лактатдегидрогеназа.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагноз лимфомы устанавливается на основании гистологического и иммуногистохимического анализа биопсийного материала. Всегда выполняется эксцизионная биопсия лимфоузла. При недоступности лимфоузла или отсутствии увеличенных лимфоузлов выполняют биопсию очага в органе: печени, лёгких и т.д. Для стадирования делают КТ или ПЭТ/КТ 4 зон (шея, грудная клетка, брюшная полость, малый таз), последняя предпочтительней. Клетки БРШ вырабатывают большое количество цитокинов, включая колониестимулирующие факторы, ИЛ-5. Поэтому в анализе крови может присутствовать тромбоцитоз, нейтрофилез, лимфопения и эозинофилия, что свидетельствует об активности опухолевого процесса. Также анемия, лимфопения являются прогностическими факторами при распространённой стадии лимфомы. В биохимическом анализе имеет значение уровень лактатдегидрогеназы.

## Дифференциальный диагноз

Дифференцировать ЛХ необходимо практически от всех состояний, сопровождающихся лимфоаденопатией: различные инфекции, другие опухолевые заболевания, включая солидные опухоли с метастазами в лимфоузлы и другие варианты лимфом. Диагноз ставится на основании гистологической картины увеличенного лимфоузла. Следует помнить, что некоторые аутоиммунные заболевания протекают с увеличением лимфатических узлов: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит.

### Течение

Однажды появившиеся увеличенные лимфоузлы спонтанно не могут регрессировать. Постепенно болезнь распространяется на новые регионы лимфоузлов, а иногда в процесс вовлекаются внутренние органы, чаще печень, лёгкие, кости. Темпы развития заболевания средние для опухоли. Как правило, проходит несколько месяцев, а иногда даже 1 год, от появления первых признаков увеличения лимфоузлов до развёрнутой картины заболевания. ЛХ хорошо поддаётся современным методам лечения. У большинства больных удается получить полную ремиссию заболевания. Однако у 20–30% пациентов ЛХ либо не поддается лечению, либо рецидивирует. У некоторых пациентов наблюдаются множественные рецидивы заболевания.

### Прогноз

Лимфома Ходжкина относится к химиочувствительным опухолям. Приблизительно 70% больных удается полностью излечить. Прогноз заболевания зависит от стадии заболевания и прогностических факторов. При локальных стадиях (I–II) ремиссию получают у 95% больных и излечивают до 85%. При распространённых стадиях вылечить удается до 60%. Кроме стадии заболевания следует определить риски неблагоприятного течения заболевания. К «плохим» прогностическим рискам локальных стадий по шкале EORTC относятся: массивное поражение средостения, поражение лимфатических узлов > 4 областей, СОЭ > 50 мм/час, возраст > 50 лет.

В случае рецидива заболевания с помощью высокодозной химиотерапии удается получить длительные (более 5 лет) ремиссии ещё у половины пациентов. С помощью таргетной и иммунотерапии даже пациенты с рецидивами и резистентностью к химиотерапии могут прожить несколько лет.

### Лечение

Терапия больных лимфомой Ходжкина, также, как и всех других онкологических заболеваний, должна проводиться только в специализированных отделениях, имеющих опыт лечения больных цитостатическими препаратами. В основе терапевтической тактики лежит цитостатическая терапия. При локализованных стадиях (I, II) большое значение имеет лучевая терапия.

Особенности иммунофенотипа лимфомы Ходжкина позволяют использовать для лечения иммунопрепараты направленного действия, а именно анти-CD30-иммуноконъюгат с хорошим эффектом. Революцию в лечении рецидивов лимфомы Ходжкина произвели ингибиторы иммунных контрольных точек, которые воздействуя на иммунные клетки опухолевого микроокружения, активируют их, что приводит к уничтожению опухоли собственными Т-клетками и макрофагами.

### Профилактика

На настоящее время профилактики лимфомы Ходжкина не существует.

## 5.11. Плазмоклеточные заболевания

Плазмоклеточные заболевания (диспротеинемии, моноклональные гаммапатии, парапротеинемии, плазмоклеточные дискразии, парапротеинемические гемобластозы, парапротеинемические заболевания) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, вызванных моноклональной пролиферацией лимфоплазмоцитарных клеток в костном мозге.

Спектр плазмоклеточных заболеваний отражён в табл. 5.11–1.

### 5.11.1. Моноклональная гаммопатия неопределённого (неясного) значения

### Определение

**Моноклональная гаммапатия неопределённого значения (МГНЗ, MGUS — Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) является предопухолевым заболеванием плазматических клеток.**

### Распространённость

Встречается более чем у 3% населения в возрасте 50 лет и старше. Риск прогрессирования MGUS до множественной миеломы (ММ) или связанных с ней злокачественных новообразований составляет 1% в год.

### Этиология и патогенез

Этиология до конца не изучена. В основе заболевания лежит аномалия иммунного ответа на антигенную стимуляцию (хроническое воспаление, инфекция). В процессе созревания плазматических клеток и соматической гипермутации могут случиться геномные ошибки, которые будут способствовать онкогенезу (первичные цитогенетические аномалии): гипердиплоидия или транслокации тяжёлой цепи иммуноглобулина (локус IgH на хромосоме 14q32). В результате этих событий формируется клон плазматических клеток или лимфоцитов (для IgM–MGUS) с определённой цитогенетической поломкой, который мигрирует

обратно в костный мозг, где будет продуцировать патологический иммуноглобулин — моноклональный белок (парапротеин, М-белок). Парапротеин может быть представлен полной молекулой иммуноглобулина или отдельными частями (лёгкими или тяжёлыми цепями).

### Морфология

Специфических морфологических признаков нет. В миелограмме может отмечаться повышение количества плазматических клеток до 10%, но их количество может быть и нормальным.

### Классификация

В настоящее время различают 3 клинических варианта MGUS (в зависимости от типа парапротеина): не-IgM MGUS (IgG или IgA), IgM MGUS и MGUS лёгких цепей иммуноглобулинов. Каждый клинический подтип характеризуется уникальными промежуточными стадиями и событиями прогрессирования.

### Клиническая картина

MGUS протекает бессимптомно, поэтому более 50% пациентов могут не знать о наличии у них заболевания в течение длительного времени (более 10 лет) до постановки клинического диагноза.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Для выявления и оценки количества плазматических клеток или уровня лимфоцитов используется аспирационная биопсия костного мозга с подсчетом миелограммы (% плазматических клеток), для оценки клональности плазматических клеток — проточная цитофлюориметрия (выявляет плазматические клетки с аберрантным иммунофенотипом). Для IgM MGUS в миелограмме подсчитывается также % лимфоцитов, при проточной цитофлюорометрии — подтверждается клональность плазматических клеток и лимфоцитов костного мозга.

Для обнаружения парапротеина используют методы — электрофорез белков сыворотки крови и суточной мочи (скрининг), для верификации типа парапротеина и определения точного количества — иммунофиксацию белков сыворотки крови и суточной мочи. Для определения количества свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в крови и их соотношения используется единственный валидированный метод — нефелометрия, турбидиметрия.

Для исключения симптоматической множественной миеломы необходимо выполнение аспирации костного мозга, проточной цитометрии с определением клональности плазматических клеток, низкодозной компьютерной томографии и (или) магнитно-резонансной томографии всего тела.

### Диагностические критерии

Критерии диагноза представлены в табл. 5.11.1–1. Диагностика миелома-определяющих событий описана в разделе «Симптоматическая множественная миелома».

### Диагноз

*Пример формулировки диагноза*

*Моноклональная гаммапатия неопределённого значения, Ig G. (data).*

**Таблица 5.11-1**

**Плазмоклеточные заболевания**

| Часто встречающиеся | Редко встречающиеся |
|---|---|
| Моноклональная гаммопатия неопределенного значения | Болезнь отложения депозитов моноклональных иммуноглобулинов |
| Асимптоматическая (тлеющая) множественная миелома | POEMS синдром |
| Симптоматическая (активная) множественная миелома | Болезнь Кастлемана |
| Амилоидоз | Нейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммопатией |
| Лимфоплазмоцитарная лимфома (макроглобулинемия Вальденстрема) | Гломерулонефрит, ассоциированный с моноклональной гаммопатией |
| Плазмоцитома | Криоглобулинемия |
| Плазмоклеточный лейкоз | |

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику стоит проводить с другими парапротеинемическими заболеваниями, поликлональным иммунным ответом на вирусные заболевания, например вирус иммунодефицита человека, Эпштейна-Барр вирус и др.

### Течение

Хроническое пожизненное состояние, самопроизвольно не разрешается.

### Лечение

MGUS требует ежегодного наблюдения для оценки риска прогрессирования в злокачественную опухоль, в специфической терапии не нуждается.

### Прогноз и стратификация риска

В среднем риск прогрессирования в симптоматическую множественную миелому составляет около 1% в год. Факторы высокого риска прогрессирования: не IgG MGUS (IgA, IgM), количество моноклонального белка сыворотки крови более 15 г/л, ненормальное соотношение свободных лёгких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови (каппа/лямбда < 0,26 или > 1,65). Чем больше факторов риска, тем выше вероятность трансформации в злокачественную опухоль, тем тщательней пациент нуждается в наблюдении.

### Профилактика

Эффективной профилактики не существует.

**Таблица 5.11.1-1**

**Варианты моноклональных гаммопатий неопределенного значения и варианты прогрессирования**

| Тип моноклональной гаммопатии неопределенного значения | Критерии диагноза | Вариант прогрессирования: предопухоль с высоким риском прогрессирования | Вариант прогрессирования: злокачественная опухоль |
|---|---|---|---|
| Не-IgM MGUS (IgA или IgG) | Все 3 критерия должны присутствовать:<br>1. < 10 % клональных плазматических клеток в костном мозге;<br>2. < 30 г/л парапротеина в сыворотке крови, < 500 мг парапротеина в моче;<br>3. Нет миелома-определяющих событий, амилоидоза, или амилодозоподобных заболеваний. | Асимптоматическая (тлеющая) множественная миелома | • Симптоматическая (активная) множественная миелома;<br>• AL амилоидоз |
| IgM MGUS | Все 3 критерия должны присутствовать:<br>1. < 10 % клональных лимфоцитов в костном мозге;<br>2. < 30 г/л парапротеина в сыворотке крови, < 500 мг парапротеина в моче;<br>3. Нет поражений конечных органов (анемии, гепатоспленомегалии), амилоидоза, или амилодозоподобных заболеваний. | Асимптоматическая (тлеющая) макроглобулинемия Вальденстрёма | • Макроглобулинемия Вальденстрёма;<br>• Ig Ммножественная миелома;<br>• IgM амилоидоз |
| MGUS лёгких цепей Ig | Все критерии должны присутствовать:<br>1. Ненормальное соотношение свободных лёгких цепей Ig в сыворотке крови (каппа/лямбда) (< 0,26 или > 1,65);<br>2. Повышение уровня вовлеченных свободных лёгких цепей (или каппа, или лямбда);<br>3. Отсутствие тяжёлых цепей при иммунофиксации;<br>4. < 10 % плазматических клеток в КМ;<br>5. < 500 мг парапротеина в моче;<br>6. Нет миелома-определяющих событий, амилоидоза или амилодозоподобных заболеваний. | Идиопатическая протеинурия Бенс-Джонса | • Множественная миелома лёгких цепей Ig (Миелома Бенс-Джонса);<br>• AL амилоидоз |

## 5.11.2. Множественная миелома

### Определение

**Множественная миелома (ММ) — злокачественная лимфопролиферативная опухоль, характеризующаяся пролиферацией клона плазматических клеток в костном мозге, что приводит к повреждению конечных органов (гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии или поражению скелета).**

### Распространённость

На ММ приходится 1% всех онкологических заболеваний и приблизительно 10% всех гематологических злокачественных новообразований, она является второй по частоте встречаемости (после хронического лимфолейкоза) гематологической опухолью. Ежегодно регистрируется 4 новых случая на 100 тысяч белого населения. Множественная миелома у мужчин встречается несколько чаще, чем у женщин, и в два раза чаще у афроамериканцев, чем у белого населения. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза около 65 лет, однако болеть могут лица любого возраста старше 18 лет.

### Этиология

К сожалению, точные механизмы прогрессирования MGUS в ММ неизвестны, хотя были описаны некоторые потенциально значимые нарушения.

### Патогенез

В костном мозге плазматические клетки подвергаются вторичным генетическим изменениям. К ним, например, относятся мутации в генах Ras и p53, метилирование p16, аномалии MYC и вторичные транслокации. Также немаловажное значение имеют изменения в микроокружении костного мозга — индукция ангиогенеза и формирование аномальных паракринных петель с участием цитокинов, таких как IL-6, который служит основным фактором роста для плазматических клеток.

Патогенез литических поражений костей, связанных с прогрессированием MGUS, неясен. Наблюдается увеличение экспрессии рецептора активатора ядерного фактора κB-лиганда (RANKL) остеобластами (и, возможно, плазматическими клетками), сопровождающееся снижением уровня его рецептора-ловушки, остеопротегерина (OPG). Результирующее увеличение отношения RANKL/OPG вызывает активацию остеокластов и увеличение резорбции кости. Активация остеокластов при миеломе также опосредуется повышенными уровнями макрофагального воспалительного белка-1α (MIP-1α), IL-3 и IL-6, тогда как повышенные уровни IL-3, IL-7 и DKK1 ингибируют дифференцировку остеобластов.

### Морфология

В аспирате костного мозга определяется более 10% плазматических клеток, однако из-за неравномерности поражения костного мозга при конкретной аспирации костного мозга уровень может быть ниже или нормальным. Обычно при первичной диагностике рекомендуется билатеральная аспирация. В трепанобиоптате обычно наблюдается гиперклеточный костный мозг с неравномерно распределёнными скоплениями плазматических клеток, которые окрашиваются положительно CD38, CD138, CD56, каппа или лямбда антителами при иммуногистохимии.

### Классификация

Хотя ММ до сих пор считается одним заболеванием, в действительности это совокупность нескольких цитогенетически различных злокачественных опухолей плазматических клеток. Как первичные, так и вторичные цитогенетические нарушения могут влиять на течение заболевания, реакцию на терапию и прогноз.

По типу определяемого парапротеина ММ характеризуется, как IgG или IgA или IgM или IgD, IgE, (редко) — секретируемая, также описывается свободная лёгкая цепь каппа или лямбда. Если секреции полного парапротеина нет, а есть только секреция свободных лёгких цепей, такая форма называется миеломой свободных лёгких цепей иммуноглобулинов (или множественная миелома Бенс-Джонса). К редким формам ММ также относится несекретирующая форма, когда не определяется секреция парапротеина или лёгких цепей, она может быть истинной (нет продукции папаротеина) и ложной (есть секреция, но нет выделения парапротеина из клетки).

### Стратификация риска

5-летняя выживаемость пациентов с ММ составляет примерно 50%. Как и в случае других видов рака, на общую выживаемость при ММ влияют характеристики пациента, опухолевая нагрузка (стадия), биология опухоли (цитогенетические аномалии) и реакция на терапию.

Исторически стадирование ММ осуществлялось по классификации Дьюри — Сальмона, эта классификация основана на количестве остеолитических очагов, в настоящее время не используется. Затем была предложена Международная система стадирования ISS (International Staging System), в основе которой лежит оценка опухолевой нагрузки, оцениваемой по уровню β2-микроглобулина и альбумина крови.

В настоящее время для стадирования ММ и оценки прогноза используется пересмотренная Международная система стадирования R-ISS (Revised International Staging System), которая объединяет элементы оценки опухолевой нагрузки (ISS)

и биологии заболевания (наличие цитогенетических аномалий высокого риска и повышенный уровень лактатдегидрогеназы).

## Клиническая картина

Клиническая картина складывается из сочетания синдромов и симптомов.

1. Симптомы, связанные с парапротеинемией: синдром гипервязкости (чаще ассоциирован с ММ IgG3, IgA), утомляемость, спутанность сознания, потеря сознания, застойные явления сосудов сетчатки, кровоизлияния в сетчатку, генерализованный геморрагический диатез при сочетании гипервязкости с коагулопатией; симптомы, связанные с активностью парапротеинов, обладающих свойствами антител, — аутоиммунная гемолитическая анемия, формирование ксантом, гемохроматоз, пигментация, гипотиреоидизм, гипогликемия, амилоидоз.
2. Остеодеструктивный синдром — боли в костях, радикулярные боли; компрессионные переломы
3. Гиперкальциемия: тошнота, полиурия, запоры, жажда, затуманенность сознания.
4. Клинические проявления инфильтрации костного мозга. Анемия при ММ может быть следствием: инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, поражения почек, действия цитостатиков, иммунных гемолитических анемий (вызванных парапротеин-гемагглютинином или криоглобулином), цитокиновых эффектов плазматических клеток (интерлейкин-6 и интерлейкин-1 ингибируют эритропоэз). Тромбоцитопения и лейкопения чаще ассоциируются с действиями цитостатиков. У некоторых больных ММ выявляется тромбоцитоз как следствие тромбопоэтического эффекта IL6.
5. Острое и хроническое повреждение почек.
6. Рецидивирующие инфекционные осложнения.

При всем многообразии проявлений самыми частыми жалобами в момент диагноза являются анемический синдром (у 50% пациентов), боли в спине (у 40%) и патологические переломы (40%), синдром гипервязкости (10%). Также, в среднем, пациент до диагноза ММ имеет 1,5 эпизода бактериальных инфекций, требовавших системной антибактериальной терапии. Внебольничные инфекции чаще всего вызываются ***Streptococcus pneumoniae*** и ***Haemophilus influenzae***. Именно вышеперечисленные клинические проявления обычно становятся поводом для дальнейшего обследования при ММ.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Первичная лабораторная диагностика включает следующие методы: для определения уровня парапротеина — электрофорез белков сыворотки крови и суточной мочи, для верификации типа парапротеина и определения точного количества — иммунофиксация белков сыворотки крови и суточной мочи, для определения количества свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в крови и их соотношения — нефелометрия , турбидиметрия. Определение генетического варианта миеломы требует проведения in situ гибридизации в чистой фракции плазматических клеток, выделенной из аспирата костного мозга с помощью CD138 магнитной селекции. Аспират костного мозга также исследуется с помощью проточной цитометрии для определения клональности плазматических клеток. Оценка миелограммы с подсчетом плазматических клеток.

Инструментальная диагностика включает низкодозную компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию всего тела. При подозрении на экстрамедуллярные поражения (выходящие за пределы костной ткани) выполняется позитронно-эмиссионная томография. Рентген всех плоских костей является низкочувствительным методом и рекомендуется только при недоступности вышеперечисленных инструментальных методов.

## Диагностические критерии

Критерии диагноза симптоматической множественной миеломы:

I. Обнаружение ≥ 10% клональных плазматических клеток в костном мозге или наличие подтверждённой биопсией плазмоцитомы плюс одно или несколько миелома-определяющих событий: (CRAB-синдром (hypercalcemia, renal failure, anemia, or lytic bone lesions): гиперкальциемия; поражение почек (СКФ менее 40 мл/час или креатинин более 0,177 ммоль/л); анемия (падение гемоглобина на 20 г/л от нижней границы нормы или гемоглобин ниже 100 г/л); очаги остеодеструкций по данным рентгена, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томограмии.
II. Биомаркеры:
   - ≥ 60% плазматических клеток в костном мозге;
   - ≥ 100 соотношение свободных лёгких цепей сыворотки крови;
   - > 1 очаг по магнитно-резонансной томографии величиной более 5 мм.

CRAB-синдром является вариантом клинических проявлений ММ с поражением конечных органов. Ранее в критерии диагноза ММ не входили биомаркеры, а только наличие клинических проявлений. Добавление в критерии диагноза биомаркеров позволяет начать терапию ММ до развития клинических симптомов и инвалидизации пациента. Каждый биомаркер связан приблизительно с 80-процентным риском прогрессирования до симптоматического поражения конечного органа.

Для диагностики остедеструктивного синдрома по рекомендациям Международного общества по изучению множественной миеломы скрининговыми методами являются низкодозная компьютерная томография всего тела (НКТ) (предпочтительно) или позитронно-эмиссионная компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой.

**Диагноз**

Структура диагноза: [Множественная миелома], [тип парапротеина / лёгкой цепи], [генетический вариант], [риск по шкале R-ISS], [Поражения органов мишеней]. [Осложнения].

*Пример формулировки диагноза*

*Множественная миелома, IgG/kappa, t (14;16), R-ISS III, с поражением костей черепа, грудины, позвоночника. Компрессионный перелом Th8 позвонка. Хроническая болезнь почек IV стадии. (дата).*

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику стоит проводить с другими парапротеинемическими заболеваниями, поликлональным иммунным ответом на вирусные заболевания, например вирус иммунодефицита человека, Эпштейна — Барр вирус и др.

### Течение

ММ остается неизлечимым опухолевым заболеванием. На фоне терапии удается достичь уменьшение или отсутствие проявлений заболевания. С каждым эпизодом прогрессирования на фоне лечения период длительности ответа сокращается.

### Прогноз

Прогноз остается неблагоприятным. Медиана продолжительности жизни даже при использовании современных методов лечения составляет в среднем около 6 лет. Варианты ММ высокого риска ассоциированы с ещё меньшей продолжительностью жизни. Последние комбинации 4–5 таргетных препаратов показывают высокий процент глубоких ответов при ММ, однако долгосрочные результаты применения таких схем лечения пока неизвестны.

### Лечение

В стандарты терапии ММ в настоящий момент входят схемы, включающие глюкокортикостероиды, карфилзомиб, ингибиторы протеасом (бортезомиб, иксазомиб), иммуномодуляторы ***(леналидомид, помалидомид)***, а также моноклональные антитела к CD38 ***(даратумумаб, изатуксимаб)***. Другие препараты направленного действия и их комбинации используются в случае рецидива или прогрессирования заболевания.

Все соматически сохранным пациентам моложе 70 лет после изначальной индукционной терапии показано проведение высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичной трансплантацией костного мозга ***(ауто-ТГСК)***. После ауто-ТГСК проводится поддерживающая терапия до прогрессирования леналидомидом или бортезомибом. Таким образом, терапия множественной миеломы проводится непрерывно и пожизненно, за исключением редких случаев применения экспериментальных методов — аллогенной трансплантации костного мозга или Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T).

Для лечения остеодеструктивного синдрома назначается ***золендроновая кислота или деносумаб*** в сочетании с препаратами кальция и витамина D3.

### Профилактика

Эффективной профилактики не существует.

## 5.11.3. Амилоидоз лёгких цепей иммуноглобулинов

### Определение

> **Амилоидоз лёгких цепей иммуноглобулинов (AL амилоидоз) является наиболее распространённой формой системного амилоидоза — конформационного белкового заболевания, вызванного превращением лёгких цепей иммуноглобулина из их растворимых функциональных состояний в высокоорганизованные амилоидные фибриллярные агрегаты, которые приводят к дисфункции органов.**

### Распространённость

Частота составляет 10–14 пациентов на 1 миллион населения в год, чаще болеют мужчины, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 63 года, но может быть обнаружен и в молодом возрасте.

### Этиология

До конца не изучена, вероятно, накопление соматических мутаций в плазматических клетках.

### Патогенез

Клональные плазматические клетки в костном мозге продуцируют конформационно и термодинамически нестабильные димеры свободных лёгких цепей, которые, в свою очередь, под действием pH среды, ионов металлов трансформируются

в мономеры, затем в свободно циркулирующие токсичные олигомеры. Олигомеры лёгких цепей иммуноглобулинов являются структурными единицами будущего амилоида. В тканях олигомеры присоединяют сывороточный амилоид Р, ионы металлов и другие молекулы и образуют амилоидные фибриллы. На этапе, когда сформировалась амилоидная фибрилла, различить первичную структуру белка-предшественника уже невозможно. Далее постепенно формируется ядро амилоида — эта фаза называется Lag-фазой. Далее, после того как сформировалось ядро амилоида, происходит быстрое прикрепление олигомеров к фибриллам амилоида — фаза элонгации, когда масса амилоида становится достаточно большой, процесс прикрепления новых фибрилл замедляется — устойчивая фаза.

AL амилоидоз может быть связан с множественной миеломой или другими В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями, но в большинстве случаев является самостоятельным заболеванием.

## Морфология

При биопсии подкожного жира или поражённого органа наблюдается диффузное отложение белка амилоида, который окрашивается положительно конго красным. Дополнительное иммуногистохимическое исследование показывает положительное окрашивание на лёгкие цепи иммуноглобулинов (каппа или лямбда в зависимости от варианта AL амилоидоза).

## Классификация

Выделяют каппа или лямбда AL амилоидоз в зависимости от варианта лёгкой цепи иммуноглобулинов, секретируемой патологическим клоном плазматических клеток. Стадия AL амилоидоза определяется в зависимости от степени поражения сердца: I стадия — без повышения высокочувствительного тропонина Т и NT-proBNP, II стадия — повышение одного из маркеров, III стадия — определяется повышение тропонина Т и NT-proBNP. В III стадии выделяют IIIa стадию при уровне NT-proBNP ниже 8500 нг/л и IIIb — при уровне выше 8500 нг/л.

## Клиническая картина

Проявления заболевания связаны не с поражением костного мозга опухолевым клоном, а с повреждением конечных органов, в которых накапливается нерастворимый белок, а также с непосредственным токсическим действием свободно циркулирующих олигомеров. Заболевание обычно затрагивает все жизненно важные органы, кроме мозга. Самым частым является повреждение сердца (рестриктивная кардиомиопатия с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса, 82%), почек (альбуминурия, почечная недостаточность, 68%), мягких тканей (синдром запястного канала, макроглоссия, «плечевая накладка» и отёк мягких тканей, 17%), печени (гепатомегалия, повышенная концентрация щелочной фосфатазы и другие нарушения функции печени, 14%), периферической и (или) вегетативной (автономной) нервной системы (сенсорно-моторная аксональная нейропатия, 12%, и вегетативные дисфункции, такие как ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция и чередующийся запор/диарея, 10%) и желудочно-кишечного тракта (изменённая моторика, кровотечение, мальабсорбция, 8%). Вовлечение сердца является основной причиной смертности при AL амилоидозе. Менее распространённые проявления включают боль в нижней челюсти, связанную с жеванием, гастропарез и псевдообструкцию кишечника, полиартралгию, мышечную псевдогипертрофию, ксеростомию и алопецию.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Критерии диагноза AL амилоидоза включают:

- наличие поражения органов-мишеней, связанного с амилоидозом (почки, печень, сердце, желудочно-кишечный тракт, нервная система, лимфатические узлы и т.д.);
- наличие белка-амилоида в любой ткани и (или) органе, подтверждённое данными гистологического исследования (окрашивание конго красным красителем со специфическим зелёным свечением в поляризованном свете);
- доказанная связь амилоида с лёгкой цепью иммуноглобулина (протеомный анализ на основе масс-спектрометрии или иммуноэлектронная микроскопия, или иммуногистохимическое исследование);
- наличие подтверждённой плазмоклеточной дискразии (присутствие моноклонального белка в сыворотке крови и (или) в суточной моче, аномальное соотношение свободных лёгких цепей или клональные плазматические клетки в костном мозге).

В последнее время стандартом становится выполнение in situ гибридизации в селектированных плазматических клетках для определения генетического риска и показаний к таргетной терапии.

Критерии поражения органов при AL амилоидозе представлены в табл. 5.11.3–1.

## Диагноз

Структура диагноза: [AL-амилоидоз], [вовлечённая лёгкая цепь иммуноглобулинов], [генетический вариант], [стадия] с поражением [вовлечённые органы]. [Ответ на терапию с детализацией гематологического ответа, ответа по сердцу, печени и почкам, если есть поражение этих органов].

*Пример формулировки диагноза*

*AL амилоидоз, каппа, t(11;14), IIIa стадии с поражением сердца, печени, почек, кишечника. Полный гематологический ответ от [число], полный почечный ответ от [число], частичный кардиальный и печёночный ответ от (data).*

**Таблица 5.11.3-1**

**Критерии поражения органов мишеней при AL амилоидозе**

| Почки | Суточная потеря белка > 0,5 г/сут, в основном за счёт альбумина |
|---|---|
| Сердце | Толщина межжелудочковой перегородки > 12 мм, нет других кардиологических причин, NT-proBNP > 332 пг/мл |
| Печень | Вертикальный косой размер правой доли > 15 см, повышение уровня щелочной фосфатазы > 1,5 норм |
| Нервная система | • Периферическая нервная система: клинически, симметричная полинейропатия нижних конечностей<br>• Автономная нервная система: расстройства стула, псевдо-обструктивный синдром, расстройство мочеиспускания |
| ЖКТ | Биопсия органа, кровотечения |
| Лёгкие | Биопсия, наличие симптомов поражения органа |
| Мягкие ткани | • Макроглоссия<br>• Артрит<br>• Хромота<br>• Миопатия или псевдогипертрофия мышц<br>• Увеличение лимфатических узлов<br>• Синдром карпального канала |

### Течение

Без лечения заболевание медленно прогрессирует. От первых симптомов до терминальной стадии обычно проходит от 6 месяцев до 3 лет. Обычно гематологический ответ наступает быстро, после 4–6 месяцев лечения, время до органных ответов может составлять от 1 до 3 лет.

### Прогноз

Прогноз у пациентов с AL амилоидозом зависит от количества, накопленного в тканях, амилоида (особенно в сердце), а также размера клона плазматических клеток и его биологии, которые предсказывают вероятность достижения гематологического и органного ответов. В отличие от множественной миеломы стадирование AL амилоидоза проводят по тяжести поражения сердца, выделяют I, II, IIIa и IIIb стадию, критериями являются повышение уровня NT-proBNP и тропонина.

### Лечение

Подходы к терапии AL амилоидоза совпадают с таковыми при множественной миеломе, используются те же схемы терапии, однако ввиду частого тяжёлого поражения сердца увеличены сроки между введениями препаратов, уменьшены дозы глюкокортикостероидов, а также проводится тщательный отбор пациентов на ауто-ТГСК после проведения индукционной терапии.

### Профилактика

Эффективной профилактики не существует.

## 5.11.4. Криоглобулинемия

### Определение

**Криоглобулинемия — это состояние, характеризующееся наличием в сыворотке крови криоглобулинов, т.е. иммуноглобулинов, подвергающихся криопреципитации при низких температурах.**

### Распространённость

В популяции криоглобулинемия встречается с частотой около 1 на 100 тыс. населения.

### Этиология

Существует ассоциация с вирусными инфекциями и другими инфекциями: гепатит B, гепатит C, вирус иммунодефицита человека, токсоплазмоз, малярия, туберкулёз. Вероятно, причиной является хроническая антигенная стимуляция без возможности элиминировать патоген, что приводит к формированию клона плазматических клеток, секретирующего патологические иммуноглобулины.

## Патогенез

Процесс криопреципитации не совсем понятен и, вероятно, различается между типом I и типом II/III. При I типе моноклональный компонент претерпевает кристаллизацию и агрегацию, которая зависит от температуры и концентрации. При криоглобулинемии II/III типа криопреципитация происходит в условиях образования иммунного комплекса между поликлональными IgG и IgM с активностью ревматоидного фактора и фиксацией комплемента. Криопреципитация не может быть индуцирована компонентами IgM или IgG по отдельности и требует специфических антиген-авидных молекул Ig G. Это подчёркивает уникальные свойства криоглобулинов и объясняет высокую частоту возникновения при вирусных гепатитах.

Механизм патогенности криоглобулина лучше всего описан для ассоциированной с гепатитом С криоглобулинемией. Вирус гепатита С стимулирует экспансию клональных В-клеток, которая секретирует моноклональный Ig M. Моноклональный IgM связывается с поликлональными молекулами IgG (ревматоидный фактор). IgM взаимодействует с IgG против вируса гепатит С с образованием иммунных комплексов. Эти иммунные комплексы связываются через рецептор C1q-C1q с эндотелиальными клетками, что способствует привлечению воспалительных клеток и вызывает васкулит.

Основным звеном патогенеза криоглобулинемии I типа является окклюзия мелких кровеносных сосудов с минимальным воспалительным ответом.

## Морфология

Чаще всего выполняется биопсия почек или кожи. При гистологическом исследовании выявляется васкулит с поражением артерий малого диаметра и артериол, в отдельных случаях — с некротическим компонентом и гиперэозинофилией. В биоптате почки при иммуногистохимическом исследовании типичным изменением является наличие мембранопролиферативного гломерулонефрита с тромбоподобными разрастаниями эндотелия. При иммуногистохимии определяются депозиты IgM или лёгких цепей. Может быть положительной окраска на компоненты комплемента. При электронной микроскопии определяются массивные депозиты в области мезангия и субэндотелиально.

## Классификация

Классификация криоглобулинемии основана на системе, разработанной более 40 лет назад.

При криоглобулинемии I типа криоглобулины представляют собой парапротеин, обычно изотипы IgG или IgM и редко IgA или свободные лёгкие цепи иммуноглобулина. Моноклональная гаммапатия неопределённого значения наблюдается у 40% пациентов, а у оставшихся 60% — явная злокачественная опухоль (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема или хронический лимфолейкоз).

При криоглобулинемии типа II криоглобулины состоят из смеси моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора и поликлонального Ig G. У 90% пациентов заболевание связано с хроническим вирусным гепатитом С. Другие причины криоглобулинемии типа II — иные инфекции, главным образом, ВИЧ и вирусный гепатит В, заболевания соединительной ткани и лимфопролиферативные заболевания. Приблизительно у 10% пациентов не удается идентифицировать причину (эссенциальная смешанная криоглобулинемия).

Тип III характеризуется наличием поликлонального IgM с активностью ревматоидного фактора и поликлонального Ig G. Этот тип встречается при заболеваниях соединительной ткани или вторично по отношению к инфекции (в основном, вирусный гепатит С).

## Клиническая картина

Клиническая картина разнообразна и отличается между типами, но включает артралгию, пурпуру, кожные язвы, гломерулонефрит и периферическую нейропатию.

При типе I признаки и симптомы обычно связаны с окклюзией сосудов криоглобулином, хотя могут также наблюдаться признаки васкулита мелких сосудов (например, пурпура, гломерулонефрит, нейропатия). Кожные проявления встречаются у 69–86% пациентов. Наиболее распространённые кожные проявления: пурпура, сетчатое ливедо, синдром Рейно, акроцианоз, некроз кожи, язвы и, нечасто, гангрена пальцев. Кожные проявления нередко ограничиваются дистальными конечностями, носом и ушами, и могут быть вызваны воздействием холода. Некроз кожи проявляется примерно у трети пациентов и в основном наблюдается на нижних конечностях. Эти язвы плохо поддаются терапии из-за нарушения кровоснабжения, могут привести к развитию сепсиса и потребности в ампутации.

Внекожные симптомы включают периферическую нейропатию у 19–44% пациентов, артралгию у 28% и поражение почек приблизительно у 30%. Болезненная периферическая нейропатия обычно ограничивается нижними конечностями с преобладающим сенсорным нарушением, но также могут быть нарушения двигательной активности. Поражение почек проявляется в виде протеинурии, микроскопической гематурии, повышенного креатинина и (или) гипертонии и чаще встречается при IgG, чем при IgM криоглобулинемии. По результатам биопсии почек чаще всего регистрируется мембранопролиферативный гломерулонефрит с инфильтрацией иммунных клеток, гломерулярными тромбами и отложениями микротрубочек, состоящими из агрегатов криоглобулина.

Смешанная криоглобулинемия, по сравнению с криоглобулинемией I типа, чаще связана с конституциональными симптомами, такими как лихорадка, слабость, миалгия/артралгия и анорексия. Течение болезни часто хроническое с периодами обострения. Триада Мельцера — пурпура, артралгия и слабость — наблюдается только у одной трети пациентов. Пурпура является наиболее распространённым проявлением, наблюдается у 90% пациентов и является ключевым призна-

ком диагноза, может быть временной или постоянной. Воздействие холода может вызвать обострение пурпуры, но более распространёнными триггерами являются длительное положение стоя, физические упражнения, депиляция, употребление наркотиков и инфекция. Пурпура обычно распространяется на нижних конечностях, но может распространяться на туловище и верхние конечности, может быть изолированной или может сопровождать более распространённый васкулит, в том числе сетчатое ливедо и язвы на коже.

Артралгии часто встречаются в локтях, запястьях и коленях, в то время как артрит с выпотом наблюдается только у небольшой части пациентов. Поражение почек и нейропатия аналогичны тем, которые наблюдаются при типе I. Вовлечение других органов, кроме почек, встречается редко, но при наличии указывает на смешанную криоглобулинемию. Одышка и сухой кашель могут быть признаками лёгочного вовлечения в виде фиброза или инфильтратов, возникающих в результате организации пневмонии или альвеолярного кровоизлияния. Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется болью в животе и (или) кровотечением (признак кишечного васкулита и ишемии с риском перфорации). Вовлечение центральной нервной системы обычно проявляется в форме ишемического инсульта, редко в виде спутанности сознания. Поражение сердца встречается редко, при этом основным проявлением является ишемия миокарда и дилатационная кардиомиопатия.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагноз «криоглобулинемия» основан на типичных клинических проявлениях при наличии криоглобулинов в сыворотке крови. Также исследуется уровень ревматоидного фактора и комплемента (C3, C4, CH50). Ревматоидный фактор повышен, а комплемент (в основном C4) снижен при типах II/III. Эти параметры не очень хорошо коррелируют с активностью заболевания, но могут использоваться для мониторинга ответа на терапию.

## Диагноз

*Пример формулировки диагноза*

*Вирусный гепатит С. Криоглобулинемия II типа. (дата).*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими васкулитами, паранеопластическими синдромами, острыми инфекционными заболеваниями в случае развития некрозов мягких тканей.

## Течение

В случае вторичного генеза может быть достигнуто полное разрешение симптомов на фоне лечения этиологического фактора. В случае I типа обычно риск обострения сохраняется пожизненно и рекомендуется изменение образа жизни для предотвращения переохлаждения.

## Прогноз

Выживаемость пациентов с криоглобулинемией достоверно ниже, чем в популяции и 10-летние значения выживаемости составляют 75–79% в зависимости от типа. Летальность связана с инфекционными осложнениями или органной дисфункцией в случае вторичного генеза (например, при гепатите С).

## Лечение

Для назначения специфического лечения требуется выявление основного заболевания. Лечение основного заболевания не всегда выполнимо, если причина не установлена. У пациентов со злокачественной гематологической опухолью показано назначение специфической противоопухолевой терапии. Пациентам с тяжёлыми или опасными для жизни проявлениями необходимо срочное вмешательство для подавления формирования иммунных комплексов с помощью назначения иммуносупрессивной терапии, которая используется при других системных васкулитах (высокие дозы кортикостероидов, циклофосфамида, ритуксимаба и плазмаферез).

## Профилактика

Эффективной профилактики не существует.

# Глава VI. Заболевания эндокринной системы



## 6.1. Заболевания гипофиза

### 6.1.1. Аденомы гипофиза

#### Определение

**Аденомы гипофиза — это новообразования, исходящие из клеток передней доли гипофиза. Аденомы гипофиза могут быть гормонально активными или не иметь гормональной активности. Случайно выявленные аденомы гипофиза называются инциденталомами гипофиза.**

#### Распространённость

По некоторым данным, микроаденомы гипофиза выявляют при каждой десятой аутопсии. У мужчин заболеваемость аденомами гипофиза намного ниже, чем у женщин и составляет 2 против 6 случаев на 100 тыс. населения в год соответственно.

#### Этиология

В большинстве случаев аденомы гипофиза являются результатом неконтролируемой моноклональной пролиферации одной из клеток, что связано с мутацией, приводящей к инактивации генов-супрессоров опухолей и (или) к активации онкогенов.

#### Классификация

По размеру аденомы гипофиза делят на микроаденомы (диаметром до 10 мм) и макроаденомы (10 мм и более). В зависимости от характера роста опухоли выделяют аденомы с эндоселлярным (внутри турецкого седла), параселлярным (по бокам, с поражением кавернозного синуса), супраселлярным (со сдавлением зрительного перекрёста или без него) и инфраселлярным ростом (с разрушением спинки седла и проникновением в пазуху основной кости). Рост аденомы гипофиза может быть экспансивным (со сдавлением или смещением прилегающих структур) или инвазивным (с прорастанием в них).

#### Клиническая картина

Клинические проявления аденом гипофиза зависят от наличия компрессии аденомой прилежащих структур (масс-эффект) и от наличия автономной гормональной продукции. Зрительные расстройства (хиазмальный синдром) обусловлены супраселлярным ростом опухоли со сдавлением перекрёста зрительных нервов. Они проявляются нарушением полей зрения, наиболее часто — в виде битемпоральной гемианопсии. Изменения со стороны эндокринной системы являются результатом избыточной секреции одного или нескольких гормонов передней доли гипофиза. Синдром изолированного гипофиза (синдром «ножки») развивается при сдавлении ножки гипофиза опухолью или вследствие повышения внутричерепного давления. В таком случае нарушается доставка гипоталамических факторов, регулирующих работу гипофиза. Классическое проявление данного синдрома — гиперпролактинемия (из-за выпадения супрессивного действия дофамина) и несахарный диабет.

#### Лабораторная и инструментальная диагностика

Для уточнения гормонального статуса необходимо исключение как гипо-, так и гиперпродукции гормонов передней доли гипофиза — тиреотропного гормона (ТТГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ), соматотропного гормона (СТГ), пролактина и периферических гормонов (тироксин, кортизол). С целью визуализации новообразования требуется выполнение МРТ хиазмально-селлярной области с внутривенным контрастированием.

#### Лечение

Лечебная тактика у пациентов с аденомами гипофиза зависит от гормональной активности новообразования и будет рассмотрена в соответствующих разделах.

## 6.1.2. Акромегалия и гигантизм

### Определение

**Акромегалия — заболевание, обусловленное длительной избыточной секрецией СТГ. Акромегалию и гигантизм следует рассматривать как варианты одного и того же патологического процесса, развивающегося в различные возрастные периоды. Акромегалия (ακρος — греч. конечности; μεγας — греч. большой) возникает у лиц с законченным физиологическим ростом и проявляется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, а также хрящей, мягких тканей и внутренних органов, и характеризуется нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, лёгочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма. Гигантизм (лат. gigantismus) — клинический синдром, который развивается у лиц с незаконченным физиологическим ростом (дети и подростки) и характеризуется пропорциональным ростом костей скелета в длину и значительным увеличением роста.**

### Распространённость

Распространённость акромегалии составляет от 2,8 до 13,7 случаев на 100 тыс. населения. Важно отметить, что заболевание порой диагностируется на поздних стадиях. Заболеваемость составляет 0,2–1,1 новых случаев на 100 тыс. населения в год.

### Классификация

Акромегалия классифицируется по этиологическому признаку и по степени активности (активная стадия и стойкая ремиссия).

### Этиология

В подавляющем большинстве (98%) случаев акромегалия вызвана соматотропиномой — доброкачественной опухолью гипофиза, автономно секретирующей СТГ, либо со смешанной гормональной секрецией. Около 1% случаев акромегалии связаны с эктопической (внегипофизарной) продукцией СТГ-рилизинг гормона (СТГ-РГ) нейроэндокринными опухолями или опухолями гипоталамуса (гамартома, ганглионеврома). В ряде случаев акромегалия носит наследственный характер — семейная акромегалия, синдромы множественной эндокринной неоплазии (МЭН). Гигантизм в подавляющем большинстве случаев вызывается соматотропиномой.

### Патогенез

Избыточная секреция СТГ индуцирует повышение образования ростовых факторов — соматомединов (преимущественно инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1)) в печени и их локальную продукцию в различных тканях. При акромегалии под воздействием факторов роста увеличивается синтез белков, мукополисахаридов, коллагена, что приводит к росту и утолщению хрящей, мягких тканей, а также увеличению размеров паренхиматозных органов (спланхномегалии). При длительном течении пролиферативных процессов развивается функциональная недостаточность органов вследствие выраженных склеротических изменений, которым способствует отставание роста кровеносных сосудов относительно увеличения массы органа и ткани. Наблюдается рост костей с их утолщением и непропорциональным увеличением, патологический рост хрящей. Увеличивается плотность и толщина кожи, функциональная активность потовых и сальных желез. Стимулирующее анаболическое действие соматотропина и ростовых факторов значительно повышает риск развития новообразований различной локализации (чаще толстого кишечника), в том числе и периферических эндокринных желез. Нередко выявляют диффузный или узловой зоб, аденомы надпочечников.

СТГ обладает липолитическим эффектом, и его избыточное образование является фактором формирования инсулинорезистентности (контринсулярное действие СТГ) и нарушений углеводного обмена. Изменяется жировой обмен в виде повышения уровня холестерина, ТГ и атерогенных липопротеинов. Состояние минерального обмена характеризуется тенденцией к задержке натрия, повышением уровня неорганического фосфора в крови и усилением выведения с мочой кальция. Задержка натрия и воды, гиперплазия мышечной оболочки сосудов создают предпосылки к развитию артериальной гипертензии. При этом достаточно рано развиваются кардиомегалия и гипертрофия миокарда с последующим формированием кардиосклероза.

### Морфология

Соматотропинома представляет собой ацидофильную опухоль из PIT-1 клеточной линии. Морфологически соматотропиномы подразделяются на чистые (густо гранулированные, редко гранулированные) и смешанные (соматолактотрофные и маммосоматотрофные) аденомы. В целом, соматотропиномы обладают гетерогенностью строения и функции.

### Клиническая картина

Основные клинические проявления акромегалии представлены на рис. 6.1.2–1. Наиболее частыми жалобами больных акромегалией являются головная боль, головокружение, мышечная слабость, эректильная дисфункция у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин, расстройства зрения, боли в суставах и позвоночнике, боли и онемение в конечностях,

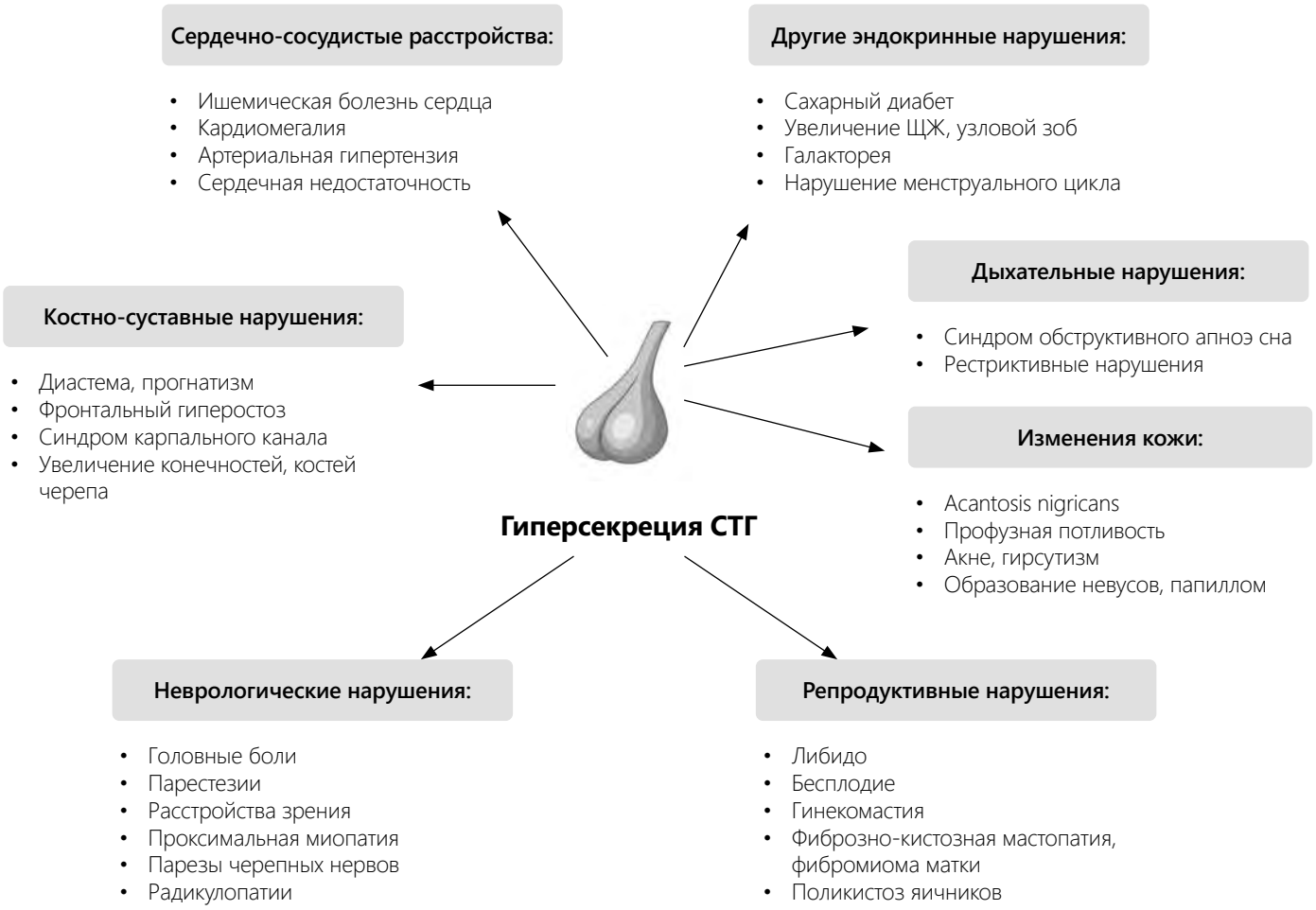



*Рисунок 6.1.2-1. Клинические проявления и осложнения акромегалии и гигантизма. СТГ — соматотропный гормон, ЩЖ – щитовидная железа*




*Рисунок 6.1.2-2. Особенности черт лица пациента с акромегалией*

потливость, сальность кожи, повышенное количество невусов и папиллом, нарушения сна. Субъективные изменения (рост хрящей, формирование диастемы) происходят постепенно и нередко остаются нераспознанными. При активном сборе анамнеза почти всегда можно выявить увеличение размеров обуви, перчаток за последние годы, предшествующие осмотру.

При осмотре характерно грубое изменение черт лица (рис. 6.1.2–2). Выявить подобные изменения легче на основании оценки фотографий пациента, сделанных за несколько лет до осмотра. Может быть нарушен прикус из-за выступания нижней челюсти вперед (прогнатизм). Голос у больных грубый из-за увеличения гортани, удлинения и утолщения голосовых связок, а речь невнятна вследствие увеличения языка. По этой же причине часто развиваются храп и синдром обструктивного апноэ сна.

Грудная клетка увеличена в передне-заднем размере, нередко имеет бочкообразную форму. Ключицы, грудина, рёбра утолщены. Выявляются изменения со стороны позвоночника: шейно-грудной кифоз и поясничный лордоз. Кисти и стопы больших размеров, широкие. На стопах выступают пяточные бугры. У всех больных акромегалией увеличены размеры сердца, у многих повышено АД. Объективных признаков сердечной недостаточности на ранних стадиях заболевания обычно нет, но они появляются позднее и связаны с дистрофическими изменениями и снижением сократительной способности миокарда. Живот, как правило, увеличен из-за спланхномегалии (печень, селезёнка, кишечник). Могут выявляться симптомы полипоза кишечника. Со стороны эндокринной системы часто наблюдается диффузный или узловой зоб, нередко развивается гипергликемия. В ряде случаев развивается гинекомастия, возможна галакторея. Рост макроаденомы гипофиза может приводить к гипопитуитаризму и несахарному диабету. Характерна периферическая нейропатия вследствие сдавления нервных стволов в костно-сухожильных каналах (синдром карпального канала).

При гигантизме дети при рождении обычно имеют нормальные рост и вес, в последующем они быстро обгоняют своих сверстников. Вследствие более позднего окостенения эпифизарных хрящей линейный рост происходит дольше, чем у здоровых лиц. При гигантизме наблюдается пропорциональное развитие скелета, но с относительным увеличением длины конечностей, и в ряде случаев симптомы появляются в период ещё продолжающегося роста. Рост внутренних органов происходит пропорционально росту других тканей. При сохраняющейся активности заболевания и отсутствии адекватного лечения у больных гигантизмом в дальнейшем развиваются все характерные признаки акромегалии.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика основана на подтверждении гиперпродукции СТГ, выявлении её причины, осложнений заболевания и сопутствующих эндокринных нарушений. С учётом выраженной вариабельности секреции СТГ, рекомендуется также исследование уровня ИФР-1, фоновый уровень которого менее изменчив. В случаях сомнительных результатов тестов первой линии, возможно выполнение функциональной пробы для верификации диагноза — определение уровня СТГ в ходе теста с нагрузкой глюкозой. Определение СТГ в крови производится перед нагрузкой (прием внутрь растворённых в воде 75 г глюкозы) и далее 4 раза с интервалом 30 минут. В норме секреция СТГ при повышении гликемии составляет менее 1 нг/мл, в то время как у пациентов с акромегалией физиологического подавления секреции СТГ не происходит.

Следующим этапом является топическая диагностика соматотропиномы или другого новообразования. С этой целью выполняется МРТ хиазмально-селлярной области с внутривенным контрастированием. В случае отсутствия изменений гипофиза по данным МРТ проводится поиск эктопического очага гиперсекреции СТГ — выполнение КТ органов брюшной полости с контрастированием.

С целью оценки эндокринного статуса пациентов с акромегалией проводится оценка уровней других тропных гормонов гипофиза. Также активно проводится скрининг пациентов на наличие осложнений акромегалии — сахарного диабета, патологии сердечно-сосудистой системы, новообразований толстой кишки, щитовидной железы и др.

*Пример формулировки диагноза*

*Акромегалия, активная фаза. Состояние после транссфеноидального эндоскопического удаления СТГ-секретирующей аденомы гипофиза (год). Рецидив (год). Узловой зоб, эутиреоз. Полипы толстой кишки. (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Акромегалию следует дифференцировать с пахидермопериостозом, болезнью Педжета, тяжёлыми формами гипотиреоза. Гипофизарный гигантизм необходимо дифференцировать с наследственно обусловленным высоким ростом, генетическими формами высокорослости (церебральный гигантизм, синдром Марфана), гипогонадизмом.

### Течение

Клинические проявления заболевания развиваются постепенно, в связи с чем диагноз устанавливается порой при уже существующих изменениях внутренних органов и осложнениях, что определяет прогноз.

### Прогноз. Исходы

Прогноз зависит от своевременности диагностики, а также адекватности и эффективности проводимых лечебных мероприятий. Без лечения около половины больных умирают в возрасте до 50 лет, наиболее часто — от сердечно-сосудистых осложнений (85% случаев).

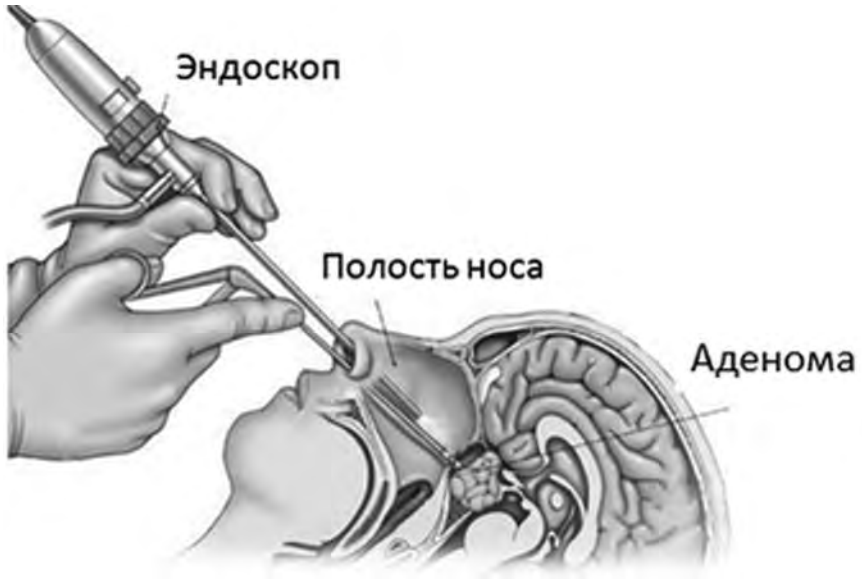



*Рисунок 6.1.2-3. Техника выполнения транссфеноидальной аденомэктомии*

### Лечение

Лечение акромегалии направлено на ликвидацию источника избыточной продукции СТГ и нормализацию уровней СТГ и ИФР-1. В случае наличия соматотропиномы методом выбора является хирургическое лечение в объёме транссфеноидальной аденомэктомии (рис. 6.1.2–3). В случае больших размеров опухоли или наличия её инвазии могут использоваться другие хирургические доступы. После хирургического лечения стойкой ремиссии достигают около 40% пациентов.

Медикаментозное лечение назначается в случаях нерадикально проведённой операции, при неоперабельной аденоме, наличии противопоказаний к оперативному лечению, а также в качестве дополнения к лучевой терапии или необходимости предоперационной подготовки (для уменьшения размеров опухоли и клинических проявлений заболевания).

Используются аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид, ланреотид, пасиреотид), селективные агонисты дофамина (каберголин), антагонисты рецепторов гормона роста (пегвисомант). Эффективность медикаментозной терапии варьирует — ремиссия на фоне первичного применения медикаментозной терапии возникает менее чем у трети пациентов.

Лучевая терапия используется редко, преимущественно как дополнительный метод после хирургического лечения, либо паллиативно — в случаях невозможности проведения оперативного и (или) медикаментозного лечения. Ремиссия после лучевой терапии в комбинации с хирургическим лечением возникает в 35–40% случаев. Лучевая терапия характеризуется высоким риском развития таких осложнений как гипопитуитаризм, повреждение внутричерепных нервов, риск цереброваскулярной смерти, вторичные опухоли головного мозга и кожи.

### Профилактика

Принципы первичной профилактики акромегалии не разработаны. Профилактика осложнений акромегалии заключается в своевременном радикальном лечении и достижении устойчивого контроля заболевания.

## 6.1.3. Гипофизарная карликовость

### Определение

**Гипофизарная карликовость (гипофизарный нанизм) — отставание детей в росте и физическом развитии вследствие дефицита или нарушения функции СТГ.**

Карликовостью принято считать рост ниже 130 см у мужчин и 120 см — у женщин. Для определения клинического синдрома, обусловленного дефицитом гормона роста у взрослых, используют термин «соматотропная недостаточность».

### Распространённость

Частота новых случаев гипофизарной карликовости у детей варьирует от 1:6000 до 1:10000 новорождённых.

### Этиология

Изолированный дефицит СТГ обычно связан с мутациями гена гормона роста. К комбинированному дефициту СТГ и других гормонов передней доли гипофиза приводят мутации генов различных факторов транскрипции. Приобретённая

соматотропная недостаточность характеризуется множественным дефицитом тропных гормонов, обусловлена органическим поражением гипофиза или гипоталамуса.

### Патогенез

СТГ является универсальным анаболическим гормоном и основным стимулятором линейного роста костей. Также СТГ стимулирует рост и дифференцировку внутренних органов, мышечной ткани. Метаболические влияния СТГ на углеводный обмен заключаются в подавлении утилизации глюкозы, стимуляции липолиза и индукции инсулинорезистентности. СТГ мобилизует жир из депо и подавляет его депонирование. Для недостаточности СТГ, помимо уменьшения темпов линейного роста, характерен ряд противоположных метаболических эффектов.

### Морфология

Характерна врождённая аплазия или гипоплазия гипофиза, эктопия нейрогипофиза. При приобретённых формах заболевания наблюдается повреждение ткани гипофиза (травма, кровоизлияние, воспаление и др.), либо сдавление ткани гипофиза опухолью из прилежащих тканей.

### Классификация

Соматотропная недостаточность может быть врождённой и приобретённой, органической или идиопатической (без видимых причин). Дефицит СТГ может быть изолированным и комбинированным.

### Клиническая картина

Наиболее ярким клиническим проявлением дефицита гормона роста, манифестировавшего в детстве, является резкое отставание ребенка в росте и физическом развитии. При развитии дефицита СТГ в раннем возрасте происходит задержка роста при нормальных пропорциях тела. Черты лица мелкие, характерно «кукольное» лицо. С учётом того, что дефициту СТГ часто сопутствует дефицит гонадотропинов, у детей может отмечаться задержка полового развития. Дефицит СТГ ассоциирован с истончением костей и остеопорозом. Также могут выявляться гипогликемические состояния, которые зачастую становятся первым клиническим симптомом. При развитии заболевания в зрелом возрасте выявляется мышечная слабость, вялость, снижение работоспособности, абдоминальное ожирение на фоне снижения мышечной массы, остеопороз, нарушение толерантности к углеводам. Пациенты с дефицитом СТГ чаще подвержены атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям с соответствующей клинической симптоматикой.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Первично для диагностики дефицита СТГ у детей необходимо выявление задержки физического развития (используются центильные таблицы). Рентгенологически можно выявить значительное отставание «костного возраста», который определяют по закрытию зон роста костей запястья и кисти, от возраста паспортного. Лабораторное подтверждение дефицита СТГ производится в ходе стимулирующих проб с инсулином, СТГ-рилизинг-гормоном. Наиболее широко используются пробы с инсулиновой гипогликемией. Уровень СТГ в крови определяют непосредственно перед введением инсулина короткого действия и с интервалом 15–30 минут в течение последующих 2–4 часов. Дефицит гормона роста диагностируется при максимальном уровне СТГ после стимуляции ниже 7–10 нг/мл. Также у пациентов с дефицитом СТГ будет выявляться снижение уровня ИФР-1. С целью исключения более редкой патологии рецепторов СТГ может проводиться генетическое обследование. Рекомендовано выполнение визуализирующих исследований (МРТ гипофиза).

*Пример формулировки диагноза*

*Аденома гипофиза, гормонально неактивная. Гипофизарный нанизм. Вторичная недостаточность соматотропного гормона. Вторичный гипотиреоз. (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Необходимо помнить, что задержка физического развития ребенка встречается нередко и может сопровождать практически любую тяжёлую соматическую патологию в детском возрасте (тяжёлые заболевания печени, почечная недостаточность, тяжёлые врождённые пороки сердца, сахарный диабет, гипотиреоз, гиперкортицизм и др.). Также следует исключить семейную, или генетическую, низкорослость — отставание в росте ребенка при наличии низкого роста одного или обоих родителей и других родственников. Базальная и стимулированная секреция СТГ при семейной низкорослости остаются в пределах нормы. Предполагаемый конечный рост ребенка можно оценить, используя формулу Tanner:

- рост мальчика, см = (рост отца + рост матери + 12,5) / 2;
- рост девочки, см = (рост отца + рост матери — 12,5) / 2.

Важно исключить наличие у пациента конституциональной задержки роста, которая не носит семейного характера. Как и при семейной низкорослости, лабораторные показатели соматотропной функции остаются нормальными. Спустя 2–4 года рост и половое созревание у таких детей ускоряются и достигают нормы.

Задержкой роста сопровождаются многие хромосомные болезни (синдром Дауна, синдром Шерешевского — Тёрнера) и наследственные генетические синдромы (ахондроплазия, лизосомные болезни накопления, синдром Нунан).

### Течение

Врождённые формы выявляются в раннем возрасте, при правильном установлении причины и адекватной терапии лечение обладает высокой эффективностью. Приобретённые формы характеризуются меньшей выраженностью симптоматики и проявляются в зависимости от возраста манифестации.

### Прогноз. Исходы

Своевременно начатая и адекватная заместительная терапия позволяет добиться социально приемлемого конечного роста и физического развития пациентов. Дети, не получавшие лечения, становятся инвалидами в силу крайне низкого роста и выраженного отставания в физическом развитии. В раннем детском возрасте имеется риск угрожающих жизни гипогликемий.

### Лечение

Основой лечения является заместительная терапия препаратами гормона роста, которую необходимо инициировать как можно раньше. Решение вопроса о терапии рекомбинантным человеческим соматотропином взрослых пациентов принимается индивидуально — терапию назначают с целью профилактики остеопороза, сосудистых осложнений, устранения астении у пациентов с верифицированным дефицитом СТГ, подтверждённым в ходе стимулирующих проб.

### Профилактика

Первичная профилактика приобретённого дефицита СТГ включает своевременное выявление и лечение заболеваний и факторов (рентгеновское излучение, травмы, инфекции), приводящих к гипофункции гипофиза. Основой профилактики осложнений дефицита СТГ является своевременно начатая заместительная гормональная терапия.

## 6.1.4. Пролактинома

### Определение

**Пролактинома — это доброкачественная опухоль из лактотрофных клеток гипофиза, характеризующаяся длительной избыточной секрецией пролактина (гиперпролактинемия). Синдром гиперпролактинемии (синдром гиперпролактинемического гипогонадизма или синдром персистирующей галактореи-аменореи) — это симптомокомплекс, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы вследствие избыточной секреции пролактина.**

### Распространённость

До 60% случаев стойкой гиперпролактинемии вне лактации обусловлены наличием пролактиномы. Пролактиномы составляют от 25 до 40% всех аденом гипофиза. Средняя распространённость пролактином у мужчин составляет 15, а у женщин — 35 на 100 тыс. чел. У мужчин заболевание регистрируется чаще в возрасте 40–50 лет, а у женщин — в 20–50 лет.

### Этиология

Пролактиномы возникают в результате соматической мутации и опухолевой трансформации лактотрофов с последующей клональной экспансией. Заболевание носит спорадический характер, однако встречаются и наследственные формы. Подавляющее большинство пролактином являются доброкачественными образованиями.

### Патогенез

Наличие устойчивой гиперсекреции пролактина, приводит к развитию гиперпролактинемического гипогонадизма. При значительном повышении уровня пролактина концентрация дофамина падает, снижается выработка ГнРГ в гипоталамусе, в связи с чем происходит подавление секреции ЛГ и ФСГ, уменьшается пульсовая активность ЛГ. Гиперпролактинемия приводит к дисфункции яичников (нарушение менструального цикла, бесплодие, галакторея) у женщин и сексуальной дисфункции (снижения либидо и потенции) у мужчин. В условиях гиперпролактинемии нарушается обмен витамина D, что на фоне сформировавшегося дефицита половых гормонов приводит к нарушению метаболизма костной ткани. При размерах пролактиномы более 10 мм развиваются масс-эффекты из-за сдавления смежных структур, таких как перекрёст зрительных нервов, кавернозные синусы. Это проявляется симптомами сдавления: выпадением полей зрения (чаще по типу битемпоральной гемианопсии), параличом некоторых черепных нервов и головными болями.

### Морфология

Выделяют редко- и плотногранулированные варианты пролактином, ацидофильно-клеточные стволовые клетки и смешанные соматолактотропные клеточные аденомы. Редкогранулированные аденомы — наиболее распространённые новообразования гипофиза. Их секреторные гранулы имеют сферическую или неправильную форму, размером 150–300 нм. Плотногранулированные пролактиномы — это высокодифференцированные ацидофильные опухоли, встречающи-

еся достаточно редко. Наиболее характерный признак пролактином при электронной микроскопии — наличие крупных секреторных гранул диаметром до 600 нм.

## Классификация

На основании размера новообразования пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (≥ 10 мм).

## Клиническая картина

Основными симптомами пролактиномы у женщин являются нарушения репродуктивной системы. Обычно наблюдаются первичная или вторичная аменорея, олигоменорея, ановуляция, укорочение лютеиновой фазы, а также гипоплазия матки и бесплодие. На начальных этапах заболевания на фоне эпизодической ановуляции или лютеиновой недостаточности регулярность менструального цикла может сохраняться, а нарушения проявляются олигоменореей. При длительной ановуляции развивается стойкая аменорея. Приблизительно у 20% пациенток в качестве одного из первых клинических проявлений выступает галакторея. Галакторея — патологическое самопроизвольное истечение молока из молочных желёз вне связи с процессом кормления ребёнка. Галакторея может быть односторонней или двусторонней, может предшествовать в 18% случаев нарушениям менструального цикла или возникать одновременно с ними в 50% случаев, а в 20% случаев развивается через несколько лет после выявления гиперпролактинемии.

Различают 3 степени галактореи:

- I — единичные капли при пальпации;
- II — обильные капли или струйное выделение;
- III — спонтанные выделения молозива.

Корреляции между уровнем пролактина в крови и степенью галактореи нет. Часто наблюдаются неспецифические симптомы: повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, ожирение, гипертрихоз на лице, в области ареол молочных желез и по белой линии живота (вследствие дефицита эстрогенов у женщин), психоэмоциональные расстройства (астения, эмоциональная лабильность, негативизм, повышенная тревожность, склонность к депрессии).

В отличие от женщин, у которых чаще всего наблюдаются микропролактиномы, у мужчин обычно обнаруживаются макропролактиномы (из-за трудностей в своевременной постановке диагноза). Основными жалобами у мужчин являются эректильная дисфункция и снижение либидо (выявляются при активном расспросе), при развитии макропролактиномы обычно появляются нарушение зрения и головные боли, нейроофтальмологические симптомы. Длительная нелеченая гиперпролактинемия может привести к остеопении и патологическим переломам.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Основным диагностическим критерием гиперпролактинемии служит выявление повышенного уровня пролактина в сыворотке крови. Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлена не только транзиторным повышением гормона при чрезмерных физических нагрузках и стрессах, но и значимой вариабельностью показателя у одного и того же пациента даже при соблюдении всех рекомендаций перед проведением теста. Поэтому рекомендуется двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина в крови. Оценку уровня пролактина проводят через 2–3 часа после пробуждения, строго натощак после ночного периода голодания от 8 до 12 часов. При сохранённом менструальном цикле определение пролактина выполняют в первую фазу менструального цикла.

У здоровых женщин репродуктивного возраста уровень пролактина в сыворотке крови обычно не превышает 600 мЕД/л (20 нг/мл), у мужчин — 450 мЕД/л (15 нг/мл). При пролактиномах уровень пролактина обычно более 2000–3000 мЕД/л (66–100 нг/мл). Содержание пролактина более 6000 мЕД/л (200 нг/мл) практически всегда свидетельствует о пролактиноме. Повышение уровня пролактина при отсутствии каких-либо клинических проявлений нередко объясняется феноменом макропролактинемии, когда в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а полимерные димеры или комплексы молекулы пролактина с иммуноглобулином класса G, обладающие большим молекулярным весом и характеризующиеся отсутствием биологических эффектов. В настоящее время для исключения данного феномена у лиц с гиперпролактинемией выполняется определение уровня макропролактина в крови.

Несоответствие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено занижением фактического содержания пролактина при его чрезмерных концентрациях в неразбавленных образцах крови («hook-эффект» или «эффект-ловушки»). Для исключения данного эффекта в сомнительных случаях рекомендуется повторить анализ с сывороткой, разведённой 1:100.

Среди инструментальных методов диагностики пролактином наиболее информативным является МРТ головного мозга в режиме Т1 и Т2-взвешенных изображений с применением контрастного усиления. Следует подчеркнуть, что методы визуализации должны использоваться только после исключения физиологической и лекарственной гиперпролактинемии. При длительном анамнезе гиперпролактинемического гипогонадизма целесообразно выполнение остеоденситометрии для исключения остеопороза. Показано проведение осмотра нейрохирурга, офтальмолога (при макроаденоме гипофиза) и гинеколога.

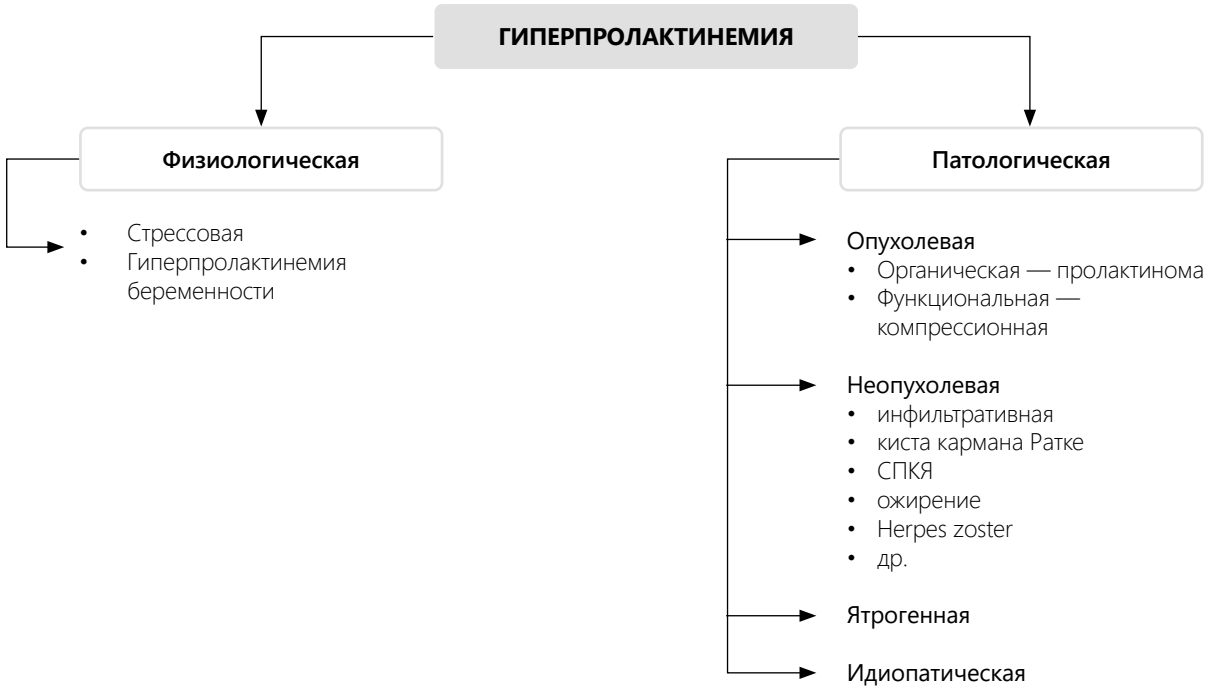



*Рисунок 6.1.4-1. Основные причины гиперпролактинемии*

*Пример формулировки диагноза*

*Пролактин-секретирующая макроаденома гипофиза с супра-, инфра-, эндоселлярным ростом. Гиперпролактинемический гипогонадизм. Вторичный остеопороз без переломов с максимальной потерей массы кости в позвонках (Т-критерий – 4,1). Остеопения проксимального отдела бедра (Т-критерий –1,9). (дата).*

## Дифференциальный диагноз

При синдроме гиперпролактинемии для верификации пролактиномы необходимо исключить другие причины повышенной секреции пролактина (рис. 6.1.4–1).

Важно помнить, что физиологическая гиперпролактинемия развивается на фоне стресса, беременности, во время лактации, во время и после сна, физической нагрузки и полового акта. Физиологическая гиперпролактинемия может быть исключена на этапе сбора анамнеза и при соблюдении условий подготовки к оценке анализа крови на уровень пролактина. Физиологическая галакторея может сохраняться в течение 2–3 лет после родов и прекращения грудного вскармливания.

Заподозрить ятрогенное повышение пролактина можно при целенаправленном сборе анамнеза, касающемся приема целого ряда медикаментов. В таких случаях требуется повторная оценка уровня пролактина в крови после отмены лекарственного препарата (если отмена возможна). К таким препаратам можно отнести: анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антигистаминные, антигипертензивные, холинергические агонисты, стимуляторы высвобождения катехоламинов, блокаторы дофаминовых рецепторов, ингибиторы синтеза дофамина, эстрогены (оральные контрацептивы), нейролептики/антипсихотики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов, антагонисты кальция (верапамил).

Увеличение секреции пролактина наблюдается у части больных с первичным гипотиреозом, эндометриозом, синдромом поликистозных яичников, хронической почечной и печёночной недостаточностью, а также при синдроме «пустого» турецкого седла.

## Течение

При естественном течении заболевания характерно нарушение фертильности. На поздних стадиях заболевания пролактинома может достигать крупных размеров и приводить к сдавлению перекрёста зрительных нервов, к ухудшению или даже потере зрения. Заболевание в большинстве случаев хорошо контролируется на фоне консервативной терапии, что сопровождается уменьшением симптомов гиперпролактинемии, размеров и массы опухоли гипофиза.

## Прогноз. Исходы

При ранней диагностике и своевременном адекватном лечении прогноз благоприятный. В отдельных случаях при микропролактиномах может наступить даже выздоровление пациента, хотя значительный рост пролактиномы может вызвать нарушения зрения и инвалидизировать пациента.

### Лечение

При пролактиноме гипофиза используют медикаментозный, хирургический и лучевой методы лечения. Основным методом терапии является медикаментозный. Используют агонисты дофамина — эрголиновые производные: бромокриптин (короткодействующий, неселективный) и каберголин (пролонгированный, $D_2$-селективный), а также неэрголиновое производное трициклических бензогуанолинов хинаголид (средней продолжительности действия, $D_2$-селективный). Каберголин является препаратом первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли. Регулярный приём препаратов с постепенным повышением дозы до достижения нормализации уровня пролактина в большинстве случаев (до 90%) устраняет симптоматику, в том числе связанную с экстраселлярным ростом опухоли (за счёт сокращения её размеров). Нередки случаи полного исчезновения микропролактином. При наступлении беременности на фоне приема агонистов дофамина дозу препарата постепенно уменьшают и полностью отменяют препарат к концу I триместра. Пациенткам с растущими, симптомными макропролактиномами может потребоваться продолжение медикаментозной терапии (используют только бромокриптин, не проникающий через плаценту). После 20-й недели беременности уточнить размеры опухоли можно с помощью МРТ. В течение первых 1,5–2 месяцев после родов с целью оценки изменений со стороны пролактиномы МРТ гипофиза выполняется повторно. Кормление ребенка грудью при пролактиноме не противопоказано.

Показаниями к хирургическому лечению являются: абсолютная непереносимость агонистов дофамина, продолжающийся рост опухоли или сохранение гиперпролактинемии на фоне адекватного лечения, несмотря на применение лекарственных средств. В настоящее время основным методом хирургического лечения является выполнение транссфеноидальной аденомэктомии.

Лучевая терапия, как и при других аденомах гипофиза, используется в случае неэффективности или невозможности фармакологического и хирургического лечения. Основными недостатками лучевой терапии являются невысокая вероятность нормализации уровня пролактина в крови (до 50% случаев), высокий риск развития осложнений (гипопитуитаризм, повреждение черепных нервов, образование вторичных опухолей).

### Профилактика

Меры первичной профилактики не разработаны. В рамках вторичной профилактики необходим регулярный контроль уровня пролактина крови (1 раз в 6 месяцевв) и подбор оптимальной дозы агонистов дофамина.

## 6.1.5. Болезнь Иценко — Кушинга (АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза)

Данная патология подробно представлена в разделе «Заболевания надпочечников, синдром гиперкортицизма».

## 6.1.6. Синдром приобретённого гипопитуитаризма

### Определение

> **Гипопитуитаризм — заболевание, обусловленное частичным или полным нарушением секреции тропных гормонов в аденогипофизе и проявляющееся недостаточностью функции соответствующих органов периферической эндокринной системы.**

### Распространённость

Данные о заболеваемости и распространённости гипопитуитаризма среди населения в литературе отсутствуют. В основном приобретённый гипопитуитаризм отмечают у женщин в возрасте 30–60 лет, поскольку заболевания, приводящие к развитию гипопитуитаризма, чаще возникают у женщин. Гипопитуитаризм развивается более чем в 50% случаев послеродовой массивной кровопотери, макроаденом гипофиза, лимфоцитарного гипофизита, краниофарингеом и других новообразований в области зрительного перекрёста, а также в случаях саркоидоза, гистиоцитоза, тяжёлой травмы головного мозга, облучения гипоталамо-гипофизарной области, синдрома «пустого» турецкого седла.

### Этиология

Причины приобретённого гипопитуитаризма у взрослых: опухоли области турецкого седла и зрительного перекрёста, ишемический или геморрагический некроз гипофиза, последствия облучения области гипофиза (телегаммaтерапия и рентгенотерапия, протонотерапия), последствия нейрохирургического вмешательства, лимфоцитарный гипофизит, синдром «пустого» турецкого седла, тромбоз пещеристого синуса, травмы головного мозга, последствия облучения области гипоталамуса, последствия нейрохирургического вмешательства, опухоли ЦНС, локализующиеся в гипоталамической области (астроцитома, краниофарингиома, менингиома).

## Патогенез

Гипопитуитаризм развивается вследствие прямого повреждения гипофизарных клеток после лучевого, аутоиммунного или иного воздействия и (или) ослабления гипоталамического контроля над функциями гипофиза. Клинические проявления недостаточности тропных гормонов гипофиза возникают, если повреждено не менее 70–75% клеток аденогипофиза. Признаки пангипопитуитаризма развиваются в тех случаях, когда разрушено не менее 90% клеток. Выпадение функции тропных гормонов гипофиза обычно происходит в определённом порядке: вначале отмечают нарушения секреции СТГ, затем секреции гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ), далее ТТГ и, в последнюю очередь, АКТГ.

## Морфология

Морфологическая картина зависит от этиологического фактора повреждения гипофиза. В случае опухолевого поражения характерна ишемия и некроз гипофиза, в случае аутоиммунного поражения — лимфоидная инфильтрация тканей гипофиза.

## Классификация

По ***этиологическому принципу*** выделяют:

- первичный гипопитуитаризм (вследствие непосредственного разрушения/удаления клеток аденогипофиза);
- вторичный гипопитуитаризм (в результате анатомических и функциональных расстройств гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений и ослабления регулирующего влияния гипоталамуса на функции гипофиза).

По ***клиническим проявлениям*** выделяют:

- изолированный гипопитуитаризм — нарушение только одной тропной функции гипофиза;
- частичный (парциальный) гипопитуитаризм — выпадение двух и более тропных функций гипофиза, но не всех;
- пангипопитуитаризм — поражение всех тропных функций гипофиза.

## Клиническая картина

Клинические проявления гипопитуитаризма многообразны и зависят от выраженности и тяжести недостаточности каждого из гормонов гипофиза, могут развиваться постепенно на протяжении длительного времени (например, в результате роста гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза). Дефицит СТГ у взрослых характеризуется снижением толерантности к физической нагрузке, снижением настроения и общего самочувствия, снижением качества жизни, центральным ожирением, гиперлипидемией, повышенной предрасположенностью к атерогенезу и снижением активности ремоделирования костей.

При развитии дефицита гонадотропинов нарушается выработка половых стероидов гонадами, фертильность. У мужчин отмечается потеря либидо, эректильная дисфункция, олигоспермия, снижение мышечной массы тела, а у женщин — олиго-/аменорея, атрофия молочных желез и склонность к остеопорозу.

Дефицит ТТГ проявляется симптомами гипотиреоза, однако реже встречается увеличение веса при наличии дефицита АКТГ. Основные симптомы дефицита АКТГ неспецифичны и включают утомляемость, слабость, головную боль, анорексию, потерю веса, тошноту, рвоту, боль в животе, миалгию и снижение концентрации внимания. Также могут отмечаться симптомы гипогликемии. Дефицит пролактина у женщин приводит к послеродовой алакторее.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При подозрении на гипопитуитаризм необходимо проводить исследования, направленные на диагностику недостаточности каждого тропного гормона аденогипофиза (оценка уровней СТГ, ИФР-1, ТТГ, $свТ_4$, пролактина, ФСГ, ЛГ, эстрадиола (у женщин) и тестостерона (у мужчин), АКТГ, кортизола). Инструментальная диагностика подразумевает выполнение МРТ головного мозга для исключения органического повреждения головного мозга.

### *Примеры формулировки диагноза*

1. *Пангипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, соматотропная недостаточность). Синдром «пустого» турецкого седла после трансназального удаления гормонально неактивной опухоли гипофиза (2002 г.).*
2. *Частичный гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм). Посттравматическая энцефалопатия, ушиб головного мозга (1993 г.).*

## Дифференциальный диагноз

Пангипопитуитаризм следует дифференцировать с неврогенной анорексией, с эндокринными заболеваниями, протекающими с гормональной недостаточностью, тяжёлыми онкологическими заболеваниями, нарушениями питания.

## Течение

Зависит от этиологического фактора и степени утраты функций гипофиза. Менее благоприятным вариантом является нарушение секреции АКТГ и, следовательно, кортизола, что при воздействии стрессовых факторов может привести к развитию острой надпочечниковой недостаточности и гибели больного.

### Прогноз. Исходы

Имеются данные об увеличении смертности больных с гипопитуитаризмом примерно в 2 раза по сравнению с общей популяцией. Причинами смерти в основном бывают респираторные, цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания. К факторам неблагоприятного прогноза относят пол пациента (среди женщин смертность выше), молодой возраст в дебюте заболевания, отсутствие адекватного лечения, а также причины заболевания (краниофарингиома, лучевая терапия в анамнезе). При своевременно начатом правильном лечении гипопитуитаризма прогноз носит благоприятный характер.

### Лечение

Основным принципом терапии пангипопитуитаризма является замещение дефицита тропных гормонов гипофиза. В случае вторичной надпочечниковой недостаточности применяют глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизолон) в индивидуально подобранных дозах. Заместительная терапия левотироксином начинается только после компенсации гипокортицизма во избежание развития острой надпочечниковой недостаточности. Заместительная терапия половыми гормонами у мужчин и женщин назначается при условии отсутствия противопоказаний (злокачественные опухоли матки, яичников, молочных/грудных желёз, предстательной железы, декомпенсация функции печени и почек, острые тромботические нарушения). Для лечения гипогонадизма у женщин предпочтительно применять аналоги натуральных эстрогенов и прогестерона. Если у женщины отсутствует матка, показано назначение препаратов, содержащих эстрогены. Андрогенный дефицит у мужчин устраняется назначением постоянной андрогенной заместительной терапии препаратами тестостерона. Заместительная терапия препаратами гормона роста используется при наличии клинической симптоматики недостаточности СТГ и снижении концентрации ИФР-1 в крови.

### Профилактика

В качестве первичной профилактики может выступать уменьшение объёма оперативного вмешательства при опухолях в зоне гипофиза, назначение лучевой терапии по строгим показаниям. Мерами вторичной профилактики является своевременное выявление гипопитуитаризма и назначение адекватной заместительной терапии.

## 6.1.7. Несахарный диабет

### Определение

**Несахарный диабет (НД) — заболевание, характеризующееся полиурией из-за неспособности почек концентрировать мочу, обусловленной дефицитом или нарушением действия антидиуретического гормона (АДГ).**

### Распространённость

Заболевание выявляется у 3–5% нейрохирургических пациентов, при поражении гипоталамо-гипофизарной области частота НД может быть выше. Врождённые формы НД наблюдаются редко. Заболевание встречается с одинаковой частотой у лиц обоих полов, Х-сцепленной семейной формой несахарного диабета болеют только мужчины.

### Этиология

***Нейрогенный НД*** обусловлен нарушением или полным отсутствием секреции АДГ задней долей гипофиза. В большинстве случаев (до 70%) НД является приобретённым, т.е. развивается на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной области вследствие черепно-мозговых травм, нейрохирургических вмешательств. В детском возрасте в качестве причин НД преобладают опухоли ЦНС (краниофарингиома, герминома, глиома, аденома гипофиза). Этиологическими факторами НД могут быть метастазы злокачественных новообразований, сосудистые поражения (инфаркты, кровоизлияния), инфильтративные поражения (гистиоцитоз, туберкулёз, саркоидоз), инфекционные заболевания (токсоплазмоз, менингиты, энцефалиты). Возможно аутоиммунное поражение в виде лимфоцитарного гипофизита. Гестагенный НД встречается во время беременности и исчезает после родов. Плацента продуцирует фермент цистеинаминопептидазу, разрушающий окситоцин, возможно и влияние на вазопрессин. У 25–30% больных не удается выявить причину (идиопатический НД).

***Нефрогенный НД*** может быть врождённым и приобретённым. Врождённый нефрогенный НД — Х-сцепленная рецессивная форма обусловлена мутациями гена рецептора вазопрессина. Приобретённый нефрогенный НД характеризуется менее яркой клинической картиной. В качестве причины чаще других выступает прием препаратов лития, который может нарушать внутриклеточную передачу сигнала с рецепторов вазопрессина. Аналогичным эффектом при длительном применении обладают гентамицин, метациклин, колхицин, винбластин, фенитоин, петлевые и осмотические диуретики и др. Элементы нефрогенного НД наблюдаются при электролитных расстройствах (гипокалиемия, гиперкальциемия), заболеваниях почек (пиелонефрит, тубуло-интерстициальные нефриты, поликистоз), амилоидозе, миеломной болезни, серповидноклеточной анемии и саркоидозе.

## Патогенез

Физиологическая роль вазопрессина состоит в регуляции осмоляльности внеклеточной жидкости, т.е. суммарной концентрации растворённых в ней веществ. Данный показатель важен для нормального функционирования всех клеток организма и должен удерживаться в пределах от 282 до 295 мОсм/кг. Секрецию вазопрессина регулируют осморецепторы переднего гипоталамуса, которые реагируют на колебания осмоляльности менее 1% от исходной. Осморецепторы печени и портальной системы, волюмо- и барорецепторы сосудов также участвуют в регуляции секреции АДГ. Естественные потери жидкости (моче- и потоотделение, дыхание) приводят к постепенному увеличению осмоляльности плазмы крови. При её повышении до 282–285 мОсм/кг секреция вазопрессина увеличивается, что приводит к усилению реабсорбции воды в собирательных трубочках почек, концентрации мочи и предотвращает дальнейшее увеличение осмоляльности плазмы и внеклеточной жидкости. Если темпы или объём потери жидкости в организме превышают возможности реабсорбции воды в почках, то дальнейшего увеличения секреции вазопрессина становится недостаточно для сохранения водного баланса, осмоляльность может возрасти до 300 мОсм/кг и в гипоталамусе активируются нейроны центра жажды. Это приводит к поступлению жидкости извне и снижению осмоляльности до безопасных значений. Избыточное потребление жидкости и снижение осмоляльности плазмы, напротив, угнетает секрецию АДГ, что приводит к резкому уменьшению реабсорбции воды и возрастанию диуреза. В норме объём диуреза не превышает 2,0 л/м$^2$ в сутки или 40 мл/кг в сутки.

В условиях дефицита вазопрессина или нечувствительности к нему реабсорбция воды в почечных канальцах остаётся низкой вне зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости, что ведет к значительному увеличению диуреза (до 20 литров сутки и более) и гиперосмолярной дегидратации. Осмоляльность плазмы при этом постоянно имеет тенденцию к увеличению, что ведет к стимуляции жажды с формированием характерного для НД синдрома полиурии-полидипсии.

## Морфология

Морфологическая картина значительно варьирует в зависимости от этиологии НД. В случае опухолевого процесса или саркоидоза определяется инфильтрация задней доли гипофиза соответствующими клетками. Аутоиммунный процесс характеризуется лимфоцитарным воспалением гипофиза, в частности, ножки гипофиза и задней доли гипофиза.

## Классификация

- Центральный (гипоталамический, гипофизарный), обусловленный нарушением синтеза или секреции вазопрессина;
- нефрогенный (почечный, вазопрессин-резистентный), характеризуется резистентностью эпителия канальцев почек к действию вазопрессина;
- первичная полидипсия — патологическая жажда (дипсогенная полидипсия) или компульсивное желание пить (психогенная полидипсия) приводят к избыточному потреблению воды, что подавляет физиологическую секрецию вазопрессина, вызывая характерную симптоматику НД, но при дегидратации организма синтез вазопрессина восстанавливается.

По тяжести течения выделяют лёгкую форму, когда без лечения диурез составляет до 6–8 л/сут; среднетяжёлую (8–14 л/сут) и тяжёлую форму (более 14 л/сут).

## Клиническая картина

Основными симптомами НД являются полиурия и полидипсия (независимо от времени суток). Их выраженность варьирует в зависимости от степени дефицита АДГ. В лёгких случаях объём потребляемой и выделяемой жидкости может не превышать 3–5 л в сутки, при полном отсутствии вазопрессина диурез достигает 20 и более литров в день. Больные часто предпочитают пить холодную воду или охлажденные напитки. Типичными жалобами являются общая слабость, потеря массы тела, сухость кожи и слизистых оболочек, склонность к гипотонии. Ночная жажда и полиурия нарушают сон, снижаются работоспособность и психическая активность с соответствующими клиническими проявлениями.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

У пациентов с характерными жалобами, чей суточный диурез не менее двух дней подряд превышает 2,5–3 литра, необходимо исследовать осмоляльность сыворотки крови, уровни натрия, калия, кальция, глюкозы, мочевины и креатинина в сыворотке крови, общеклинический анализ мочи, а также провести оценку глюкозурии, осмоляльности и относительной плотности мочи. При осмоляльности сыворотки крови выше 300 мОсм/кг на фоне осмоляльности мочи менее 300 мОсм/кг диагноз НД не вызывает сомнений, требуется лишь уточнение его формы и причины. Если осмоляльность сыворотки крови менее 270 мОсм/кг или осмоляльность мочи более 600 мОсм/кг, диагноз НД маловероятен. Подтвердить диагноз НД и определить его форму помогает проба с ограничением жидкости (сухоядением). Пациент исключает прием жидкости до момента, пока масса тела не уменьшится на 5% от исходной или жажда станет нестерпимой. Для этого в большинстве случаев достаточно 8–12 часов. В норме или при психогенной полидипсии на фоне дегидратации самочувствие пациента существенно не меняется, происходит концентрирование мочи (более 600 мОсм/кг), осмоляльность и натрий крови остаются в пределах референсных значений. Результаты пробы с сухоядением свидетельствуют о НД, если осмолярность мочи остается менее 300 мОсм/кг, осмоляльность крови и натрий повышаются, объём мочи существенно не уменьшается, отмечаются выраженная жажда, сухость слизистых оболочек, тахикардия.

Тест с десмопрессином проводится для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного несахарного диабета (ННД). Пациент принимает десмопрессин внутрь 0,1 мг или 10 мкг интраназально в виде спрея, спустя 2 и 4 часа

определяют объём и осмолярность мочи. Увеличение осмоляльности мочи до 750 мОсм/л свидетельствует о нейрогенном несахарном диабете.

В случае центрального НД показано проведение МРТ для выяснения природы поражения гипоталамо-гипофизарной области. При выявлении нефрогенного НД требуется обследование состояния почек, исключение электролитных нарушений. Изучение семейного анамнеза, обследование родственников больного, проведение молекулярно-генетических исследований позволяют выявить и дифференцировать врождённые формы НД.

*Пример формулировки диагноза*

*Центральный несахарный диабет средней степени тяжести, медикаментозная компенсация (дата).*

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями и состояниями, приводящими к полиурии (СД, заболевания почек, избыточный прием жидкости, осмотически активных веществ, мочегонных). Первичная полидипсия — состояние, вызванное длительным избыточным употреблением жидкости. Этиология заболевания гетерогенна, чаще встречается полидипсия психогенного происхождения, реже к первичной полидипсии приводит саркоидоз, рассеянный склероз, органические поражения гипоталамуса. В основе заболевания лежит повышенная чувствительность гипоталамического центра жажды, пациент начинает ощущать потребность в жидкости ещё до того, как секреция вазопрессина вызовет «антидиурез». В результате больной начинает пить много воды, осмоляльность плазмы быстро падает, что приводит к физиологическому подавлению секреции АДГ и полиурии. Как и при НД, моча у больных первичной полидипсией имеет низкую относительную плотность, но осмоляльность плазмы у них не повышена, а нормальная или низкая. Проба с ограничением жидкости у таких пациентов приводит к быстрому увеличению осмоляльности и относительной плотности мочи.

## Течение

Центральный НД, развившийся вследствие нейрохирургического вмешательства в области гипофиза, часто носит временный и обратимый характер. В противоположность этому центральный НД вследствие травмы, инфильтративного или аутоиммунного процессов, врождённый НД, нефрогенный НД, а также первичная полидипсия являются хроническими заболеваниями.

## Прогноз. Исходы

При своевременном обращении за медицинской помощью и назначении лечения прогноз заболевания благоприятный. Необходимо помнить, что существенный вклад в прогноз вносит основное заболевание, которое привело к развитию НД.

## Лечение

Если центральный НД развился на фоне потенциально устранимых изменений гипоталамо-гипофизарной области, необходимо попытаться воздействовать на причину заболевания (устранение опухоли, инфекционно-воспалительного очага и т.д.). Пациентам с частичным центральным НД (суточный объём мочи менее 4 л) и нормальной чувствительностью гипоталамического центра жажды достаточно восполнения адекватного объёма жидкости. Больным, имеющим более выраженную полиурию (более 4 л/сут), необходимо проведение заместительной терапии, назначается синтетический аналог АДГ — десмопрессин в виде таблеток для приёма внутрь по 0,1 и 0,2 мг или в виде раствора для интраназального введения. Доза и кратность приёма препарата подбираются индивидуально.

Эффективного метода лечения нефрогенного НД пока не разработано. По возможности следует устранить причину приобретённого нефрогенного НД. Пациентам показано адекватное возмещение жидкости, ограничение поваренной соли. Умеренный терапевтический эффект оказывает сочетание тиазидных, тиазидоподобных и калийсберегающих (амилорид) диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов.

## Профилактика

Меры по первичной профилактике НД не разработаны. Предупреждение осложнений НД основано на своевременном выявлении и адекватном лечении НД.

# 6.2. Заболевания щитовидной железы

## 6.2.1. Диффузный токсический зоб

### Определение

**Диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса) — аутоиммунное органоспецифическое генетически обусловленное заболевание, характеризующееся стойким повышением продукции тиреоидных гормонов ЩЖ (ЩЖ) под влиянием антител к рецептору ТТГ с развитием синдрома тиреотоксикоза и диффузного поражения ЩЖ.**

### Распространённость

Заболеваемость ДТЗ составляет от 15 до 50 человек на 100 тыс. населения в год. Представляет собой главную причину (80–85% случаев) синдрома тиреотоксикоза. Наиболее часто ДТЗ возникает у лиц в возрасте 20–40 лет. Соотношение числа больных женщин к мужчинам при ДТЗ составляет 7–10:1.

### Этиология

Болезнь Грейвса — аутоиммунное заболевание, развитие которого объясняется теорией форбидных клонов: существует генетический дефект Т-супрессоров (CD-8), в результате выживают запретные клоны Т-хелперов (CD-4), которые стимулируют В-лимфоциты к синтезу антител, направленных к рецептору ТТГ. Провоцирующими факторами, способствующими реализации генетической предрасположенности, считают совокупность внутренних (стресс) и внешних влияний (уровень потребления йода, вирусная и бактериальная инфекция, курение, избыточная инсоляция).

### Патогенез

При болезни Грейвса ЩЖ работает автономно, т.е. функция ЩЖ не зависит от влияния ТТГ. Антитела к рецептору ТТГ стимулируют ЩЖ и приводят к избыточной секреции тиреоидных гормонов. Также антитела к рецептору ТТГ стимулируют активность ростовых факторов в ЩЖ, что способствует формированию зоба. В условиях тиреотоксикоза происходит разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях, нарушается образование и накопление энергии в виде АТФ, которая выделяется в виде тепла. Также усиливаются тканевые эффекты катехоламинов из-за увеличения экспрессии бета-адренорецепторов в миокарде, мышцах, жировой и других тканях, что приводит к развитию устойчивой симпатикотонии.

Кроме того, антитиреоидные антитела обладают способностью перекрёстно взаимодействовать с антигенами рТТГ, которые обнаруживаются и на фибробластах ретробульбарных тканей, и в мышцах в тканях глазницы. Т-лимфоциты, сенсибилизированные к этим антигенам, накапливаются в ретробульбарной клетчатке и глазодвигательных мышцах, где выделяют цитокины, вызывающие воспаление с избыточной пролиферацией фибробластов и продукцией гликозаминогликанов. Это приводит к отёку тканей глазницы и увеличению объёма наружных мышц глаза и ретробульбарной клетчатки и, как следствие, к выбуханию глазных яблок (экзофтальм), диплопии, красноте и застою в глазах с развитием периорбитального отёка. Цитокиновая стимуляция фибробластов играет роль, вероятно, и в патогенезе тиреоидной дермопатии, а также иногда встречающегося поднадкостничного воспаления фаланг пальцев рук и ног (тиреоидная остеопатия или акропатия).

### Морфология

Для болезни Грейвса характерно изменение эпителия фолликулов в виде появления высоких цилиндрических клеток с размытыми апикальными краями. Эпителиальные клетки и их ядра, как правило, располагаются в несколько слоёв, могут появляться неровные очертания фолликулов звёздчатой формы с образованием складок в виде сосочков, характерна лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация ткани ЩЖ.

### Классификация

В основу классификации ДТЗ положены такие признаки, как размеры ЩЖ (табл. 6.2.1-1) и тяжесть тиреотоксикоза (табл. 6.2.1-2 ).

В настоящее время в практической эндокринологии используют общую для всех тиреопатий классификацию зоба, рекомендованную Всемирной организацией здравоохранения в 1962 году (дополненную и пересмотренную в 2001 году).

### Клиническая картина

Классическая мерзебургская триада (зоб, тахикардия, экзофтальм), описанная Карлом Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов. Клинические проявления ДТЗ обусловлены синдромом тиреотоксикоза, для которого характерны похудение, часто на фоне повышенного аппетита, потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожь рук или всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая усталость и ряд других симптомов (табл. 6.2.1–3).

При осмотре у больных ДТЗ отмечаются суетливость, быстрая и многословная речь. Характерным являются тёплые и влажные ладони, нежная и шелковистая на ощупь кожа повышенной влажности, мелкий тремор кончиков пальцев вытя-

**Таблица 6.2.1-1**

**Классификация зоба (Всемирная организация здравоохранения, 2001)**

| Степень зоба | Признаки |
|---|---|
| 0 степень | Зоба нет |
| I степень | Размеры доли превышают величину дистальной фаланги большого пальца руки или имеется узел в ЩЖ без её увеличения |
| II степень | Зоб пальпируется и определяется визуально |

**Таблица 6.2.1-2**

**Классификация тиреотоксикоза по степени тяжести**

| Степень тяжести | Основные критерии |
|---|---|
| Субклинический (лёгкой степени тяжести) | Клиническая картина отсутствует или стертая; ТТГ ↓; $свТ_4$ N; $свТ_3$ N |
| Манифестный (средней степени тяжести) | Развернутая клиническая картина тиреотоксикоза; ТТГ ↓↓; $свТ_4$ ↑; $свТ_3$ ↑ |
| Осложнённый (тяжёлая степень тяжести) | Выраженные проявления тиреотоксикоза с осложнениями: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела;<br>ТТГ ↓↓↓; $свТ_4$ ↑↑↑; $свТ_3$ ↑↑ |

нутых вперед рук (симптом Мари), дрожание неплотно прикрытых век (симптом Розенбаха). Больные, особенно женщины, выглядят моложе своих лет. У большой части больных ДТЗ визуально определяется увеличенная ЩЖ и экзофтальм.

При пальпации ЩЖ у большинства больных ДТЗ выявляется увеличение её размеров. При этом оценивают не только размеры ЩЖ, но и поверхность, консистенцию, однородность, подвижность и болезненность. Проведение пальпации ЩЖ затрудняют такие факторы, как ожирение, «короткая» шея, выраженная мускулатура шеи у мужчин.

У значительной части больных ДТЗ имеются изменения со стороны органа зрения различной степени выраженности. Наиболее типичным проявлением (50–60% случаев) поражения глаз у больных ДТЗ является экзофтальм.

У большинства больных с манифестной формой ДТЗ выявляют различные глазные симптомы (табл. 6.2.1–4).

У части пациентов с ДТЗ изменения со стороны глаз, получившие название «тиреотоксический экзофтальм», не носят аутоиммунного характера, не связаны с поражением тканей орбиты и обусловлены действием избытка тиреоидных гормонов, приводящим к нарушению вегетативной иннервации органа зрения, повышению тонуса глазных мышц, ретракции верхнего века и незначительной протрузии глазных яблок. У этой группы больных при достижении эутиреоидного состояния происходит обратное развитие глазных симптомов.

У другой части пациентов ДТЗ глазные симптомы являются признаками эндокринной (аутоиммунной, инфильтративной) офтальмопатии (ЭОП) — самостоятельного аутоиммунного заболевания, наиболее часто ассоциируемого с ДТЗ, которое может прогрессировать и приводить к тяжёлым осложнениям со стороны органа зрения.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — аутоиммунное заболевание, проявляющееся патологическими изменениями мягких тканей орбит с вовлечением в патологический процесс глазного яблока, которое характеризуется развитием экзофтальма и ограничением подвижности глазных яблок, а в тяжёлых случаях — патологическими изменениями роговицы и диска зрительного нерва. ЭОП встречается примерно у 50% больных ДТЗ, чаще у женщин, обычно развивается подостро, у 10% больных экзофтальм носит односторонний характер. Появление ЭОП не всегда совпадает с манифестацией тиреотоксикоза и может быть не ассоциировано с тяжестью тиреотоксикоза. Для ЭОП характерны чувство давления в глазных яблоках, ощущение инородного тела (или «песка») в конъюнктиве, слезотечение, светобоязнь. При осмотре выявляют экзофтальм, периорбитальный отёк, покраснение и инъецированность конъюнктивы и её отёк (хемоз), в тяжёлых случаях — несмыкание век (лагофтальм) и изъязвление роговицы. Поражение глаз при ЭОП может быть несимметричным.

Для определения тяжести ЭОП используется классификация NOSPECS. Она определяет степень функциональных и косметических нарушений на любой из стадий/фаз заболевания независимо от активности процесса (табл. 6.2.1-5).

Для описания активности ЭОП в клинической практике применяется классификация CAS (табл. 6.2.1-6 ). Верификация активности проводится на основании осмотра и опроса пациента. За наличие одного симптома дается 1 балл. Об активности процесса свидетельствует суммарный балл по данной шкале 3 и более.

## Таблица 6.2.1-3

**Клинические проявления диффузного токсического зоба и ассоциированных заболеваний**

| Орган и система | Признаки |
|---|---|
| Обмен веществ | Ускорение основного обмена с развитием метаболического синдрома: потеря массы тела, плохая переносимость жары, повышенная потливость. |
| Глаза | Расширение глазных щелей, ретракция верхнего века, экзофтальм, отёк конъюнктивы, офтальмоплегия |
| Сердечно-сосудистая система | Стойкая синусовая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, повышение систолического и пульсового АД, снижение диастолического АД, усиление тонов сердца, внесердечные и сердечные шумы, миокардиодистрофия, сердечная недостаточность |
| Нервная система | Эмоциональная лабильность, раздражительность, нарушение сна, синдром быстрой истощаемости, мелкий тремор, гиперрефлексия |
| Кожа и придатки | Гипергидроз, утончение волос и ногтей, их выпадение, претибиальная микседема, онихолизис (отслоение ногтевых пластинок от ногтевого ложа). Нередки пигментации рубцов, кожи в целом, пятна витилиго, гиперпигментация ладонных складок |
| ЖКТ | Повышение аппетита, частый стул (необязательный симптом), неустойчивость стула, токсическое поражение печени (обратимое увеличение размеров, болезненность, возможна желтуха) |
| Репродуктивная система | Нарушение менструального цикла (вплоть до аменореи), у мужчин – гинекомастия (необязательно), импотенция, снижение фертильности |
| Эндокринная система | Нарушение толерантности к углеводам, надпочечниковая недостаточность (относительная) |
| Опорно-двигательный аппарат | Миопатия, атрофия мышц, остеопения/остеопороз, повышение уровня кальция и щелочной фосфатазы в крови |
| Дыхательная система | Увеличение частоты дыхания |
| Терморегуляция | Субфебрилитет |
| Претибиальная микседема – иммунопатия, ассоциированная с ДТЗ | Одно- или двустороннее чётко очерченное уплотнение багрово-синюшного цвета на переднемедиальных поверхностях голеней, реже – в других подвергающихся сдавлению и гипоксии местах. Обычно регистрируется у больных, уже имеющих офтальмопатию |
| Тиреоидная акропатия-иммунопатия, ассоциированная с ДТЗ | У мужчин отмечают утолщение фаланг пальцев рук, обусловленное отёком плотных тканей фаланг и периостальным новообразованием костной ткани |

## Таблица 6.2.1-4

**Основные глазные симптомы, наблюдаемые у больных диффузным токсическим зобом**

| Название симптома | Характеристика симптома |
|---|---|
| Кохера | Появление между верхним веком и верхней границей радужной оболочки полоски склеры при фиксации взгляда на медленно перемещаемом вверх предмете |
| Грефе | Появление между верхним веком и радужной оболочкой полоски склеры при фиксации взгляда на медленно перемещаемом вниз предмете |
| Мёбиуса | Слабость конвергенции или потеря способности фиксировать взгляд на предмете, находящемся на близком расстоянии |
| Штельвага | Редкое (менее 6–8 раз в минуту) и неполное мигание |
| Дальримпля | Широкое раскрытие глазных щелей |
| Жоффруа | Отсутствие образования морщин на лбу при взгляде вверх |
| Елинека | Гиперпигментация век, особенно верхнего |

**Таблица 6.2.1-5**

**Классификация эндокринной офтальмопатии NOSPECS (модифицированная в 1977 году)**

| Класс | Стадия | Клинические проявления |
|---|---|---|
| N | Отсутствие патологических изменений и симптомов со стороны глаз (No signs or symptoms) | |
| O | Единичные симптомы (Only signs, no symptoms) | |
| S | Изменения мягких тканей орбиты (Soft tissue involvement) | |
| | 0 | Отсутствуют |
| | a | Незначительно выражены |
| | b | Умеренно выражены |
| | c | Резко выражены |
| P | Экзофтальм (Proptosis) | |
| | 0 | Отсутствует |
| | a | Незначительно выражен (3–4 мм больше нормы) |
| | b | Умеренно выражен (5–7 мм больше нормы) |
| | c | Резко выражен (= 8 мм) |
| E | Изменение экстраокулярных мышц (Extraocular muscle involvement) | |
| | 0 | Отсутствует |
| | a | Ограничение движения глазных яблок в крайних отведениях |
| | b | Ограничение движения глазных яблок |
| | c | Фиксированное глазное яблоко (одно или оба) |
| C | Изменение роговицы (Corneal involvement) | |
| | 0 | Отсутствует |
| | a | Сухость |
| | b | Изъязвление |
| | c | Помутнение, некроз, перфорация |
| S | Снижение зрения (Sight loss) | |
| | 0 | Отсутствует |
| | a | Незначительно выражено (острота зрения 0,63–0,5) |
| | b | Умеренно выражено (острота зрения 0,4–0,1) |
| | c | Резко выражено (менее 0,1) |
| NOSPECS | | |

*Степень выраженности признака: 0 – данный признак отсутствует, a – минимальные проявления, b – средние, c – выраженные*

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Исследование функциональной активности ЩЖ проводится на основании определения содержания ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов (св$Т_4$ и св$Т_3$) в крови. Концентрация ТТГ при ДТЗ снижена (< 0,1 мМЕ/л), а содержание в сыворотке св$Т_4$ и св$Т_3$, напротив, повышено. У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови. Такое состояние расценивается как субклинический тиреотоксикоз, если только оно не обусловлено иными причинами (приёмом лекарственных препаратов, тяжёлыми нетиреоидными заболеваниями). Антитела к рТТГ выявляются у 99–100% больных ДТЗ. В процессе лечения или при спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства.

**Таблица 6.2.1-6**

**Классификация Clinical Activity Score (Clinical Activity Score)**

| Признак | Балл |
|---|---|
| Болезненное чувство давления за или перед глазами (спонтанная ретробульбарная болезненность) | 1 |
| Боль при попытках посмотреть вверх, в стороны или вниз (боль при движении глаз) | 1 |
| Краснота (эритема) века/век | 1 |
| Покраснение конъюнктивы | 1 |
| Припухлость (отёк) века/век | 1 |
| Хемоз | 1 |
| Отёк слёзного мясца или плики (полулунной складки) | 1 |
| Количество баллов по шкале CAS | |

УЗИ ЩЖ проводится всем пациентам с тиреотоксикозом. С помощью УЗИ определяются объём и эхоструктура ЩЖ. В норме объём ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин — 25 мл. Эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность железы при ДТЗ равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено. При наличии узлового/многоузлового зоба выявляются образования в ЩЖ. При цветном доплеровском картировании отмечается высокая васкуляризация ткани ЩЖ.

При обследовании пациента с ЭОП обязательно выполнение визометрии, тонометрии по Маклакову, исследования орбитального статуса (включая экзофтальмометрию, определение объёма движений глаза, ширины глазной щели, величины лагофтальма), биомикроскопии, офтальмоскопии, компьютерной периметрии (оценка полей зрения), исследования цветового зрения (по таблицам Рабкина), КТ орбит в 2 проекциях с обязательной денситометрией мягких тканей или МРТ орбит.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Диффузный токсический зоб II степени, рецидив. Тиреотоксикоз тяжёлой степени тяжести. Эндокринная офтальмопатия средней степени тяжести, активность 4 балла (по шкале CAS).*
   *Осложнения: тиреотоксическая кардиомиопатия, постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. ХСНсФВ 1 стадия. II ФК.*
2. *Диффузный токсический зоб I степени в стадии медикаментозного эутиреоза.*

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика заболевания проводится с другими вариантами тиреотоксического синдрома:

- ***токсическая аденома ЩЖ / многоузловой токсический зоб*** развивается в возрасте старше 45–50 лет; в анамнезе есть указания на узловой зоб; клиническая картина стертая, на первый план выходят апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиения, нарушения сердечного ритма, симптомы сердечной недостаточности; по данным УЗИ ЩЖ при токсической аденоме выявляется одиночный крупный узел, при многоузловом токсическом зобе выявляются несколько узловых образований;
- ***тиреотоксикоз, обусловленный деструкцией тиреоидной ткани***: тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита (умеренная выраженность клинической симптоматики, непродолжительный (менее 4–6 месяцев) период тиреотоксикоза, отсутствие повышения содержания антител к рецептору ТТГ), подострый тиреоидит (развивается через 4–6 недель после перенесённой инфекции), характерна сезонность (осень-зима), послеродовый тиреоидит (развивается в течение года после родов), амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа (указания на прием амиодарона в анамнезе). Для всех вариантов деструктивного тиреотоксикоза (тиреотоксикоза «утечки») характерно резкое снижение кровотока по данным УЗИ с допплерографией.

## Течение

Вероятность достижения ремиссии ДТЗ при консервативной терапии составляет примерно 30%. Вероятность рецидива заболевание повышается при большом объёме ЩЖ (более 40 мл), мужском поле, курении, повышенном содержании АТ к рТТГ, стойком снижении уровня ТТГ.

Стойкая ремиссия после консервативной терапии возможна лишь у 25–30% пациентов с ЭОП. Активная тяжёлая форма офтальмопатии сопровождается инвалидизацией по зрению и служит серьёзным ограничением профессиональной деятельности.

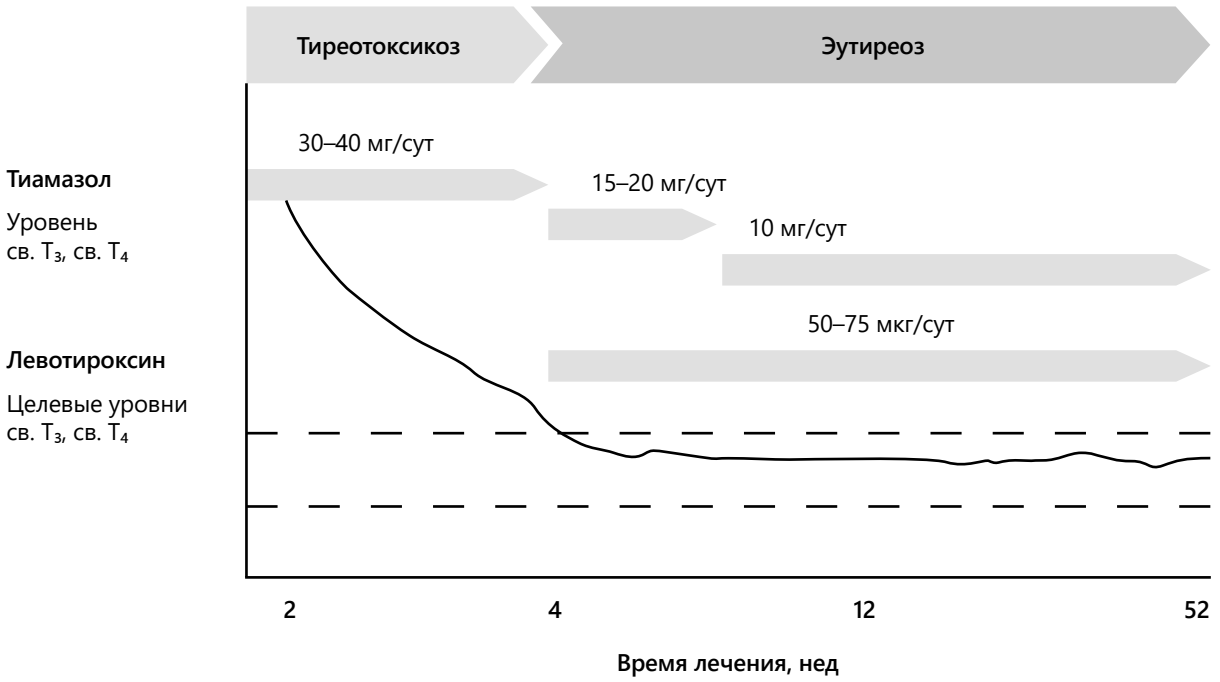



*Рисунок 6.2.1-1. Схема терапии «Блокируй и замещай»*

## Прогноз. Исходы

Длительно существующий тиреотоксикоз без антитиреоидной терапии приводит к формированию прогрессирующей сердечной недостаточности и сердечно-сосудистым осложнениям (нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда, инсульт).

## Лечение

Основной целью лечения ДТЗ является достижение стойкой иммунологической и клинической ремиссии, которая достигается консервативной антитиреоидной терапией, проведением оперативного лечения или применением радиоактивного йода.

***Консервативное лечение***

Тиамазол является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение медикаментозного лечения ДТЗ, за исключением проведением терапии в первом триместре беременности, тиреотоксического криза или развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ).

Антитиреоидные препараты ингибируют активность тиреопероксидазы — фермента, отвечающего за синтез тиреоидных гормонов, что приводит к угнетению функции ЩЖ. С учётом того, что в ЩЖ содержится накопленный запас гормонов, устранение тиреотоксикоза обычно достигается лишь через 3–4 недели. Пропилтиоурацил обладает дополнительным свойством угнетать периферическую конверсию $T_4$ в $T_3$, что способствует более быстрому устранению симптомов тиреотоксикоза.

Тиамазол назначают в дозе 30–40 мг (в 2–3 приема), а ПТУ — 300–400 мг (в 3 приема). На фоне такой терапии спустя 4–6 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня св$T_4$ в крови. Уровень ТТГ может оставаться пониженным несколько месяцев. До достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с манифестным тиреотоксикозом назначаются бета-адреноблокаторы (пропранолол в дозе 120 мг/сут на 3–4 приема или длительно действующие препараты, например, бисопролол 5 мг/сут, метопролол 25 мг/сут однократно). После нормализации уровня св$T_4$ пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и через 2–3 недели переходят на прием поддерживающей дозы (10–15 мг/сут). Начиная с момента нормализации уровня св$T_4$ или несколько позже, пациенту обычно назначается левотироксин в дозе 25–50 мкг/сут с целью предупреждения развития гипотиреоза или увеличения зоба («зобогенный» эффект тиреостатиков). Такая схема получила название «блокируй и замещай» (рис. 6.2.1–1).

Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня св$T_4$ и ТТГ. Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развёрнутой гемограммы с подсчётом процентного содержания лейкоцитов, а также исследование крови на билирубин и трансаминазы. Редким, но угрожающим жизни состоянием является развитие агранулоцитоза на фоне приема тиреостатических препаратов. У всех пациентов, получающих тиреостатики, при фебрильных состояниях и (или) при остром фарингите (ангине) следует отменить тиреостатики и определить уровень лейкоцитов в крови с подсчётом лейкоцитарной формулы. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется.

Рекомендуемая длительность консервативной терапии ДТЗ составляет 12–18 месяцев. В связи с тем, что тиреостатики не действуют на образование антител к рТТГ, существует высокий риск рецидива заболевания (35–80% наблюдений) после их отмены. К факторам риска рецидива заболевания у больных ДТЗ относятся молодой возраст, большой объём ЩЖ (более 40 мл), прогрессирующая эндокринная офтальмопатия, длительно сохраняющийся низкий уровень ТТГ и (или) высокий уровень антител к рТТГ, курение.

После проведения первого медикаментозного курса лечения процент рецидивов ДТЗ составляет 70% и более. В связи с этим при отсутствии ремиссии заболевания на фоне проводимой консервативной терапии в течение 18 месяцев назначение повторного курса тиреостатиков не рекомендуется. В этих случаях следует рассматривать вопрос о радиойодтерапии или об оперативном лечении.

***Радиойодтерапия (РЙТ)***

Больным ДТЗ радиойодтерапия проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после полноценного по длительности, непрерывного курса консервативного лечения или при невозможности приёма тиреостатических препаратов в связи с их непереносимостью (лейкопения, аллергические реакции). РЙТ должна проводиться только в специализированных центрах после достижения пациентом эутиреоидного состояния. За рубежом значительная часть пациентов с болезнью Грейвса получает РЙТ в качестве основного вида лечения. Это связано с тем, что метод эффективен, не инвазивен, относительно доступен, лишён тех осложнений, которые могут развиться во время операции на ЩЖ. Противопоказаниями к лечению $I^{131}$ являются беременность и грудное вскармливание. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6–12 месяцев после введения $I^{131}$.

С целью устранения тиреотоксикоза (вследствие лучевого тиреоидита) пациенту с ДТЗ лечебная доза $I^{131}$ обычно вводится однократно и, в среднем, составляет 10–15 мКи. У пациенток детородного возраста за 48 часов до терапии $I^{131}$ необходимо провести тест на беременность. Врач, назначающий РЙТ, должен обеспечить пациента письменными рекомендациями (памяткой) по поводу правил радиационной безопасности после проведения лечения. Последующее наблюдение в течение первых 1–2 месяцев после терапии $I^{131}$ должно включать в себя определение в крови уровней $свТ_4$ и $свТ_3$. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4–6 недель. При сохранении в редких случаях тиреотоксикоза через 6 месяцев после терапии $I^{131}$, рекомендуется повторное лечение $I^{131}$.

***Оперативное лечение***

Показаниями для оперативного лечения являются значительное увеличение объёма ЩЖ (более 40 мл), длительный анамнез тиреотоксикоза (более 2 лет), включая сохранение или рецидив тиреотоксикоза после 1–2-летнего курса тиреостатической терапии, тяжёлые осложнения тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий), непереносимость тиреостатиков (агранулоцитоз, нейтропения, аллергические реакции). Наиболее обоснованным оперативным вмешательством у больных ДТЗ является тотальная тиреоидэктомия, которая должна выполняться в специализированном центре хирургом, имеющим достаточный опыт оперативного лечения тиреопатий. Перед проведением тиреоидэктомии необходимо достижение эутиреоидного состояния (нормальный уровень $свТ_3$, $свТ_4$) с помощью тиреостатиков.

В редких случаях, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (наиболее часто при непереносимости антитиреоидных препаратов) с целью быстрой подготовки пациента к тиреоидэктомии используются плазмаферез, прием препаратов йода и (или) глюкокортикоидов в сочетании с β-адреноблокаторами.

После операции антитиреоидные препараты отменяют и назначаются препараты левотироксина в заместительной дозе (1,6 мкг/кг) с последующей коррекцией дозы при необходимости. Определить уровень ТТГ следует через 6–8 недель после операции. После тиреоидэктомии также рекомендуется определение уровня кальция в крови и ПТГ с целью исключения послеоперационного гипопаратиреоза. При развитии гипокальциемии дополнительно назначаются препараты кальция и витамина D.

Для лечения ЭОП используются медикаментозный, хирургический и лучевой методы. Обязательным условием успешного лечения ЭОП является достижение у больного эутиреоидного состояния. Основными препаратами патогенетической терапии ЭОП являются глюкокортикоиды. Используется пульс-терапия метилпреднизолоном, который назначается в дозе 0,5–1,0 г внутривенно капельно двух-/трёхкратно с интервалом 2–3 дня. Хирургическое лечение предполагает декомпрессию орбиты, коррекцию положения глаза в орбите, коррекцию положения век при ретракции и блефаропластику. Улучшения течения ЭОП удается добиться лишь в 30% случаев, стабилизация патологического процесса отмечается в 60% случаев, а у 10% больных имеет место прогрессирование болезни.

## Профилактика

Для первичной профилактики ДТЗ и ЭОП следует избегать воздействия хронического стресса, интенсивной инсоляции и вирусных инфекций. Табакокурение является независимым фактором риска тиреопатий. У курильщиков, как правило, отсутствует ремиссия болезни Грейвса и прогрессирует эндокринная офтальмопатия. С целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений ДТЗ следует своевременно устранять тиреотоксикоз и использовать радикальные методы лечения при рецидиве заболевания.

## 6.2.2. Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы

Амиодарон длительное время используется в клинической кардиологии как надежное средство лечения и профилактики желудочковых аритмий. Известно, что амиодарон эффективен в лечение пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции и трепетании предсердий. В клинических исследованиях показано, что амиодарон уменьшает желудочковую эктопическую активность и уменьшает риск кардиоваскулярной смертности.

### 6.2.2.1. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз

#### Определение

**Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (А-ИТ) — избыток гормонов ЩЖ (тиреотоксикоз), развившийся на фоне приема амиодарона.**

#### Распространённость

А-ИТ зависит от уровня потребления йода в регионе. Так, в областях с высоким потреблением йода (Великобритания, США, Япония) А-ИТ выявляют у 1,7% пациентов. В регионах с низким потреблением йода (Россия, Италия, Азия) наблюдается высокая частота (до 12%) формирования тиреотоксикоза у больных, получающих терапию амиодароном.

#### Этиология

Амиодарон является йодированным производным бензофурана и по своей структуре подобен тироксину. Приём 200–600 мг амиодарона в день приводит к поступлению в циркуляторное русло от 7 до 21 мг свободного йода, что превышает суточную потребность в йоде (150–250 мкг) в 40–140 раз. Особенностью данного вещества является то, что некоторые органы и ткани организма накапливают йод: в основном, в жировой ткани, печени, лёгких, и, в меньшей степени, в сердце, почках, мышцах и ЩЖ. Своеобразной «ловушкой» для йода у пациентов, длительно получающих амиодарон, является жировая ткань. Поэтому после отмены препарата высокая концентрация йода в организме, особенно в жировой ткани, сохраняется длительное время. Манифестация дисфункции ЩЖ у пациентов, получающих лечение амиодароном, может быть отсрочена до 5 лет.

#### Патогенез

При поступлении высоких концентраций йода в ЩЖ в результате эффекта Вольфа—Чайкова происходит подавление активности $Na^+/I^-$ — транспортёра, подавление процессов органификации йода, уменьшение высвобождения гормонов ($T_3$, $T_4$). Через 2–3 недели обычно наблюдается ускользание тиреоидогенеза из-под данного эффекта, и йод активно «встраивается» в процесс гормоногенеза в ЩЖ, усиливая секрецию гормонов, что приводит к развитию А-ИТ 1-го типа (как правило, у пациентов с латентной формой болезни Грейвса или узловыми образованиями в ЩЖ). У части пациентов высокие концентрации йода опосредуют цитотоксический эффект, в результате чего развивается деструктивный тиреоидит, а тиреотоксикоз обусловлен попаданием в кровь («утечкой») ранее синтезированных гормонов из разрушенных тиреоцитов (А-ИТ 2-го типа). В более редких случаях наблюдается смешанный вариант развития А-ИТ.

#### Морфология

Морфология варьирует в зависимости от типа дисфункции. При А-ИТ 1-го типа морфологическая картина сходна с наблюдаемой при болезни Грейвса. В случае А-ИТ 2-го типа о прямом цитотоксическом влиянии амиодарона или его метаболитов на тиреоциты свидетельствуют нарушение нормальной архитектоники тиреоидной ткани, некроз и апоптоз, наличие включений, отложение липофусцина и расширение эндоплазматической сети.

#### Классификация

В зависимости от патогенеза и особенностей лечения выделяют 2-го типа А-ИТ:

- А-ИТ тип 1 — индуцированный йодом избыточный синтез тиреоидных гормонов, особенно у лиц, уже имеющих какие-либо заболевания ЩЖ. В результате развивается многоузловой токсический зоб, или манифестирует болезнь Грейвса.
- А-ИТ тип 2 — индуцированный амиодароном деструктивный тиреоидит у лиц с неизменённой ранее ЩЖ.

В ряде случаев дифференциальная диагностика А-ИТ 1-го и 2-го типов затруднена. В таком случае диагностируется смешанный вариант А-ИТ — тиреотоксикоз, вызванный сочетанием деструкции тиреоцитов с гиперпродукцией $T_3$ и $T_4$.

#### Клиническая картина

Клинические проявления А-ИТ разнообразны и, в целом, аналогичны симптомам тиреотоксикоза, вызванного любой другой причиной. Однако вследствие бета-блокирующего эффекта амиодарона симптомы тиреотоксикоза, обусловленные активацией симпатической нервной системы (тремор, потливость, тахикардия) могут отсутствовать. Типичным для А-ИТ также считают ухудшение течения прежде стабильной сердечно-сосудистой патологии,

особенно аритмий (появление пароксизмов фибрилляции предсердий, суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолии и др.).

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика включает определение уровня ТТГ, $свТ_3$, $свТ_4$, антител к рТТГ, УЗИ ЩЖ с цветным допплеровским картированием (ЦДК), тиреосцинтиграфию. ЦДК наглядно демонстрирует уровень кровотока в щитовидной железе. Для тиреоидной автономии (А-ИТ 1-го типа) характерно усиление кровотока в железе, а при деструктивном тиреоидите (А-ИТ 2-го типа) кровоток в железе резко снижен (рис. 6.2.2.1–1 (а, б), см. QR-Code). Также диагностическую ценность представляют сцинтиграфические отличия А-ИТ 1-го и 2-го типов. У пациентов с А-ИТ 1-го типа по результатам сцинтиграфии наблюдается активное накопление радиофармпрепарата (РФП) в ЩЖ, а в случае А-ИТ 2-го типа фиксации РФП в проекции ЩЖ практически нет.

*Пример формулировки диагноза*

*Многоузловой токсический зоб. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз I типа средней степени тяжести. Гипертоническая болезнь II стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 4 (очень высокий). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. CHA2DS-VASc-2, HAS-BLED-2, EHRA- III, ХСНсФВ предстадия СН, 1ФК. (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика А-ИТ 1-го и 2-го типов представлена в табл. 6.2.2.1–1.

### Течение

А-ИТ 1 обычно протекает более тяжело, чем ДТЗ, может вызывать ухудшение течения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а устранение тиреотоксикоза требует более высоких доз тиреостатиков и большей длительности их назначения. При отсутствии ремиссии показано оперативное лечение. При А-ИТ 2-го типа возможно спонтанное восстановление функции ЩЖ после отмены амиодарона, длительная антитиреоидная терапия не требуется.

### Прогноз. Исходы

Прогноз определяется характером и тяжестью сердечно-сосудистой патологии. У лиц с невысоким риском осложнений прогноз благоприятный.

### Лечение

При А-ИТ 1-го типа необходимо отменить амиодарон, за исключением случаев, когда препарат назначается по жизненным показаниям. Рекомендуется назначать высокие дозы антитиреоидных препаратов (тиамазол 40–60 мг/сут). При неэффективности антитиреоидной терапии рекомендуется назначать ГКС (преднизолон 30–40 мг/сут). Известно, что ГКС ингибируют активность дейодиназ, блокируют превращение $Т_4$ в $Т_3$ и, возможно, оказывают прямой супрессивный эффект на ЩЖ.

Пациентам с А-ИТ 2-го типа отменяют амиодарон, назначают глюкокортикостероиды (преднизолон 30–40 мг/сут) в течение 8–12 недель с постепенной отменой.

**Таблица 6.2.2.1-1**

**Дифференциальная диагностика А-ИТ 1-го и 2-го типов**

| Признак | А-ИТ 1 | А-ИТ 2 |
|---|---|---|
| Предшествующие заболевания ЩЖ | Как правило, имеются | Обычно нет |
| Данные пальпации (УЗИ) ЩЖ | Могут быть узлы ЩЖ или диффузный зоб | Чаще неизменённая ЩЖ |
| Васкуляризация ЩЖ при ЦДК | Значительно увеличена | Отсутствует / визуализируются единичные сосуды |
| $свТ_4$ (пмоль/л) / $свТ_3$ (пмоль/л) | < 3,1 | > 3,65 |
| Уровень антител к рТТГ | Высокий уровень, если причиной является болезнь Грейвса | Обычно отрицательный |
| Спонтанная ремиссия | Не развивается | Возможна |
| Терапия первой линии | Тиреостатики | ГКС перорально |
| Последующее лечение | Обычно проводится | Не проводится |

В редких случаях, когда отмена амиодарона ухудшит прогноз пациента, или тиреотоксикоз требует более быстрого устранения, проводится хирургическое лечение (тиреоидэктомия), но больные, как правило, имеют очень высокий операционный риск в связи с коморбидной патологией.

### Профилактика

В качестве первичной профилактики необходимо определение уровня ТТГ и АТ к рТТГ перед началом лечения амиодароном. В качестве вторичной профилактики рекомендуется отмена амиодарона. Если амиодарон назначен по жизненным показаниям, вопрос об отмене решается индивидуально при участии кардиолога.

## 6.2.2.2. Амиодарон-индуцированный гипотиреоз

### Определение

> **Амиодарон-индуцированный гипотиреоз (А-ИГ) — это манифестное или субклиническое снижение функции ЩЖ, которое развивается на фоне приёма амиодарона. Манифестный гипотиреоз подтверждается высоким уровнем ТТГ (обычно выше 10 мМЕ/Л) и низкими значениями $свТ_4$. Субклинический гипотиреоз диагностируют в случае, если уровень ТТГ выше нормы, а уровень $свТ_4$ — в пределах референсных значений.**

### Распространённость

Выявляемость А-ИГ зависит от уровня потребления йода в регионе. Так, в регионах с высоким потреблением йода распространённость А-ИГ составляет примерно 13% среди больных, получающих лечение амиодароном. В регионах с низким потреблением йода распространённость А-ИГ в 2 раза меньше (6,4%).

### Этиология

Избыточное поступление йода в ЩЖ на фоне терапии амиодароном.

### Патогенез

Избыток йода в ЩЖ провоцирует аутоиммунный тиреоидит у предрасположенных лиц с исходом в гипотиреоз. В таком случае, как правило, развивается необратимый гипотиреоз. Второй вариант А-ИГ развивается за счёт длительной блокады органификации в щитовидной железе и снижения синтеза тиреоидных гормонов. В таком случае гипотиреоз является транзиторным, обратимым состоянием. За период времени от нескольких месяцев до нескольких лет возможно спонтанное восстановление функции ЩЖ, и тогда заместительная терапия левотироксином прекращается.

### Морфология

А-ИГ чаще встречается у пациентов с сопутствующим АИТ, поэтому морфологическая картина имеет характерные для данного заболевания признаки.

### Клиническая картина

Симптомы А-ИГ аналогичны таковым при гипотиреозе любой другой этиологии.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

А-ИГ основана на повышении уровня ТТГ и снижении уровня $свТ_4$. Следует помнить, что повышение уровня ТТГ может быть транзиторным в первые 3 месяца лечения амиодароном. Как правило, у пациентов с гипотиреозом выявляют повышенное содержание АТ-ТПО, что свидетельствует о наличии аутоиммунного процесса в ЩЖ. При УЗИ выявляются признаки, характерные для аутоиммунного тиреоидита: неоднородность эхоструктуры, объём ЩЖ, как правило, в пределах нормы, кровоток не изменён.

### Дифференциальный диагноз

В пользу А-ИГ будет указывать факт длительного приема амиодарона, наличие в крови АТ-ТПО, типичные для АИТ изменения структуры ЩЖ по данным УЗИ.

*Пример формулировки диагноза*

*Аутоиммунный тиреоидит. Амиодарон-индуцированный гипотиреоз, медикаментозно компенсированный. (дата).*

### Течение

Клинические симптомы гипотиреоза, как правило, неспецифичны. Поэтому всем больным, получающим амиодарон, необходимо регулярное определение уровня ТТГ на фоне проводимой терапии.

### Прогноз. Исходы

Прогноз благоприятный. В случае наличия у пациента аутоиммунного тиреоидита гипотиреоз требует пожизненной заместительной терапии препаратами левотироксина. В случае временной блокады органификации йода в щитовидной железе на фоне приема амиодарона гипотиреоз устраняется через 1,5–2 года лечения, и возможно восстановление функции ЩЖ.

### Лечение

Решение об отмене амиодарона в случае развития А-ИГ принимается индивидуально, но в связи с высокой эффективностью и безопасностью заместительной терапии гипотиреоза лечение амиодароном чаще продолжается на фоне приема левотироксина. Начальная доза левотироксина составляет 25 мкг/сут с последующей титрацией до достижения целевого уровня ТТГ. Адекватной дозе соответствует поддержание нормального уровня ТТГ. Контроль уровня ТТГ проводится через 2–3 месяца после начала терапии и ежегодно после подбора дозы.

### Профилактика

Первичная профилактика заключается в определении функционального состояния ЩЖ перед назначением амиодарона и 1 раз в 6 месяцев в последующем на фоне лечения. Вторичная профилактика состоит в своевременном выявлении и проведении заместительной терапии гипотиреоза, отмене амиодарона при возможности.

## 6.2.3. Гипотиреоз

### Определение

**Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме.**

### Распространённость

Гипотиреоз является одной из наиболее частых форм патологии эндокринной системы. Частота врождённого гипотиреоза составляет 1 случай на 4–5 тыс. новорождённых. Распространённость первичного клинически выраженного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–1%. Встречаемость латентного первичного гипотиреоза составляет 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. В течение 1 года манифестными становятся примерно 5% случаев латентной гипофункции ЩЖ. Частота гипотиреоза увеличивается с возрастом и достигает 12–20% у женщин старше 70 лет.

### Этиология

Причинами более частого первичного гипотиреоза являются:

- разрушение или недостаток функционально активной ткани ЩЖ — хронический аутоиммунный тиреоидит, оперативное удаление ЩЖ, терапия радиоактивным $I^{131}$, преходящий гипотиреоз при подостром, послеродовом и тихом (безболевом) тиреоидите, инфильтративные и инфекционные заболевания, агенезия и дисгенезия ЩЖ;
- нарушение синтеза тиреоидных гормонов — врождённые дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов, тяжёлый дефицит и избыток йода, медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатики, литий, перхлорат и пр.).

Причинами вторичного (третичного) гипотиреоза являются: разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и (или) тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), опухоли гипоталамо-гипофизарной области, травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия), сосудистые нарушения (ишемические и геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии), инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулёз, гистиоцитоз), хронический лимфоцитарный гипофизит, врождённые нарушения (гипоплазия гипофиза, септооптическая дисплазия).

### Патогенез

В условиях хронического дефицита тиреоидных гормонов угнетаются все виды метаболизма. При гипотиреозе снижается скорость основного обмена, тормозится активность ферментов, происходит снижение не только процессов синтеза, но и катаболизма. Нарушается элиминация продуктов распада, которые задерживаются во внесосудистом пространстве, повышается проницаемость капилляров. В органах и тканях (сердце, лёгкие, мышцы) происходит накопление кислых мукополисахаридов, которые повышают гидрофильность тканей, что способствует формированию отёков и нарушению лимфооттока. Формируется микседема (слизистый отёк). Тиреоидные гормоны подавляют активность антидиуретического гормона и, соответственно, в условиях гипотиреоза секреция АДГ возрастает. Эти механизмы опосредуют дополнительную задержку жидкости, что также способствует формированию отёчного синдрома. При гипотиреозе нарушается липидный метаболизм, а именно снижается катаболизм атерогенных фракций липопротеинов низкой плотности, повышается уровень общего холестерина, триглицеридов. Таким образом, гипотиреоз потенцирует процессы атерогенеза в организме. У детей от недостатка тиреоидных гормонов в первую очередь страдает центральная нервная система. Низкий уровень тиреоидных гормонов, особенно в первые месяцы жизни, приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, снижению

накопления липидов и гликопротеинов в нервной ткани, что в конечном итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов проводящих путей мозга.

## Морфология

Морфология ткани ЩЖ при гипотиреозе варьирует от причины гипотиреоза. На начальных этапах аутоиммунного поражения щитовидной железы превалирует лимфоидная инфильтрация тиреоидной ткани, в последующем развивается фиброз ткани ЩЖ. Тиреоидные фолликулы имеют большое содержание коллоида, а тиреоциты представлены клетками плоского эпителия.

## Классификация

Гипотиреоз подразделяют на первичный (развившийся вследствие поражения самой ЩЖ), вторичный (развивающийся вследствие недостаточной продукции ТТГ при отсутствии первичной патологии самой ЩЖ, которая бы могла привести к снижению её функции). Гипотиреоз по степени тяжести подразделяется на субклинический гипотиреоз (минимальная недостаточность функции ЩЖ, при которой определяется повышение уровня ТТГ при нормальном уровне свободного $T_4$ в крови) и манифестный гипотиреоз (повышенный уровень ТТГ при одновременном снижении свободного $T_4$ ниже референсного интервала). Также выделяют осложнённый гипотиреоз (гидроперикард, гипотиреодная кома).

## Клиническая картина

Для клинической картины характерно отсутствие специфичных симптомов, нет зависимости между выраженностью симптомов и степенью дефицита тиреоидных гормонов. Наиболее часто встречающиеся симптомы гипотиреоза: выраженная утомляемость, сонливость, сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, отёчность лица, пальцев рук и ног, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, подавленное настроение. Нередко у пациентов доминируют симптомы со стороны какой-то одной системы, поэтому у пациентов диагностируются заболевания-«маски»: кардиологические (диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард), гастроэнтерологические (хронические запоры, жёлчнокаменная болезнь, хронический гепатит), ревматологические (полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз), дерматологические (алопеция, онихолизис, гиперкератоз), психиатрические (депрессия, деменция), гинекологические (дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика включает в себя определение уровней ТТГ, $свT_4$. При повышении уровня ТТГ и нормальном уровне $свT_4$ ставится диагноз субклинического гипотиреоза, при снижении уровня $свT_4$ диагностируется манифестный гипотиреоз. Для исключения аутоиммунного тиреоидита необходима оценка уровня АТ-ТПО. При УЗИ ЩЖ может быть незначительно увеличена или имеет небольшой объём, может выявляться неоднородная эхоструктура. По данным цветного допплеровского картирования ЩЖ кровоток обычно снижен.

## Течение

У большинства пациентов с гипотиреозом формируется стойкое снижение функции ЩЖ и требуется пожизненная заместительная терапия левотироксином, однако в некоторых случаях (тиреоидит, амиодарон-индуцированный гипотиреоз) возможно спонтанное восстановление функции ЩЖ.

## Прогноз. Исходы.

Прогноз благоприятный. При отсутствии лечения у пациентов с гипотиреозом может развиваться гипотиреоидная кома с летальным исходом. Поэтому важны своевременная диагностика и лечение гипотиреоза.

## Лечение

При выявлении манифестного гипотиреоза показана терапия препаратами тиреоидных гормонов. Необходимо назначение L-тироксина в дозе 1,6 мкг/кг массы тела в день. У пожилых пациентов начальная доза левотироксина составляет 25 мкг в день, увеличение дозы левотироксина производится медленно, на 12,5–25 мкг каждые 2–3 недели до достижения целевого уровня ТТГ. У молодых пациентов начальная доза левотироксина составляет 25–50 мкг в сутки с последующей титрацией на 25 мкг каждые 2 недели до достижения целевого уровня ТТГ. Уровень ТТГ медленно меняется после начала терапии или изменения дозы L-тироксина, поэтому его исследуют не ранее, чем через 6–8 недель после этого. Целевой уровень ТТГ у пациентов с гипотиреозом — 0,4–4,0 мМЕ/л. При субклиническом гипотиреозе показана заместительная терапия левотироксином у пациентов молодого возраста. У пожилых пациентов с сердечно–сосудистыми заболеваниями решение о назначении терапии левотироксином в таких случаях принимается индивидуально.

## Профилактика

У пациентов группы риска по гипотиреозу (тиреоидиты, использование амиодарона) рекомендуется контроль уровня ТТГ 1 раз в 2 года для своевременного выявления гипотиреоза и назначения заместительной терапии тиреоидными гормонами.

## 6.2.4. Тиреоидиты

### Определение

**Тиреоидиты — группа болезней ЩЖ воспалительной природы, которые существенно различаются по частоте, этиологии, патогенезу, течению и влиянию на тиреоидную функцию.**

### Классификация

Выделяют следующие формы тиреоидитов: хронический аутоиммунный тиреоидит; подострый тиреоидит (тиреоидит Де Кервена); острый (гнойный) тиреоидит; послеродовой тиреоидит; цитокининдуцированный тиреоидит (приём препаратов интерферонов, интерлейкинов, моноклональных антител); пострадиационный тиреоидит.

### 6.2.4.1. Аутоиммунный тиреодит

### Определение

**Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, приводящее к развитию гипотиреоза вследствие деструкции ткани ЩЖ через активацию Т- и В-клеточного иммунитета с образованием аутоантител к тиреоидной ткани.**

### Распространённость

Распространённость АИТ оценить достаточно сложно, поскольку в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. Распространённость носительства антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) составляет около 10% среди женщин и зависит от этнического состава популяции.

### Этиология

У пациентов с АИТ имеется врождённый дефект в супрессорной защите. Происходит активация Т-хелперов, которые стимулируют В-лимфоциты к синтезу антител, направленных к ключевому ферменту гормоногенеза в щитовидной железе — тиреоидной пероксидазе.

### Патогенез

Известно, что антитела к тиреопероксидазе фиксируют комплемент и опосредуют реакции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Постепенно происходит гибель функционирующей ткани ЩЖ, формируется фиброз. У пациентов с длительно текущим АИТ, как правило, ЩЖ небольшого объёма с неоднородной эхогенностью ткани по данным УЗ-исследования, наличием ложных долек, нередко с формированием узловых образований. Постепенно функция ЩЖ снижается, и в большинстве случаев развивается первичный гипотиреоз.

### Морфология

АИТ впервые описан Хашимото в 1912 году, который установил 4 характерных морфологических признака заболевания:

1. диффузную инфильтрацию тиреоидной ткани лимфоцитами;
2. специфическое образование лимфоидных фолликулов;
3. деструкцию фолликулярных клеток;
4. замещение нормальной паренхимы железы фиброзной тканью (рис. 6.2.4.1–1, см. QR-Code).

### Классификация

Несмотря на существование различных классификаций АИТ, наиболее часто используют рабочую классификацию, в соответствии с которой выделяют две формы данного заболевания: гипертрофическую (80%) и атрофическую (20%). Атрофическая форма АИТ характеризуется формированием антител, блокирующих рецептор ТТГ. Ранее данное состояние трактовали как первичную атрофию ЩЖ. Исход АИТ является основной причиной гипотиреоза в йод-обеспеченной популяции.

### Клиническая картина

Чаще всего АИТ выявляют у женщин среднего возраста. Характерно небольшое увеличение объёма ЩЖ, чаще бессимптомное, большой зоб не характерен. Зоб, как правило, симметричный, нередко ткань железы уплотнена, неоднородна при пальпации. Длительное время пациент находится в состоянии эутиреоза, у 10% больных возможно тиреотоксическое начало АИТ («хашитоксикоз»), который обычно не требует лечения тиреостатиками.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Уровни ТТГ и $свТ_4$ в крови зависят от стадии заболевания. Различают эутиреоидную стадию заболевания и гипотиреоидную. Диагноз АИТ обычно устанавливается на основании выявления высокого уровня антитиреоидных (АТ-ТПО) и характерной УЗ-картины с признаками хронического тиреоидита (нормальный объём или уменьшение размеров, неоднородность эхоструктуры с наличием очагов пониженной плотности, псевдоузлы). Так как антитиреоидные антитела могут выявляться и у здоровых людей, а УЗИ-признаки являются недостаточно специфичными, наиболее убедительными критериями для постановки диагноза АИТ является выявление гипотиреоза (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным или сниженным уровнем $свТ_4$ в крови) в сочетании повышенным уровнем АТ-ТПО. При наличии узловых образований важное значение для диагностики АИТ имеют результаты проведения тонкоигольной биопсии ЩЖ (цитологические признаки выраженной лимфо-плазмацитарной инфильтрации).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Аутоиммунный тиреоидит. Субклинический гипотиреоз. Узел правой доли щитовидной железы.*
2. *Аутоиммунный тиреоидит. Манифестный гипотиреоз. Гидроперикард без сердечной недостаточности.*

### Дифференциальный диагноз

АИТ необходимо дифференцировать от других форм тиреоидитов (подострого, послеродового и др.), а также эутиреоидного зоба и диффузного токсического зоба. Для больных АИТ, в отличие от подострого тиреоидита, нехарактерна боль в области шеи, повышение температуры тела, повышение скорости оседания эритроцитов, положительный эффект от приема глюкокортикоидов. В отличие от послеродового тиреоидита, у больных АИТ отсутствует связь заболевания с родами, а развившийся гипотиреоз является стойким. У пациентов с эутиреодным зобом не наблюдается высокое содержание антитиреоидных антител в крови.

### Течение

Течение АИТ хроническое. Длительное время сохраняется эутиреоз. Примерно у половины пациентов через несколько лет развивается манифестный гипотиреоз, что требует постоянной заместительной терапии левотироксином.

### Прогноз. Исходы

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. В связи со стойким характером гипотиреоза, требуется проведение постоянной заместительной терапии левотироксином.

### Лечение

Заместительная терапия левотироксином больным АИТ проводится на стадии гипотиреоза по общепринятым рекомендациям (см. главу «Гипотиреоз»).

## Профилактика

Скрининговое определение уровня ТТГ и АТ-ТПО рекомендуется всем пациентам с подозрением на дисфункцию ЩЖ со структурными изменениями и отягощенной наследственностью.

## 6.2.4.2. Подострый тиреоидит

### Определение

**Подострый тиреоидит — это заболевание ЩЖ воспалительного характера, предположительно вирусной этиологии, имеющее склонность к рецидивированию, длящееся от одной недели до нескольких месяцев, в разгар заболевания чаще всего проявляющееся выраженной болезненностью в области ЩЖ и лихорадкой, иногда с присоединением симптомов тиреотоксикоза.**

### Распространённость

Доля подострого тиреоидита в структуре заболеваний ЩЖ составляет 1–5%. Чаще страдают люди в возрасте 30–60 лет; женщины болеют в 5 раз чаще мужчин. Обычно заболеванию предшествует вирусная инфекция. Число случаев подострого тиреоидита возрастает после эпидемий гриппа, аденовирусной инфекции, эпидемического паротита.

### Этиология

Заболевание имеет вирусную природу (аденовирусы, вирус эпидемиологического паротита, Эпштейна — Барр). Характеризуется сезонностью, обострения возникают в осенне-зимний период.

### Патогенез

Проникая внутрь клетки, вирус вызывает образование атипичных белков, на которые организм реагирует воспалительной реакцией. Воспалительный процесс в ЩЖ приводит к разрушению фолликулов, их содержимое вместе с накопленным пулом тиреоидных гормонов попадает в кровеносное русло (тиреотоксикоз «утечки», деструктивный тиреотоксикоз).

### Морфология

В препарате ткани ЩЖ выявляется деструкция фолликулярных клеток и фолликулов, потеря фолликулами коллоида. Отмечается инвазия ЩЖ полинуклеарными лейкоцитами, лимфоцитами, образуются гранулёмы, которые содержат гигантские многоядерные клетки. Наряду с деструктивными изменениями наблюдается пролиферация тиреоидных клеток и образование новых фолликулов.

### Классификация

В развитии заболевания выделяют 4 стадии:

- 1 — тиреотоксическая (4–10 нед);
- 2 — эутиреоидная (1–3 нед);
- 3 — гипотиреоидная (от 2 до 6 мес);
- 4 — выздоровление.

### Клиническая картина

Подострый тиреоидит клинически протекает как типичное воспалительное заболевание. Обычно развитию болезни предшествует респираторное вирусное заболевание, характерен продромальный период в течение 1–2 недель, с появлением субфебрильной температуры, слабости, миалгии. В разгар заболевания подострый тиреоидит проявляется умеренной или сильной болью в ЩЖ, часто иррадиирующей в уши, челюсть или горло. Боль может начаться локально и распространяться от одной стороны шеи к другой. Половина больных имеют симптомы нетяжёлого тиреотоксикоза. При пальпации ЩЖ обычно не увеличена, уплотнена, неоднородная и болезненная. Течение подострого тиреоидита может быть волнообразным с периодическим усилением симптоматики, болезнь может спонтанно разрешиться без лечения.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Выделяют острую, тиреотоксическую стадию, для которой характерно умеренное повышение уровней св. $T_3$, св. $T_4$ в крови на фоне сниженного уровня ТТГ, обычно длится 4–8 недель. Характерно ускорение СОЭ более 40–50 мм/час, иногда лейкоцитоз. При УЗИ обнаруживают увеличенную или нормальных размеров ЩЖ, «облаковидные» зоны пониженной эхогенности в одной или обеих долях, расположение которых может изменяться в динамике. Также отмечается резко сниженный кровоток по данным ЦДК. Эутиреодная стадия заболевания характеризуется нормализацией уровня СОЭ, содержания в крови св. $T_3$, св. $T_4$, ТТГ. У части пациентов развивается гипотиреоидная стадия когда отмечается повышение ТТГ на фоне нормальных или сниженных уровней св. $T_3$, св. $T_4$. Клинические симптомы отсутствуют или наблюдается гипотиреоз. Может потребоваться непродолжительная заместительная терапия левотироксином.

*Пример формулировки диагноза*

*Подострый тиреоидит. Субклинический тиреотоксикоз. (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Следует дифференцировать с острым гнойным тиреоидитом, анапластическим раком ЩЖ, воспалением кисты ЩЖ.

### Течение

Наиболее часто клинически тиреотоксикоз сменяется эутиреозом, а затем преходящим гипотиреозом с наступлением полного выздоровления. У части пациентов возникают рецидивы заболевания, требующие более длительного лечения (до 4–6 месяцев).

### Прогноз. Исходы

Прогноз благоприятный, так как даже без лечения в течение 6 месяцев и более у 95% больных наступает полное выздоровление и нормализуется функция ЩЖ. В 5% случаев развивается стойкий гипотиреоз, требующий заместительной терапии.

### Лечение

Рекомендуется на первом этапе пациентам с легким симптоматическим течением подострого тиреоидита назначать бета-блокаторы (при тахикардии) и нестероидные противовоспалительные средства, кроме салицилатов. Наиболее эффективна терапия глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 20–30 мг/сут в 2–3 приема), которые назначаются сразу пациентам с жалобами на выраженную боль в области шеи и имеющим отчётливые симптомы тиреотоксикоза или через 5–7 дней вместо приема НПВП при сохранении симптоматики. Терапия преднизолоном должна продолжаться 2–3 месяца с началом постепенного снижения дозы через 2,5–3 недели от инициации терапии из-за риска рецидивирования.

### Профилактика

Первичная профилактика заключается в предупреждении и адекватном лечении вирусных инфекций. Редкие осложнения вследствие преходящего тиреотоксикоза можно предупредить своевременным началом патогенетической терапии ГКС.

## 6.2.4.3. Острый тиреоидит

### Определение

**Острый тиреоидит — острое воспаление ЩЖ, вызванное бактериальной инфекцией.**

### Распространённость

Встречается крайне редко.

### Этиология

Наиболее распространённые возбудители: ***Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus.***

### Патогенез

Инфекция распространяется гематогенным или лимфогенным путем после перенесённого острого инфекционного заболевания ЛОР-органов (тонзиллиты, синуситы, отиты) и пневмонии, преимущественно у пациентов с ослабленной иммунной системой. Также острый тиреоидит может возникнуть в результате прямого попадания инфекции в ЩЖ при травме и ранении, в результате инвазивных медицинских манипуляций. Преимущественно поражается одна доля ЩЖ. Воспалительный процесс в ЩЖ проходит все стадии: альтерации, экссудации, пролиферации.

### Морфология

Морфологическое исследование выявляет характерные изменения для острого воспаления. В ткани ЩЖ выявляют полиморфно-ядерный и лимфоцитарно-клеточный инфильтрат, часто с некрозом и абсцедированием.

### Клиническая картина

Характерна выраженная боль в области шеи, усиливающаяся при глотании и поворотах головы и признаки воспаления: отёк, покраснение кожи, болезненность при пальпации, флюктуация (при абсцедировании). В большинстве случаев наблюдаются общие симптомы интоксикации, лихорадка и озноб.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

В клиническом анализе крови выявляется лейкоцитоз со сдвигом влево. Тиреоидный статус (уровни св. $T_3$, св. $T_4$ и ТТГ в крови), как правило, не изменяется. При УЗ-диагностике в начальной стадии заболевания выявляется снижение эхогенности ткани и размытость контуров доли ЩЖ за счёт локального отёка. На поздних стадиях выявляются признаки абсцедирования.

*Пример формулировки диагноза*

*Лакунарная ангина тяжёлой степени. Острый тиреоидит, абсцесс правой доли щитовидной железы. Эутиреоз. (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с подострым тиреоидитом, раком ЩЖ, кровоизлиянием в кисту ЩЖ, инфекцией кисты щитовидно-язычного протока.

### Течение

Заболевание протекает остро. В большинстве случае проводится оперативное лечение. В последующем формируется стойкий первичный гипотиреоз из-за деструкции ткани ЩЖ.

### Прогноз. Исходы

При своевременном обращении за медицинской помощью прогноз благоприятный. При отсутствии антибактериальной терапии и хирургической санации гнойного очага возможно распространение инфекции на близлежащие ткани, развитие сепсиса и летального исхода.

### Лечение

Лечение проводится в условиях круглосуточного стационара из-за выраженности клинической картины и быстротечности заболевания. До развития абсцесса назначают антибактериальную терапию, симптоматические средства (аналгетики, НПВП). Рекомендуется хирургическое лечение пациентам с острым тиреоидитом при абсцедировании и (или) наличии

осложнений (свищи, медиастинит). Объём хирургического лечения определяется распространённостью поражения. Возможно пункционное дренирование под контролем УЗИ при единичном небольшом абсцессе.

### Профилактика

Профилактика заключается в предупреждении инфекционных заболеваний, особенно ЛОР-органов, своевременном обращении пациентов за медицинской помощью при наличии болевого синдрома в области шеи, лихорадке, интоксикации.

## 6.2.4.4. Послеродовой тиреоидит

### Определение

**Послеродовый тиреоидит — деструктивный тиреоидит аутоиммунной природы, развивающийся в течение первого года после родов.**

### Распространённость

Возникает у 5–9% женщин (частота увеличивается в 3 раза, если женщина страдает СД 1-го типа).

### Этиология

Послеродовый тиреоидит возникает после родоразрешения у предрасположенных женщин.

### Патогенез

Воспалительный процесс в ЩЖ при послеродовом тиреоидите инициируется повышенной выработкой антитиреоидных антител (АТ-ТПО). Возможным механизмом считают реактивацию иммунной системы после длительной супрессии в период беременности. Результатом является разрушение фолликулов ЩЖ и выброс в кровь значительных количеств тироксина ($T_4$) и трийодтиронина ($T_3$), что приводит к тиреотоксикозу. Это состояние является временным и длится до тех пор, пока все запасы тиреоглобулина не высвободятся в кровоток. В этом периоде синтез новых гормонов прекращается, поскольку избыток $T_3$ в кровотоке вызывает снижение секреции ТТГ. Синтез гормонов ЩЖ возобновляется после стихания воспалительного процесса.

### Морфология

Лимфоцитарная инфильтрация и диффузные деструктивные изменения ЩЖ аналогичные таковым при АИТ.

### Клиническая картина

Варьирует в зависимости от стадии заболевания (тиреотоксикоз, эутиреоз, гипотиреоз) и выраженности тиреоидной дисфункции. В стадии тиреотоксикоза пациента жалуются на сердцебиение, потливость, дрожь, нарушение сна, нервозность. При объективном осмотре выявляется влажная кожа, тремор, громкие сердечные тоны, тахикардия. В стадии гипотиреоза пациентки могут жаловаться на сонливость, сухую кожу, выпадение волос, отечность, прибавку веса, запоры. В стадии гипотиреоза при объективном осмотре кожа сухая, выявляется отёчность лица, брадикардия, тоны сердца приглушены. В большинстве случаев послеродовый тиреоидит не диагностируется из-за стёртости клинической картины заболевания и ошибочной трактовки причины плохого самочувствия. На наличие заболевания указывает его связь с предшествующими родами.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Для диагностики используется оценка уровня ТТГ, св$T_3$, св$T_4$, АТ-ТПО. С целью дифференциальной диагностики с болезнью Грейвса проводится анализ крови на антитела к рецептору ТТГ. Характерным УЗ-признаком подострого тиреоидита является резкое снижение кровотока при ЦДК, указывающего на деструктивные изменения ЩЖ.

*Пример формулировки диагноза*

*Послеродовый тиреоидит (срочные роды от (дата)). Субклинический тиреотоксикоз (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Наиболее часто проводится с болезнью Грейвса, для которой характерно наличие антител к рецептору ТТГ в крови, признаки ЭОП. В отличие от аутоиммунного тиреоидита развитие послеродового тиреоидита имеет хронологическую связь с предшествующими родами.

### Течение

Послеродовый тиреоидит, как и другие тиреоидиты, обычно проходит ***3 фазы течения: тиреотоксикоз, эутиреоз, гипотиреоз***. Во многих случаях заболевание не диагностируется в связи со стёртой клинической картиной и неспецифическими симптомами. Характерно рецидивирование послеродового тиреоидита при последующих беременностях.

### Прогноз. Исходы

Прогноз благоприятный, однако у 20–30% женщин развивается стойкий гипотиреоз.

### Лечение

В связи с преходящим и субклиническим характером тиреотоксикоза тиреостатики обычно не назначаются. В отдельных случаях манифестного тиреотоксикоза используются бета-блокаторы. В фазе гипотиреоза назначаются препараты левотироксина, продолжительность лечения варьирует в зависимости от стойкости гипотиреоза.

### Профилактика

Контроль уровня ТТГ у пациенток с послеродовым тиреоидитом в анамнезе.

## 6.2.5. Узловые образования щитовидной железы

### Определение

> **Узел ЩЖ — это собирательное (ненозологическое) понятие, под которым понимают любое очаговое изменение паренхимы ЩЖ, которое выявляется при пальпации и (или) при ультразвуковом исследовании ЩЖ. При морфологическом исследовании узел в ЩЖ в большинстве случаев представляет собой доброкачественную очаговую гиперплазию (коллоидный узел), кисту (простую или с солидным компонентом) и, реже, рак (папиллярный, фолликулярный, медуллярный, гюртлеклеточный, низкодифференцированный и анапластический). В редких случаях, узел может быть следствием метастатического поражения (аденокарцинома, лимфома), гранулематозного очага (саркоидоз, гистиоцитоз, сифилис).**

### Распространённость

Распространённость узловых образований ЩЖ, особенно в регионах с низким потреблением йода, достаточно высокая. Узловые образования чаще выявляют у женщин старшего возраста (до 20–30%). В большинстве случаев (90–95%) у пациентов в ЩЖ выявляются доброкачественные коллоидные узлы и кисты. В РФ в 2017 году в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РЩЖ составил < 2%. Женщины болеют РЩЖ в 4 раза чаще. Смертность от РЩЖ — 0,38 случая на 100 тыс. населения (0,35 — среди мужчин; 0,39 — среди женщин). Средний возраст пациентов — 54 года.

### Этиология

Причины появления узлов в щитовидной железе остаются неясными. Основными факторами, повышающими риск образования доброкачественных узлов в ЩЖ, считаются возраст, дисгормональные нарушения, воздействие факторов внешней среды, дефицит йода и микроэлементов в пище и воде. В развитии рака ЩЖ важную роль играют мутации генов (BRAF, PTEN, APC, DICER1, MNG, NRAS, KRAS, TERT и др.), наследственные синдромы (Гарднера, Каудена, множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типа и др.), воздействие ионизирующего излучения.

### Патогенез

Механизмы образования наиболее частых доброкачественных (коллоидных) узлов остаются неясными. В условиях йододефицита и воздействия факторов окружающей среды происходит повышение уровня ТТГ, который стимулирует факторы роста в тиреоидной ткани, что приводит к очаговой гиперплазии и формированию узловых образований. Длительно существующие коллоидные узлы могут приобретать черты автономности, с формированием токсической аденомы ЩЖ (один узел) или многоузлового токсического зоба (два и более узла). В случае токсической аденомы при УЗИ выявляют крупный узел, нередко занимающий всю долю ЩЖ, который функционирует автономно, т.е. не зависит от регулирующего влияния ТТГ с постепенным формированием манифестного тиреотоксикоза.

### Морфология

Гистологически начальная стадия коллоидного зоба представляет собой клеточную гиперплазию ацинусов ЩЖ с последующим развитием микронодулярного и макронодулярного образования. Гиперпластические участки часто подвержены жидкостной дегенерации, накапливая кровь, серозную жидкость и коллоидные вещества. При этом кистозно-дегенеративном процессе может возникнуть кальцификация, которая часто бывает перинодулярной. При папиллярном раке выявляются однослойные тяжи клеток на сосудистых ножках, которые образуют пространства, похожие на кисты, в 40% опухолей присутствуют мелкие кальцинаты. Фолликулярный рак характеризуется мелкими фолликулами с малым содержанием коллоида. От фолликулярной аденомы такой рак отличается инвазией в капсулу ЩЖ и сосуды. При медуллярной карциноме характерны веретенообразные клетки. Для анапластического рака характерны мелкоклеточные, гигантоклеточные и веретеноклеточные образования.

### Классификация

Для определения степени вероятности злокачественности узла ЩЖ по данным УЗИ разработаны критерии TI-RADS (см. ниже). Существует ***5 гистологических вариантов рака ЩЖ***:

1. папиллярный,
2. фолликулярный,
3. медуллярный,

4. низкодифференцированный,
5. анапластический (недифференцированный).

## Клиническая картина

В большинстве случаев узловые образования в щитовидной железе выявляются случайно при ультразвуковом исследовании. Доброкачественные узлы при пальпации, как правило, безболезненные, не спаяны с кожей, подвижные при глотании. Проявлений тиреотоксикоза или гипотиреоза обычно нет. Высокодифференцированные формы рака ЩЖ (папиллярный и фолликулярный) также могут не иметь специфических клинических симптомов. Вместе с тем, следует всегда обращать внимание на быстрорастущие (более 1 см в год), плотные, с неровными контурами, малоподвижные узлы, а также на увеличение регионарных лимфоузлов в области шеи, что может указывать на злокачественный характер новообразования. Для медуллярного, низкодифференцированного и анапластического (недифференцированного) раков характерны нарушение фонации, осиплость голоса, диспноэ, дисфагия (односторонний паралич гортани, парез голосовых связок из-за прорастания n. laryngeus recurrens), изменение конфигурации шеи (за счёт больших размеров опухоли и увеличенных лимфоузлов).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

При пальпаторном обнаружении или подозрении на наличие узла в ЩЖ выполняется УЗИ ЩЖ. С целью унифицированной оценки риска злокачественности узлового образования ЩЖ по данным УЗИ в настоящее время используется классификация TI-RADS — Thyroid Imaging Reporting and Data System (рис. 6.2.5–1).

УЗИ-заключение «TI-RADS 1–2» не подразумевает дальнейшей тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и оперативного лечения. При наличии заключения «TI-RADS 3–5» показано проведение ТАБ.

ТАБ является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ. Чувствительность и специфичность ТАБ в выявлении РЩЖ достигает 98–100%. ТАБ проводится под контролем УЗИ. В соответствии с отечественными рекомендациями, ТАБ показана при выявлении узлового образования ≥ 1 см, а также при размере узла < 1 см и TI-RADS 3–5.

Всем пациентам с узловыми образованиями проводится определение уровня ТТГ, а при необходимости и уровней свТ$_3$, свТ$_4$. Всем пациентам с узловыми образования ЩЖ показано определение кальцитонина в крови и в смывах при выполнении ТАБ. Оценка уровня кальцитонина крови значительно превосходит ТАБ в диагностике медуллярного рака ЩЖ. При нарушении акта глотания выполняется рентгенография пищевода и трахеи с барием, КТ мягких тканей шеи и органов средостения.

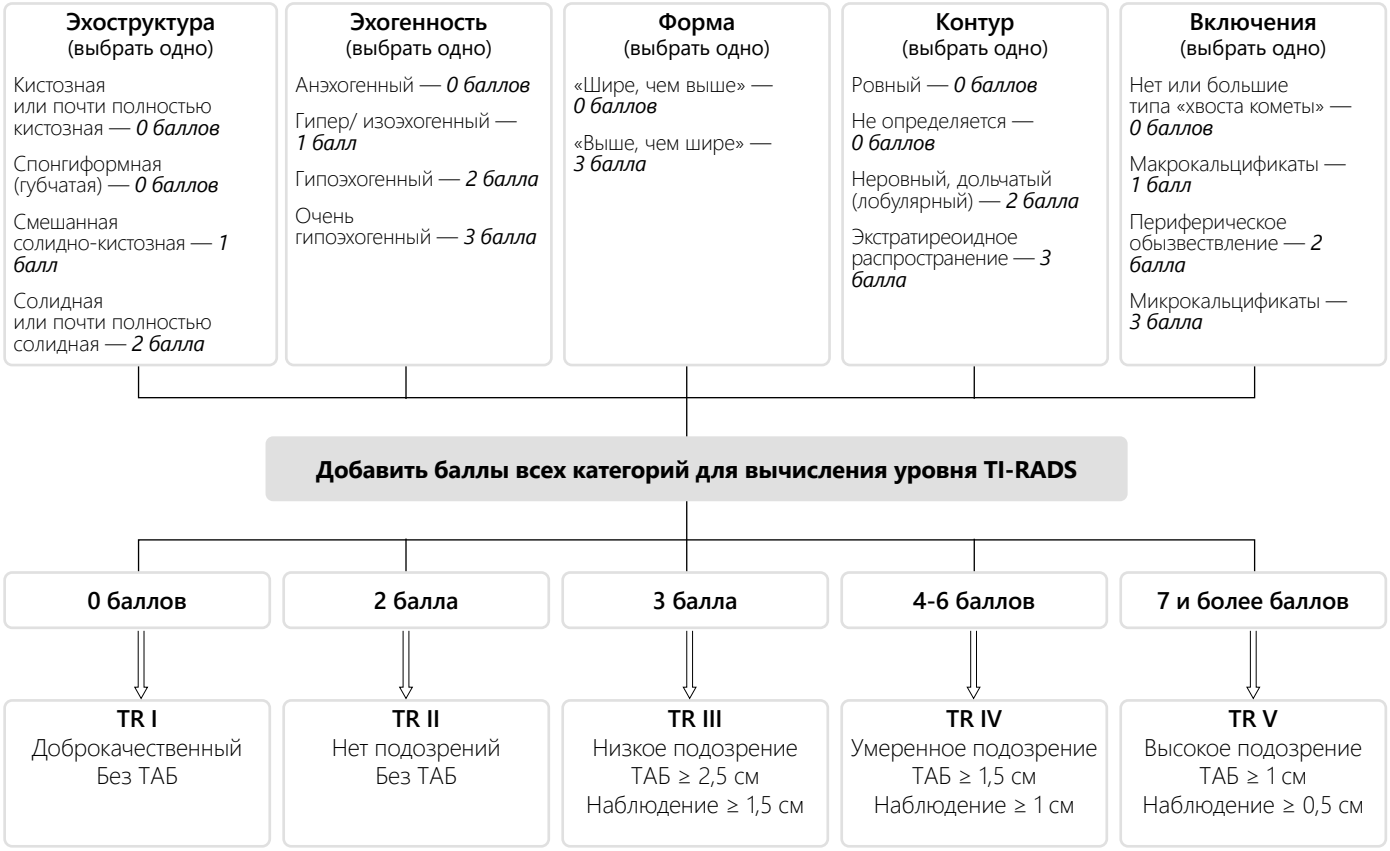



*Рисунок 6.2.5-1. Критерии TI-RADS*

*Примеры формулировки диагноза:*

1. *Диффузно-узловой эутиреоидный зоб 2 ст. Крупный узел правой доли щитовидной железы (TI-RADS 3) с синдромом компрессии органов шеи и частичным загрудинным расположением.*
2. *Узловой зоб, рецидив. Множественные узлы правой доли (TI-RADS 2-3). Левосторонняя гемитиреоидэктомия по поводу В-клеточной аденомы (дата). Эутиреоз.*

**Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз проводится между доброкачественными узловыми образованиями и раком ЩЖ. Дифференциальная диагностика основана на оценке: данных УЗИ (TI-RADS); заключения цитологического исследования по результатам ТАБ; результатов определения кальцитонина в крови.

**Течение**

Течение зависит от морфологического варианта узлового образования. Доброкачественные узлы обычно требуют лишь наблюдения и проведения УЗИ 1 раз в 2 года. В редких случаях, при значительном увеличении узла (например, при кровоизлиянии в узел или его кистозной дегенерации) может развиться косметический дефект или признаки компрессии тканей шеи. Течение папиллярной и фолликулярной формы рака ЩЖ в большинстве случаев благоприятное после адекватного лечения. В случае медуллярного или анапластического рака ЩЖ течение быстропрогрессирующее с ранним метастазированием и низкой эффективностью лечения.

**Прогноз. Исходы**

Прогноз при доброкачественном узловом зобе благоприятный. Пациенты с высокодифференцированными формами рака ЩЖ в большинстве случаев также имеют хороший прогноз после хирургического лечения. При медуллярном или анапластическом раке прогноз неблагоприятный. Анаплатический рак характеризуется быстрым ростом и ранним метастазированием в лёгкие, печень, кости, мозг, а также прорастанием в окружающие ткани.

**Лечение**

В случае коллоидных узлов оперативное лечение проводится только для крупных узлов, которые нарушают акт глотания, приводят к смещению пищевода и трахеи. При выявлении мелких коллоидных узлов производится динамическое наблюдение 1 раз в год, оперативное лечение не показано. При выявлении высокодиференцированных форм рака ЩЖ выполняется оперативное удаление ЩЖ, при наличии отдалённых метастазов показано дополнительно проведение радиойодтерапии. В случае выявления медуллярного рака ЩЖ выполняется удаление щитовидной железы с лимфодиссекцией. Лечение анапластического рака ЩЖ заключается в экстирпации ЩЖ (если возможно), однако выживаемость при данной форме рака ЩЖ обычно не превышает 1 года.

**Профилактика**

В качестве первичной профилактики узловых образований щитовидной железы используется йодпрофилактика. Основным вариантом массовой йодпрофилактики является потребление населением йодированной соли. Из злокачественных новообразований ЩЖ специфическая профилактика разработана для медуллярного рака щитовидной железы: пациентам с генетической мутацией RET (группа высокого риска медуллярного рака ЩЖ) рекомендуется выполнить тиреоидэктомию в возможно более ранние сроки в течение 1-го года жизни.

## 6.3. Заболевания околощитовидных желез

### 6.3.1. Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз представляет собой эндокринное заболевание, связанное с избыточной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ). В зависимости от механизмов развития гиперпаратиреоз подразделяется на первичный (гиперпродукция ПТГ аденомой ОЩЖ), вторичный (повышенная секреция ПТГ в ответ на гипокальциемию) и третичный (автономная продукция ПТГ на фоне длительного вторичного гиперпаратиреоза).

#### 6.3.1.1. Первичный гиперпаратиреоз

**Определение**

**Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, характеризующееся автономной избыточной секрецией ПТГ одной или несколькими ОЩЖ, повышенным уровнем кальция крови, костными и висцеральными нарушениями.**

## Распространённость

В России по данным регистра встречаемость ПГПТ составляет 1,3 случая на 100 тыс. человек, преобладают женщины в возрасте старше 55 лет.

## Этиология

Причиной ПГПТ в 80% случаев является солитарная аденома ОЩЖ, в 15% — гиперплазия нескольких ОЩЖ, 5% составляют множественные аденомы и менее 1% — аденокарциномы ОЩЖ. Существуют наследственные формы ПГПТ, среди которых больше половины случаев приходится на синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1-го типа, к проявлениям которого помимо ПГПТ относятся аденомы гипофиза и нейроэндокринные опухоли гастроэнтеропанкреатической области. К другим наследственным синдромам, компонентом которых является ПГПТ, относятся синдромы МЭН 2А и МЭН 4-го типа, синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти, семейный изолированный гиперпаратиреоз. Это редкие генетические заболевания, при подозрении на которые показано выполнение молекулярно-генетического исследования.

## Патогенез

Развитие гиперкальциемии и патологии костной системы при ПГПТ обусловлено резорбтивными эффектами ПТГ. Гиперсекреция ПТГ приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, прежде всего кортикальной зоны, с дальнейшим развитием остеопороза и повышением риска патологических переломов. В некоторых случаях при ПГПТ может развиваться фиброзно-кистозный остеит (ФКО), характеризующийся образованием литических очагов — «бурых опухолей», которые впоследствии замещаются фиброзной тканью и грануляциями с формированием кровоизлияний. ФКО может возникать как в трубчатых костях, так и в костях таза, позвоночнике и костях черепа (рис. 6.3.1.1–1).

Эффекты избыточного действия ПТГ на мочевыделительную систему реализуются в виде усиления экскреции кальция и фосфатов, что приводит к интенсификации процессов камнеобразования, развитию нефролитиаза или нефрокальциноза, на фоне которых в некоторых случаях происходит снижение фильтрационной функции почек. Вследствие интенсификации фосфатуреза снижается уровень фосфора крови, что повышает активность альфа1-гидроксилазы, которая катализирует превращение кальцидиола (25(OH)D) в активную форму витамина D — кальцитриол (1,25(OH)2D) и, таким образом, дополнительно усугубляет гиперкальциемию за счёт усиления реабсорбции кальция в кишечнике.

Избыток кальция в крови при ПГПТ, воздействуя на G-клетки, усиливает выработку гастрина, приводя к повышению продукции соляной кислоты обкладочными клетками слизистой оболочки желудка. В связи с этим на фоне ПГПТ часто развиваются язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.

## Морфология

Макроскопически аденомы ОЩЖ представляют собой образования овоидной формы, окружённые капсулой, внутри которых могут выявляться кисты и кальцинаты. В зависимости от фенотипа клеток аденомы ***ОЩЖ подразделяются на оксифильные, водянисто-светлоклеточные и липоаденомы.*** Атипичные аденомы ОЩЖ имеют морфологические критерии злокачественности при отсутствии признаков метастазирования и инвазии в соседние структуры, что отличает их от злокачественных аденокарцином.

## Классификация

В зависимости от наличия клинических проявлений ПГПТ подразделяется на с***имптомный (манифестный) и асимптомный***. По уровню кальция крови выделяют ***гиперкальциемический и нормокальциемический*** ПГПТ. В случае повышения уровня кальция в крови выделяют легкую (общий кальций < 3 ммоль/л), умеренную (общий кальций 3,0–3,5 ммоль/л) и тяжёлую (общий кальций > 3,5 ммоль/л) гиперкальциемию.



*Рисунок 6.3.1.1-1. Фиброзно-кистозный остеит (указан стрелками) в лучевой кости, костях свода черепа и в нижней челюсти*

## Клиническая картина

Клиническая картина зависит от выраженности избыточной продукции ПТГ и длительности заболевания. Поражение костной ткани при ПГПТ проявляется остеопорозом, болями в костях при фиброзно-кистозном остеите, низкотравматичными переломами, деформациями костей, нарушениями походки. При наличии гиперкальциемии могут возникать полиурия, полидипсия, дегидратация, тошнота, мышечная слабость, снижение аппетита, при тяжёлой гиперкальциемии возможно развитие гиперкальциемического криза. Клинические проявления, связанные с развитием нефролитиаза, включают приступы болей в поясничной области (почечная колика), появление лейкоцитурии и гематурии. У части пациентов могут возникать признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также острого панкреатита. Возможны нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы — артериальная гипертензия, нарушения ритма и проводимости. В ряде случаев отмечается повышенная утомляемость, общая слабость, эмоциональная лабильность, нарушение сна. Также возможно бессимптомное течение заболевания, однако его встречаемость пока остается ниже, чем манифестной формы.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

С целью диагностики ПГПТ оцениваются уровни ПТГ, общего кальция и альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и (или) ионизированного кальция в крови. Расчет альбумин-скорректированного кальция проводится по формуле: общий кальций плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 — альбумин плазмы (г/л)). Также оценивается уровень креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяется концентрация кальция и креатинина в анализе мочи за сутки при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м², исследуется содержание 25(OH) D в сыворотке крови.

## Диагностические критерии

***Гиперкальциемической формы ПГПТ:***

- наличие гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ (при исключении семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии);
- наличие гиперкальциемии в сочетании с высоконормальным (на верхней границе референсного интервала) уровнем ПТГ.

***Нормокальциемической формы ПГПТ:***

- наличие стойкой нормокальциемии в сочетании с повышенным уровнем ПТГ при двукратном определении с интервалом 3–6 месяцев;
- исключение возможных вторичных причин повышения уровня ПТГ (дефицит/недостаточность витамина D, хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением СКФ ≤ 60 мл/мин); отсутствие гиперкальциурии.

Для уточнения локализации аденом ОЩЖ выполняют УЗИ, результаты которого подтверждают с помощью сцинтиграфии с радиоактивными фармацевтическими препаратами ($^{99m}$Tc-технетрил, $^{99m}$Tc-МИБИ) или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). При получении отрицательных или дискордантных результатов прибегают к дополнительным методам визуализации: однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с МСКТ, и позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с МСКТ.

Для уточнения степени снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) и диагностики остеопороза применяют двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. Особенностью диагностики остеопороза у больных ПГПТ является необходимость оценки МПК не только в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, но и в области лучевой кости. Это исследование имеет особое значение у пациентов с асимптомным течением ПГПТ, так как полученные результаты являются одним из критериев для определения показаний к оперативному лечению. При подозрении на наличие переломов костей скелета выполняют рентгенографию.

В рамках диагностики поражения мочевыделительной системы проводят УЗИ и МСКТ почек / забрюшинного пространства, что позволяет выявить кальцификацию паренхимы почек и конкременты мочевых путей. Для диагностики поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) показано выполнение фиброэзофагогастродуоденоскопии.

### *Пример формулировки диагноза*

*Первичный гиперпаратиреоз, манифестный. Аденома правой нижней околощитовидной железы. Вторичный остеопороз. Нефрокальциноз. ХБП С2, А2 (дата).*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ПГПТ проводят с вторичным и третичным гиперпаратиреозом. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) развивается на фоне заболеваний, приводящих к снижению уровня кальция крови и, как следствие, к гиперфункции и гиперплазии ОЩЖ: ХБП; дефицит/недостаточность витамина D; заболевания ЖКТ с синдромом мальабсорбции; гиперкальциурия; а также при приеме препаратов, влияющих на уровень кальция (бисфосфонаты, деносумаб, литий). Наиболее частой причиной развития ВГПТ является патология почек в стадии ХБП С4–С5. Клинические

проявления ВГПТ на фоне ХБП включают поражение костной системы (остеопороз, низкотравматичные переломы, фиброзно-кистозный остеит), а также образование внекостных кальцинатов (в стенках артерий, периартикулярной ткани, конъюнктиве, роговице).

Третичный гиперпаратиреоз развивается на фоне длительно текущего ВГПТ (несмотря на устранение его причины) и проявляется автономной продукцией ПТГ вследствие гиперфункции одной или нескольких ОЩЖ.

Следует проводить дифференциальную диагностику ПГПТ с семейной гипокальциурической гиперкальциемией, на фоне которой также наблюдается гиперкальциемия и повышение ПТГ. Причиной этого состояния является дефект кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) в ОЩЖ и почках. Снижение чувствительности CaSR к кальцию на поверхности ОЩЖ приводит к росту уровня ПТГ, на поверхности канальцевого эпителия — к избыточной реабсорбции кальция в почках. Отличием этого состояния от ПГПТ является снижение суточной кальциурии, диагноз подтверждается после выполнения молекулярно-генетического исследования.

Повышение кальция крови при ПГПТ необходимо дифференцировать с паранеопластической гиперкальциемией, которая наблюдается при злокачественных новообразованиях и метастазах в костную ткань, гемобластозах, эктопической продукции ПТГ нейроэндокринными опухолями.

### Течение

При своевременной диагностике ПГПТ и выполнении паратиреоидэктомии течение заболевания благоприятное. В случае поздней постановки диагноза могут развиваться осложнения в виде фиброзно-кистозного остеита, ХБП, которые не разрешаются полностью после проведения хирургического лечения. Для больных ПГПТ в рамках синдрома МЭН 1-го типа или других наследственных синдромов, а также при аденокарциноме ОЩЖ характерно рецидивирующее течение заболевания.

### Прогноз. Исходы

Прогноз благоприятный. Исключение составляют наследственные синдромы и аденокарцинома ОЩЖ, при которых возможны персистенция и рецидивы заболевания. После успешного выполнения паратиреоидэктомии наступает полное выздоровление. В некоторых случаях возможно развитие послеоперационного гипопаратиреоза.

### Лечение

Хирургическое лечение (селективная паратиреоидэктомия) является единственным радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ. Показаниями к его проведению являются: манифестный ПГПТ; повышение уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л относительно верхней границы нормы; наличие остеопороза; наличие патологии почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м$^2$, суточная экскреция кальция более 10 ммоль/сутки); нефролитиаз/нефрокальциноз; возраст < 50 лет.

В рамках предоперационной подготовки при тяжёлой гиперкальциемии возможно применение петлевых диуретиков, стимулирующих выведение кальция с мочой, и антирезорбтивных препаратов, снижающих темпы поступления кальция в кровь из костного депо, деносумаба или бисфосфонатов. Среди последних предпочтение отдают таблетированным формам в связи с меньшим риском развития гипокальциемии в послеоперационном периоде.

При невозможности выполнения паратиреоидэктомии проводится консервативное лечение с использованием препаратов, снижающих уровень кальция крови: петлевые диуретики, бисфосфонаты (алендронат, золедронат), ингибиторы RANKL (деносумаб), а также кальцимиметики (цинакальцет), снижающие выработку ПТГ клетками ОЩЖ.

Патогенетическое лечение ВГПТ включает назначение фосфатбиндеров и диеты с низким содержанием фосфора с целью снижения выраженности гиперфосфатемии, а также назначение терапии активными формами витамина D (альфакальцидол, парикальцитол, кальцитриол) для достижения целевых значений уровня кальция крови. При прогрессирующем повышении уровня ПТГ более 300 пг/мл показана инициация терапии кальцимиметиками (цинакальцет). Если, несмотря на проводимую терапию, уровень ПТГ продолжает повышаться и достигает значений, превышающих 1000 пг/мл, показано хирургическое лечение в объёме субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии. Оптимальным методом лечения третичного гиперпаратиреоза является паратиреоидэктомия.

### Профилактика

Профилактика первичного гиперпаратиреоза не разработана. Профилактика вторичного и третичного гиперпаратиреоза заключается в своевременном выявлении и лечении заболеваний, приводящих к развитию гипокальциемии, а также в назначении препаратов кальция и витамина D для коррекции низких значений кальция крови.

## 6.3.2. Гипопаратиреоз

### Определение

**Гипопаратиреоз (ГипоПТ) — заболевание, связанное со снижением продукции ПТГ околощитовидными железами или резистентностью тканей к его действию, что приводит к развитию гиперфосфатемии и гипокальциемии.**

## Распространённость

По данным зарубежных исследований распространённость ГипоПТ составляет 23–37 случаев на 100 тыс. населения. Послеоперационный ГипоПТ чаще встречается у женщин, распространённость других форм не имеет различий между мужчинами и женщинами.

## Этиология

Причинами развития ГипоПТ могут быть заболевания/состояния, приводящие к дефициту ПТГ. Наиболее частой причиной дефицита ПТГ является повреждение ОЩЖ во время хирургических операций на органах шеи, проведение которых может сопровождаться травматизацией, удалением или нарушением кровоснабжения ОЩЖ. К другим причинам повреждения ОЩЖ относятся: радиотерапия органов шеи и радиойодтерапия заболеваний щитовидной железы, опухолевая инфильтрация ОЩЖ, аутоиммунные заболевания, тиреоидит Риделя, гранулематозные заболевания и болезни накопления (болезнь Вильсона — Коновалова, гемохроматоз, амилоидоз). Дефицит ПТГ может быть связан с генетическими заболеваниями, при которых наблюдается нарушение развития ОЩЖ и (или) продукции ПТГ (синдром Ди Джорджи, митохондриальные болезни). Патологическая секреция ПТГ может возникать при хронической гипо- и гипермагниемии.

## Патогенез

Патогенетические механизмы развития ГипоПТ связаны с нарушениями кальций-фосфорного обмена, проявляющимися гиперфосфатемией за счёт снижения клиренса фосфора и гипокальциемией вследствие снижения всасывания кальция в кишечнике и уменьшения реабсорбции кальция в почечных канальцах, а также его выведения из костей. Эти эффекты связаны не только с непосредственным дефицитом ПТГ, но и с развивающимся на этом фоне снижением уровня витамина D в крови.

## Морфология

При аутоиммунном ГипоПТ выявляется лимфоцитарная инфильтрация ОЩЖ, частичная или полная деструкция железистой ткани.

## Классификация

В зависимости от этиологии выделяют следующие формы ГипоПТ:

- послеоперационный (транзиторный или стойкий — сохранение гипокальциемии и низкого уровня ПТГ через 6 месяцев после операции);
- аутоиммунный (изолированный или в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов 1-го, 3-го или 4-го типа);
- генетический (изолированный или в составе генетических синдромов);
- другие формы ГипоПТ (нарушение обмена магния, инфильтративные заболевания, лучевое поражение ОЩЖ);
- идиопатический.

## Клиническая картина

Клиническая картина ГипоПТ обусловлена нарушениями процессов мышечного и нервного возбуждения вследствие гипокальциемии. Так, частыми клиническим проявлениями нарушения мышечного возбуждения поперечнополосатой мускулатуры являются: парестезии; фибриллярные подергивания; тонические судороги; карпопедальный спазм; симптомы Вейса — сокращение круговой мышцы глаза при поколачивании у наружного края глазницы, Хвостека — сокращение мышц лица при

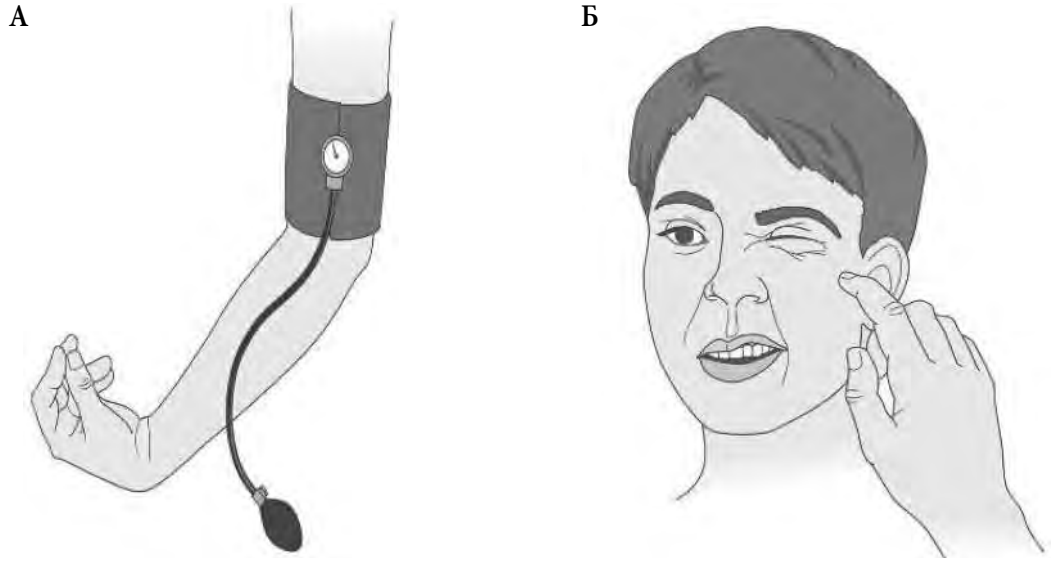



*Рисунок 6.3.2-1. А — симптом Труссо («рука акушера»), Б — симптом Хвостека*

постукивании в месте выхода лицевого нерва, Труссо — появление судорог в кисти («рука акушера») через 1–2 минуты после сдавления плеча жгутом или манжетой для измерения артериального давления (рис. 6.3.2–1). Характерна дисфункция гладкой мускулатуры с развитием ларинго- и бронхоспазма, дисфагии, рвоты, склонности к обстипации или послаблению стула. Также отмечают нарушения работы сердечной мышцы с появлением удлинения интервала Q-T, неспецифических изменений зубца T, дилатационной гипокальциемической кардиомиопатии.

При тяжёлой гипокальциемии может развиваться тетания. Поражение нервной системы характеризуется снижением памяти, бессонницей, депрессией. Повышение уровня фосфора и снижение уровня кальция в крови приводят к росту кальций-фосфорного произведения, что часто ассоциировано с формированием внескелетных кальцификатов в почках (нефролитиаз/нефрокальциноз), в базальных ганглиях (синдром Фара), в хрусталике (субкапсулярная катаракта), в связках (синдесмофиты), а также с нарушением образования дериватов кожи (хрупкость ногтей, онихолизис) и зубов (гипоплазия зубной эмали, аномалии развития и отсутствие зубов).

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Для подтверждения диагноза гипоПТ проводится исследование уровня кальция крови (гипокальциемия), ПТГ (снижение), фосфора (гиперфосфатемия). Также необходимо оценить концентрацию магния в сыворотке крови (исключение гипо- и гипермагниемии), определить уровень 25(OH)D (исключение дефицита витамина D) и креатинина крови с расчётом СКФ (уточнение стадии ХБП).

Из инструментальных методов наиболее информативны УЗИ и КТ почек (выявление нефрокальциноза/нефролитиаза), КТ головного мозга (при наличии у пациента неврологических симптомов). При подозрении на наследственные формы ГипоПТ показано молекулярно-генетическое исследование и генетическое консультирование.

Критерием диагноза ГипоПТ является наличие гипокальциемии (низкий уровень альбумин-скорректированного или ионизированного кальция) в сочетании с низким уровнем ПТГ.

*Пример формулировки диагноза*

*Послеоперационный гипопаратиреоз тяжёлой степени, субкомпенсированный. Послеоперационный гипотиреоз компенсированный. Тиреоидэктомия по поводу многоузлового токсического зоба (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ГипоПТ проводится с псевдогипопаратиреозом и другими причинами гипокальциемии на основании данных анамнеза и результатов лабораторного исследования (табл. 6.3.2–1). Псевдогипопаратиреоз является редким наследственным заболеванием, при котором нарушается чувствительность тканей к действию ПТГ вследствие генетических дефектов передачи сигнала на пострецепторном уровне, что приводит к развитию гипокальциемии, гиперфосфатемии и повышению уровня ПТГ.

### Течение

ГипоПТ после хирургических вмешательств носит транзиторный характер. При длительности проявлений более 6 месяцев устанавливается диагноз хронического ГипоПТ. Чаще всего удается достичь целевых показателей кальций-фосфорного обмена с применением препаратов кальция, нативных и активных форм витамина D, однако в некоторых случаях больным показана заместительная терапия препаратами рекомбинантного ПТГ.

**Таблица 6.3.2-1**

**Лабораторные показатели при заболеваниях, сопровождающихся гипокальциемией**

| Причины гипокальциемии | Изменения показателей сыворотки крови | | |
|---|---|---|---|
| | Кальций | Фосфор | ПТГ |
| Гипопаратиреоз | ↓ | ↑ | ↓ |
| Псевдогипопаратиреоз | ↓ | ↑ | ↑ |
| Дефицит витамина D | ↓ | норма, ↓ | ↑ |
| Заболевания ЖКТ (нарушение всасывания) | ↓ | норма, ↓, ↑ | норма, ↑ |
| Хроническая болезнь почек | ↓ | ↑ | ↑ |

### Прогноз. Исходы

У большинства пациентов прогноз благоприятный. Формирование хронических осложнений со стороны различных систем и органов при длительном течении ГипоПТ может отрицательно сказываться на качестве жизни больных. Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз завершается полным выздоровлением. При других формах ГипоПТ требуется постоянная медикаментозная терапия для коррекции гипокальциемии.

### Лечение

Патогенетическая терапия ГипоПТ включает в себя назначение пероральных препаратов кальция и активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). Целью лечения является достижение низко-нормальных значений кальция крови. Отдельным группам пациентов с ГипоПТ при наличии показаний возможно применение рекомбинантного ПТГ 1–34 (терипаратид). Больные ГипоПТ нуждаются в регулярном динамическом наблюдении в связи с возможностью развития отдалённых нарушений со стороны внутренних органов.

### Профилактика

Для профилактики развития послеоперационного ГипоПТ рекомендуется выполнение операций на щитовидной железе в специализированных центрах у квалифицированных специалистов, перед оперативным вмешательством рекомендуется определение концентрации витамина D (25(OH)D) в крови и коррекция дефицита в случае выявления. Для коррекции транзиторной гипокальциемии после хирургического вмешательства на щитовидной железе рекомендуется назначение препаратов кальция, нативных и (или) активных форм витамина D в послеоперационном периоде.

## 6.4. Болезни надпочечников

### 6.4.1. Гиперкортицизм

### Определение

**Гиперкортицизм — эндокринный синдром, развивающийся в результате воздействия на организм избытка глюкокортикоидов как вследствие их автономной гиперсекреции (эндогенный гиперкортицизм), так и вследствие их поступления в различных лекарственных формах (экзогенный гиперкортицизм).**

### Распространённость

Распространённость гиперкортицизма в общей популяции составляет 0,05–0,13%. Заболевание у взрослых встречается в 5 раз чаще, чем у детей, и обычно развивается в возрасте от 20 до 40 лет. Женщины болеют в 3–8 раз чаще мужчин.

### Этиология

Гиперкортицизм развивается вследствие разных причин. АКТГ-независимый гиперкортицизм чаще всего обусловлен гиперсекрецией кортизола опухолью пучковой зоны коры надпочечников (кортикостерома). При АКТГ-зависимом гиперкортицизме повышенный уровень АКТГ приводит к гиперстимуляции коры надпочечников, их гиперплазии и избыточной продукции кортизола. Эутопическая гиперсекреция АКТГ обычно обусловлена аденомой передней доли гипофиза. Эктопическая секреция АКТГ вызывается нейроэндокринными опухолями (овсяноклеточный рак лёгких, нейроэндокринная опухоль бронхов или других локализаций, тимома, опухоли из островков ПЖ, МРЩЖ, хромаффиномы). Кроме того, гиперкортицизм может возникать у тех пациентов, которые длительное время получают системные глюкокортикостероиды (ГКС) по поводу ревматологических, гематологических, дерматологических заболеваний, а также при заболеваниях органов дыхания. В таком случае АКТГ и кортизол у пациентов оказывается сниженным по механизму отрицательной обратной связи.

### Патогенез

При всех формах гиперкортицизма ключевым звеном патогенеза является воздействие избытка ГКС на организм, приводящее к усилению катаболизма. Основным глюкокортикоидным гормоном у человека является кортизол, вырабатывающийся пучковой зоной коры надпочечников. Секреция кортизола у здорового человека составляет 15–30 мг и в норме имеет выраженный циркадианный (суточный) ритм. В плазме крови кортизол представлен свободной, биологически активной формой (около 5% всего синтезированного кортизола) и соединениями с белками плазмы (преимущественно транскортином и альбуминами), а также в виде метаболитов. Длительное воздействие избыточных концентраций ГКС приводит к нарушениям сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, миокардиодистрофия); углеводного обмена (усиление гликогенолиза и глюконеогенеза, гипергликемия); электролитного баланса (гипокалиемия, гипернатриемия);

ухудшению состояния мышечной, жировой ткани и кожи (атрофия мышц конечностей, туловищное перераспределение жира, катаболизм белков кожи), костной ткани (остеопороз), нервной системы; к ослаблению иммунитета.

## Морфология

АКТГ-продуцирующие аденомы гипофиза (болезнь Иценко — Кушинга) располагаются в передней доле и составляют около 14 % всех гормонально-активных образований гипофиза; злокачественные гормон-продуцирующие образования гипофиза встречаются крайне редко. АКТГ-независимый гиперкортицизм (синдром Иценко — Кушинга) встречается в 10–20 % случаев. Патология надпочечников при АКТГ-независимом гиперкортицизме представлена аденомами различного размера, первичной гиперплазией коры надпочечников (мелко- или крупноузловой); в крайне редких случаях у пациентов выявляют рак коры надпочечников.

### Классификация

Гиперкортицизм можно разделить на эндогенный, вызванный гиперпродукцией собственного кортизола, и экзогенный, связанный с приёмом лекарственных препаратов с глюкокортикоидным эффектом (таблетированная терапия, инъекции, назальные и глазные спреи и капли, гели, мази и другие топические формы).

В основе эндогенного гиперкортицизма чаще всего лежит автономная гиперпродукция АКТГ передней долей гипофиза (до 80–85% случаев). Помимо этого, многие карциноидные опухоли обладают способностью вырабатывать АКТГ (эктопическая секреция АКТГ). АКТГ-независимый гиперкортицизм встречается в 10–20 % случаев, развивается вследствие автономной гиперпродукции кортизола надпочечниками. Также выделяют субклинический (неполный) гиперкортицизм, наблюдающийся при опухолях надпочечников с малой гормональной активностью. По степени тяжести гиперкортицизм может быть разделён на гиперкортицизм лёгкой степени (слабо или умеренно выраженные симптомы), средней степени тяжести (развёрнутая клиническая картина без осложнений) и тяжёлой степени, когда на фоне выраженной клинической картины развиваются сердечно-сосудистые расстройства, СД, переломы, нарушения психики и другие осложнения.

## Клиническая картина

Для пациентов с гиперкортицизмом характерно увеличение массы тела, которое редко достигает стадии морбидного ожирения в связи с катаболическим действием кортизола. Происходит выраженное перераспределение жировой клетчатки, что проявляется как центральное (туловищное, андроидное) ожирение. Жир в основном располагается в области живота, верхней половине туловища, на лице (рис. 6.4.1–1, см. QR-Code). Жировые отложения отчетливо заметны на спине и в области VII шейного позвонка («бычий горб», рис. 6.4.1–2, см. QR-Code); выступают надключичные ямки, лицо округлое, плеторичное. Количество жировой ткани на конечностях и ягодицах при этом снижено. Кожа пациентов тонкая, сухая, заметны атрофические явления. На боковых поверхностях живота, грудной клетки, а также в области плеч, бёдер, ягодиц, молочных желёз и иногда на спине (в местах наибольшего растяжения кожи) формируются сине-багровые полосы — стрии (рис. 6.4.1–3, см. QR-Code).

Нередки кровоподтёки или подкожные гематомы из-за повышенной проницаемости и ломкости капилляров кожи. Преобладание процессов катаболизма приводит к уменьшению мышечной массы и, как следствие, мышечной слабости.

Катаболическое действие кортизола на костную ткань заключается в угнетении остеобластов, снижении синтеза коллагена; у пациентов снижается всасывание кальция в кишечнике, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и, как следствие, остеопорозу с развитием низкоэнергетических (патологических) переломов даже у лиц молодого возраста. В высоких концентрациях кортизол обладает минералокортикоидным эффектом — увеличивает реабсорбцию натрия и выведение калия, что приводит к артериальной гипертензии. Могут развиться кардиомиопатия и коронарный атеросклероз с соответствующими клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (стенокардия, сердечная недостаточность), а гипокалиемия провоцирует развитие нарушений сердечного ритма. Вследствие контринсулярного действия кортизола формируются различные нарушения углеводного обмена: примерно у 70% больных выявляется нарушение толерантности к глюкозе, а у 20–25% больных — сахарный диабет. У женщин гиперкортицизм приводит к нарушениям менструального цикла вплоть до аменореи, поскольку избыток кортизола подавляет продукцию гонадотропинов. Также могут наблюдаться проявления избытка надпочечниковых андрогенов (гирсутизм — рост осевых жёстких волос в андроген-зависимых областях, вплоть до вирилизма), что более характерно для карциномы надпочечника и АКТГ-зависимого гиперкортицизма. У мужчин может возникать и усугубляться эректильная дисфункция, снижение либидо и гинекомастия. Изменения со стороны крови включают в себя относительную лимфопению (количество лимфоцитов менее 15%), эритроцитоз и нейтрофилию. В связи с иммуносупрессивным действием кортизола снижается локальная сопротивляемость инфекциям: возникают рецидивирующие гнойничковые поражения кожи и инфекции мочевыводящих путей, кандидоз влагалища, грибковые поражение ногтей.

Избыточное действие кортизола в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта приводит к угнетению её защитных свойств. У пациентов нередко развиваются эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, часто резистентные к гастропротективной и эрадикационной терапии. Необходимо отметить, что поражение желудочно-кишечного тракта при экзогенном гиперкортицизме не зависит от пути поступления стероидных препаратов в организм. Пациенты с гиперкортицизмом могут иметь широкий спектр расстройств эмоциональной сферы: от неврозов и гипотимии до бредовых расстройств, тяжёлой клинической депрессии с суицидальными попытками и острых психозов.

При АКТГ-зависимом гиперкортицизме, помимо описанных выше симптомов, может наблюдаться гиперпигментация кожи (вследствие повышенной продукции меланоцитостимулирующего гормона из ПОМК-общего предшественника

АКТГ и МСГ). При АКТГ-зависимом эктопическом гиперкортицизме может появляться разнообразная симптоматика, обусловленная первичной нейроэндокринной опухолью.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Исходя из клинической картины, скринингу на эндогенный гиперкортицизм подлежат молодые люди с нехарактерными для их возраста проявлениями (низкотравматичные переломы, сахарный диабет в сочетании с ожирением, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей слабостью, артериальная гипертензия, аменорея). Помимо этого, скринингу подлежат пациенты любого возраста с характерными клиническими признаками (туловищный характер перераспределения подкожного жира, наличие стрий на туловище или конечностях, мышечная слабость, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена и др.), пациенты моложе 65 лет с переломами тел позвонков, пациенты со случайно выявленным образованием надпочечника, а также дети с задержкой роста и увеличением массы тела.

Перед обследованием по поводу эндогенного гиперкортицизма необходимо исключить (при возможности) прием пациентом глюкокортикоидов в любых лекарственных формах, так как примерно 1–3% взрослого населения получает длительную терапию глюкокортикоидами, что может повлиять на результаты тестов. Далее необходимо выполнить 2 любых теста из 3 тестов первой линии (рис. 6.4.1–4):

- уровень кортизола слюны в 23:00;
- уровень суточной экскреции свободного кортизола мочи;
- выполнение малой дексаметазоновой пробы (с 1 мг дексаметазона).

При получении двух отрицательных результатов тестов эндогенный гиперкортицизм исключается, при получении двух положительных — подтверждается.

После подтверждения у пациента наличия эндогенного гиперкортицизма необходимо выяснить, что лежит в его основе — автономная гиперсекреция кортизола надпочечниками или автономная гиперсекреция АКТГ (гипофизом или внегипофизарной опухолью). Референсные интервалы лабораторий могут несколько различаться, однако за точку отсечения принят уровень АКТГ 10 пг/мл. При уровне АКТГ менее 10 пг/мл наиболее вероятен АКТГ-независимый гиперкортицизм; необходимо выполнение визуализации надпочечников (МСКТ с контрастированием) для поиска новообразования и выбора тактики лечения. При АКТГ более или равном 10 пг/мл диагностируется АКТГ-зависимый гиперкортицизм; необходим поиск источника гиперсекреции АКТГ. Пациенту проводится исследование хиазмально-селлярной области (ХСО) — МРТ с контрастированием. При выявлении образования гипофиза диаметром более 6 мм более вероятен диагноз АКТГ-зави-




*Рисунок 6.4.1-4. Алгоритмы первого этапа диагностики синдрома гиперкортицизма*

симого гиперкортицизма. Выявление микроаденомы (особенно менее 5–6 мм в диаметре) не всегда означает, что найдена причина заболевания. Помимо этого, в 20% случаев микроаденома не визуализируется на МРТ даже при её наличии.

При отсутствии признаков аденомы или её небольшом размере рекомендовано проведение большой (8 мг) дексаметазоновой пробы (БДП). Подавление уровня кортизола более чем на 60% от исходного уровня свидетельствует в пользу гипофизарной секреции АКТГ; отсутствие подавления в пробе с 8 мг дексаметазона требует поиска эктопического источника секреции АКТГ. В сомнительных случаях для подтверждения гипофизарной гиперсекреции АКТГ рекомендовано исследование градиента уровня АКТГ в нижних каменистых синусах и в периферической крови (рис. 6.4.1–5).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Макроаденома гипофиза. АКТГ-зависимый гиперкортицизм. Стероидный сахарный диабет.*
2. *Аденома правого надпочечника. АКТГ-независимый гиперкортицизм. Вторичная артериальная гипертензия 2 степени.*

## Дифференциальная диагностика

Проводится с функциональным гиперкортицизмом (ожирение, пубертатно-юношеский диспитуитаризм, алкоголизм, депрессия) и основана на результатах малого дексаметазонового теста.

## Течение

Течение заболевания при отсутствии лечения носит тяжёлый инвалидизирующий характер и может приводить к гибели пациента. При своевременном выявлении и радикальном лечении заболевания возможно выздоровление и регресс осложнений.

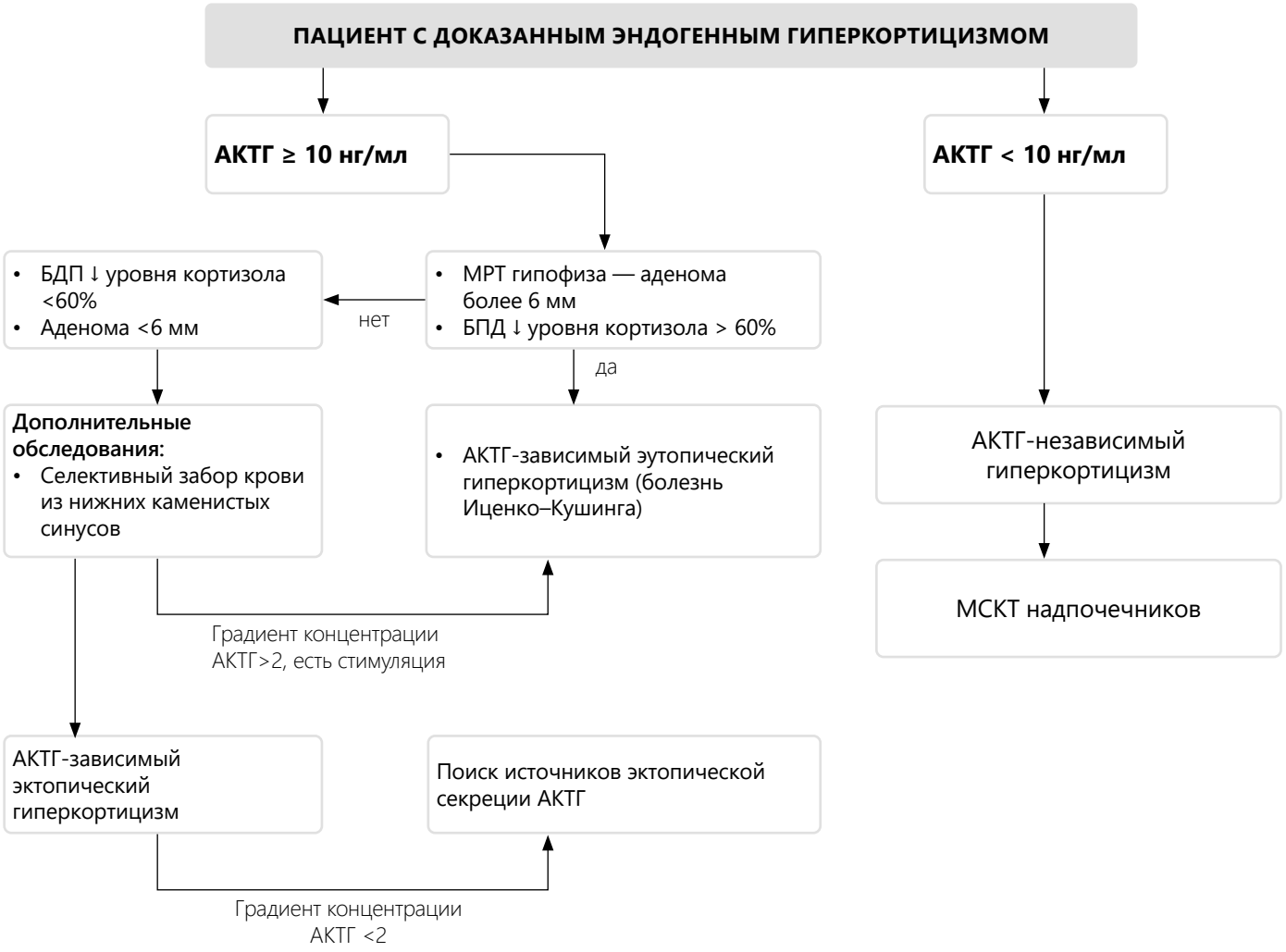



*Рисунок 6.4.1-5. Алгоритм дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого синдрома Кушинга*

### Прогноз. Исходы

Прогноз может быть благоприятным при своевременной диагностике и радикально выполненном оперативном лечении доброкачественной опухоли. У большинства пациентов после удаления кортизол-продуцирующего образования надпочечников развивается транзиторный гипокортицизм (надпочечниковая недостаточность), требующий временной заместительной терапии ГКС в течение 4–6 месяцев.

После двусторонней адреналэктомии у больных неизбежно развивается хроническая недостаточность коры надпочечников, требующая постоянной заместительной терапии ГКС. В случае поздней диагностики заболевания даже радикальное хирургическое лечение не приводит к полному выздоровлению по причине далеко зашедших осложнений.

### Лечение

Лечение гиперкортицизма состоит в хирургическом удалении вызвавшей его опухоли: транссфеноидальная аденомэктомия при АКТГ-зависимом гиперкортицизме, адреналэктомия — при АКТГ-независимой форме заболевания. При эктопическом АКТГ-синдроме рекомендовано удаление соответствующей опухоли (лёгких, ЖКТ и др.).

При невозможности радикального удаления аденомы гипофиза может использоваться лучевая терапия или мультилигандный аналог соматостатина (пасиреотид). У ряда пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом отмечается положительная динамика на фоне терапии каберголином. Для контроля симптомов гиперкортицизма могут использоваться блокаторы стероидогенеза (кетоконазол).

### Профилактика

Первичная профилактика не разработана. Вторичная профилактика осложнений эндогенного гиперкортицизма заключается в своевременном радикальном удалении гормонально-активного образования гипофиза или надпочечников и назначении медикаментозной терапии.

## 6.4.2. Недостаточность коры надпочечников

### Определение

**Гипокортицизм (недостаточность коры надпочечников) — это состояние, характеризующееся снижением секреции глюкокортикоидов, в некоторых случаях также и минералокортикоидов, вследствие поражения коры надпочечников (первичный гипокортицизм) или гипоталамо-гипофизарной системы (вторичный гипокортицизм).**

### Распространённость

Недостаточность коры надпочечников — это относительно редкое заболевание с распространённостью ≈ 100–140 случаев на 1 млн человек, заболеваемость составляет 4 случая на 1 млн взрослого населения в год. Наиболее часто гипокортицизм выявляется в возрасте 20–50 лет, при этом женщины болеют вдвое чаще мужчин.

### Этиология

Первичная надпочечниковая недостаточность чаще всего обусловлена аутоиммунной деструкцией коры надпочечников (изолированной или в рамках АПС), реже — туберкулёзом надпочечников, адренолейкодистрофией, двусторонней адреналэктомией, метастатическим и опухолевым поражением, кровоизлиянием. В редких случаях к первичному гипокортицизму приводят амилоидоз, грибковые инфекции, сифилис, ВИЧ-ассоциированный комплекс и другие заболевания. Вторичная и третичная надпочечниковая недостаточность может быть связана с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области различного генеза, а также врождённым дефицитом АКТГ и подавлением его секреции в результате длительного лечения глюкокортикоидами.

### Патогенез

В основе патогенеза лежит дефицит физиологического действия ГКС и/или минералокортикостероидов. Недостаток глюкокортикоидов приводит к угнетению глюконеогенеза и снижению запасов гликогена в печени и мышцах, что влечет за собой развитие гипогликемий. Угнетение синтеза белка приводит к нарушению процессов восстановления тканей, ослаблению иммунной функции и развитию гипоальбуминемии, что усугубляет общие метаболические нарушения.Первичный гипокортицизм по механизму отрицательной обратной связи способствует избыточной стимуляции продукции АКТГ и МСГ, что приводит к характерному тёмному («бронзовому») окрашиванию кожных покровов — меланодермии. Дефицит минералокортикоидов приводит к выраженным электролитным нарушениям: гиперкалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии. Дефицит натрия в плазме крови приводит к уменьшению объёма циркулирующей крови; гиповолемия влечет за собой развитие артериальной гипотензии, а также снижение ударного и минутного объёмов кровообращения. На фоне дефицита продукции надпочечниковых андрогенов ослабляются процессы анаболизма и усиливаются процессы атрофии, особенно в мышечной ткани.

## Морфология

При первичной недостаточности коры надпочечников морфологическая картина зависит от этиологического фактора. При аутоиммунном поражении коры надпочечников может наблюдаться её истончение вплоть до атрофии, а при микроскопии остатков коркового вещества определяется обильная инфильтрация коры лимфоцитами. В случае инфекционного поражения могут наблюдаться: местная воспалительная реакции с преобладанием макрофагов и нейтрофилов (при бактериальном поражении), отёк органа и деструктивные явления различной степени выраженности. При туберкулёзе надпочечники, как правило, увеличены в размере за счёт формирования специфических гранулём, при гистологическом исследовании определяются участки фиброза и кальцификации. Адренолейкодистрофия сопровождается накоплением в клетках коры надпочечников большого количества липидов, что определяется в ходе специальной окраски препаратов. При метастатическом поражении методами визуализации определяются различные образования в области надпочечников. При вторичной надпочечниковой недостаточности отмечается атрофия преимущественно пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, которые зависят от АКТГ. Клубочковая зона, отвечающая за синтез минералкортикоидов (альдостерона), обычно остается интактной, поскольку её регуляция зависит от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Также обычно не выявляются воспалительные реакции или инфильтрация лимфоцитами. Мозговое вещество надпочечников остается неизменным, так как его функции не зависят от АКТГ.

## Классификация

***По течению развития клинических симптомов*** выделяют острую и хроническую форму недостаточности коры надпочечников. В зависимости от уровня повреждения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси выделяют первичный гипокортицизм при повреждении надпочечников (болезнь Аддисона), вторичный и третичный гипокортицизм при нарушении синтеза АКТГ или кортиколиберина.

## Клиническая картина

Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) может манифестировать такими симптомами как слабость, утомляемость, снижение массы тела, головокружения, обмороки, гипотония, спонтанные гипогликемии, потеря аппетита, тошнота и рвота (особенно в утренние часы). Данные симптомы усугубляются в ситуациях, сопровождающихся увеличением физиологической потребности в стероидных гормонах — на фоне физических нагрузок, инфекций, любых стрессов. Со временем больные перестают справляться с обычной работой, их речь замедляется, развивается психическая астенизация и депрессия. Масса тела существенно снижается.

Первичная ХНН характеризуется потемнением кожных покровов, который может варьировать от дымчато-серого до цвета загара, изредка бывает интенсивно-коричневым с бронзовым оттенком (вследствие избытка меланоцит-стимулирующего гормона, сопровождающего гиперсекрецию АКТГ). Характерным считается усиленное окрашивание мест трения одежды, послеоперационных рубцов, разгибательных поверхностей суставов кистей рук, иногда стоп, гениталий, околососковых ареол, ладонных складок, наличие пятен слизистой оболочки рта, языка, особенно дёсен и губ.

Стойкое снижение АД приводит к головокружениям и может сопровождаться развитием обмороков. Желудочно-кишечные расстройства, кроме тошноты, рвоты и анорексии, могут проявляться болью в животе без определённой локализации, запорами, сменяющимися диареей.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторная и инструментальная диагностика основана на выявлении характерной клинической картины и анамнестических указаний на возможную причину поражения надпочечников. Обследование с целью исключения ХНН целесообразно у пациентов с необъяснимыми другой патологией симптомами: снижение массы тела, гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, лихорадка, боли в животе, гиперпигментация, гипогликемия. При этом важно отметить, что пациентам в тяжёлом состоянии с симптомами гипокортицизма необходимо незамедлительно начинать внутривенное введение гидрокортизона (или преднизолона) в адекватной дозе, не дожидаясь результатов диагностических анализов.

Лабораторно первичная ХНН диагностируется на основании низкой утренней концентрации кортизола в крови и сниженной суточной экскреции свободного кортизола с мочой на фоне повышения уровня АКТГ. Диагноз первичной ХНН считается наиболее вероятным, если уровень кортизола утром не превышает 140 нмоль/л (5 мкг/дл), а уровень АКТГ плазмы повышен более чем в 2 раза относительно верхнего предела референсного значения. В сомнительных случаях проводится стимуляционный тест с синтетическим АКТГ (1–24-АКТГ). Тест интерпретируется на основании оценки пикового уровня стимулированного кортизола.

При вторичной и третичной ХНН уровень АКТГ, напротив, снижен, что используется для дифференциальной диагностики. В сомнительных случаях могут проводиться стимуляционные пробы с синтетическим аналогом АКТГ, однако в случае длительного течения заболевания надпочечники утрачивают способность реагировать на препараты АКТГ. В сложных диагностических случаях может обсуждаться выполнение пробы с инсулиновой гипогликемией.

После установления диагноза гипокортицизма необходим поиск его причин: при первичном гипокортицизме — определение специфических аутоантител или маркеров туберкулёзной инфекции, у молодых мужчин и мальчиков — исключение Х-сцепленной адренолейкодистрофии (уровень очень длинноцепочечных жирных кислот и генетическое исследование). У пациентов, подозрительных на аутоиммунную полигландулярную патологию, требуется также исследование специфи-

ческих антител к другим органам. Необходимо выполнение визуализирующих методов обследования: КТ или МРТ надпочечников, при вторичном или третичном гипокортицизме — МРТ гипоталамо-гипофизарной области.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Хроническая недостаточность коры надпочечников средней степени тяжести. Двусторонняя адреналэктомии по поводу синдрома Иценко — Кушинга (дата).*
2. *Х-сцепленная адренолейкодистрофия. Хроническая недостаточность коры надпочечников.*

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями и состояниями, сопровождающимися основными симптомами гипокортицизма. В частности, гиперпигментация кожных покровов может быть следствием эктопической продукции АКТГ, гемохроматоза, отравления солями тяжёлых металлов, а гиперпигментация слизистых оболочек встречается у пациентов с синдромом Пейтца — Егерса (заболевание, сопровождающееся развитием множественных полипов желудочно-кишечного тракта и гиперпигментацией). У пациентов с аутоиммунным генезом первичного гипокортицизма гиперпигментация нередко сочетается с витилиго. Слабость при гипокортицизме исчезает в покое, в отличие от слабости при психических расстройствах и неврологических заболеваниях, а мышечная слабость при заболеваниях скелетной мускулатуры, как правило, не сопровождается гиперпигментацией, артериальной гипотензией и гиповолемией. Гипогликемии, наблюдающиеся на фоне гиперсекреции инсулина (инсулиномы), также не сопровождаются данными симптомами. Низкий уровень натрия при гипокортицизме следует отличать от гипонатриемии на фоне гемодилюции лекарственными растворами, гипонатриемии разведения (характерной для синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона), гипонатриемии на фоне заболеваний сердца или печени (особенно при приеме диуретиков) и различной почечной патологии, сопровождающейся значительными потерями натрия. У пациентов описанных групп гиперпигментация и гиперкалиемия маловероятны.

## Течение

Течение заболевания длительное, требующее постоянной заместительной терапии, в случае пропуска в приеме препаратов, прекращения лечения или развития острого стресса (инфекции, травмы, ожоги, острая соматическая патология) наступает декомпенсация болезни в тяжёлых случаях с развитием острой надпочечниковой недостаточности.

## Прогноз. Исходы

Прогноз при своевременной диагностике и адекватной заместительной терапии ХНН, как правило, благоприятный, хотя всегда существует угроза развития острой надпочечниковой недостаточности при воздействии на организм стрессовых факторов. Летальность у пациентов с развёрнутой картиной аддисонического криза может достигать 20–50%.

## Лечение

Этиотропное лечение (противотуберкулёзная терапия при туберкулёзном поражении надпочечников, удаление опухоли гипофиза при вторичной надпочечниковой недостаточности) в редких случаях приводит к нормализации функции коры надпочечников. Основой патогенетического лечения является постоянная заместительная терапия глюкокортикоидами (кортизон, гидрокортизон) с целью устранения признаков заболевания и поддержания удовлетворительного качества жизни пациентов, а также профилактики рецидивов гипокортицизма. Предпочтительно применение гидрокортизона (20–30 мг/сут) или кортизона ацетата (25–37,5 мг/сут) перорально в 2 или 3 приема в сутки. Самая высокая доза должна назначаться утром после пробуждения, следующая днём (около 14 ч) при 2-кратном приеме, либо в полдень и днём (около 16 ч) при 3-кратном приеме препарата. Всем пациентам с первичной ХНН рекомендуется минералкортикоидная терапия (50-100 мкг в сутки). У некоторых пациентов со вторичной ХНН на фоне терапии кортизоном требуется назначение препаратов минералокортикоидного ряда (флудрокортизон), доза подбирается индивидуально. Контроль адекватности заместительной терапии проводится по следующим клиническим признакам: изменение массы тела и артериального давления, наличие/отсутствие слабости и симптомов гиперкортицизма; лабораторная диагностика не достоверна. Важнейший принцип терапии — своевременное увеличение дозы ГКС в 2–3 и более раз на фоне инфекционных заболеваний, травм и других стрессовых состояний. Помимо этого, пациентам требуется назначение высококалорийной диеты, богатой поваренной солью, кальцием, углеводами, витаминами, белками.

## Профилактика

Первичная профилактика заключается в своевременном обследовании групп риска ХНН — пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, членов семей с наследственными формами ХНН; в профилактике «синдрома отмены» у пациентов, получающих глюкокортикоиды по поводу других заболеваний. Вторичная профилактика у пациентов, которые уже получают заместительную терапию ГКС, заключается в регулярном своевременном приеме препаратов заместительной терапии, а также увеличении дозы препарата в случае стрессов, инфекций и планируемых оперативных вмешательств. Так, при лихорадке суточную дозу пероральных ГКС увеличивают в 2-3 раза до нормализации состояния, обычно в течение 2-3 дней. Если пациент не способен принимать пероральный препарат из-за рвоты или травмы, показано парентеральное введение (внутривенно, внутримышечно) гидрокортизона 100 мг/сут.

### 6.4.2.1. Острая недостаточность коры надпочечников

#### Определение

**Острая недостаточность коры надпочечников (ОНН) — неотложное состояние, развивающееся в результате быстрого и выраженного снижения уровня ГКС в плазме крови.**

#### Распространённость

Среди пациентов, страдающих ХНН, до 50% хотя бы раз в жизни перенесли эпизод ОНН, а 6–8% испытывают их ежегодно. ОНН вследствие менингококковой инфекции поражает в первую очередь детей: до 70% случаев приходится на пациентов младше 2 лет.

#### Этиология

Острая недостаточность коры надпочечников может быть как первично развившимся патологическим состоянием, так и осложнением ХНН (аддисонический криз).

ОНН может быть следствием двустороннего кровоизлияния в надпочечники во время тяжёлых родов при менингококковой (синдром Уотерхауса—Фридериксена) или иной (стрептококковой, пневмококковой) септической инфекции, остром тромбозе сосудов надпочечников, геморрагии на фоне коагулопатий, системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов.ОНН является закономерным следствием адреналэктомии, если пациенту не была своевременно назначена заместительная терапии. Причиной развития ОНН на фоне ХНН могут быть неадекватная заместительная терапия гипокортицизма, снижение дозы или отмена ГКС, различные стрессовые ситуации (травма, операция), острые инфекционные заболевания или обострение хронически протекающих инфекций (туберкулёз), если своевременно не была увеличена доз получаемой заместительной терапии ГКС.

#### Патогенез

В основе патогенеза лежит острый дефицит физиологического действия ГКС и минералокортикоидов, что проявляется гипогликемией, гиповолемией, артериальной гипотензией, гиперкалиемией.

#### Морфология

Поскольку ОНН в большинстве случаев развивается у пациентов с ХНН, морфологическая картина соответствует основному заболеванию. Исключением является синдром Уотерхауса—Фредериксена, поражающий исходно интактные надпочечники: у пациентов быстро развивается некроз и геморрагии в ткань надпочечников.

#### Классификация

ОНН, являясь острым жизнеугрожающим состоянием, не классифицируется по степени тяжести. По преобладающим клиническим проявлениям выделяют: ***сердечно-сосудистую*** форму (преобладают симптомы острой недостаточности кровообращения), ***желудочно-кишечную*** форму (по симптоматике может напоминать пищевую токсикоинфекцию или «острый живот»), ***нервно-психическую*** форму (менингеальные симптомы, эпилептиформные судороги, очаговая симптоматика, бред, заторможенность, затемнение сознания и ступор, обусловленные отёком мозга — следствие нарушения электролитного баланса и гипогликемии).

#### Клиническая картина

Аддисонический криз обычно провоцируется различными стрессорными воздействиями на организм или отменой заместительной терапии. Характерно усиление мышечной слабости, развитие адинамии, нарастание диспепсических явлений, прогрессирующее падение АД, нарастание тахикардии. Отмечается снижение температуры тела, сухость кожных покровов, обезвоживание и снижение тургора кожи.

Характерны четыре основных синдрома:

1. коллаптоидный (гипотензия, тахикардия, тахипноэ, централизация кровообращения);
2. астено-адинамический (утомляемость, резкая слабость, гиподинамия, психические расстройства);
3. желудочно-кишечный (тошнота, рвота, диарея, боли в животе и симптомы раздражения брюшины);
4. водно-электролитный (дегидратация, гипонатриемия, гиперкалиемия).

#### Лабораторная и инструментальная диагностика

Поскольку ОНН является жизнеугрожающим состоянием, даже подозрение на неё на основании клинической картины является основанием для начала лечения. Скрининг и лабораторная диагностика ОНН не проводятся, поскольку пациенты с ХНН, получающие ГКС, имеют подавленный уровень эндогенного АКТГ и кортизола. Лабораторно у пациентов с развивающейся ОНН может быть выявлена гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия.

#### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится со всеми состояниями, сопровождающимися развитием коллапса. Тем не менее, у пациентов с ХНН любой эпизод снижения артериального давления, гипогликемии, резкой слабости и желудочно-кишечного дискомфорта должен быть трактован в первую очередь как проявление ОНН.

### Течение

Течение заболевания острое. Прослеживаются 3 стадии развития ОНН.

- 1 стадия — усиление слабости и гиперпигментации кожных покровов и слизистых оболочек (при первичной ХНН); головная боль, нарушение аппетита, тошнота и снижение АД. Особенность гипотензии при ОНН — отсутствие компенсации от гипертензивных лекарственных препаратов — АД повышается только в ответ на введение глюко- и минералокортикоидов.
- 2 стадия — резкая слабость, озноб, выраженные боли в животе, гипертермия, тошнота и многократная рвота с резкими признаками дегидратации, олигурия, сердцебиение, прогрессирующее падение АД.
- 3 стадия — коматозное состояние, сосудистый коллапс, анурия и гипотермия.

### Прогноз. Исходы

Без лечения ОНН приводит к гибели пациента в 100% случаев.

### Лечение

В случае развития острой надпочечниковой недостаточности больному показана срочная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. Основные направления терапии острой недостаточности коры надпочечников включают: заместительную терапию ГКС; борьбу с электролитными нарушениями; мероприятия, направленные на борьбу с гиповолемией и устранение гипогликемии; антибиотикотерапию; симптоматическую терапию. Стартовая доза гидрокортизона гемисукцината должна составлять не менее 100 мг внутривенно струйно. В последующем необходимо осуществлять постоянную инфузию водорастворимого гидрокортизона с изотоническим раствором натрия хлорида, чередуя введение последнего с 5% раствором декстрозы (глюкозы) для профилактики гипогликемий. Кроме того, суспензия гидрокортизона вводится внутримышечно каждые 4–6 ч в дозе 50–75 мг. В ряде случаев на выведение пациента из аддисонического криза за сутки может потребоваться более 1000 мг гидрокортизона, хотя чаще суммарная доза составляет 400–600 мг. Объём жидкости, вводимой внутривенно, в первые сутки должен составлять 3–4 л, причем за первые полтора часа следует ввести около 1 л. Учитывая, что причиной, приведшей к развитию острой надпочечниковой недостаточности у больного с хронической недостаточностью коры надпочечников, часто может служить острая инфекция, показано назначение антибиотиков широкого спектра до верификации возбудителя.

### Профилактика

Профилактика ОНН заключается в своевременном увеличении дозы ГКС у пациентов, получающих терапию по поводу ХНН, а также в обучении пациентов правилам самостоятельного увеличения дозы ГКС и распознаванию симптомов ОНН.

## 6.4.3. Феохромоцитома

### Определение

**Феохромоцитома (ФХЦ) — опухоль, возникающая из хромаффинных клеток, присутствующих в мозговом веществе надпочечников или параганглионарных клетках.**

### Распространённость

Частота встречаемости ФХЦ у пациентов с артериальной гипертензией составляет от 0,05 до 0,2%, ежегодная заболеваемость — 0,8 на 100 тыс. человеко-лет. По результатам аутопсий ФХЦ диагностировали примерно у 5% пациентов с инциденталомой надпочечника. По данным разных авторов, ФХЦ диагностируется примерно у 2–8 пациентов на 1 млн человек. Данная патология встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин и чаще всего выявляется в возрасте от 30 до 50 лет. Распространённость злокачественной ФХЦ составляет 10–17%.

### Этиология

В 90% случаев ФХЦ носит спорадический характер, однако у 10% пациентов связана с такими синдромами, как синдром фон Гиппеля — Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа и синдром множественной эндокринной неоплазии типа 2А и типа 2В с аутосомно-доминантным наследованием. Описано также «правило 10%»: в 10% случаев ФХЦ является злокачественной, в 10% — билатеральной, в 10% — множественной, в 10% — расположена вне надпочечников.

### Патогенез

В клетках ФХЦ синтезируются катехоламины, одномоментный выброс которых может провоцироваться изменениями кровотока, некрозом в ткани опухоли, механическим воздействием, изменением давления в брюшной полости и другими причинами, что и определяет клиническую симптоматику. Кроме того, секретируется большое число пептидов, в том числе эндогенные опиоиды, адреномедуллин, эндотелин, эритропоэтин, нейропептид Y и др.

ФХЦ классифицируется на 3 типа в зависимости от выделяемого опухолью катехоламина:
- выделяющая норадреналин;
- выделяющая адреналин;
- секретирующая норадреналин и адреналин.

Разнообразие адренергического рецепторного аппарата, большое количество органов, в которых он представлен, возможность смешанной опухолевой секреции — факторы, объясняющие разнообразие клинических проявлений заболевания.

ФХЦ обычно дебютирует признаками, связанными с избыточной продукцией катехоламинов и их системным действием на органы и системы с преобладанием, как правило, сердечно-сосудистых изменений. Патофизиологические изменения включают в себя развитие централизации кровообращения и уменьшение объёма циркулирующей жидкости в результате повышения периферического сосудистого сопротивления и эффекта шунтирования. Гиповолемия усугубляется выходом жидкости из сосудистого русла из-за изменения проницаемости сосудистой стенки вследствие формирования фибромускулярной дисплазии при длительном сосудистом спазме в результате стойкой вазоконстрикции. Гиповолемия — один из ведущих синдромов, определяющих тяжесть состояния пациента, которая может «маскировать» результаты измерения периферического АД, что приводит к диагностическим ошибкам.

## Морфология

Макроскопически ФХЦ инкапсулирована и окрашена в цвета жёлто-коричневой гаммы. Опухоль содержит очаги кистозной дегенерации, участки некроза или кровоизлияний. Гистологически ФХЦ состоит из крупных базофильных клеток, собранных в виде гнезда; цитоплазма содержит множество гранул с большим количеством крупных, плеоморфных и «причудливых» ядер. Ядра имеют выступающие ядрышки и грубый хроматин. Иногда присутствуют интрацитоплазматические гиалиновые шарики, положительные при периодическом окрашивании кислотой Шиффа. Имеется тонкий ободок субкапсулярной ткани надпочечников, богатой липидами. Нет чёткой границы между опухолевыми клетками и нормальной тканью надпочечников. Может наблюдаться гиперхромазия, ядерный плеоморфизм, капсулярная или сосудистая инвазия, однако они не являются предикторами злокачественности. Единственным признаком злокачественности является наличие метастазов.

## Классификация

В РФ используется клиническая классификация ФХЦ (по О. В. Николаеву, В. В. Меньшикову):

1. Бессимптомное течение:
   - «немая» форма (не регистрировались изменения АД и уровня катехоламинов, при гистологическом исследовании выявлена опухоль хромаффинной ткани);
   - скрытая форма (лабораторно выявляется повышенный уровень катехоламинов при нормальных значениях АД).
2. Клинически выраженное течение:
   - пароксизмальная форма (кризовые подъемы АД, в межприступный период нормальные цифры АД);
   - персистирующая форма (постоянно повышенное АД);
   - смешанная форма (на фоне постоянно повышенного АД периодически повторяются приступы ещё большего подъема АД).
3. Атипичное течение:
   - гипотоническая форма;
   - протекающее под клинической «маской», связанной с полигормональной продукцией (гиперкортицизм и т.д.).

По тяжести течения:
- лёгкое (редкие кризы или бессимптомная форма);
- средней тяжести (частые кризы, осложнения отсутствуют);
- тяжёлое (наличие осложнений со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек; сахарный диабет).

По локализации:
- надпочечниковые — односторонние, двусторонние;
- вненадпочечниковые в паравертебральных симпатических ганглиях, внутри и внеорганные скопления хромаффинной ткани (одна из самых частых локализаций — опухоль Цукеркандля, исходящая из парааортального скопления симпатической ткани, расположенного в области отхождения от аорты нижней брыжеечной артерии), хемодектомы (внутреннее ухо, glomus caroticum).

По морфологическому строению:
- доброкачественные (трабекулярный, альвеолярный, дискомплексированный, смешанный типы);
- злокачественные (инвазирующие, метастазирующие);
- мультицентрические (тотальное генетическое поражение мозгового вещества надпочечников).

## Клиническая картина

Классическое течение ФХЦ включает наличие гипертонических кризов с внезапным повышением систолического АД, которое может достигать 300 мм рт. ст. Кризы могут провоцироваться незначительной физической нагрузкой, пальпацией живота, иногда приемом β-адреноблокаторов, а при локализации опухоли в стенке мочевого пузыря —мо-

чеиспусканием. Кризы сопровождаются учащённым сердцебиением (до 180 уд./мин), аритмиями и (или) изменениями на электрокардиограмме по типу острой коронарной ишемии. Также во время приступа нередко отмечаются тремор, шум в ушах, беспокойство или страх, бледность кожных покровов, особенно кистей и стоп (возможен синдром Рейно), расширенные зрачки, потливость, боли в груди или животе, тошнота или рвота. Продолжительность приступа варьирует от нескольких минут до нескольких часов. Приступ заканчивается обычно внезапно. К дополнительным симптомам относятся: ортостатическая гипотония, постоянные головные боли, ощущение внутренней дрожи, общая слабость, снижение трудоспособности. К осложнениям ФХЦ относят: сердечную недостаточность, аритмии, тахикардию, катехоламиновый шок, нарушение мозгового кровообращения, почечную недостаточность, гипертоническую энцефалопатию, ишемический колит, расслаивающую аневризму аорты, остановку кровообращения во время введения в общую анестезию; у беременных — лихорадку, эклампсию, шок, смерть матери или плода. При злокачественной феохромобластоме могут иметь место симптомы метастатического поражения костей, лёгких, средостения, печени. Одним из наиболее постоянных симптомов в межприступном периоде является головокружение, усиливающееся при ортостазе (почти 65%). Постуральная гипотония служит неспецифическим симптомом. Этот признак крайне важен для оценки тяжести состояния пациента, так как свидетельствует о гиповолемии.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

В качестве метода первичной диагностики рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. Наибольшей диагностической точностью в определении метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях обладает метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или электрохимический анализ. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов. Всем пациентам с положительным результатом тестирования необходимо углублённое обследование для исключения или подтверждения ФХЦ. В большинстве случаев причиной ложноположительного результата является приём препаратов, влияющих на показатели метанефринов (ацетаминофен, лабетолол, соталол, α-метилдопа, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, симпатомиметики) или нарушение техники проведения исследования, что требует повторного определения. Если при повторном тестировании вновь получен положительный результат с невысокими показателями метанефринов, одним из методов дифференциальной диагностики является подавляющий тест с клонидином с измерением норметанефрина плазмы. Клонидин — центральный $\alpha_2$-адреномиметик, который ингибирует высвобождение норадреналина из периферических нервных окончаний, но не влияет на автономную опухолевую секрецию катехоламинов. Условием проведения теста с клонидином является отмена не менее чем за 48 часов симпатолитиков (в том числе адреноблокаторов). Тест выполняется при АД более 110/60 мм рт. ст. и отсутствии постуральной гипотензии. Венозный забор крови для определения базального норметанефрина плазмы выполняется в положении лёжа на 20-й минуте. Затем клонидин принимают внутрь в дозе 0,3 мг/70 кг массы тела, через 3 часа после приема препарата проводят повторный забор крови, пробирки немедленно помещают в лёд. ФХЦ наиболее вероятна при повышенном уровне норметанефрина плазмы через 3 часа после приема клонидина.

Топическая диагностика рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов. Методом выбора в топической диагностике ФХЦ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза является компьютерная томография (КТ). Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана пациентам при параганглиомах головы и шеи, а также при необходимости строгого ограничения лучевой нагрузки. Сцинтиграфия с $^{123}$I- или $^{131}$I-мета-йодбензилгуанидином (I–МЙБГ) показана при подозрении на метастатическое поражение, вненадпочечниковую (за исключением головы и шеи) или рецидивирующую ФХЦ, при перспективе терапевтического использования $^{131}$I–МЙБГ. Всем пациентам с ФХЦ показано рассмотрение вопроса о проведении генетического обследования.

*Пример формулировки диагноза*

*Феохромоцитома правого надпочечника. Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия 3 степени. Риск ССО — 4 (очень высокий). Феохромоцитомный криз от (дата).*

### Дифференциальная диагностика

ФХЦ проводится с гипертонической болезнью с кризовым течением, тиреотоксикозом, климактерическим синдромом, психическими и неврологическими расстройствами (панические атаки, истерия), гормонально неактивными опухолями надпочечников в сочетании с артериальной гипертензией.

### Течение

При несвоевременном лечении течение заболевания прогрессирующее.

### Прогноз. Исходы

Своевременное хирургическое вмешательство является эффективным при доброкачественных или неметастатических ФХЦ. В течение 5 лет после операции по поводу ФХЦ выживают обычно более 95% больных, а частота рецидивов

не достигает 10%. МЙБГ-отрицательные метастатические опухоли имеют неблагоприятный прогноз. Выживаемость при метастатических опухолях составляет 50% в течение 5 лет.

### Лечение

Основным методом лечения ФХЦ является хирургический, всем пациентам проводится предоперационная подготовка α-адреноблокаторами, основная цель которой — предотвратить катехоламин-индуцированные осложнения во время операции, включающие гипертонические кризы, аритмии, отёк легких и ишемию. Пациентам с надпочечниковой ФХЦ необходимо проводить лапароскопическую адреналэктомию, однако для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и её диссеминирования. При двухсторонних опухолях они удаляются в ходе одной операции, с сохранением нормальной ткани надпочечников. При невозможности сохранения ткани надпочечника после оперативного лечения назначается заместительная терапия глюкокортикоидами. Также особое внимание в послеоперационном периоде необходимо уделять контролю гликемии и оценке развития надпочечниковой недостаточности у пациентов, которым проведены: двухсторонняя адреналэктомия; двухсторонняя резекция надпочечников; односторонняя резекция единственного оставшегося надпочечника, при большом объёме кровопотери.

Симптомы избыточной катехоламиновой секреции купируются с помощью адренергических блокаторов (доксазозин, феноксибензамин) или α-метилпаратирозина, однако эти препараты не оказывают влияния на рост опухоли и метастазирование. Предпочтительно использование блокаторов адренергических рецепторов, т.к. при применении α-метилпаратирозина происходит снижение общего количества катехоламинов за счёт блокады их синтеза. Несмотря на высокую эффективность, психотропное влияние препарата (развитие депрессивных состояний у части пациентов) ограничивает его применение.

### Профилактика

Первичная профилактика: гормональная оценка инциденталом надпочечников, своевременное обследование больных с артериальной гипертензией. Вторичная профилактика направлена на профилактику осложнений — своевременное радикальное лечение, с адекватной подготовкой и предупреждением развития ФХЦ криза в периоперационном периоде.

## 6.4.4. Первичный гиперальдостеронизм

### Определение

> **Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — заболевание, характеризующееся автономной гиперсекрецией альдостерона, приводящее к артериальной гипертензии, нарушению функции почек и водно-электролитным нарушениям. ПГА также известен как синдром Конна, названный в честь исследователя, который в 1955 году впервые описал заболевание, его распространённость и лечение.**

### Распространённость

ПГА встречается у 5–10% пациентов с АГ. Идиопатический гиперальдостеронизм — наиболее частая форма ПГА (до 60% всех случаев ПГА), её диагностируют в 6,4% случаев у больных АГ. Альдостеромы (аденомы клубочковой зоны коры надпочечников) чаще всего диагностируются у женщин 30–40 лет, однако распространённость альдостером среди всей популяции АГ — не более 1%. Распространённость наследственных форм заболевания составляет 1–6% среди всех форм ПГА.

### Этиология

Среди причин ПГА выделяют:

1. альдостеронпродуцирующую аденому надпочечника (АПА, синдром Конна);
2. одностороннюю или двустороннюю надпочечниковую гиперплазию;
3. в редких случаях — наследственно обусловленный ПГА (семейный ПГА 1-го типа, семейный ПГА 2-го типа, семейный ПГА 3-го типа, множественная эндокринная неоплазия 1-го типа — МЭН 1), адренокортикальный рак.

### Патогенез

Альдостерон — основной и самый активный минералокортикоидный гормон, секретируемый клубочковой зоной коры надпочечников. Альдостерон выполняет важные функции: повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, увеличивает экскрецию калия, увеличивает секрецию протонов водорода, оказывает ингибиторный эффект на юкстагломерулярный аппарат почек, тем самым снижая секрецию ренина. Повышение уровня альдостерона является причиной сердечно-сосудистых расстройств (в первую очередь АГ), задержки натрия, супрессии плазменного ренина и увеличения экскреции калия, которая может привести к гипокалиемии. Гипернатриемия влечет за собой повышение осмолярности крови, гиперсекрецию вазопрессина, усиление реабсорбции воды и возрастание объёма внеклеточной жидкости. В результате наблюдается повышение АД — основной симптом ПГА. Значительный вклад в её развитие также вносит повышение периферического сосудистого сопротивления. При ПГА происходят изменения как в надпочечниках, так и в органах-мишенях, страдающих при длительно повышенной концентрации альдостерона в сосудистом русле и тканях. Так, повышенная концентрация альдостерона оказывает прямое повреждающее

влияние на миокард, сосудистую стенку и интерстиций. У больных с длительным течением АГ отмечается альдостеронзависимая гипертрофия миокарда. У больных с ПГА также описаны специфические морфологические проявления — «гипокалиемическая почка». Морфологическим субстратом этих изменений является межуточное воспаление и склероз интерстиция в результате повреждения эпителия канальцев вследствие гипокалиемии и метаболического алкалоза.

## Морфология

Избыточная продукция альдостерона при ПГА может быть обусловлена несколькими морфологическими формами опухолей (аденома и карцинома надпочечников) и опухолеподобных заболеваний (одно- и двухсторонние гиперплазии коры надпочечников).

1. Альдостеронсекретирующие солитарные аденомы встречаются у 65% больных с ПГА. В подавляющем большинстве случаев это одиночные чётко очерченные новообразования охряно-жёлтого цвета, мягко-эластической консистенции, диаметром до 3 см с односторонней локализацией.
2. Альдостеронсекретирующие карциномы встречаются менее чем в 5% случаев. Как правило, эти опухоли имеют диаметр более 3 см. Масса отдельных опухолей может достигать 500 г. В злокачественных опухолях с синдромом гиперальдостеронизма обнаружены различные типы клеток, которые формируют трабекулы или, что чаще, — неправильные альвеолы, ограниченные широкими хорошо васкуляризированными стромальными пространствами.
3. Идиопатический гиперальдостеронизм — вторая по частоте встречаемости морфологическая форма ПГА, обусловленная двусторонней гиперплазией коркового слоя надпочечников с микро- и макронодулярными изменениями.
4. Односторонние надпочечниковые гиперплазии — редко встречаемая форма ПГА. Морфологически надпочечник представлен гиперплазией коркового слоя.
5. Семейный ПГА — редко встречаемая форма ПГА. Его частота колеблется от 1 до 3% наблюдений. Как правило, морфологически выявляется диффузно-узелковая гиперплазия (микроузловые образования) коры надпочечника за счёт элементов сетчатой и клубочковой зон.

## Классификация

ПГА подразделяется на альдостеронпродуцирующую аденому коры надпочечника, идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников), альдостерон-продуцирующий рак коры надпочечников, а также семейный гиперальдостеронизм 1-го, 2-го и 3-го типа.

## Клиническая картина

Основные клинические проявления ПГА включают:

1. синдром АГ — практически у 100% больных ПГА (постоянно повышенное АД, особенно диастолическое, или кризовый характер АГ), как следствие, развивается выраженная гипертрофия левого желудочка; у 50% больных наблюдают поражение сосудов глазного дна, у 20% — нарушение функции зрения;
2. интенсивные головные боли как при повышении АД, так и в результате гипергидратации головного мозга;
3. нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости вследствие гипокалиемии; характерны мышечная слабость, утомляемость, судороги в мышцах, в тяжёлых случаях — парезы и миоплегии;
4. полиурический синдром обусловлен изменением функции почечных канальцев в условиях гипокалиемии; в результате развиваются полиурия, изогипостенурия, никтурия, возникает чувство жажды и полидипсия;
5. психоэмоциональные нарушения;
6. нарушение толерантности к глюкозе вследствие нарушения секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы в условиях гипокалиемии (примерно у 50% больных ПГА);
7. ортостатическая гипотония и брадикардия.

Указанные признаки не всегда присутствуют одновременно, нередко наблюдается малосимптомное или даже бессимптомное течение заболевания.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

В качестве первичного теста диагностики на ПГА рекомендовано определение абсолютных значений содержания альдостерона и активности ренина в крови. Положительным первичным тестом считаются значения альдостерона > 10 нг/дл и активности ренина < 1 нг/мл/час (или прямого ренина ниже референсного значения). Длительное время исследование альдостерон-ренинового соотношения (АРС) считали самым надежным и доступным методом диагностики ПГА, однако при определении АРС отмечено большое количество ложноположительных результатов. Определение альдостерона и ренина проводится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении не менее 2 часов, перед забором крови пациент должен находиться в положении сидя в течение 10–15 минут. Перед сдачей анализа пациент не должен придерживаться бессолевой диеты. На этапе первичного диагностического теста пациент может принимать любые антигипертензивные препараты, однако оценивать полученные результаты необходимо с учётом принимаемой терапии. Наиболее предпочтительно определять уровни альдостерона и ренина на фоне приема недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (верапамил) или блокаторов α-адренорецепторов (доксазозин). С целью более точной диагностики ПГА проводят нагрузочные пробы, направленные на стимуляцию или супрессию РААС. В качестве подтверждающего теста рекомендовано выполнение теста с физиологическим раствором: инфузия 2 литров 0,9% раствора NaCl в течение

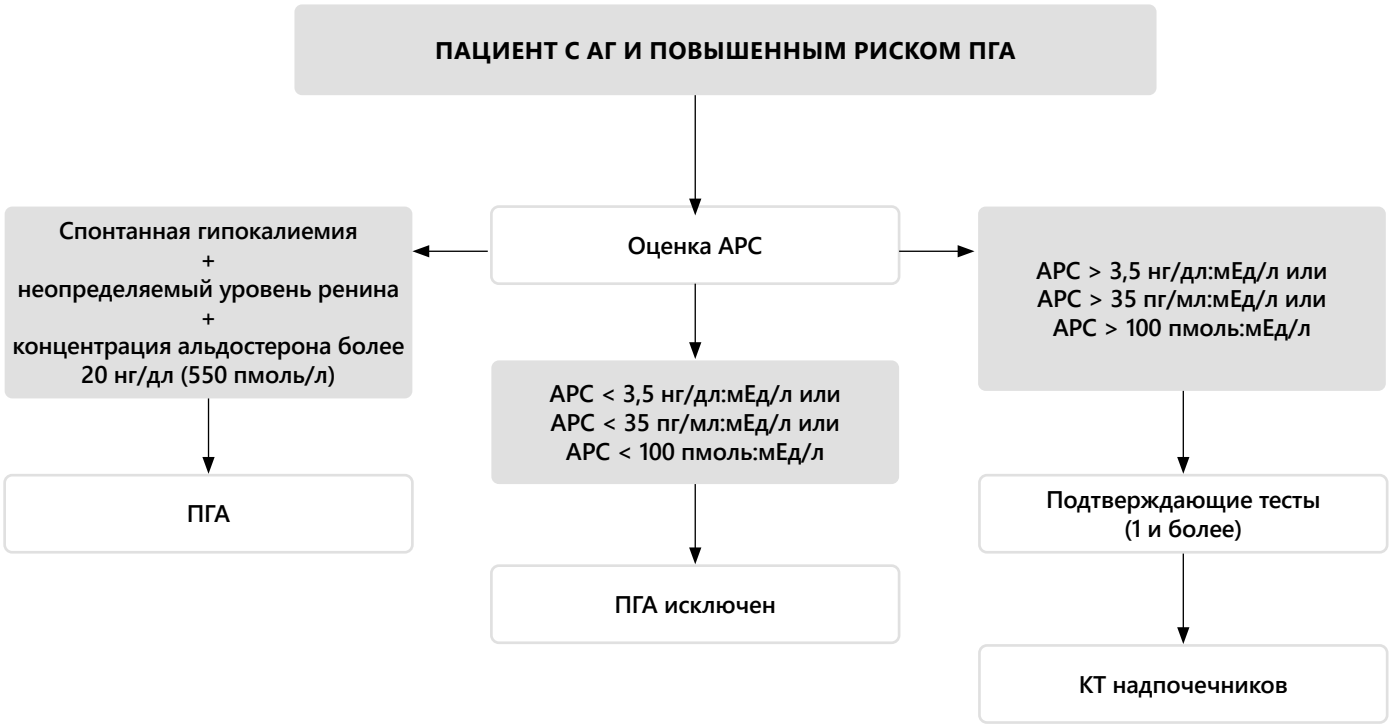



*Рисунок 6.4.4-1. Алгоритм обследования пациента с подозрением на первичный гиперальдостеронизм*

4 часов с определением адекватности супрессии постинфузионного уровня альдостерона, в норме — менее 5 нг/дл. ПГА высоковероятен при уровне альдостерона > 288 пмоль/л. Также могут быть использованы тест с натриевой нагрузкой, супрессивный тест с флудрокортизоном, тест с каптоприлом (рис. 6.4.4–1).

Всем пациентам с лабораторно подтверждённым диагнозом ПГА необходимо проведение пробы с 1 мг дексаметазона для исключения сочетанной гиперпродукции альдостерона и кортизола. Также всем пациентам с ПГА необходимо проводить КТ надпочечников с целью определения варианта ПГА и исключения адренокортикального рака. Для определения тактики лечения пациентов с ПГА широко используется КТ надпочечников, по результатам которой может выявляться «норма», односторонняя макроаденома (более 1 см), минимальное одностороннее утолщение ножек надпочечника, односторонняя микроаденома (менее 1 см), двусторонние макро- или микроаденомы (или комбинация). Для проведения дифференцировки форм ПГА полученные результаты должны быть проанализированы в комплексе со сравнительным селективным забором крови из вен надпочечников (СЗВЗК).

*Пример формулировки диагноза*

*Альдостеронпродуцирующая аденома левого надпочечника. Первичный гиперальдостеронизм. Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия 3 степени. Риск ССО — 4 (очень высокий) (дата).*

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз ПГА проводится со следующими состояниями:

1. Низкорениновая форма гипертонической болезни:
   - В отличие от ПГА, уровень альдостерона при низкорениновой гипертонии обычно не повышен. Основное различие — нормальный уровень калия в крови, тогда как при ПГА часто наблюдается гипокалиемия.
2. Вторичный гиперальдостеронизм:
   - При вторичном гиперальдостеронизме повышен уровень ренина в крови, в то время как при ПГА уровень ренина обычно снижен. Это помогает отличить данные состояния.
3. Синдром Лиддла:
   - При синдроме Лиддла также наблюдается гипокалиемия и повышенное артериальное давление. Однако уровень ренина и альдостерона в крови при этом синдроме понижен, что отличает его от ПГА.
4. Синдром Барттера:
   - В отличие от ПГА, синдром Барттера сопровождается нормальным или даже повышенным уровнем ренина и альдостерона, при этом также наблюдается метаболический алкалоз и гипокалиемия. Также у пациентов с синдромом Барттера обычно отсутствует артериальная гипертензия.

5. Врождённые нарушения синтеза стероидов (дефицит 17α-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы):
   - Для дефицита 17α-гидроксилазы характерно повышение артериального давления и низкие уровни кортизола и калия, при этом уровень альдостерона может быть нормальным или слегка повышенным.
   - При дефиците 11β-гидроксилазы также отмечается гипертензия и гипокалиемия, но повышение уровня метаболитов предшественников стероидов отличает это состояние от ПГА.
6. Рак коры надпочечников:
   - Опухоли коры надпочечников могут продуцировать различные гормоны, не только альдостерон. Для рака характерно более выраженное повышение уровня гормонов, быстрая прогрессия симптомов, наличие опухолевого образования при визуализации, а также повышенные уровни андрогенов.

### Течение

Характерно прогрессирующее течение заболевания, особенно при поздней диагностике. Без своевременного лечения ПГА может приводить к тяжёлым сердечно-сосудистым и почечным осложнениям (инфаркты, инсульты, ХБП, ХСН).

### Прогноз. Исходы

Хирургическое лечение альдостеромы обычно приводит к стойкой нормализации гормональных показателей, хотя в отдалённом послеоперационном периоде у большинства больных имеется резидуальная гипертензия. У больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом полного выздоровления не наблюдается, пациенты нуждаются в постоянной терапии антагонистами альдостерона. После проведения хирургического лечения показан контроль целевых значений АД, в случаях резидуальной АГ — контроль показателей РААС, по показаниям — проведение методов визуализации надпочечников.

### Лечение

Методом выбора в лечении ПГА с односторонней гиперпродукцией альдостерона является лапароскопическая адреналэктомия. В первый день после операции исследуют в динамике уровни калия, альдостерона и ренина в крови, принимая во внимание, что уровень ренина может восстанавливаться с задержкой. Нормализация АД или максимальное улучшение течения АГ в типичных случаях наступает через 1–6 месяцев после односторонней адреналэктомии.

Медикаментозная терапия проводится при опухолевых и неопухолевых формах ПГА. При диагностированной альдостероме применяется в следующих случаях: в предоперационном периоде для адекватного контроля АД и гипокалиемии; при отказе пациента от хирургического лечения или когда сопутствующая патология делает маловероятным его применение; при резидуальной АГ после односторонней адреналэктомии. Также медикаментозная терапия показана во всех случаях ПГА, обусловленного двусторонней гиперсекрецией альдостерона. Основными препаратами являются антагонисты минералкортикоидных рецепторов — спиронолактон 12,5–100 мкг в сутки, для эплеренона 25 мг – 2 раза в сутки поскольку они достаточно эффективно позволяют контролировать АГ, корректировать метаболические нарушения, способствуют снижению риска ССО и прогрессирования почечной недостаточности. При семейных формах ПГА возможно использование ГКС.

### Профилактика

Первичная профилактика не разработана. Вторичная профилактика направлена на предупреждение осложнений со стороны органов-мишеней и заключается в своевременном радикальном хирургическом лечении, адекватном применении препаратов, снижающих активность минералокортикоидных рецепторов и динамическом наблюдении за пациентами с ПГА.

## 6.5. Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или сочетания этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Причиной развития СД у пациентов является относительная или абсолютная недостаточность действия инсулина. В настоящее время описаны различные типы СД, патогенез которых имеет специфические особенности (табл. 6.5–1).

### Лабораторная диагностика

При отсутствии явной клинической симптоматики (при подозрении на СД 2-го типа) и у пациентов с факторами риска для верификации диагноза показано выполнение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Методика проведения ПГТТ: в течение трёх дней до теста употреблять не менее 150 г углеводов в сутки. Тест проводится после ночного голодания (8–14 часов). Содержание глюкозы в крови исследуют натощак и через 2 ч после нагрузки (прием 75 г

глюкозы в 250–300 мл воды в течение 5 мин), в условиях комфортного пребывания, без физических нагрузок и курения. ПГТТ не проводят на фоне острого заболевания и приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиазиды) (табл.6.5-2).

Индивидуальный целевой уровень HbA1c определяют для конкретного пациента с учётом возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжёлых осложнений и риска развития тяжёлых гипогликемий. Критерии индивидуализированного выбора целей терапии по уровню HbA1c представлены в табл. 6.5–3.

Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. Основными критериями риска тяжёлой гипогликемии являются: тяжёлая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3–5, деменция.

После лабораторного подтверждения гипергликемии в ряде случаев проводится дифференциальная диагностика между СД 1-го типа и СД 2-го типа (табл. 6.5–4).

## 6.5.1. Сахарный диабет 1-го типа

### Определение

**Сахарный диабет 1-го типа — хроническое многофакторное заболевание, манифестирующее преимущественно в молодом возрасте вследствие аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, приводящей к нарушению углеводного и других видов обмена веществ с последующим поражением всех функциональных систем организма.**

### Распространённость

Всего в мире зарегистрировано около 8,4 млн пациентов с СД 1-го типа. Распространённость СД 1-го типа в общей популяции больных СД составляет около 10% и неодинакова в различных странах. Заболевание развивается в 75–80% случаев в возрасте до 30 лет (чаще у детей и в пубертатный период), в 20–25% случаев — позднее.

### Этиология

Развитие СД 1-го типа в большинстве случаев обусловлено аутоиммунной деструкцией β-клеток поджелудочной железы (ПЖ), приводящей к абсолютному дефициту инсулина и необходимости пожизненной заместительной инсулинотерапии. Для СД 1-го типа характерно наличие определённых генетических маркеров и серологических признаков аутоиммунного процесса в панкреатических островках. Известно 5 классов антител, наличие которых ассоциировано с развитием СД 1-го типа. К ним относятся антитела к глутаматдекарбоксилазе, антитела к островковым клеткам, антитела к инсулину, антитела к тирозинфосфатазе, антитела к транспортерам цинка. Те случаи заболевания, при которых выражены клинические проявления абсолютного дефицита инсулина, но не удаётся выявить признаки аутоиммунного процесса, относятся к идиопатической форме СД 1-го типа.

В основе аутоиммунной формы СД 1-го типа лежит развитие инсулита, обусловленного изменениями гуморального и клеточного звеньев иммунитета, с инфильтрацией островков Лангерганса поджелудочной железы иммунокомпетентными клетками. Исходом процесса является деструкция β-клеток и абсолютный дефицит инсулина. СД 1-го типа нередко сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, болезнь Аддисона, витилиго и др.).

### Патогенез

Выделяют 6 стадий развития аутоиммунной формы СД (рис. 6.5.1–1, см. QR-Code).

Следствием дефицита инсулина является нарушение транспорта глюкозы в клетки с развитием гипергликемии. В условиях абсолютной инсулиновой недостаточности происходит компенсаторная активация катаболических процессов, направленных на мобилизацию резервных источников энергии (жиров, белков и гликогена) для устранения энергетического дефицита, что сопровождается похудением, нарастанием концентрации глюкозы, свободных жирных кислот, усилением β-окисления жирных кислот с образованием кетоновых тел (ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот) и развитием кетоза, а при отсутствии своевременных адекватных лечебных мероприятий — кетоацидоза и кетоацидотической комы.

При уровне гликемии, превышающем «почечный порог» задержки глюкозы (около 9,0 ммоль/л), на фоне избыточной нагрузки на транспортёры глюкозы снижается её реабсорбция в почечных канальцах, появляются глюкозурия и, вследствие осмотического диуреза, полиурия. Электролитные нарушения при абсолютном дефиците инсулина обусловлены выходом калия из клеток и потерей его с мочой, а также усилением секреции альдостерона вследствие развивающейся гиповолемии на фоне выраженной полиурии. Это приводит к задержке натрия и к усилению выведения калия почками. Хроническая гипергликемия, как и резкие колебания уровня глюкозы, приводят к формированию хронических осложнений СД.

## Таблица 6.5-1

**Классификация СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями)**

| Тип СД | Особенности патогенеза |
|---|---|
| СД 1-го типа<br>• Иммуноопосредованный<br>• Идиопатический | Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности |
| СД 2-го типа | С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее |
| Другие специфические типы СД | • Генетические дефекты функции β-клеток<br>• Генетические дефекты действия инсулина<br>• Заболевания экзокринной части поджелудочной железы<br>• Эндокринопатии<br>• СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами<br>• Инфекции<br>• Необычные формы иммунологически опосредованного СД<br>• Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД |
| Гестационный СД | Возникает во время беременности* |

** Кроме манифестного СД*

## Таблица 6.5-2

**Диагностические критерии сахарного диабета**

| Время определения | Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л | Глюкоза плазмы венозной крови, ммоль/л |
|---|---|---|
| **Физиологическая норма** | | |
| Натощак | < 5,6 | < 6,1 |
| Через 2 ч после ПГТТ | < 7,8 | < 7,8 |
| **Сахарный диабет** | | |
| Натощак* | ≥ 6,1 | ≥ 7,0 |
| Через 2 ч после ПГТТ | ≥ 11,1 | ≥ 11,1 |
| Случайное определение | ≥ 11,1 | ≥ 11,1 |
| **Нарушенная толерантность к глюкозе** | | |
| Натощак | < 6,1 | < 7,0 |
| Через 2 ч после ПГТТ | ≥ 7,8, но < 11,1 | ≥ 7,8, но < 11,1 |
| **Нарушенная гликемия натощак** | | |
| Натощак | ≥ 5,6, но < 6,1 | ≥ 6,1, но < 7,0 |
| Через 2 ч после ПГТТ | < 7,8 | < 7,8 |

*ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, СД – сахарный диабет. Глюкоза натощак – уровень глюкозы в крови после голодания в течение 8–14 ч*

**Таблица 6.5-3**

**Критерии индивидуализированного выбора целевого уровня гликированного гемоглобина**

| Категории пациентов | Молодой возраст | Средний возраст | Пожилой возраст | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Функционально независимые | | | |
| | | | Функционально независимые | Без старческой астении и (или) деменции | Старческая астения и (или) деменция | Завершающий этап жизни |
| Нет атеросклеротических ССЗ | < 6,5 % | < 7,0 % | < 7,5 % | < 8,0 % | < 8,5 % | Избегать гипогликемии и симптомов гипергликемии |
| Есть атеросклеротические ССЗ | < 7,0 % | < 7,5 % | < 8,0 % | | | |

*ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания*

**Таблица 6.5-4**

**Дифференциальная диагностика СД 1-го и 2-го типа**

| Признак | СД 1-го типа | СД 2-го типа |
|---|---|---|
| Распространённость в % | Около 2 % | 95–98 % |
| Возраст манифестации | Чаще до 30 лет | Чаще более 40 лет |
| Характер дебюта | Острый/подострый | Постепенный (годы) |
| Симптоматика | Выражена резко | Чаще сглажена |
| Масса тела | Чаще снижена | Избыток/ожирение |
| Микроангиопатии | Отсутствуют в дебюте | Часто имеются при постановке диагноза |
| Риск кетоацидоза | Высокий | Низкий |
| Уровень С-пептида | Снижен/не определяется | Нормальный или повышен |
| Инсулинорезистентность | Отсутствует | Имеется |
| Антитела к антигенам β-клеток, к глутамат-декарбоксилазе и др. | В дебюте – у 70–90 % больных, через 1–2 года – у 15–20 %; | Обычно отсутствуют |
| Эффект неинсулиновых препаратов | Отсутствует | Имеется |
| Инсулинотерапия | Необходима | Возможна с годами |

## Морфология

В начале заболевания характерен аутоиммунный инсулит, сопровождающийся инфильтрацией островков Лангерганса иммунными клетками. Со временем происходит формирование периферического, а затем и тотального фиброза панкреатических островков.

## Клиническая картина

Клиническая картина обусловлена проявлениями гипергликемии и симптомами развившихся осложнений СД 1-го типа. Основными клиническими признаками гипергликемии являются полиурия, сухость во рту, жажда и полидипсия. Они обусловлены развитием осмотического диуреза, дегидратацией организма, повышением осмоляльности крови и стимуляцией центра жажды.

Для СД 1-го типа характерно острое или подострое начало преимущественно в детском или юношеском возрасте. При этом резко выражены симптомы гипергликемии, масса тела больного начинает прогрессивно снижаться. При отсутствии лечения быстро развивается кетоз и кетоацидоз, при котором нарастает слабость, появляются сонливость, тошнота, рвота, боли в животе, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. После начала инсулинотерапии указанная симптоматика регрессирует, а в ряде случаев наступает период временной ремиссии — «медовый месяц». Он проявляется снижением потребности в инсулине после устранения гипергликемии и кетоацидоза, подавлявших секреторную функцию сохранившихся β-клеток. Длительность ремиссии может составлять от нескольких недель до полугода (редко — до полутора-двух лет), после чего происходит гибель оставшихся β-клеток вследствие повторной волны аутоиммунитета и развивается полная необратимая инсулиновая недостаточность. В этот период повторно развивается гипергликемия, требующая проведения полноценной заместительной инсулинотерапии, наблюдается увеличение потребности пациента в инсулине.

На момент манифестации СД 1-го типа хронические осложнения заболевания, как правило, отсутствуют. Они выявляются через 5–10 лет от начала заболевания и связаны с длительно существующими метаболическими нарушениями.

Особым клиническим вариантом СД 1-го типа является медленно развивающийся аутоиммунный диабет взрослых или LADA (Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults). Он развивается у лиц старше 35 лет и характеризуется постепенным, в течение 1–3 лет, развитием абсолютной инсулиновой недостаточности и соответствующей клинической симптоматикой. В первые недели и месяцы болезни LADA и СД 2-го типа нередко трудно дифференцировать, особенно у лиц старше 60 лет.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика СД 1-го типа основывается на характерных клинических проявлениях, данных анамнеза (нарушения гликемии во время беременности, рождение крупного плода, наследственная отягощенность по сахарному диабету) и результатах лабораторных исследований. Основными лабораторными методами диагностики СД является определение содержания глюкозы в крови и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Процессу гликирования подвергаются многие белки организма. HbA1c образуется в результате неферментативной конденсации гемоглобина с молекулой глюкозы, поступающей в эритроцит на протяжении всей его жизни (110–120 дней) — таким образом, уровень HbA1c отражает средние уровни гликемии за предшествующие 3 месяца. Гликирование гемоглобина находится в прямой зависимости от уровня гликемии. Содержание HbA1c в крови у здоровых лиц не превышает 6% от общего количества гемоглобина. В частности, диагностическим значением, подтверждающим СД, является уровень HbA1c ≥ 6,5%. Критериями СД является двукратное лабораторное выявление гипергликемии, либо однократно лабораторно подтверждённая гипергликемия в сочетании с повышенным уровнем HbA1c.

Глюкозурия развивается при гипергликемии выше 9–10 ммоль/л («почечный порог» глюкозы) и чаще носит транзиторный характер. При стабилизации гликемии в целевом диапазоне после начала инсулинотерапии глюкоза вновь полностью реабсорбируется почками. Глюкозурия не является диагностическим критерием СД, но может быть поводом к оценке уровней гликемии и HbA1c у лиц с наличием клинической картины СД или без нее.

Кетоновые тела (ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты) образуются в печени из продуктов липолиза и кетогенных аминокислот. При абсолютной инсулиновой недостаточности происходит выраженная активация липолиза и усиливается β-окисление жирных кислот. В результате этого наблюдается повышение уровня кетоновых тел в крови и появление их в моче. Наличие выраженного повышения кетоновых тел в моче при исключении «недиабетической» кетонурии (наблюдается чаще всего при резком ограничении углеводов в рационе и голодании, а также после употребления значительного количества алкоголя, применении высоких доз глюкокортикоидов), всегда указывает на абсолютную инсулиновую недостаточность и является важным дифференциальным признаком, указывающим на «инсулинзависимый» характер заболевания, наблюдается в дебюте СД 1-го типа, при панкреатогенном СД и LADA.

После лабораторного подтверждения стойкой гипергликемии проводятся дифференциальная диагностика между СД 1-го типа и СД 2-го типа, выявление осложнений заболевания. Диагностика острых и хронических (поздних) осложнений СД подробно изложена в соответствующих разделах.

### Диагностические критерии

СД 1-го типа соответствуют критериям гипергликемии, представленным выше.

### Диагноз

При формулировке диагноза необходимо последовательно указать: тип СД, целевой уровень гликированного гемоглобина HbA1c, осложнения диабета (с указанием формы, стадии, характера и срока специфических лечебных мероприятий).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Сахарный диабет 1-го типа, целевой уровень HbA1c < 7,0%. Диабетическая полинейропатия, сенсорно-моторный тип. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Диабетическая нефропатия. ХБП С3А, А1.*
2. *Сахарный диабет 1-го типа (LADA), целевой уровень HbA1c < 7,0%. Непролиферативная диабетическая ретинопатия OU.*

## Дифференциальный диагноз

СД 1-го типа необходимо дифференцировать с другими типами СД. В неясных случаях определяют содержание иммунологических маркеров СД 1-го типа (специфических антител — к глутаматдекарбоксилазе и др.) и уровень С-пептида в крови. В ходе дифференциально-диагностического поиска, в первую очередь, следует иметь в виду другие заболевания и патологические состояния, протекающие с гипергликемией: стресс-индуцированная гипергликемия, гипергликемия на фоне приема глюкокортикоидов, а также заболевания, характеризующиеся полиурическим синдромом (несахарный диабет, заболевания почек).

## Течение

Течение СД 1-го типа определяется качеством контроля гликемии. При неудовлетворительном контроле уже через 5–10 лет после выявления заболевания манифестируют микрососудистые осложнения.

## Прогноз. Исходы

При адекватном контроле гликемии и регулярных обследованиях прогноз, в целом, благоприятный. При отсутствии достижения целевых показателей гликемии прогноз определяется прогрессированием хронических осложнений и риском острых осложнений СД.

## Лечение

Лечение пациентов с СД 1-го типа должно быть комплексным и включать в себя соблюдение диеты с ограничением быстроусвояемых углеводов и подсчетом количества углеводов, активный самоконтроль гликемии, инсулинотерапию, соблюдение режима физической активности. Для повышения эффективности лечения необходим систематическое обучение пациентов, поскольку эффективный контроль гликемии требует большого объёма знаний и навыков.

Основная цель лечения СД — достижение индивидуальных целевых показателей гликемического контроля для профилактики хронических и острых осложнений заболевания. Наиболее часто оценка качества контроля гликемии происходит на основании уровня HbA1c и показателей гликемии по дневнику самоконтроля пациента. В последние годы показано, что высокая амплитуда колебаний уровня глюкозы (вариабельность гликемии) даже при целевом уровне HbA1c является фактором риска возникновения осложнений.

При СД 1-го типа рекомендуется ежедневное исследование уровня глюкозы в крови натощак, перед каждым приемом пищи и через 2 ч после него, а также дополнительные измерения — при появлении симптомов гипогликемии, в период физических нагрузок.

***Диета при СД 1-го типа***

Основными принципами диетотерапии при СД 1-го типа являются:

1. Сбалансированность рациона (15–20% белков, 20–25% жиров, 55–60% углеводов) и его энергетическая полноценность, соответствующая характеру ежедневной физической активности.
2. Ограничение быстроусвояемых углеводов.
3. Подсчёт количества углеводов в каждом приеме пищи в соответствии с системой хлебных единиц (ХЕ), либо в граммах.

Подсчёт количества углеводов по системе ХЕ необходимо производить постоянно, поскольку в зависимости от количества ХЕ в пище рассчитывается доза инсулина. В 1 ХЕ содержится 10–12 гр углеводов. Количество углеводов, необходимых в сутки в зависимости от веса пациента и характера ежедневного физического труда, определяют индивидуально. Так, для пациентов с малоподвижным образом жизни суточная потребность в углеводах составляет порядка 12–15 ХЕ, для пациентов среднетяжёлого физического труда — 20–22 ХЕ, для пациентов тяжёлого физического труда — 25–30 ХЕ. При наличии избытка веса потребность в углеводах снижается в среднем на 5 ХЕ.

***Обучение пациентов*** в школе для пациентов с сахарным диабетом с помощью структурированных программ является важнейшим компонентом лечения и необходимо для достижения целевых показателей контроля гликемии и профилактики осложнений СД. Пациенту необходимо обладать навыками по подсчёту ХЕ, уметь правильно рассчитывать дозировки инсулина в зависимости от режима питания и физической активности, знать технику инъекций инсулина. Особенно тщательного обучения требуют пациенты, получающие помповую инсулинотерапию, а также пациентки на этапе планирования и в период беременности.

***Физическая активность*** положительно влияет на общее самочувствие пациентов, является важным компонентом профилактики осложнений СД. Регулярные физические нагрузки могут способствовать улучшению показателей гликемии и липидов, а также снижают потребность в инсулине, что необходимо учитывать для уменьшения риска гипогликемий.

***Инсулинотерапия*** проводится с заместительной целью и является единственным эффективным методом лечения СД 1-го типа. Современные схемы инсулинотерапии СД 1-го типа должны быть максимально приближенными к физиологической секреции инсулина, что достигается применением комбинации инсулинов продлённого в базальном режиме и короткого (ультракороткого) действия в болюсном режиме с использованием современных шприц-ручек или систем непрерывной подкожной инфузии инсулина. Применяются генно-инженерные инсулины человека и аналоги инсулина человека, различные по продолжительности действия (рис. 6.5.1–2). Перед приемами пищи вводятся инсулины ультракороткого (***лизпро, аспарт и глулизин***), или короткого действия (***инсулин растворимый человеческий генно-инженерный***)

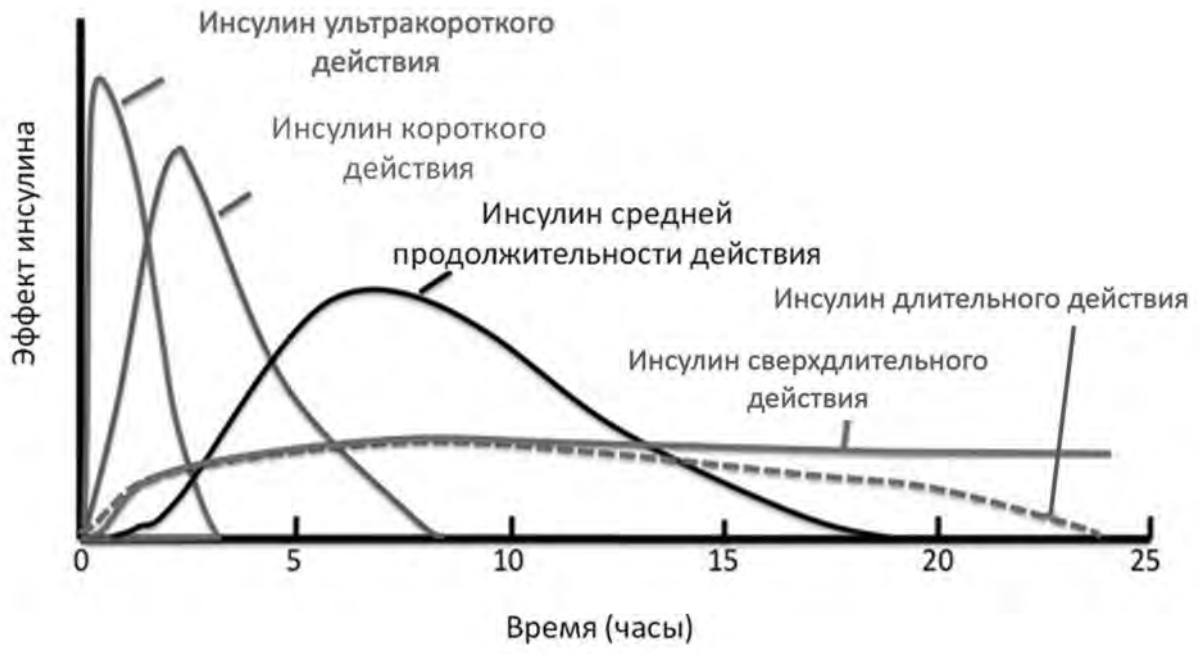



*Рисунок 6.5.1-2. Выраженность и длительность эффекта различных препаратов инсулина*

с целью предупреждения постпрандиального прироста уровня гликемии. Базальная секреция инсулина имитируется 1–2-кратным ежедневным введением в день препаратов инсулина продлённого действия: средней продолжительности действия (***изофан***), длительного действия (***гларгин, детемир***) и сверхдлительного действия (***деглудек***). Указанные препараты отличаются продолжительностью эффекта, временем начала эффекта, наличием и выраженностью пика действия.

Препараты инсулина ультракороткого и короткого действия — это растворы, предназначенные для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения. Они обладают быстрым, выраженным и относительно непродолжительным сахароснижающим действием (табл. 6.5.1–1). С их помощью создают прандиальные пики инсулина в организме для усвоения углеводов, принятых с пищей (болюсный компонент инсулинотерапии), а также используют в ситуациях, когда необходимо добиться быстрого снижения уровня гликемии.

Препараты инсулина средней продолжительности действия обладают длительностью сахароснижающего эффекта от 10 до 30 часов, что позволяет создавать базальный уровень инсулина в организме — базисный компонент инсулинотерапии. Инсулины средней продолжительности действия выпускаются в виде суспензий и вводятся только подкожно.

Инсулины длительного действия — это водные растворы генно-инженерных аналогов инсулина человека. Они поддерживают постоянную концентрацию препарата в крови на протяжении 12–14 часов (инсулин ***детемир***) или 24 часов (инсулин ***гларгин***). Также существует инсулин сверхдлительного действия (инсулин ***деглудек***), длительность эффекта которого составляет более 40 часов.

Таким образом, базально-болюсный режим введения инсулина в лечении пациентов с СД 1-го типа является наиболее физиологичным, так как имитирует физиологический профиль секреции инсулина (рис. 6.5.1–3). Ориентировочная суточная потребность пациента в инсулине составляет 0,6–0,8 ЕД/кг массы тела. При стрессе, острых и хронических инфекциях, травмах, оперативных вмешательствах потребность в инсулине повышается до 1,0–1,5 ЕД/кг и более, а при почечной недостаточности и физических нагрузках, напротив, снижается.

Суточная доза базального инсулина обычно составляет 0,3–0,4 ЕД/кг массы тела и титруется по уровню гликемии натощак и в ночное время (целевой показатель в 3:00 ч составляет 4–7 ммоль/л). На долю прандиального инсулина, который вводится перед основными приёмами пищи, приходится примерно 50–60% суточной дозы инсулина. Расчёт дозы препарата осуществляется в зависимости от текущего уровня гликемии, количества ХЕ в пище и от индивидуальных углеводных коэффициентов (количества ЕД инсулина, которое необходимо ввести на 1 ХЕ).

Как правило, для большинства пациентов на 1 ХЕ требуется 1–2 ЕД инсулина, а введение 1 ЕД инсулина приводит к снижению уровня гликемии на 2–4 ммоль/л. Адекватность дозы инсулина определяется по уровню гликемии через 2 часа после соответствующего приема пищи, поскольку в это время инсулин уже полностью подействовал, а все углеводы из пищи полностью всосались.

Преимуществом введения инсулина с помощью программируемых дозаторов — инсулиновых помп — является возможность настройки скорости подачи инсулина согласно циркадианным ритмам его физиологической секреции, более точное дозирование введения инсулина. Наиболее современные инсулиновые помпы обладают опцией подключения к ним систем мониторирования глюкозы и возможностью некоторой автоматизации расчёта дозировок инсулина.

**Таблица 6.5.1-1**

**Особенности сахароснижающего эффекта инсулинов различной продолжительности действия**

| Вид инсулина | МНН | Действие | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Начало | Пик | Длительность |
| Ультракороткого действия | • Лизпро<br>• Аспарт<br>• Глулизин | 5–15 мин | 1–2 часа | 4–5 часов |
| Короткого действия | Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный | 20–30 мин | 2–4 часа | 5–6 часов |
| Средней продолжительности действия | Изофан | 2 часа | 6–10 часов | 12–16 часов |
| Длительного действия (аналоги инсулина человека) | • Гларгин<br>• Детемир | 1–2 часа | Не выражен | До 24–36 часов |
| Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека) | Деглудек | 30–90 мин | Отсутствует | Более 42 часов |

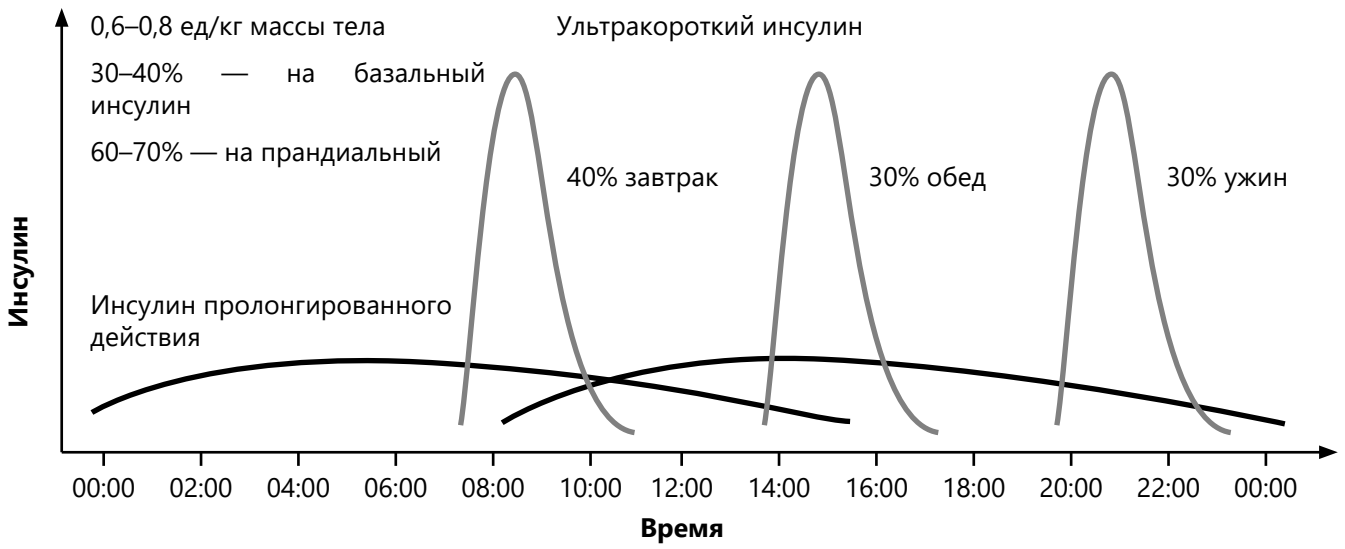



*Рисунок 6.5.1-3. Схема введения и распределение дозы инсулинов при базально-болюсном режиме инсулинотерапии*

Успех инсулинотерапии во многом зависит от соблюдения основных её принципов (правильный расчёт и распределение суточной дозы инсулина, техника введения инсулина), исправности средств введения инсулина, правильного выбора препарата инсулина.

Следует помнить о возможных осложнениях инсулинотерапии, к которым относятся гипогликемические состояния, местные и системные аллергические реакции, а также липодиспластические (атрофические или гипертрофические) процессы в местах инъекций, связанные преимущественно с нарушением техники введения инсулина. В настоящее время выраженные формы липодистрофии встречаются нечасто, тем не менее с целью их профилактики необходимо проводить регулярный осмотр и пальпацию областей инъекции, чередование мест введения инсулина, а при необходимости — ультразвуковое исследование подкожной клетчатки.

## Профилактика

В настоящее время не разработаны методы специфической первичной профилактики, которые могли бы быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику. Проводится изучение потенциала применения антигенспецифической

терапии, в частности, моноклональных антител, в группах пациентов высокого риска СД 1-го типа. Вторичная профилактика основана на поддержании целевых показателей гликемического контроля, а также контроле артериального давления и липидов.

## 6.5.2. Сахарный диабет 2-го типа

### Определение

**СД 2-го типа представляет группу гетерогенных нарушений углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью в сочетании с недостаточностью инсулиновой секреции, приводящих к хронической гипергликемии, а также развитию микро- и макрососудистых осложнений.**

### Распространённость

СД 2-го типа составляет 95–98% от всех больных СД. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространённости СД за счёт СД 2-го типа. По данным Федерального регистра СД в РФ на 01.01.2023 г. состояло на диспансерном учёте 4 962 762 человека (3,42% населения), из них: 92,3% (4 581 990) — с СД 2-го типа. Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) показали, что: 54% случаев СД 2-го типа не был диагностирован. В группе лиц с ИМТ < 25 кг/м² распространённость СД-2 составила 1,1%, в группе лиц с 25 ≤ ИМТ < 30 кг/м² распространённость СД-2 была 3,9%, среди лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) распространённость СД-2 составила 12,0%.

### Этиология

Наследственная предрасположенность в сочетании с действием внутренних и внешних факторов (нерациональное питание, алиментарное ожирение, гиподинамия и возраст) приводят к развитию манифестного СД 2-го типа.

### Патогенез

Основным механизмом патогенеза СД 2-го типа является дисфункция островкового аппарата со снижением массы β-клеток, уменьшением секреции инсулина, усилением секреции глюкагона и уменьшением выработки инкретинов (эндогенных стимуляторов инсулиновой секреции) в сочетании с повышением продукции глюкозы в печени, снижением захвата глюкозы мышцами, активацией процессов липолиза. Соотношение ведущих компонентов патогенеза СД 2-го типа — инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток — варьирует у разных больных (рис 6.5.2-1).

Инсулинорезистентность (ИР) — снижение чувствительности инсулинозависимых тканей (мышечной, жировой, печёночной) к нормальной концентрации инсулина в крови. Среди механизмов ИР выделяют патологию рецепторов к инсулину (уменьшение их количества и изменение структуры), дефекты передачи сигнала после связывания инсулина с рецептором — в виде недостаточной активации ферментных систем и глюкозотранспортных белков (GLUT), участвующих в транспорте глюкозы внутри клетки. Так, неэффективная активация глюкозного транспортера GLUT-4 в скелетных мышцах, миокарде и жировой ткани, сопровождается формированием ИР. При снижении чувствительности мышечной ткани к действию инсулина уменьшается поступление и утилизация глюкозы в миоцитах. ИР ткани печени проявляется снижением синтеза гликогена, активацией глюконеогенеза, гликогенолиза, что приводит к развитию гипергликемии. ИР жировой ткани выражается снижением антилиполитического эффекта инсулина с усилением образования свободных жирных кислот — источника синтеза атерогенных липопротеинов в печени. Фактором, инициирующим формирование ИР (на фоне генетической предрасположенности), является избыток висцерального жира. Жировая ткань продуцирует адипоцитокины, усиливающие ИР (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, резистин и др.). Повышенное содержание в крови свободных жирных кислот ухудшает утилизацию глюкозы в мышцах, а печёночная ИР приводит к повышению продукции глюкозы печенью. Именно ИР предшествует манифестации СД 2-го типа и может быть длительно компенсирована гиперинсулинемией.

Нарушение секреторной функции β-клеток является обязательным звеном патогенеза СД 2-го типа и обусловлено исходным снижением способности β-клеток к повышенной секреции инсулина для преодоления ИР. Снижению секреции инсулина способствуют глюкозотоксичность (отрицательное влияние гипергликемии на секреторную функцию β-клеток), липотоксичность (отрицательное влияние на секрецию инсулина избыточного содержания в крови свободных жирных кислот), снижение массы β-клеток.

У больных СД 2-го типа определяются изменения как базальной, так и стимулированной глюкозой секреции инсулина. Нарушение базальной секреции выявляют задолго до развития стойкой гипергликемии. Ослабевает, а затем исчезает быстрая ранняя фаза постпрандиальной секреции, которая способствует подготовке инсулинозависимых тканей к метаболизму глюкозы и подавлению секреции глюкагона. Повышение уровня гликемии в ранний постпрандиальный период сопровождается неадекватным усилением выделения инсулина во вторую, более длинную фазу секреции, что приводит к истощению и апоптозу β-клеток. В настоящее время показано, что возможна не просто гибель, но и дедифференцировка β-клеток в α-клетки с последующей гиперглюкагонемией. В дальнейшем секреция инсулина прогрессивно снижается, уровень инсулина изменяется от относительного до абсолютного дефицита. Таким

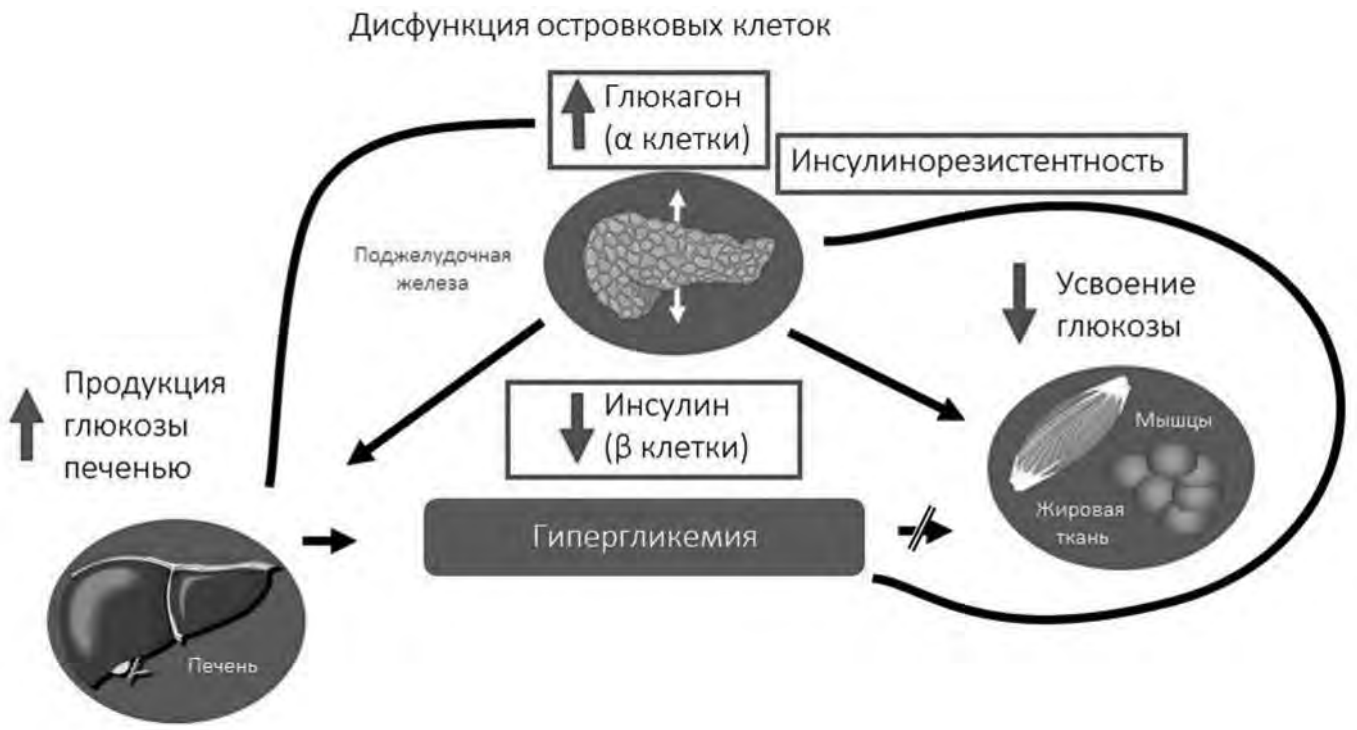



*Рисунок 6.5.2-1. Главные патофизиологические нарушения при сахарном диабете 2-го типа*

образом, в развитии СД 2-го типа, как и при СД 1-го типа наблюдаются стадии прогрессирования, процесс растянут на годы. При рациональном управлении этим процессом возможна ремиссия СД 2-го типа, а при ранней и интенсивной терапии — регресс (рис. 6.5.2–1).

Стадии развития сахарного диабета 2-го типа:

- 1 стадия — компенсация ИР (эугликемия), гипертрофия и гиперплазия β-клеток, уровень инсулина нормальный или повышен;
- 2 стадия — стабильная адаптация, уменьшение первой фазы секреции инсулина, ранняя дедифференцировка β-клеток;
- 3 стадия — ранняя декомпенсация, снижение секреции инсулина и ответа на секретогены, дедифференцировка и дегрануляция β-клеток;
- 4 стадия — декомпенсация, апоптоз β-клеток, отложение амилоида;
- 5 стадия — тяжёлая декомпенсация, необходимость инсулинотерапии.

### Клиническая картина

СД 2-го типа развивается обычно у лиц старше 35–40 лет. До 95% больных имеют повышенную массу тела или ожирение. Симптомы гипергликемии могут отсутствовать. Пациенты жалуются на сухость во рту, зуд кожи, у них выявляют стрептодермию, микозы, пародонтоз. Иногда СД 2-го типа диагностируют лишь при обнаружении поздних осложнений заболевания (ретинопатия, нейропатия, нарушения функции почек, эректильная дисфункция и др.).

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика СД 2-го типа основана на подтверждении у пациента стойкой гипергликемии (см. диагностические критерии СД). Анализ крови на глюкозу проводится у пациентов с такими факторами риска СД 2-го типа как ожирение (особенно висцеральное); СД 2-го типа у ближайших родственников; малоподвижный образ жизни; особенности диеты (высокое потребление жиров, углеводов, дефицит клетчатки); гестационный СД, рождение крупного плода в анамнезе; артериальная гипертензия (> 140/90 мм рт. ст.); дислипидемия (снижение ЛПВП < 0,9 ммоль/л и (или) повышение ТГ); синдром поликистозных яичников. При отсутствии явной клинической симптоматики у пациентов с факторами риска и (или) сомнительным уровнем гликемии для верификации диагноза показано выполнение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (табл. 6.5–2).

### Дифференциальный диагноз

На первом этапе представляется важным определить тип сахарного диабета (табл. 6.5–4. Дифференциальная диагностика СД 1-го и 2-го типа). В ходе дифференциально-диагностического поиска следует иметь в виду и другие эндокринные заболевания или состояния, протекающие с гипергликемией (феохромоцитома, синдром Иценко — Кушинга, стероидный сахарный диабет, стрессовая гипергликемия, заболевания поджелудочной железы).

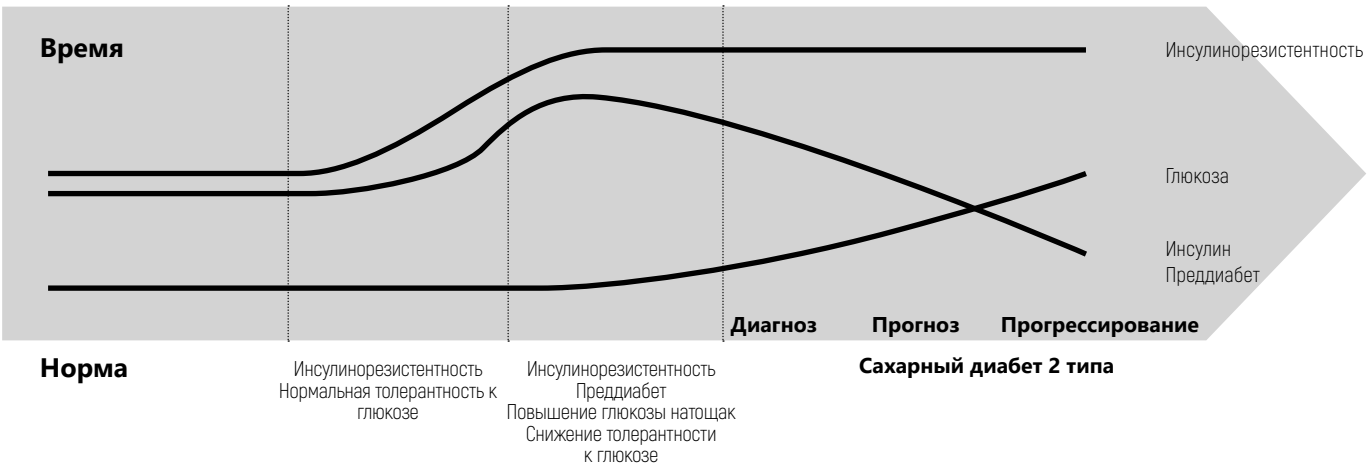



*Рисунок 6.5.2-2. Развитие и прогрессирование предиабета и сахарного диабета 2-го типа*

### Диагноз

При формулировке диагноза необходимо последовательно указать: СД 2-го типа, целевой уровень HbA1c, осложнения диабета (с указанием формы, стадии, характера), сопутствующие заболевания.

Индивидуальный целевой уровень HbA1c определяют для конкретного пациента с учётом возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений, риска развития тяжёлых гипогликемий (см. выше).

*Пример формулировки диагноза*

*Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень HbA1c < 7,5%. Диабетическая нефропатия. ХБП С2, А3. Пролиферативная диабетическая ретинопатия OU. Ожирение II ст. (дата).*

### Течение

СД 2-го типа — хроническое медленно прогрессирующее заболевание. При снижении массы тела в первые годы заболевания на 10% и более от исходной, у большинства больных развивается ремиссия СД 2-го типа. Частота микро-, макроангиопатий во многом определяется качеством контроля основных факторов риска (гипергликемии, артериальной гипертензии и дислипидемии) (рис. 6.5.2–2).

### Прогноз. Исходы

При оптимальном лечении прогноз для жизни благоприятный. При наличии серьёзных сосудистых осложнений прогноз более серьёзный, «период недожития» составляет 8–10 лет. 60–70% пациентов с СД 2-го типа погибает от сердечно-сосудистых причин.

### Лечение

Лечение должно быть комплексным и включать модификацию образа жизни, обучение больных (проведению самоконтроля, принципам диетического питания и необходимой физической активности), фармакотерапию с целью контроля гликемии и других факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия). Снижение массы тела у пациентов с СД 2-го типа и ожирением является ключевым фактором достижения адекватных показателей гликемии и метаболического статуса.

Диета, рекомендуемая больным СД 2-го типа, позволяет использовать более низкие дозы сахароснижающих препаратов и предусматривает эукалорийный рацион для больных с нормальной массой тела. При избыточной массе тела больным назначается умеренно гипокалорийная диета (с дефицитом 500–600 ккал/сут, но не менее 1500 ккал/сут для мужчин и 1200 ккал/сут для женщин). Исключаются легкоусвояемые углеводы (сахар, мёд, фруктовые соки, сладости и др.). С учётом сопутствующих нарушений липидного обмена, пациентам необходимо ограничить употребление в пищу жиров. Больным рекомендовано дробное питание (5–6 раз в день небольшими порциями), что препятствует значительному повышению постпрандиальной гликемии и позволяет снизить чувство голода у больных с ожирением при уменьшении объёма порции. Содержание клетчатки в рационе должно быть не менее 40 г/сутки. Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки (не ежедневно) при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости. Одна условная единица соответствует 15 г этанола (40 г крепких напитков, или 140 г вина, или 300 г пива). Алкоголь увеличивает риск гипогликемии, в том числе отсроченной, у пациентов, получающих инсулин или препараты, стимулирующие его секрецию (препараты сульфонилмочевины, инкретины). Необходимо обучение и контроль знаний о профилактике гипогликемий.

Регулярная физическая активность (ФА) при СД способствует достижению целевых уровней гликемического контроля, снижению массы тела. Уменьшение степени абдоминального ожирения положительно влияет на ИР, контроль дислипидемии и снижает сердечно-сосудистые риски. ФА подбирается индивидуально, с учётом возраста больного, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости нагрузок. Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30–60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 5 раз в неделю. Суммарная продолжительность — не менее 150 минут в неделю. Противопоказания и меры предосторожности определяются наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний. Факторы, ограничивающие ФА при СД 2-го типа: ИБС, болезни органов дыхания, суставов и др. У больных, получающих инсулин или секретогоги, интенсивная ФА может вызвать гипогликемию.

***Медикаментозная сахароснижающая терапия***

В настоящее время препаратами с болезнь-модифицирующим действием являются иНГЛТ2, арГПП1. «Традиционными» препаратами считаются метформин, иДПП-4, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы. Индивидуальный подход к больному с определением индивидуального целевого уровня HbA1c должен являться основой выбора стратегии сахароснижающей терапии (рис. 6.5.2–3)

Мониторинг эффективности терапии по уровню НЬА1с рекомендуется осуществлять каждые 3 месяца, а принятие решения об интенсификации лечения (повышение дозы или добавление нового препарата) не позже, чем через 3–6 месяцев. Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости метформина проводится с учётом рекомендаций по персонализированному выбору. При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Значительная часть сахароснижающих препаратов доступна в составе готовых комбинаций. Деинтенсификация или изменение терапии возможны на любом этапе лечения.

1. ***Бигуаниды (метформин).*** Механизм действия: подавление глюконеогенеза в печени (снижение гликемии натощак); снижение ИР мышечной и жировой тканей; уменьшение всасывания глюкозы в тонком кишечнике. Преимущества: низкий риск гипогликемии; улучшение липидного профиля крови; снижение риска ИБС у больных с ожирением — потенциальный кардиопротективный эффект; антипролиферативное действие. Недостатки, побочные эффекты: желудочно-кишечный дискомфорт; развитие дефицита витамина $B_{12}$; риск развития лактатацидоза (крайне редко). Противопоказания: ХБП С4–5 (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²); инициация терапии при СКФ 45 мл/мин., при СКФ 30–45 мл/мин — доза ≤ 1000 мг.; печёночная недостаточность; ОКС; ацидоз любого генеза; алкоголизм; беременность, лактация. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.
2. ***Агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1*** (арГПП-1 — эксенатид, лираглутид, семаглутид и др.). Механизм действия: усиливается глюкозозависимое выделение инсулина; ингибируется секреция глюкагона; снижается продукция глюкозы печенью; замедляется опорожнение желудка и снижается аппетит, снижается масса тела; благоприятно влияют на сердечно-сосудистую систему — увеличивается сердечный выброс, улучшается коронарный кровоток, снижается АД. Преимущества: низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток; вторичная профилактика у пациентов с АССЗ (лираглутид, семаглутид, дулаглутид); нефропротекция (лираглутид, семаглутид). Недостатки, побочные эффекты: желудочно-кишечный дискомфорт; формирование антител (преимущественно к эксенатиду); потенциальный риск панкреатита (не подтверждён); инъекционная форма введения; высокая цена. Противопоказания: тяжёлая почечная, печёночная недостаточность; кетоацидоз; беременность и лактация.
3. ***Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)*** (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин). Механизм действия: ингибирование натрийзависимого переносчика глюкозы, отвечающего за реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах; снижение реабсорбции и повышение экскреции глюкозы с мочой, снижение гликемии; за счёт потери глюкозы происходит снижение массы тела. Преимущества: низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; эффект не зависит от наличия инсулина в крови; умеренное снижение АД; значительное снижение риска госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности; нефропротекция; вторичная профилактика у пациентов с АССЗ; эффективны в качестве первичной профилактики у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска. Недостатки, побочные эффекты: риск урогенитальных инфекций; риск гиповолемии; риск кетоацидоза; риск ампутаций нижних конечностей и переломов (канаглифлозин). Противопоказания: кетоацидоз; беременность, лактация; снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С4–С5); препарат должен быть отменён в течение 2 суток до и после рентгеноконтрастных процедур.
4. ***Ингибиторы дипептилпептидазы-4*** (иДПП-4 — ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, гозоглиптин и др.). Механизм действия: ингибирование фермента дипептилпептидазы-4 в слизистой оболочке кишечника и, как следствие, сохранение активности инкретинов (ГПП-1 и ГИП) в течение 12–24 часов; реализация основных эффектов ГПП-1 –глюкозозависимое повышение секреции инсулина, снижение секреции глюкагона, уменьшение продукции глюкозы печенью. Преимущества: низкий риск гипогликемий; не влияют на массу тела; доступны в фиксированных комбинациях с метформином; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток; возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (для линаглиптина снижение дозы при ХБП не требуется, т.к. препарат выводится кишечником).

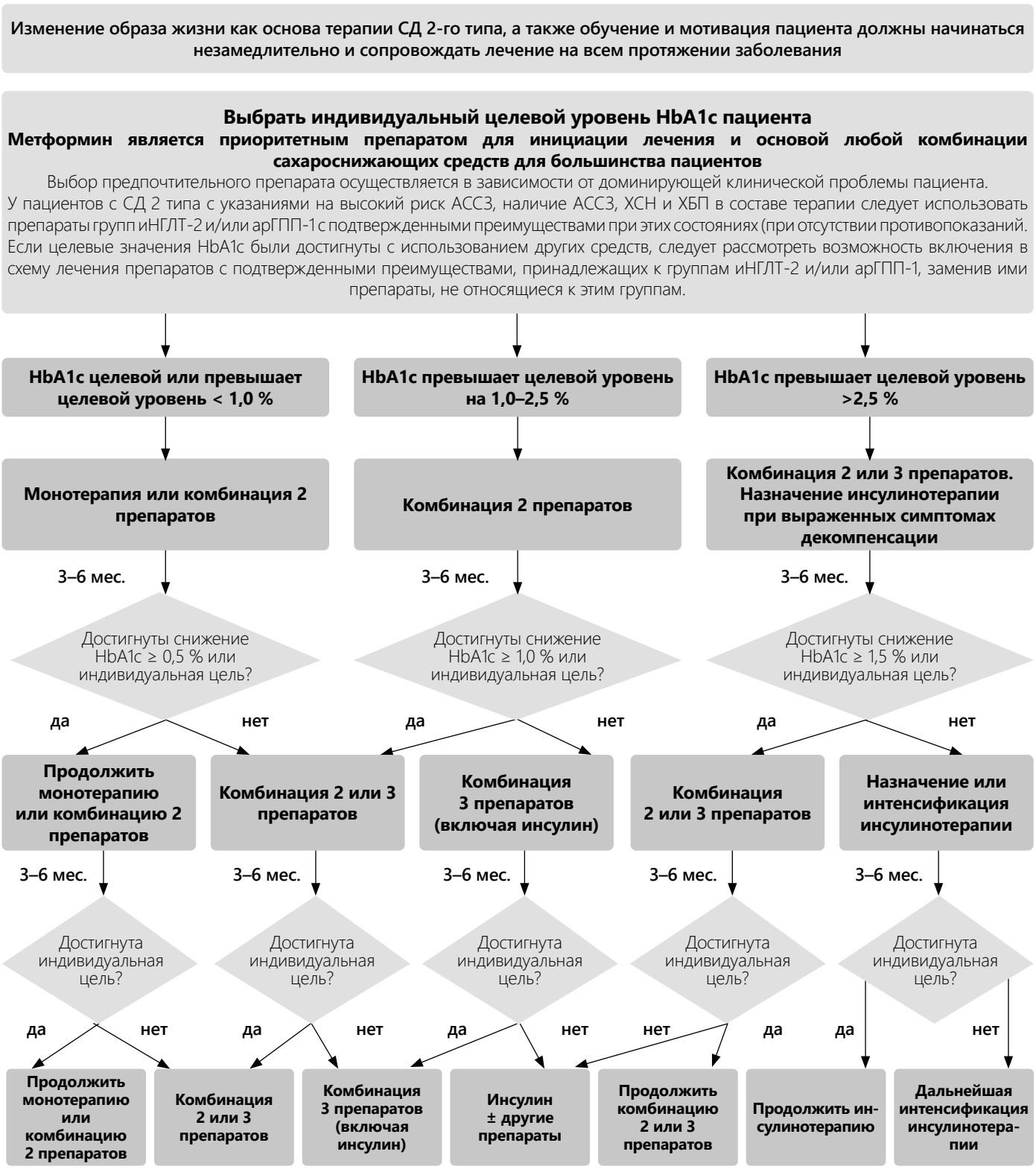



*Рисунок 6.5.2-3. Алгоритм индивидуального выбора терапии при сахарном диабете 2-го типа*

**Таблица 6.5.2-1**

**Режимы инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа**

| | |
|---|---|
| Базис-болюсный режим | • Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД<br>• (ИСБД) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*<br>• Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2–3 раза в день + ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* |
| Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина | • Готовая смесь аналога ИУКД и протаминированного аналога ИУКД перед завтраком, обедом и ужином + ПССП<br>• Готовая комбинация ИДЕК + АСП перед завтраком и ужином ± ПССП* |
| Режим многократных инъекций перед едой | Аналог ИУКД или ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* |
| Режим «базал плюс» | Аналог инсулина длительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД 1 раз в день перед приёмом пищи, содержащим наибольшее количество углеводов |
| Режим комбинированного применения базального инсулина и арГПП-1 | Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) и арГПП-1 (иГларЛикси) |

Недостатки, побочные эффекты: потенциальный риск панкреатитов. Противопоказания: тяжёлая печёночная недостаточность; кетоацидоз; беременность и лактация.

5. ***Стимуляторы продукции инсулина*** (секретогоги) **— *препараты сульфонилмочевины*** (глибенкламид, гликлазид, глимепирид). Механизм действия: мишень препаратов — рецепторы на мембране бета-клеток; происходит закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов, деполяризация мембраны бета-клеток, как следствие — открытие кальциевых каналов, поступление кальция в клетку — дегрануляция везикул и выброс инсулина. Преимущества: быстрое достижение сахароснижающего эффекта; опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений; нефро и кардиопротекция (гликлазид МВ). Недостатки, побочные эффекты: риск гипогликемии; развитие резистентности; прибавка массы тела. Противопоказания: почечная и печёночная недостаточность; кетоацидоз; беременность и лактация.
6. ***Тиазолидиндионы (пиоглитазон)***. Механизм действия: активация метаболизма липидов в мышечной и жировой тканях; повышение эндогенного инсулина; устранение инсулинорезистентности. Преимущества: снижение риска макрососудистых осложнений; низкий риск гипогликемии; улучшение липидного спектра крови; потенциальный протективный эффект в отношении бета-клеток. Недостатки, побочные эффекты: прибавка массы тела; периферические отёки; медленное начало действия; риск переломов трубчатых костей. Противопоказания: заболевания печени; отёки любого генеза; ХСН, ОКС, ИБС с приёмом нитратов; кетоацидоз; комбинация с инсулином: беременность; лактация.

Инсулинотерапия при СД-2 показана: у лиц с впервые выявленным СД-2 типа — при HbA1c, превышающем целевой уровень более чем на 2,5%, и наличии клинической симптоматики метаболической декомпенсации (возможно временное назначение); у лиц с анамнезом СД 2-го типа — при отсутствии достижения целей гликемического контроля при лечении оптимальными дозами сахароснижающих препаратов и их комбинациями; при противопоказаниях к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов; при оперативных вмешательствах, острых и обострении хронических заболеваний, с нецелевыми уровнями гликемического контроля (возможен временный перевод на инсулинотерапию). Используемые режимы инсулинотерапии у пациентов СД-2 представлены в табл. 6.5.2–1.

### Профилактика

СД 2-го типа можно отнести к модифицируемым заболеваниям: можно отсрочить или даже предотвратить его возникновение, а если сахарный диабет есть — то существенно изменить течение болезни. Первичная профилактика заключается в соблюдении здорового образа жизни (рациональное питание и регулярная физическая активность, поддержание нормальной массы тела). Основой вторичной профилактики является своевременная диагностика и качественный контроль основных факторов сердечно-сосудистого риска (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия) с целью предупреждения сосудистых осложнений.

## 6.5.3. Острые осложнения сахарного диабета

К острым осложнениям СД относятся диабетическая кетоацидотическая кома, гиперосмолярная кома и лактацидотическая кома. Серьёзным осложнением сахароснижающей терапии являются гипогликемические состояния (ГС) и гипогликемическая кома.

## 6.5.3.1. Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома

### Определение

**Диабетический кетоацидоз (ДКА) — это клинико-лабораторный синдром, развивающийся при острой декомпенсации СД и проявляющийся резким повышением уровня глюкозы и кетоновых тел в крови, кетонурией, развитием метаболического ацидоза, выраженной дегидратацией организма с различной степенью нарушения сознания вплоть до комы. Необходимо различать понятия «кетоз» и «кетоацидоз». «Кетоз» подразумевает наличие гиперкетонемии без метаболического ацидоза, когда лечение может осуществляться в условиях специализированного отделения лечебного учреждения. Развитие ДКА является показанием для неотложной госпитализации больного в отделение реанимации и интенсивной терапии.**

### Распространённость

Частота развития ДКА — от 5 до 20 случаев на 1000 больных в год.

### Этиология

Развитие ДКА связано с абсолютной инсулиновой недостаточностью, поэтому ДКА возникает преимущественно при СД 1-го типа и может быть его первым проявлением. При СД 2-го типа ДКА развивается значительно реже, так как у большинства больных сохраняется остаточная секреция инсулина, препятствующая кетогенезу. Основные причины ДКА: несвоевременная диагностика острой манифестации СД; резкое повышение потребности в инсулине у больных СД при острых и хронических инфекциях, беременности, травмах, хирургических вмешательствах, стрессе; пропуск инъекций инсулина; неисправность средств введения инсулина; другие причины (неверный расчёт суточной дозы инсулина, использование инсулинов с истекшим сроком годности и неправильно хранившихся инсулинов, нарушение режима и техники инсулинотерапии, грубое нарушение диеты, недостаточный контроль и самоконтроль гликемии, неадекватное лечение СД 2-го типа при развитии абсолютной инсулиновой недостаточности).

### Патогенез

Основными синдромами при ДКА являются синдром гипергликемии, синдром кетоацидоза и синдром электролитных нарушений.

Патогенез синдрома гипергликемии связан с критическим снижением поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани и компенсаторной активацией продукции контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, катехоламины, АКТГ, СТГ), которые стимулируют катаболизм с целью поддержания энергообмена. Происходит активация протеолиза и липолиза, а в печени — процессов гликогенолиза и глюконеогенеза из образующихся в избыточном количестве аминокислот и свободных жирных кислот, что ведет к усугублению гипергликемии, но не устраняет энергетический дефицит.

В условиях абсолютной инсулиновой недостаточности для осуществления энергообеспечения организма усиливается окисление свободных жирных кислот с накоплением кетоновых тел (ацетоуксусной и β-гидроксимасляной кислот), диссоциирующих с образованием свободных ионов водорода, что приводит к ацидозу. Концентрация кетоновых тел быстро нарастает по причине снижения их периферической утилизации и экскреции с мочой в связи с дегидратацией и олигурией. Метаболический ацидоз вызывает компенсаторную респираторную реакцию с развитием гипервентиляции. При этом выдыхаемый воздух в типичных случаях имеет фруктовый запах, а затем более резкий запах ацетона.

Следствием гипервентиляции является дополнительная потеря жидкости через лёгкие, что усиливает дегидратацию, обусловленную осмотическим диурезом. При этом потеря жидкости может составлять до 5–12 л. Гиповолемия сопровождается гипоперфузией и тканевой гипоксией периферических тканей, ЦНС, почек, других органов. При выраженной дегидратации развивается олигоурия, в плазме крови нарастает уровень креатинина из-за выраженного катаболизма белка.

Компенсаторное увеличение секреции катехоламинов и альдостерона ведет к задержке натрия и выведению калия с мочой. Дефицит калия является причиной развития нарушений сердечного ритма, слабости межрёберных мышц, атонии ЖКТ. Дегидратация способствует гиперкоагуляции и нарушению микроциркуляции. Периферическая гипоперфузия обусловливает низкую эффективность подкожно введенного инсулина, его депонирование и последующее «рикошетное» всасывание при восстановлении микроциркуляции.

### Клиническая картина

ДКА развивается в течение нескольких дней, иногда — в более ранние сроки (особенно при наличии тяжёлых сопутствующих заболеваний и у пациентов на помповой инсулинотерапии). Усиливаются клинические симптомы декомпенсации СД: нарастает сухость слизистых оболочек и кожных покровов, жажда, снижение аппетита, потеря массы тела, слабость, головная боль, сонливость. В выдыхаемом воздухе появляется запах ацетона. Выраженная полиурия в последующем сменяется олигоурией и анурией. При дальнейшем усугублении метаболических нарушений выявляются симптомы интоксикации и ацидоза — тошнота, рвота, гипервентиляция, дыхание Куссмауля.

Более чем у половины больных развивается диабетический псевдоперитонит — ложный «острый живот». Боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, в ряде случаев — симптомы раздражения брюшины, уменьшение

кишечной перистальтики, рвота, нередко типа «кофейной гущи» и наблюдаемый при кетоацидозе лейкоцитоз являются причиной диагностических ошибок.

При объективном осмотре больного отмечаются признаки обезвоживания организма. Мышечный тонус, сухожильные рефлексы и АД часто снижены. Определяется частый пульс слабого наполнения и напряжения. Температура тела нормальная или сниженная, что не исключает инфекции. Наличие лихорадки чаще всего является признаком инфекционного процесса, который может являться причиной декомпенсации СД. Нарушение сознания развивается постепенно: сонливость, оглушенность, сопор (прекома) и кома со снижением или выпадением сухожильных, периостальных и кожных рефлексов.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

На догоспитальном этапе или в приемном отделении определяют содержание глюкозы в крови, наличие кетоновых тел в моче. Необходимые лабораторные исследования, которые проводят в отделении реанимации и интенсивной терапии, представлены ниже (табл. 6.5.3.1–1).

*Пример формулировки диагноза*

*Сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный, целевой уровень HbA1c < 7,0%. Диабетический кетоацидоз от (дата), купирован (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Основные клинические и лабораторные дифференциально-диагностические критерии диабетических ком представлены в табл. 6.5.3.1–2.

В случае развития абдоминального синдрома возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики ДКА с острой хирургической патологией. В ряде ситуаций возникает необходимость дифференцирования ДКА и «голодного кетоза», который характеризуется отсутствием гипергликемии и ацидоза. Следует помнить о возможности развития алкогольного кетоацидоза у больных СД при употреблении значительного количества алкоголя, особенно на фоне недостаточного приёма углеводов или при наличии поражений печени.

### Течение

ДКА протекает остро и может быстро прогрессировать без лечения. При своевременном начале лечения купирование ДКА обычно наступает в течение 1–3 суток.

**Таблица 6.5.3.1-1**

**Изменения лабораторных показателей при ДКА**

| Исследование | Изменения |
|---|---|
| Определение глюкозы крови 1 раз в час до снижения гликемии ≤ 13 ммоль/л, затем 1 раз в 3 ч | Гипергликемия (обычно более 13–17 ммоль/л) |
| Анализ мочи на ацетон 2 раза в сутки первые 2 дня | Различная степень кетонурии |
| Содержание кетоновых тел в сыворотке | Повышение кетоновых тел в сыворотке до 4–12 ммоль/л |
| Общий анализ крови и мочи исходно, затем 1 раз в двое суток | Кровь: возможны лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов.<br>Моча: глюкозурия, кетонурия, возможна протеинурия |
| Натрий в плазме крови – каждые 2 часа до разрешения кетоацидоза, минимум 2 раза в сутки | Исходный уровень натрия чаще нормальный, может быть снижен, реже – повышен |
| Калий в плазме крови – минимум 2 раза в сутки, при необходимости каждые 2 часа до разрешения кетоацидоза | Исходный уровень калия чаще нормальный, реже умеренно повышен; после начала инсулинотерапии может снижаться до опасных значений за счёт перехода в клетку из внеклеточного пространства |
| Остаточный азот, мочевина, креатинин крови исходно, затем 1 раз в 3 дня | Возможно продукционное повышение, при выраженной дегидратации и олигурии – преренальное |
| Определение pH крови 1–2 раза в сутки до нормализации кислотно-основного состояния | Метаболический ацидоз, pH крови ниже 7,3, может снижаться до 6,8 |

## Прогноз. Исходы

Прогноз при ДКА варьирует в зависимости от того, когда и в каком объёме оказана медицинская помощь. В случае отсутствия лечения прогноз неблагоприятный. Наиболее часто причиной смерти пациентов является отёк мозга (часто на фоне неадекватно быстрого снижения уровня гликемии), полиорганная недостаточность, инфекционные осложнения, аритмии (на фоне гипокалиемии).

## Лечение

ДКА — состояние, требующее немедленной медицинской помощи, постоянного наблюдения за больным, неоднократного систематического исследования крови и мочи, мониторирования основных гемодинамических показателей и электрокардиографии (ЭКГ), контроля диуреза. Уже на догоспитальном этапе или в приемном отделении необходимо инициировать в/в или в/м введение инсулина короткого или ультракороткого действия и начать внутривенную капельную инфузию 0,9% раствора NaCl со скоростью 1 л/ч. Дальнейшее лечение проводится в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

***Принципы лечения ДКА на госпитальном этапе***

1. ***Ликвидация инсулиновой недостаточности***, нормализация углеводного обмена и подавление кетогенеза путём длительной непрерывной внутривенной инфузии инсулина короткого действия (ИКД). Наиболее предпочтительным является введение инсулина с помощью инфузомата. Вначале внутривенно одномоментно вводят ИКД из расчёта 0,1–0,15 ЕД/кг реальной массы тела в/в болюсно за 2–3 мин. В дальнейшем осуществляется непрерывное внутривенное введение приготовленной инфузионной смеси с концентрацией инсулина 1 ЕД в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 0,1 ЕД/кг в час (6–10 ЕД в час). Скорость инфузии регулируют в зависимости от динамики содержания глюкозы в сыворотке крови, которую определяют каждый час. Скорость снижения гликемии не должна превышать 4 ммоль/л/ч ввиду опасности развития отёка мозга. В первые сутки лечения уровень гликемии не следует снижать менее 13 ммоль/л. Если через 2 часа после начала инсулинотерапии уровень гликемии не снизился, дозу инсулина необходимо увеличить до 0,2 ЕД/кг/ч. После снижения уровня гликемии ниже 14 ммоль/л вместо физиологического раствора (см. ниже) вместе с инсулином начинают вводить 5–10% раствор глюкозы, поддерживая гликемию в пределах 8–11 ммоль/л до нормализации pH крови. При стабильных указанных значениях гликемии, восстановлении сознания, стабилизации АД, нормализации pH, возобновления самостоятельного приема больным пищи и жидкости переходят на дробное подкожное введение инсулина за 30–40 минут до прекращения внутривенной инфузии. Умеренная кетонурия может сохраняться ещё 2–3 дня при хороших показателях гликемии.
2. ***Оптимально быстрая регидратация организма***. Целью регидратации в первые сутки является восполнение не менее половины дефицита жидкости. В большинстве случаев регидратацию проводят 0,9% раствором NaCl (наиболее часто используют схему: в 1-й час — 1 литр, 2-й и 3-й час — по 500 мл/час, 4–6-й час — по 250 мл/час). Однако массивная инфузия больших объёмов физиологического раствора может вызвать гипернатриемию и усугубить гиперосмоляльность плазмы, имеющую место в начальном периоде кетоацидотической комы. Необходимо контролировать АД, центральное венозное давление (особенно у пожилых больных и при наличии сопутствующей кардиальной патологии), диурез и функцию почек. Инфузионную терапию прекращают при полном восстановлении сознания, отсутствии тошноты, рвоты и возобновлении самостоятельного приема жидкости больным.
3. ***Коррекция электролитных нарушений.*** Несмотря на то, что при ДКА исходно имеется дефицит внутриклеточного калия, его концентрация в плазме до начала лечения редко бывает пониженной. На фоне инсулинотерапии, регидратации, снижения гликемии и уменьшения ацидоза калий в больших количествах начинает поступать в клетку и некоторое время продолжает выводиться с мочой, что создает риск развития гипокалиемии через 3–4 часа от начала терапии. При отсутствии анурии уже с самого начала инсулинотерапии начинают непрерывную инфузию калия хлорида, ориентируясь на уровень калия плазмы (целевой уровень калия плазмы — 4–5 ммоль/л). После выведения из ДКА на 5–7 дней целесообразно назначить пероральный прием препаратов калия.
4. ***Устранение ацидоза***. Основным методом коррекции ацидоза является инсулинотерапия, которая подавляет липолиз, кетогенез и устраняет кетоацидоз. В настоящее время показания к введению натрия гидрокарбоната при ДКА ограничены, так как инфузия его растворов способствует усугублению гипокалиемии и развитию метаболического алкалоза, гипоксии тканей, угнетению ЦНС (в том числе дыхательного центра) и отёку мозга. Необходимость во введении натрия гидрокарбоната возникает лишь при снижении pH менее 6,9. Бикарбонат натрия следует вводить в дозе 2,5 мл 4% раствора на 1 кг массы тела внутривенно очень медленно (не более 4 г в час) под постоянным контролем pH крови. Без определения pH его введение противопоказано.
5. ***Восстановление запасов глюкозы*** (гликогена) в организме осуществляется путем внутривенной инфузии 5–10% раствора декстрозы, которую проводят со скоростью 500 мл в течение 4–5 часов после того, как содержание глюкозы в крови снизилось до 14 ммоль/л и менее.
6. ***Неспецифические лечебные мероприятия*** направлены на устранение причины развития ДКА (лечение инфекции и др.), восстановление и поддержание функций внутренних органов (лечение отёка мозга, отёка легких, шока, почечной недостаточности).

## Таблица 6.5.3.1-2

**Основные дифференциально-диагностические критерии коматозных состояний при сахарном диабете**

| Критерий | Разновидность комы | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Кетоацидотическая | Гиперосмолярная | Лактацидотическая | Гипогликемическая |
| **Возраст** | Чаще молодой | Чаще пожилой | Пожилой | Любой |
| **Анамнез** | Впервые выявленный СД 1-го типа, прекращение введения инсулина, интеркуррентные заболевания, хирургические вмешательства, травмы, беременность | Длительно не диагностированный СД 2-го типа; обезвоживание (рвота, диарея, ожоги, кровотечение, прием диуретиков и др.); систематический прием глюкокортикоидов; нарушение функции почек | Приём высоких доз бигуанидов больными СД 2-го типа при наличии противопоказаний (сердечно-лёгочная недостаточность, анемия; нарушение функции почек и др.) | СД 1-го и СД 2-го типа, чаще при нарушении режима сахароснижающей терапии и питания, после незапланированной физической нагрузки, употребления алкоголя |
| **Предвестники** | Слабость, сухость во рту, жажда, полиурия, рвота | Жажда, полиурия, слабость, нарушение речи, судороги | Слабость, миалгии | Ощущение голода, дрожь, потливость, сердцебиение |
| **Скорость развития** | 1–7 дней | 10–14 дней | Быстрое (часы) | Быстрое (минуты) |
| **Состояние кожных покровов** | Сухость, снижение тургора | Сухость, снижение тургора резко выражено | Сухие, бледные, иногда цианотическим оттенком | Кожа влажная, иногда профузный пот |
| **Дегидратация** | Выражена | Резко выражена | Выражена незначительно | Отсутствует |
| **АД** | Понижено | Значительно понижено, коллапс | Значительно понижено, коллапс | Чаще в норме |
| **Мышечный тонус** | Снижен | Понижен, может быть повышен или судороги | Без особенностей | Повышен, тремор или судороги, нередко тризм |
| **Характер дыхания** | Дыхание Куссмауля | Частое, поверхностное | Дыхание Куссмауля | Нормальное или слегка учащенное |
| **Запах ацетона изо рта** | Резко выражен | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует |
| **Уровень глюкозы в крови** | Повышен (чаще 14–30 ммоль/л) | Резко повышен (более 30–35 ммоль/л) | Умеренно повышен или в норме | Понижен |
| **Кетоновые тела в моче** | Резко положительные | Отсутствуют или незначительное количество | Отсутствуют или незначительное количество | Отсутствуют или незначительное количество |
| **pH крови** | Снижен | В норме | Снижен | В норме |
| **Осмоляльность плазмы крови** | Повышена | Резко повышена (более 350 мОсм/кг) | Может быть повышена | В норме |
| **Лактат крови** | Чаще в норме | В норме или повышен | Резко повышен | В норме |
| **Клинический эффект от внутривенного введения 40 % раствора глюкозы** | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует | Выраженный положительный |

*СД – сахарный диабет, АД – артериальное давление*

### Профилактика

Адекватная сахароснижающая терапия, регулярный контроль гликемии. Вторичная профилактика заключается в своевременной диагностике и лечении состояния.

## 6.5.3.2. Гиперосмолярное гипергликемическое состояние и гиперосмолярная кома

### Определение

**Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) — это клинико-лабораторный синдром, развивающийся вследствие острой декомпенсации СД и характеризующийся значительной гипергликемией (более 35 ммоль/л), гиперосмоляльностью плазмы крови (более 350 мОсм/кг), и резко выраженной дегидратацией при отсутствии кетоза и ацидоза. ГГС встречается реже чем ДКА и развивается чаще у больных СД 2-го типа. В 10–30% случаев ГГС сопровождается развитием комы.**

### Этиология

Основная причина развития ГГС — относительная инсулиновая недостаточность в сочетании с обезвоживанием.

Факторы, провоцирующие ГГС: состояния, вызывающие дегидратацию: рвота, диарея (часто при инфекционных заболеваниях, остром панкреатите), применение диуретиков, нарушение концентрационной функции почек, кровотечения, ожоги, сопутствующий несахарный диабет, неправильные медицинские рекомендации (запрещение достаточного потребления жидкости при жажде); состояния, усиливающие инсулиновую недостаточность — интеркуррентные заболевания, хирургические вмешательства и травмы, эндокринопатии (акромегалия, тиреотоксикоз, гиперкортицизм), хроническая терапия антагонистами инсулина (глюкокортикоидами, половыми гормонами и др.), терапия аналогами соматостатина (октреотид); пожилой возраст (низкая приверженность лечению, ослабление чувства жажды).

### Патогенез

Патогенез ГГС и гиперосмолярной комы связан с высокой концентрацией в крови осмотически активных глюкозы и натрия. Осмотический диурез и выраженная дегидратация сопровождаются повышением продукции альдостерона с развитием гипернатриемии и гиперосмоляльности плазмы.

Выраженные электролитные нарушения лежат в основе нарушения трансмембранного потенциала нервных клеток. Неврологические нарушения проявляются клинически прогрессирующим угнетением сознания в сочетании с очаговой симптоматикой, судорожным синдромом. Высокая степень дегидратации и резкое снижение тканевого кровотока обусловливают и большую склонность к различным гемокоагуляционным нарушениям (особенно к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свёртывания), к развитию тромбозов и тромбоэмболий. Дегидратация и сердечно-сосудистые нарушения при ГГС выражены значительно сильнее, чем при ДКА, ввиду долговременного предшествующего влияния пусковых факторов.

### Клиническая картина

Симптоматика при ГГС развивается медленнее, чем при ДКА: несколько дней или недель. Доминируют симптомы крайней степени дегидратации вследствие выраженной полиурии. Выражены симптомы недостаточности кровообращения (гипотония, тахикардия) вплоть до гиповолемического шока с развитием олигоанурии. Особенность ГГС — наличие полиморфной психоневрологической симптоматики (фокальные и генерализованные судороги, нарушения речи, парезы и параличи, патологические рефлексы, ригидность затылочных мышц в результате раздражения мозговых оболочек, психомоторное возбуждение, реже — галлюцинаторно-бредовая симптоматика и т.д.). Эти симптомы не укладываются в какой-либо четкий синдром, изменчивы и исчезают после устранения гиперосмоляльности. В большинстве случаев выражено нарушение сознания: сонливость — у 50%, сопор — у 27–54%, собственно кома — у 10% больных.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Для диагностики ГГС определяют такие же основные показатели, как при ДКА, включая обязательный расчёт осмоляльности плазмы и скорректированного Na+, так как от его значения зависит выбор раствора для инфузии. При проведении лабораторной диагностики выявляются следующие изменения: гипергликемия выше 30–35 ммоль/л, массивная глюкозурия, отсутствие кетонемии и кетонурии, нормальные показатели кислотно-основного состояния, гипернатриемия. Уровень натрия в сыворотке крови может колебаться от 150 до 280 ммоль/л. Осмоляльность сыворотки обычно превышает 350 мОсмоль/кг.

*Примеры формулировки диагноза*

*Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень HbA1c < 7,5%. Гиперосмолярная гипергликемическая прекома от (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Проводится с другими причинами угнетения сознания при СД (табл. 6.5.3.1–2).

### Течение

Как и при ДКА, при ГГС необходимо адекватное своевременное лечение, при отсутствии которого состояние быстро прогрессирует.

### Прогноз. Исходы

Прогноз зависит от своевременности лечения. В случае отсутствия лечения прогноз неблагоприятный.

### Лечение

В задачи лечения ГГС входят регидратация, снижение гиперосмоляльности плазмы путем уменьшения гипернатриемии и гипергликемии, устранение гиповолемической недостаточности кровообращения и гипоксии, лечение сопутствующих заболеваний, ставших причиной ГГС. Лечение проводится в соответствии с общими принципами лечения ДКА, но имеет некоторые особенности.

Регидратация составляет основу терапии и проводится под контролем АД, центрального венозного давления, диуреза и функции почек в связи с гиперосмолярностью используется 0,45% раствор натрия хлорида. Инсулинотерапия проводится с учётом того, что адекватное восполнение жидкости самостоятельно ведет к снижению гликемии, поэтому в первые 3–4 часа инфузионной терапии ИКД не вводят, а в последующем используют в очень малых дозах (до 2 ЕД/ч). Восстановление дефицита калия проводится по тем же принципам, что и при ДКА, но в большем объёме. Введение бикарбоната не показано ввиду отсутствия ацидоза. Остальные мероприятия проводятся аналогично лечению ДКА.

### Профилактика

Адекватная сахароснижающая терапия, регулярный контроль гликемии, соблюдение питьевого режима, предупреждение рвоты, диареи. Вторичная профилактика заключается в своевременной диагностике и лечении состояния.

## 6.5.3.3. Лактат-ацидоз и лактацидотическая кома

### Определение

**Лактат-ацидоз (ЛА) — это патологическое состояние, не являющееся специфическим для СД, которое развивается при увеличении продукции и (или) снижении клиренса лактата и проявляется выраженным метаболическим ацидозом и тяжёлой сердечно-сосудистой недостаточностью. ЛА — это неотложное состояние, которое диагностируется и лечится сложнее всего. В настоящее время развитие ЛА у больных СД представляет собой редкую ситуацию.**

### Этиология

Основные факторы, провоцирующие ЛА у больных СД: плохая компенсация СД, гипоксические состояния (тяжёлая сердечная и (или) дыхательная недостаточность, анемии), почечная или печёночная недостаточность, злоупотребление алкоголем. При СД развивается ЛА смешанной этиологии. Как правило, на фоне исходной тканевой гипоксии и плохой компенсации СД дополнительно действуют провоцирующие факторы.

### Патогенез

Гиперлактатемия и ацидоз снижают реакцию миокарда на катехоламины и его сократимость, способствуют развитию тяжёлых аритмий, острой сердечной недостаточности и периферической вазодилатации, следствием которой являются гипотония, коллапс и остановка сердца. Вследствие ацидоза ЦНС развиваются неврологические расстройства.

### Клиническая картина

В начале развития ЛА клиническая картина представлена диспептическими симптомами (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, слабость), которые могут быть неправильно оценены как проявления декомпенсации СД или побочное действие принимаемых бигуанидов. Относительно специфичным симптомом являются стойкие миалгии, вызванные накоплением молочной кислоты.

Психоневрологические расстройства разнообразны по форме и глубине нарушения сознания (галлюцинации, делирий, сопор, глубокая кома) и сопровождаются яркими неврологическими симптомами (афазия, мышечные судороги, гемипарез, патологические сухожильные рефлексы, симптомы нарушения функций черепных нервов, гемианопсия, нистагм). Выявляется сердечно-сосудистая недостаточность (частый пульс, артериальная гипотония, шок). Вследствие ацидоза у больных развивается гипервентиляция, впоследствии — дыхание Куссмауля.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Необходимо определение содержания лактата и бикарбоната в сыворотке крови, показателей кислотно-основного состояния (pH, уровня действительного бикарбоната, уровня стандартного бикарбоната, сдвига буферных оснований). Также выполняются определение гликемии, анализ мочи на ацетон, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ

крови (включая электролиты, мочевину, креатинин). Диагноз ЛА считается подтверждённым при концентрации лактата более 4 ммоль/л и вероятным — при концентрации 2,2–4 ммоль/л в сочетании с pH артериальной крови менее 7,25.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с другими видами ацидоза, в первую очередь — ДКА, алкогольным и уремическим ацидозом.

### Течение

Характерно быстрое прогрессирование состояния.

### Прогноз. Исходы

Прогноз зависит от времени начала лечения. В случае отсутствия лечения прогноз неблагоприятный.

### Лечение

Лечение проводится в отделении реанимации и интенсивной терапии и направлено на уменьшение продукции лактата, удаление избытка лактата и бигуанидов (если применялись), борьбу с шоком, восстановление кислотно-основного состояния, устранение провоцирующих факторов.

Снижение продукции лактата достигается уменьшением гипоксии с помощью ингаляции кислорода или искусственной вентиляции легких, а также компенсацией метаболических процессов внутривенной инфузией инсулина короткого или ультракороткого действия со скоростью 2–5 ЕД в час и 5% раствора декстрозы по 100–250 мл в час. С целью удаления избытка лактата и бигуанидов может потребоваться проведение гемодиализа с использованием безлактатного буфера, который эффективен у 60% больных с ЛА. Для восстановления кислотно-основного состояния применяют искусственную вентиляцию легких в режиме гипервентиляции и инфузию натрия гидрокарбоната. Борьба с коллапсом и гиповолемией проводится по общим принципам интенсивной терапии с использованием коллоидных плазмозаменителей и вазопрессоров в условиях постоянного кардиомониторинга из-за высокой вероятности развития тяжёлых аритмий.

### Профилактика

Адекватная сахароснижающая терапия, регулярный контроль гликемии. Вторичная профилактика заключается в своевременной диагностике и лечении состояния.

## 6.5.3.4. Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома

### Определение

> **Гипогликемия — это клиническое состояние, характеризующееся снижением концентрации глюкозы в плазме крови. Это наиболее часто встречаемое острое состояние при СД, которое относится к осложнениям сахароснижающей терапии. Тяжёлые гипогликемии являются причиной смерти 2–4% больных СД.**

### Распространённость

Частота тяжёлых гипогликемий при СД 1-го типа составляет 80–130, а при СД 2-го типа — 40 случаев на 1000 пациентов в год.

### Классификация

В соответствие с современной классификацией, в зависимости от содержания в крови глюкозы, клиническую значимость имеет выделение нескольких уровней гипогликемии.

- Уровень 1: значения глюкозы плазмы 3,0–3,8 ммоль/л (с симптомами или без) у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов.
- Уровень 2: значения глюкозы плазмы < 3,0 ммоль/л, с симптомами или без — клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.
- Уровень 3: тяжёлая гипогликемия, когда достижение уровня глюкозы крови < 3,0 ммоль/л сопровождается нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования.

### Этиология

Основные причины гипогликемии — избыток инсулина по отношению к поступлению углеводов с пищей и (или) из эндогенного источника (печень) и ускоренная утилизация углеводов (мышечная работа).

Факторы, провоцирующие развитие гипогликемии у больных СД: избыточное введение инсулина или таблетированных стимуляторов его секреции, изменение фармакокинетики инсулина или таблетированных противодиабетических средств (препаратов сульфонилмочевины) при нарушении функции печени и почек, длительная или незапланированная физическая нагрузка без дополнительного приёма углеводов, пропуск своевременного приёма пищи или недостаточный приём

углеводов, приём алкоголя, замедленное опорожнение желудка вследствие автономной нейропатии и нарушение процесса всасывания при синдроме мальабсорбции, надпочечниковая недостаточность.

### Патогенез

Гипогликемические состояния (ГС) связаны с высокой чувствительностью нервных клеток к энергетическому дефициту, компенсаторной активацией вегетативной нервной системы и контринсулярных механизмов. Глюкоза является основным энергетическим субстратом для ЦНС, и при снижении её концентрации менее 2,8 ммоль/л появляются симптомы нейрогликопении. При редких, своевременно купируемых гипогликемиях неврологические нарушения имеют преходящий характер. Часто повторяющиеся или тяжёлые гипогликемии приводят к необратимому поражению нейронов коры головного мозга, что клинически проявляется в цереброастении и снижении интеллекта. Результатом длительного энергетического дефицита в клетках коры головного мозга является их отёк и развитие гипогликемической комы.

Снижение поступления глюкозы в головной мозг является жизнеопасным состоянием, в связи с чем происходит активация вегетативной нервной системы и контринсулярных влияний. Вследствие стимуляции секреции глюкагона, кортизола, катехоламинов, гормона роста, АКТГ усиливаются гликогенолиз, глюконеогенез, протеолиз, липолиз и снижается утилизация глюкозы периферическими тканями. Активация вегетативной нервной системы проявляется нейрогенными симптомами, в первую очередь адренергическими, обусловленными гиперкатехоламинемией. При большой продолжительности СД катехоламиновая реакция на гипогликемию может быть отсрочена и (или) недостаточна, что связано с развившейся диабетической автономной нейропатией. Такие пациенты особенно склонны к тяжёлым ГС.

### Клиническая картина

ГС обычно развиваются внезапно на фоне удовлетворительного состояния пациента. Индивидуальный характер реакции организма на гипогликемию лежит в основе значительной вариабельности клинических проявлений. Клиническую картину гипогликемии можно условно разделить на вегетативные и нейрогликопенические симптомы.

- Вегетативные симптомы: сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, тошнота, сильный голод, беспокойство, тревога, агрессивность.
- Нейрогликопенические симптомы: слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; возможны судороги и другие неврологические симптомы.

Важно отметить, что даже в случае перенесённой гипогликемии лёгкой степени, когнитивная дисфункция у пациента сохраняется в течение нескольких десятков минут после восстановления эугликемии.

Гипогликемии, возникающие в ночное время, обычно протекают бессимптомно. Их эквивалентами могут быть ночная потливость, кошмарные сновидения, утренние головные боли. Наиболее частой причиной ночных гипогликемий является введение вечером высокой дозы инсулина пролонгированного действия. У больных с вегетативной нейропатией адренергические симптомы гипогликемии могут отсутствовать, при этом потеря сознания развивается внезапно. Неспецифичность и вариабельность симптоматики ГС требует лабораторного подтверждения диагноза, который основывается на определении уровня гликемии.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика гипогликемии основана на измерении уровня глюкозы крови. Для выявления скрытой гипогликемии (бессимптомной, в ночные часы) используются методы суточного мониторирования глюкозы.

*Примеры формулировки диагноза*

*Сахарный диабет 1-го типа, целевой уровень HbA1c < 7,0%. Гипогликемическая кома от (data), купирована (data).*

### Дифференциальный диагноз

В первую очередь дифференциальная диагностика гипогликемической комы должна проводиться с другими вариантами коматозных состояний при сахарном диабете (табл. 6.5.3.1–2), а также с эпилептическими припадками, внутричерепными сосудистыми катастрофами, черепно-мозговой травмой, кардиогенным шоком при инфаркте миокарда, нарушениями ритма и проводимости, алкогольным опьянением.

### Течение

Гипогликемические состояния развиваются в условиях избытка инсулина, в связи с чем течение зависит от степени передозировки препарата. На фоне адекватного своевременного лечения гипогликемия 1-го и 2-го уровня, как правило, купируется пациентом самостоятельно и не требует оказания медицинской помощи в стационарных условиях. В случае отсутствия своевременного лечения развивается нарушение сознания.

### Прогноз. Исходы

При гипогликемической коме прогноз определяется своевременностью лечения. При задержке введения глюкозы могут развиться необратимые изменения головного мозга. Другой причиной летального исхода являются сердечно-сосудистые осложнения (жизнеугрожающие аритмии, инфаркт миокарда и др.).

### Лечение

***Лечение гипогликемий 1-го и 2-го уровня*** осуществляется пациентами самостоятельно. С целью коррекции гипогликемического состояния необходимо употребление в пищу углеводов с быстрым профилем всасывания: сахар (2–4 куска по 5 г), или 100–200 мл фруктового сока, или 100–200 мл лимонада на сахаре, или 4–5 больших таблеток глюкозы (по 3–4 г), или 1–2 тубы с углеводным сиропом (по 10 г углеводов). Спустя 15 минут необходим контроль уровня гликемии при помощи глюкометра. В случае, если гипогликемия сохраняется, необходимо принять дополнительные углеводы по той же схеме и повторно оценить гликемию через 15 минут.

***Лечение тяжёлых гипогликемий*** всегда требует участия другого лица. В случае отсутствия рядом медицинского персонала в качестве первой помощи можно использовать введение раствора глюкагона (набор для экстренной помощи). В случае утраты сознания вливать сахаросодержащие жидкости пострадавшему в рот не рекомендовано из-за риска асфиксии. При наличии необходимых препаратов с целью лечения тяжёлой гипогликемии применяют внутривенное введение 40–100 мл 40% раствора глюкозы (проводится до полного восстановления сознания пациента с возможным продолжением внутривенного капельного введения 5–10% раствора глюкозы). Лечение гипогликемической комы осуществляется в условиях реанимационного отделения.

### Профилактика

Важнейшим направлением профилактики гипогликемий является обучение пациентов и членов их семьи, использование рациональных схем сахароснижающей терапии с учётом возраста, коморбидных заболеваний и типа сахарного диабета. Особое внимание должно уделяться выделению групп пациентов с высоким риском развития тяжёлой гипогликемии: лица, перенесшие тяжёлую гипогликемию ранее, пациенты с бессимптомной гипогликемией (длительный анамнез диабета, наличие автономной нейропатии), лица с хронической болезнью почек, пациенты пожилого возраста и (или) с когнитивной дисфункцией.

## 6.5.4. Хронические осложнения сахарного диабета

К поздним осложнениям сахарного диабета относятся: диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нейропатия. К формированию поздних осложнений диабета приводят оксидативный стресс, необратимое гликирование белков, активация сорбитолового пути утилизации глюкозы и накопление сорбитола и конечных продуктов гликирования в инсулиннезависимых тканях (эндотелий капилляров, клетки нервной системы) и эпигенетические факторы. В основе профилактики и лечения осложнений сахарного диабета лежит контроль гликемии, артериального давления и гиперлипидемии, усугубляющих сосудистые осложнения СД.

### 6.5.4.1. Диабетическая нефропатия

### Определение

**Диабетическая нефропатия (ДН) — формирование узелкового гломерулосклероза, приводящего к терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация). ДН — наиболее частая причина нефротического синдрома у взрослых.**

### Распространённость

Распространённость почечной недостаточности составляет около 40% среди пациентов СД 1-го типа и у 20–30% пациентов с СД 2-го типа.

### Патогенез

К факторам риска ДН относятся продолжительность гипергликемии, артериальная гипертензия, дислипидемия, семейный анамнез диабетической нефропатии, генетическая вариабельность (сниженное количество почечных клубочков).

В основе развития ДН лежат 2 механизма (рис. 6.5.4.1–1, см. QR-Code):

1. Повышение внутриклубочкового давления (внутриклубочковая гипертензия) вследствие дилатации приносящей артериолы и спазма выносящей артериолы. Следствием повышения внутриклубочкового давления является повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — признак начальной, доклинической стадии диабетической нефропатии.
2. Утрата анионной селективности мембраны. Происходит потеря «-» заряда гломерулярной мембраны, мембрана становится «+» заряженной. Вследствие этого через базальную мембрану «проходят» «-» заряженные молекулы альбумина, что приводит к альбуминурии. Процесс начинается с патологии мелких сосудов. Гипергликемия приводит к гликозилированию гломерулярных белков и пролиферации мезангиальных клеток, к увеличению матрикса (высвобождение ростового фактора-бета) и повреждению эндотелия сосудов. Гломерулярная базальная мембрана утолщается.

Гипергликемия приводит к выработке активных форм кислорода, активации полиолового пути и образованию конечных продуктов гликирования. Также отмечается выраженное воспаление, проявляющееся увеличением количества цитокинов и хемокинов, в том числе ИЛ-6, трансформирующего фактора роста-β и фактора роста эндотелия сосудов, вызывающее воспалительный фиброз и увеличение проницаемости сосудистой стенки. Развивается подоцитопатия, приводящая к альбуминурии. Возникающая в результате системная и внутриклубочковая гипертензия приводит к протеинурии. Протеинурия вызывает трансформацию эпителиально-мезенхимальных клеток, приводящую к образованию фибробластов и хроническому повреждению канальцев. Проявления диффузного или нодулярного диабетического гломерулосклероза являются характерными для синдрома Киммельстила — Уилсона (диабетический гломерулосклероз) — узелковой формы гломерулосклероза, специфической для СД.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

См. раздел «Нефрология».

### Лечение

Лечение диабетической нефропатии заключается в снижении сердечно-сосудистого риска, достижении оптимального гликемического контроля и целевых значений артериального давления с приоритетным использованием препаратов с доказанными нефропротективными свойствами (блокаторы РААС, ингибиторы НГЛТ2, финеренон, арГПП-1). Модификация факторов сердечно-сосудистого риска, включая отказ от табакокурения и контроль липидов, имеют решающее значение для снижения сердечно-сосудистого риска. Компенсация углеводного обмена играет ключевую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у больных СД. В качестве препаратов для контроля компенсации углеводного обмена в зависимости от типа СД широко используются иНГЛТ-2, арГПП-1, иДПП-4, инсулины. Для контроля цифр АД и замедления прогрессирования ДН имеет важное значение использование препаратов, блокирующих РААС (иАПФ, БРА, нестероидного антагониста минералкортикоидных рецепторов финеренона). При развитии терминальной стадии заболевания почек при СКФ < 15 мл/мин назначается заместительная почечная терапия. Существует несколько вариантов диализа, включая перитонеальный диализ, гемодиализ, также используется трансплантация почки.

## 6.5.4.2. Диабетическая ретинопатия

### Определение

**Диабетическая ретинопатия (ДР) — микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к значительному снижению зрения вплоть до его полной потери.**

### Патогенез

Механизмы формирования ДР связаны с хронической гипергликемией: происходит активация сорбитолового пути утилизации глюкозы, гликирование белков, активация оксидативного стресса. Вначале формируется непролиферативная ДР, в последующем хроническая гипоксия сетчатки приводит к выбросу эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и неоваскуляризации сетчатки.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Методом диагностики ДР является осмотр глазного дна офтальмологом. При осмотре для непролиферативной диабетической ретинопатии характерны: микроаневризмы, кровоизлияния, «твёрдые» и «мягкие» экссудаты, макулопатия, макулярный отёк. Для пролиферативной диабетической ретинопатии характерны неоваскуляризация сетчатки и диска зрительного нерва, кровоизлияния в стекловидное тело и преретинальные, эпиретинальный фиброз, тракционная отслойка сетчатки, новообразование сосудов с повышением внутриглазного давления (рис. 6.5.4.2–1, см. QR-Code).

### Лечение

Лечение диабетической ретинопатии заключается в компенсации углеводного обмена, применении лазерной коагуляции сетчатки (локальная и фокальная — для лечения макулярного отёка, панретинальная — для лечения пролиферативной ретинопатии, при появлении новообразованных сосудов, активных участков ишемии сетчатки) (рис. 6.5.4.2–2, см. QR-Code). Также при пролиферативной ДР или макулярном отёке дополнительно могут использоваться препараты — ингибиторы эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF). На территории РФ зарегистрирован препарат ранибизумаб для лечения ДР (интравитреальное введение).

## 6.5.4.3. Диабетическая нейропатия

### Определение

**Диабетическая нейропатия (ДНП) — комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и (или) автономных нервных волокон в результате сахарного диабета.**

### Распространённость

Распространённость различных форм диабетической нейропатии составляет 65–80% больных СД.

### Этиология

ДНП является многофакторным осложнением, хотя основное влияние на развитие ДНП оказывает хроническая гипергликемия.

### Патогенез

В патогенезе ДНП можно выделить влияние метаболических, сосудистых и аутоиммунных факторов: накопление сорбитола, недостаточность миоинозитола, неферментативное гликирование белков, окислительный стресс.

Повышение содержания глюкозы в тканях приводит к неферментативному гликированию белков нерва, замедлению проведения возбуждения по нерву и структурному повреждению нервов (рис. 6.5.4.3–1).

### Классификация

***А. Диффузная нейропатия***

1. Дистальная нейропатия: с преимущественным поражением тонких нервных волокон (сенсорная); с преимущественным поражением толстых нервных волокон (моторная); смешанная (сенсомоторная — наиболее распространённая).
2. Автономная нейропатия: кардиоваскулярная форма (снижение вариабельности сердечного ритма, тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, внезапная смерть — злокачественная аритмия); гастроинтестинальная форма (диабетический гастропарез — гастропатия); диабетическая энтеропатия (диарея); снижение моторики толстого кишечника (констипация); урогенитальная форма (диабетическая цистопатия — нейрогенный мочевой пузырь, эректильная дисфункция, женская сексуальная дисфункция); судомоторная дисфункция (дистальный гипогидроз, ангидроз); нарушение распознавания гипогликемий.

***Б. Мононейропатия (мононевриты различной локализации, атипичные формы)***

1. Изолированные поражения черепно-мозговых или периферических нервов.
2. Мононевриты различной локализации (в том случае, если полинейропатия исключена).

***В. Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичные формы)***

1. Радикулоплексопатия (пояснично-крестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиелотрофия).
2. Грудная радикулопатия.

Кроме того, выделяют недиабетические нейропатии, сопутствующие СД (туннельные синдромы, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, радикулоплексопатия, острая болевая нейропатия с поражением тонких нервных волокон).

***Стадии диабетической нейропатии***

В настоящее время выделяют 3 стадии ДНП:

1. Доклиническая стадия.
2. Стадия клинических проявлений.
3. Стадия осложнений.

### Клиническая картина

Наиболее частой формой ДНП является хроническая сенсомоторная нейропатия, проявлениями которой могут быть «положительные неврологические симптомы» (повышенная болевая реакция, возникающая или усиливающаяся в ночное время суток или в состоянии покоя) или «отрицательная симптоматика» — онемение или утрата устойчивости при ходьбе, присущая более тяжёлым стадиям нейропатии. Нейроостеоартропатия (стопа Шарко) характеризуется поражением суставов, костей (включая локальный остеопороз) и изменением их анатомической структуры. Эти изменения развиваются на фоне утраты нервной регуляции мышц, что приводит к нарушению биомеханики стопы и хронической микротравматизации. Автономная диабетическая нейропатия характеризуется поражением периферических и центральных сегментов вегетативной нервной системы, что приводит к дисфункции органов и систем пациентов с СД, однако данное осложнение часто остается не диагностированным.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Для диагностики ДНП применяются методы оценки поражения периферических нервов (осмотр, оценка периферической чувствительности) (табл. 6.5.4.3–1).

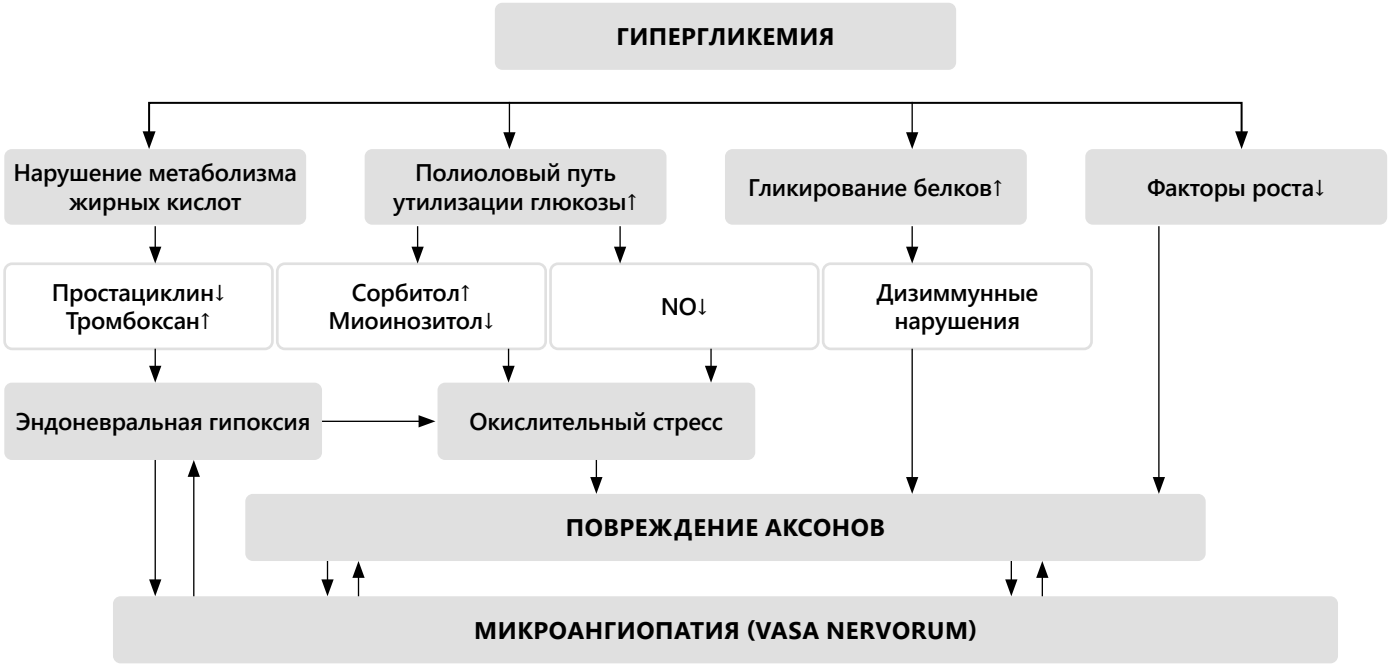



*Рисунок 6.5.4.3-1. Патогенез диабетической нейропатии*

**Таблица 6.5.4.3-1**

**Методика оценки различных видов чувствительности**

| Вид чувствительности | Метод обследования |
|---|---|
| Вибрационная | Градуированный камертон (128 Гц) на медиальной поверхности головки I плюсневой кости |
| Температурная | Касание холодным/тёплым предметом |
| Болевая | Покалывание неврологической иглой |
| Тактильная | Касание монофиламентом подошвы в проекции головок плюсневых костей |
| Проприоцептивная | Пассивное сгибание в пальцах стоп в положении больного лёжа с закрытыми глазами |

Для более точной характеристики типа и тяжести повреждения периферической нервной системы используется метод электронейромиографии.

### Течение

Частота развития и скорость прогрессирования ДНП зависят от качества контроля гликемии. Эффективное управление сахарным диабетом, ранняя диагностика, лечение ДНП и динамическое наблюдение позволит пациенту избежать развития синдрома диабетической стопы, ампутации, инвалидизации.

### Прогноз. Исходы

При своевременном лечении СД и ДНП прогноз носит благоприятный характер. У пациентов, не приверженных лечению, возможно формирование синдрома диабетической стопы, что увеличивает риск ампутации нижней конечности.

### Лечение

Основа профилактики и лечения ДНП — достижение и поддержание целевых значений гликемии. Патогенетическая терапия: тиоктовая (α-липоевая) кислота, витамины группы В. При болях используют местные анестетики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или противосудорожные препараты.

Оптимизация гликемического контроля позволяет отсрочить развитие и замедлить прогрессирование полинейропатии у пациентов с СД.

### 6.5.4.4. Синдром диабетической стопы

#### Определение

**Синдром диабетической стопы (СДС) — патологическое состояние стопы при СД, возникающее на фоне поражения периферических нервов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, проявляющееся острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями и гнойно-некротическими процессами.**

#### Патогенез

СДС представлен сочетанием нейропатических и перфузионных нарушений с выраженной склонностью к инфицированию.

#### Классификация

Выделяют 3 основные формы синдрома диабетической стопы.

1. Нейропатическая форма (60–70%):
   - трофическая язва стопы;
   - с диабетической остеоартропатией (стопа Шарко).
2. Ишемическая форма (3–7%).
3. Нейроишемическая (смешанная) форма (15–20%).

***Нейропатическая форма СДС***

При ДН в первую очередь поражаются дистальные отделы наиболее длинных нервов. Из-за снижения болевой чувствительности пациент может не обнаружить неудобство обуви, что приводит к образованию потертостей, не замечает давления инородных тел, образования мелких ранок. Ситуацию усугубляет нарушение глубокой чувствительности, проявляющееся в нарушении походки, неправильной установке ноги. Все эти факторы способствуют образованию трофических язв стопы.

Нейропатические язвы, как правило, локализуются в области подошвы на участках, испытывающих наибольшее давление и в межпальцевых промежутках (рис. 6.5.4.4–1, см. QR-Code). Часто язвенный дефект инфицируется стафилококками, стрептококками, бактериями кишечной группы; нередко присоединяется анаэробная флора.

Нейропатическая остеоартропатия — результат выраженных дистрофических изменений в костно-суставном аппарате стопы (остеопороз, остеолиз, гиперостоз). Деструктивные изменения костно-связочного аппарата стопы могут прогрессировать на протяжении многих месяцев и привести к выраженной костной деформации — диабетической остеоартропатии и формированию сустава Шарко, при этом стопу образно сравнивают с «мешком с костями» (рис. 6.5.4.4–2).

***Ишемическая форма СДС*** является вариантом течения диабетической макроангиопатии так как развивается вследствие атеросклероза артерий нижних конечностей, приводящего к нарушению магистрального кровотока. Язвенные дефекты возникают по типу акральных некрозов — на кончиках пальцев, краевой поверхности пяток.

#### Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика синдрома диабетической стопы включает: осмотр ног, оценку неврологического статуса (чувствительность, сухожильные рефлексы), электронейромиографию, оценку состояния артериального кровотока (ангиографию, допплерографию), рентгенографию стоп и голеностопных суставов, бактериологическое исследование отделяемого из язвы.

#### Течение

Течение зависит от качества контроля гликемии, своевременности и полноты обследования на наличие СДС, начала лечения.

#### Прогноз. Исходы

Своевременно проведённая консервативная терапия позволяет избежать оперативного вмешательства в 95% случаев. СДС — основная причина ампутаций нижних конечностей у пациентов в СД, которые производятся в 17–45 раз чаще, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. Это приводит к ранней инвалидизации и повышению уровня летальности.

#### Лечение

Лечение нейропатической формы синдрома диабетической стопы заключается в оптимизации компенсации СД, системной антибиотикотерапии, полной разгрузке стопы (может в течение нескольких недель привести к заживлению язв, существующих годами), местной обработке раны с удалением участков гиперкератоза. Важен уход за ногами и подбор специальной обуви. Лечение ишемической формы СДС включает оптимизацию компенсации СД, эрготерапию (при отсутствии язвенно-некротических поражений показана ежедневная 1–2-часовая ходьба, способствующая развитию коллатерального кровотока), реваскуляризационные операции на поражённых сосудах, консервативную терапию (антикоагулянты, аспирин, при необходи-




*Рисунок 6.5.4.4-2. Рентгенограмма стопы пациента с диабетической нейропатической остеоартропатией (средний и задний отделы стопы деформированы, с сопутствующим вывихом, костным разрушением, плотной субхондральной костью и неупорядоченным образованием костной мозоли, кости остеопеничны)*

мости — фибринолитики, препараты простагландина Е1 и простациклина). При развитии обширного гнойно-некротического поражения независимо от варианта СДС решается вопрос об ампутации на разном уровне нижней конечности.

# 6.6. Заболевания половых желез

## 6.6.1. Гипогонадизм

### Определение

**Гипогонадизм — это патологическое состояние, обусловленное снижением функции половых желез, что сопровождается репродуктивными нарушениями, развитием метаболической дисфункции, а также различными нарушениями со стороны органов и систем.**

Первичный, или гипергонадотропный гипогонадизм встречается при нарушениях синтеза стероидных гормонов половыми железами, проявляется дефицитом половых гормонов и повышенными уровнями ЛГ и ФСГ.

Вторичный или гипогонадотропный гипогонадизм — клинический синдром, возникающий на фоне отсутствия, либо снижения частоты или амплитуды секреции ЛГ и ФСГ.

### 6.6.1.1. Женский гипогонадизм

### Определение

**Женский гипогонадизм — полиэтилогический синдром, характеризующийся снижением или прекращением функции яичников.**

### Распространённость

Гипогонадизм одинаково часто встречается у людей всех рас. Первичным гипогонадизмом страдает 1–2% женщин, вторичным гипогонадизмом — 3–5%, в структуре эндокринного бесплодия частота этих нарушений составляет 5 и 10% соответственно.

### Этиология

Основными причинами первичного гипогонадизма являются: генетические нарушения (синдром дисгенезии гонад, синдром Шерешевского — Тёрнера, чистая агенезия гонад, истинный гермафродитизм); синдром истощённых яичников; различные поражения яичников (облучение, химиотерапия, воспаление, хирургическая кастрация); аутоиммунные заболевания яичников (аутоиммунный оофорит); ферментные нарушения (галактоземия, ВДКН); нарушение синтеза и (или) функциональной активности гонадотропинов (синдром резистентных яичников, секреция биологически неактивных форм гонадотропинов, циркулирующие антитела к гонадотропинам).

Наиболее частыми причинами вторичного гипогонадизма являются: гипоталамическая недостаточность (синдром Каллмана, приобретённая недостаточность гонадотропин-рилизинг гормонов вследствие опухоли гипоталамуса, черепно-мозговых травм, нейрохирургических вмешательств, кровоизлияний, нейроинфекции и др.); гипофизарная недостаточность (аденомы гипофиза, кисты, послеродовый некроз аденогипофиза (синдром Шихана); гиперпролактинемический гипогонадизм; удаление гипофиза; воздействие лучевой и (или) химиотерапии; саркоидоз; гемохроматоз.

## Патогенез

***Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм*** вызван первичной недостаточностью яичников. В норме яичники вырабатывают эстрогены, которые подавляют синтез гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ), ЛГ и ФСГ. При условии недостаточного синтеза эстрогенов яичниками уровни ГнРГ, ЛГ и ФСГ увеличиваются.

***При гипогонадотропном (вторичном) гипогонадизме г***ипоталамус не вырабатывает ГнРГ или вырабатывает его недостаточно. Также это состояние возможно, если гипофиз не синтезирует ЛГ и ФСГ или их продукция недостаточна. При недостатке гонадотропинов снижается стимуляция яичников, вырабатывается меньше эстрогенов.

***Транзиторный (функциональный, или временный) гипогонадизм*** возникает при чрезмерных физических нагрузках и снижении веса из-за нарушения синтеза нейропептидов, лептина и грелина, влияющих на секрецию ГнРГ. Временный гипогонадизм также может быть связан с синдромом гиперторможения яичников после длительного приёма эстроген-гестагенных препаратов (КОК), которые тормозят выделение ЛГ и ФСГ в гипофизе.

Независимо от формы гипогонадизма и его причин развивается первичное (отсутствие беременности в анамнезе) или вторичное (наличие хотя бы одной беременности, независимо от того чем она закончилась — родами, выкидышем или абортом) бесплодие. Помимо бесплодия гипоэстрогенемия приводит к комплексным нарушениями во всех органах и тканях, которые содержат эстрогеновые рецепторы. У женщин с дефицитом эстрогена развивается остеопороз и патологические переломы костей. Возрастает риск развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Эстрогены влияют на работу NK-клеток, Т- и В-лимфоцитов, поэтому при гормональном дефиците снижается местный и общий иммунитет.

## Морфология

Морфологическая картина зависит от причины гипогонадизма. При морфологическом исследовании у большинства пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера не определяются фолликулы в гонадах. Если в материале выявляются фолликулы, то они имеют аномальную структуру. При аутоиммунном оофорите внешне яичники увеличены и имеют поликистозную структуру. При гистологическом исследовании выявляется лимфоплазмоцитарный инфильтрат, тесно связанный с внутренней текой развивающихся кистозных и атретических фолликулов, но не затрагивающий примордиальные фолликулы.

## Классификация

Женский гипогонадизм подразделяют на первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм.

## Клиническая картина

Клинические проявления зависят от степени выраженности недостатка женских половых гормонов, а также от возрастного периода, в котором началось заболевание. У девочек гипогонадизм, возникший до периода полового созревания, проявляется в виде недоразвития органов репродуктивной системы (гипоплазии органов малого таза и молочных желез), отсутствия менархе (первой менструации) в возрасте 16 лет и старше, несоответствия биологического возраста календарному. Характерно отсутствие вторичных половых признаков — оволосения в подмышечных и лобковой области, роста груди, формирования женственной фигуры за счёт отложения жировой ткани на бедрах и ягодицах. При синдроме Каллмана отсутствует обоняние (аносмия).

Гипогонадизм, возникший после периода полового созревания может проявляться нерегулярными менструациями или полным их прекращением (аменорея). Замедляется развитие молочных желёз, или они уменьшаются в размере. При отсутствии лечения происходит атрофия органов репродуктивной системы, редеют волосяные покровы в подмышечных впадинах и на лобке. Появляются симптомы менопаузы.

Нарушения менструального цикла и аменорея повышают риск развития гиперплазии и рака эндометрия. Гиперплазия эндометрия может приводить к частым обильным кровотечениям и анемии на фоне хронической кровопотери. Могут развиваться урогенитальные осложнения: сухость слизистой влагалища и боль при половом акте. Помимо этого, снижается половое влечение и сексуальная активность. Гипогонадизм часто сопровождается избыточным весом или ожирением, а это повышает риск возникновения СД 2-го типа, артериальной гипертензии, жирового гепатоза.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Анализы крови*** на ФСГ, ЛГ и эстрадиол позволяют установить диагноз «гипогонадизм» и определить его вид. Первичный гипогонадизм диагностируют при повышении уровней ЛГ и ФСГ выше возрастных норм при сниженном значении эстрадиола. Для взрослых женщин критерием диагноза служит повышение ФСГ > 25 Ед/л при двукратном определении. Вторичный гипогонадизм диагностируют при снижении уровней ЛГ и ФСГ (ниже возрастной нормы) на фоне низкого

содержания в крови эстрадиола. Для взрослых женщин критерием вторичного гипогонадизма является снижение ФСГ < 1,6 Ед/л при двукратном определении. Анализы крови на тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин, адренокортикотропный гормон (АКТГ), инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), кортизол и глюкозу крови помогают отличить гипогонадизм от других причин аменореи и бесплодия, а также выявить сопутствующую патологию.

***УЗИ органов малого таза*** позволяет оценить развитие яичников и матки, определить толщину эндометрия. При ультразвуковой диагностике визуализируются уменьшенные в размерах яичники с небольшим количеством антральных фолликулов. При сканировании матки определяют истончение эндометрия. УЗИ малого таза проводится во всех случаях гипогонадизма. МРТ головного мозга проводится при подозрении на органические нарушения со стороны гипоталамо-гипофизарной системы.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Преждевременная недостаточность яичников. Гипергонадотропный гипогонадизм.*
2. *Синдром Шихана. Гипогонадотропный гипогонадизм.*

## Дифференциальная диагностика

При подозрении на гипогонадизм дифференциальный диагноз проводится между его видами и формами. Для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма необходимо определение уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола. При первичном гипогонадизме неясной этиологии необходимо проведение кариотипирования. У пациентов с подозрением на наличие вторичного гипогонадизма необходимо исключить неопластические процессы в гипофизе, гиперпролактинемию, гемохроматоз, генетические расстройства, ассоциированные с недостаточным содержанием ГТ.

## Течение

Течение заболевания зависит от формы гипогонадизма. При своевременном назначении терапии эстрогенами благоприятное. В таком случае своевременно формируются вторичные половые признаки, улучшается трофика половых путей, появляются менструальноподобные кровотечения.

## Прогноз. Исходы

Прогноз для жизни при гипогонадизме — благоприятный. При первичном гипогонадизме беременность не наступает самостоятельно, но благодаря программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с донорской яйцеклеткой наступление беременности возможно. У таких пациенток повышен риск развития опухолей яичников, поэтому им рекомендуется регулярно посещать гинеколога и проходить дополнительные обследования, если обнаруживаются отклонения. При врождённом вторичном гипогонадизме рекомендовано применение ВРТ со стимуляцией овуляции. Спонтанная беременность чаще всего невозможна. При функциональном гипогонадизме способность к зачатию восстанавливается, когда исчезают провоцирующие факторы. Во всех вышеперечисленных случаях пациентки могут выносить ребёнка самостоятельно. Беременность наблюдает акушер-гинеколог согласно рекомендациям по нормальной беременности.

## Лечение

При первичном гипогонадизме для имитации становления эндокринной функции яичников в пубертатном периоде рекомендуют начинать с непрерывного приема внутрь малых доз натуральных эстрогенов в течение 6–12 месяцев, после чего можно переходить на циклическую бигормональную терапию, имитирующую двухфазные циклы. Эффективны синтетические прогестины, применяемые по 14- или 21-дневной схеме. Прием эстрогенов способствует развитию вторичных половых признаков и половых органов, а также появлению регулярных менструальноподобных реакций. Гестагенный компонент позволяет избежать развития симптомов гиперэстрогении (мастопатии, гиперплазии эндометрия). После 35 лет оправдан переход на натуральные эстрогены в сочетании с гестагенами, т.е. менопаузальная гормональная терапия. Лечение длительное, до наступления возраста естественной менопаузы.

При врождённом вторичном гипогонадизме также требуется ЗГТ. Половое созревание в этом случае стимулируется препаратами эстрогенов. При появлении на УЗИ фолликулов в яичниках, повышении уровня эстрогенов и появлении менструальноподобных выделений к терапии добавляют прогестерон, чтобы предотвратить гиперплазию эндометрия и установить регулярный менструальный цикл. Если женщина планирует беременность, то проводят индукцию овуляции. При гипогонадизме, который связан с синдромом резистентных яичников, проводят менопаузальную гормональную терапию двух- и трёхфазными эстроген-гестагенными препаратами. В случаях функционального гипогонадизма специфическую терапию не проводят. Пациентке нужно нормализовать режим сна и отдыха, питание, тогда система гипоталамус-гипофиз-гонады восстановится самостоятельно в течение нескольких месяцев.

## Профилактика

Специфической профилактики гипогонадизма не существует. Неспецифическая профилактика гипогонадизма заключается в медико-санитарном просвещении населения, наблюдении беременных женщин и охране их здоровья.

### 6.6.1.2. Мужской гипогонадизм

#### Определение

**Мужской гипогонадизм — клинический и биохимический синдром, обусловленный низким уровнем тестостерона или нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на большинство органов и систем.**

#### Распространённость

С возрастом у мужчин отмечается снижение уровня тестостерона — примерно на 0,4–2,0%, начиная с 30-летнего возраста. У мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии распространённость гипогонадизма составляет 6%. Однако при наличии сопутствующих хронических заболеваний, таких как висцеральное ожирение и СД 2-го типа, распространённость гипогонадизма повышается до 30%.

#### Этиология

Этиология дефицита тестостерона может иметь органический характер, когда имеются патологические изменения в структуре органов (гипоталамус, гипофиз, тестикулы), или функциональный характер, когда отсутствуют видимые патологические изменения в структуре гипоталамус-гипофиз-тестикулы. Органический гипогонадизм обычно длительный или постоянный, а функциональный гипогонадизм является обычно потенциально обратимым.

Этиология мужского гипогонадизма зависит от уровня нарушений: первичный гипогонадизм — первичная недостаточность яичек (низкий тестостерон и высокие ЛГ/ФСГ); вторичный (центральный) гипогонадизм — первичный дефект в гипофизе или гипоталамусе (низкий тестостерон и низкий/нормальный ЛГ/ФСГ); гиперпролактинемия; андрогенрезистентные состояния — неспособность тканей ответить на тестостерон из-за нечувствительности к рецепторам андрогенов или нарушения синтеза ДГТ (дефицит 5-альфаредуктазы и генов, её кодирующих — SRD5A1, SRD5A2); вторичные андрогендефицитные состояния (синдром дефицита андрогенов у пожилых; синдром дефицита андрогенов при метаболических расстройствах).

Причинами первичной органической недостаточности андрогенов могут быть: генетическая аномалия (синдром Клайнфельтера и его варианты, дисгенетические причины, миотоническая дистрофия); аномалия развития (крипторхизм, врождённый анорхизм); прямая травма яичек, двухсторонняя орхиэктомия, перекрут яичка; орхит — тяжёлый двусторонний с последующей атрофией яичек при паротите или других инфекциях; радиоактивное лечение или химиотерапия; дефекты рецепторов ЛГ/ХГЧ.

К вторичному органическому гипогонадизму могут приводить: генетические аномалии гипофиза и гипоталамуса (врождённый изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, включая синдром Каллмана; врождённый изолированный дефицит ЛГ); врождённые дефекты гипофиза, вызывающие сложные врождённые синдромы множественной гормональной недостаточности гипофиза; опухоли гипофиза или гипоталамуса (аденомы; пролактинасекретирующая опухоль гипофиза, приводящая к гиперпролактинемии; краниофарингиома); инфекции; синдромы, связанные с нарушениями обмена железа (гемохроматоз, гемоглобинопатии, бета-талассемия, серповидноклеточная анемия); структурные, деструктивные и инфильтративные нарушения гипофиза или гипоталамуса (аномалии развития, инфекция центральной нервной системы, гранулематозные заболевания, лимфоцитарные гипофизиты); анатомические особенности гипофиза или гипоталамуса (гипофизэктомия; тяжёлое или повторное травматическое повреждение головного мозга, вызывающее дисфункцию гипофиза).

Случаи функционального гипогонадизма могут быть обусловлены тяжёлым психологическим стрессом, нелеченым обструктивным апноэ сна, чрезмерными тренировками, недоеданием, нарушением питания, использованием некоторых медикаментов (опиоиды, анаболические андрогенные стероиды, аналоги ГнРГ, глюкокортикоиды, прогестины, эстрогены, препараты, вызывающие гиперпролактинемию), хроническими системными заболеваниями (почечная, печёночная, лёгочная, сердечная недостаточность, сахарный диабет, злокачественные опухоли, воспалительные заболевания суставов, ВИЧ-инфекция, болезнь Крона, наследственные заболевания обмена веществ), алкоголизмом, злоупотреблением каннабиноидами.

#### Патогенез

Андрогены, основным из которых является тестостерон, играют ключевую роль в развитии и поддержании репродуктивной и сексуальной функций мужской половой системы. В результате снижения уровня тестостерона происходит нарушение полового развития. В дальнейшем это может приводить к снижению фертильности, сексуальной дисфункции, снижению интенсивности формирования мышечной массы, костной минерализации, нарушению метаболизма жиров и когнитивной дисфункции. Возрастной гипогонадизм приводит к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Это обусловлено тем, что низкий уровень тестостерона ассоциирован с дислипидемией, атеросклерозом, снижением активности фибринолиза, инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением. Недостаточность андрогенов является одной из основных причин потери костной массы у мужчин. Наиболее частой причиной переломов у пожилых мужчин является андрогенодефицит (по сравнению с новообразованиями, системными заболеваниями, алкоголизмом и терапией глюкокортикоидами).

## Морфология

В большинстве случаев первичного гипогонадизма при морфологическом исследовании в семенных канальцах наблюдается гиалинизация и фиброз. При возрастном гипогонадизме выявляют снижение количества клеток Лейдига.

## Классификация

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарной системы различают следующие формы гипогонадизма: гипергонадотропный (первичный); гипогонадотропный (вторичный); смешанный, обусловленный резистентностью органов-мишеней. В зависимости от времени возникновения гипогонадизм подразделяется на препубертатный и постпубертатный. В зависимости от этиологии выделяют врождённый и приобретённый гипогонадизм.

## Клиническая картина

Клинические последствия гипогонадизма зависят от возраста возникновения и тяжести гипогонадизма. У детей гипогонадизм проявляется в период полового созревания. Отмечают евнухоидные пропорции тела, слабо развитую скелетную мускулатуру, отложение подкожно-жировой клетчатки по женскому типу, слабо выраженные вторичные половые признаки (голос высокий, половое оволосение отсутствует или скудное), наружные половые органы недоразвиты, мошонка не пигментирована, атонична, не имеет нормальной складчатости, микропенис (половой член длиной до 5 см).

Основными симптомами, ассоциированными с дефицитом тестостерона в постпубертатном периоде, являются: снижение либидо, эректильной функции, уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы, висцеральное ожирение, мужское бесплодие, гинекомастия, изменения настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, приливы, снижение когнитивных способностей, снижение минеральной плотности костей и переломы при небольшой травме.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагноз основан на выявлении стойкого снижения уровня тестостерона (как минимум, двукратное подтверждение). Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови. При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л целесообразно определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого по данным различных источников составляет 225–250 пмоль/л. Забор крови для определения уровня тестостерона показано производить натощак, между 7 и 11 часами утра.

Для дифференциации первичной и вторичной форм гипогонадизма, а также выявления субклинического гипогонадизма необходимо определение сывороточного уровня ЛГ и ФСГ. Анализ на сывороточный уровень ЛГ, ФСГ, тестостерона, должен выполняться двукратно. Для исключения гипотиреоза и гиперпролактинемии мужчинам с выявленным гипогонадизмом рекомендуется определение уровней ТТГ и пролактина.

Мужчинам с низким уровнем ЛГ рекомендуется проведение пробы кломифеном цитратом для дифференцировки вторичного гипогонадизма и гипогонадизма, связанного с нарушением механизма отрицательной обратной связи в системе «гипофиз-гонады». После определения исходных уровней ЛГ и общего тестостерона назначается кломифена цитрат в дозе 50 мг перорально утром сроком на 10 дней. Далее повторно определяются уровни ЛГ и общего тестостерона — при их нормализации верифицируется нарушение отрицательной обратной связи в системе «гипофиз-гонады», а при отсутствии нормализации — вторичный гипогонадизм.

УЗИ предстательной железы и мошонки позволяет оценить их структуру и исключить противопоказания к лечению препаратами тестостерона.

При выявлении гипогонадотропного гипогонадизма всем пациентам рекомендуется проведение МРТ головного мозга с целью исключения аденомы гипофиза.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Синдром Клайнфельтера. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм. Двухсторонняя гинекомастия.*
2. *Гипопитуитаризм приобретённый (закрытая черепно-мозговая травма в 2021 г.). Вторичный гипотиреоз. Гипогонадотропный гипогонадизм.*

## Дифференциальная диагностика

Для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма в крови определяют уровни тестостерона, ЛГ, ФСГ. При первичном поражении тестикул уровни ЛГ и ФСГ повышены. В этом случае проводится исследование хромосом, что позволяет дифференцировать генетически обусловленные болезни гонад от приобретённых. В случае изолированного поражения семявыносящих канальцев на фоне тяжёлой олигоспермии уровень ФСГ в крови нормален или повышен, а тестостерон и ЛГ — в норме. При азооспермии необходимо исключить патологию семенного канатика, которая устраняется оперативным путем.

## Течение

Зависит от формы гипогонадизма. При своевременном назначении терапии тестостероном благоприятное. У мужчин с гипогонадизмом тестостерон-заместительная терапия оказывает благоприятное влияние на снижение жировой массы тела, улучшение гликемического и липидного профиля, усиление либидо, эрекции и эякуляции, когнитивные функции.

### Прогноз. Исходы

При коррекции факторов, утяжеляющих течение гипогонадизма (нормализация гликемии, снижение веса при ожирении, отказ от алкоголя и курения) и назначении тестостерон-заместительной терапии (по показаниям) — прогноз благоприятный. Если не проводить тестостерон-заместительную терапию длительно существующий гипогонадизм приводит к утяжелению сердечно-сосудистых заболеваний, развитию остеопороза.

### Лечение

Целью лечения является уменьшение симптомов гипогонадизма путём восстановления сывороточных уровней тестостерона до физиологических значений. Выбор метода лечения определяется формой заболевания, факторами риска и репродуктивными планами пациента.

Если пациент планирует в семейной паре беременность, следует помнить, что при экзогенном введении тестостерона возможно подавление сперматогенеза вследствие отрицательной обратной связи в системе «гипоталамус-гипофиз-гонады». В такой ситуации следует рассматривать возможность терапии гонадотропинами или антиэстрогенами, а также использование методов ВРТ. Таким образом, не рекомендуется проводить лечение препаратами тестостерона мужчинам, которым необходима репродуктивная реабилитация, с целью сохранения сперматогенеза.

Мужчинам с необратимыми вариантами гипогонадизма (первичный гипергонадотропный, вторичный гипогонадотропный, а также смешанный) рекомендуется назначение препаратов тестостерона с целью замещения низкого уровня тестостерона.

В настоящее время доступны следующие препараты для лечения гипогонадизма: трансдермальный тестостерон в виде геля, смесь эфиров тестостерона, раствор тестостерона для внутримышечного введения.

Трансдермальный тестостерон в виде геля — препарат первого выбора для лечения гипогонадизма. Рекомендуется в дебюте терапии с целью обеспечения физиологичности и безопасности лечения, а также с коморбидными заболеваниями. Длительность лечения данной формой тестостерона не ограничена. Препарат применяют 1 раз в сутки примерно в одно и то же время суток, предпочтительно утром. Индивидуальная суточная доза может корректироваться в зависимости от клинических и лабораторных показателей, но не должна превышать 10 г геля/сут. Время оценки уровня тестостерона: через 2–4 ч с момента нанесения геля.

Мужчинам с образом жизни, не позволяющим использовать ежедневную терапию, либо в случаях её неэффективности, с целью обеспечения непрерывности лечения рекомендуется смесь эфиров тестостерона. Препарат применяется внутримышечно, каждые 2–4 недели с оценкой уровня тестостерона через 2–4 недели с момента инъекции. Для лечения гипогонадизма также может использоваться раствор тестостерона ундеканоата для внутримышечного введения, с инъекцией по 1000 мг каждые 10–14 недель.

### Профилактика

Специфической профилактики гипогонадизма не существует. Для предотвращения развития андрогендефицитных состояний необходимо уделять достаточно времени физической активности, полноценно питаться, своевременно лечить хронические заболевания. При возникновении жалоб характерных для гипогонадизма своевременно проходить осмотр андролога или уролога.

## 6.6.2. Менопауза и климактерический синдром

### Определение

**Менопауза определяется как последняя самостоятельная менструация (ПМ). Естественная менопауза отражает окончательное прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников и является ретроспективным клиническим диагнозом, устанавливается после 12 последовательных месяцев отсутствия менструаций (аменореи). Климактерический синдром — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма.**

### Распространённость

Средний возраст наступления менопаузы составляет в среднем в 48–49 лет. Встречаемость преждевременной менопаузы колеблется от 1 до 4%, ранней менопаузы от 4 до 7% случаев в зависимости от страны проживания, наличия факторов риска по преждевременному истощению яичников (наследственность, курение, ожирение, операции на яичниках).

### Этиология

Среди причин менопаузы различают естественные, вызывающие спонтанную менопаузу (генетически запрограммированная потеря фолликулов, прежде всего в результате атрезии) и ятрогенные (последствие операции, лучевой или медикаментозной терапии).

К факторам, влияющим на возраст наступления менопаузы, относятся генетические особенности, расовая принадлежность, курение (у курящих женщин менопауза наступает примерно на 2 года раньше).

## Патогенез

Период менопаузы характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников. После нескольких лет нерегулярных менструальных циклов у женщины менструации прекращаются полностью. Двенадцать месяцев аменореи считаются клиническим признаком менопаузы и в классификации STRAW+10 называются «постменопауза» (рис. 6.6.2–1). Последний менструальный цикл определяется ретроспективно — только после 12 месяцев аменореи.

Развивается гипергонадотропный гипогонадизм, который приводит к изменению функции лимбической системы, нарушению секреции нейрогормонов, развитию инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях. Большинство симптомов менопаузы непосредственно связаны с дефицитом эстрогенов. Наиболее частыми и ранними проявлениями менопаузы являются вазомоторные симптомы (приливы жара, гипергидроз). Возникновение вазомоторных симптомов в условиях эстрогенного дефицита связано с центральными механизмами при участии гипоталамических KNDy-нейронов, продуцирующих нейропептиды кисспептин, нейрокинин, динорфин, норадренергической и серотонинергической систем, влияющих на терморегуляторные процессы в организме. Точная причина возникновения приливов до настоящего времени не установлена. Происходит перестройка и сужение сосудов кровеносной системы в связи с колебаниями или потерей выработки эстрогенов, которые оказывают влияние на центр терморегуляции. Норадреналин — это нейротрансмиттер, который отвечает за снижение установочной точки терморегуляции. До прилива и во время него уровень метаболитов норадреналина в плазме крови повышается, в результате установочная точка терморегуляции снижается, что приводит к вазодилатации и ощущению прилива.

Все структуры мочеполового тракта являются эстроген-зависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения. Вследствие этого развивается генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), который проявляется симптомами сухости, зуда, дискомфортных и иногда болезненных ощущений во влагалище.

Кроме того, недостаток эстрогенов приводит к существенным изменениям костного метаболизма с преобладанием костной резорбции над процессами её формирования. Эти изменения приводят к снижению прочности костной ткани, переломам при минимальной нагрузке на скелет (низкоэнергетические переломы).

## Морфология

Гипоэстрогенемия приводит к ишемии и атрофическим изменениям в слизистой влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза, так как эти органы являются эстроген-зависимыми. Морфологически в яичниках отмечается снижение числа фолликулов. Яичник в постменопаузе значительно меньше яичника репродуктивного возраста.

## Классификация

Выделяют самопроизвольную (естественную) менопаузу, ятрогенную (вторичную) менопаузу, наступившую в результате двухсторонней овариоэктомии (хирургическая менопауза), химио- или лучевой терапии; преждевременную менопаузу (преждевременная недостаточность яичников в возрасте до 40 лет), раннюю менопаузу (40–44 года), своевременную менопаузу (45–55 лет), позднюю менопаузу (старше 55 лет).

## Клиническая картина

Менопаузальный синдром характеризуется многочисленными симптомами, которые разделены на три категории: ранние — нейровегетативные (вегетативно-сосудистые) и психоэмоциональные; средневременные — генитоуринарный синдром; поздние — эндокринно-метаболические нарушения (сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз).

Наиболее частыми и ранними проявлениями менопаузы являются вазомоторные симптомы (приливы жара, гипергидроз, ознобы). Женщины жалуются на сухость, зуд, дискомфорт и иногда болезненные ощущения во влагалище. Также происходит резкое ощелачивание влагалищной среды, и возникают дисбиотические процессы в мочеполовом тракте и различные нарушения мочеиспускания, формирующие ГУМС.

В период менопаузы у женщины имеется повышенный риск лабильности настроения и тревоги во время менопаузального перехода и приблизительно трёхкратное повышение риска развития депрессии во время постменопаузы по сравнению с пременопаузой.

Ко времени наступления постменопаузы более 50% женщин сообщают о нарушении сна. Объективно подтверждённая фрагментация сна (частые пробуждения) коррелирует с высокой частотой умеренных/тяжёлых приливов, что, в свою очередь, связано с повышением уровня АД. Доказана взаимосвязь между повышением АД в ночное время с цереброваскулярными и кардиальными осложнениями и повышением общей смертности у женщин.

В период менопаузального перехода у женщин отмечается прибавка массы тела. Увеличение объёма жировой ткани, особенно характерно в абдоминальной области. Также в менопаузальный период уменьшается объём мышечной ткани и значительно сокращается количество расходуемой энергии. Распространённость метаболического синдрома резко возрастает после наступления менопаузы: до 30–70% в сравнении с 14–45% у женщин репродуктивного возраста. Метаболическому синдрому патогенетически характерно начало с развития инсулинорезистентности, а также изме-

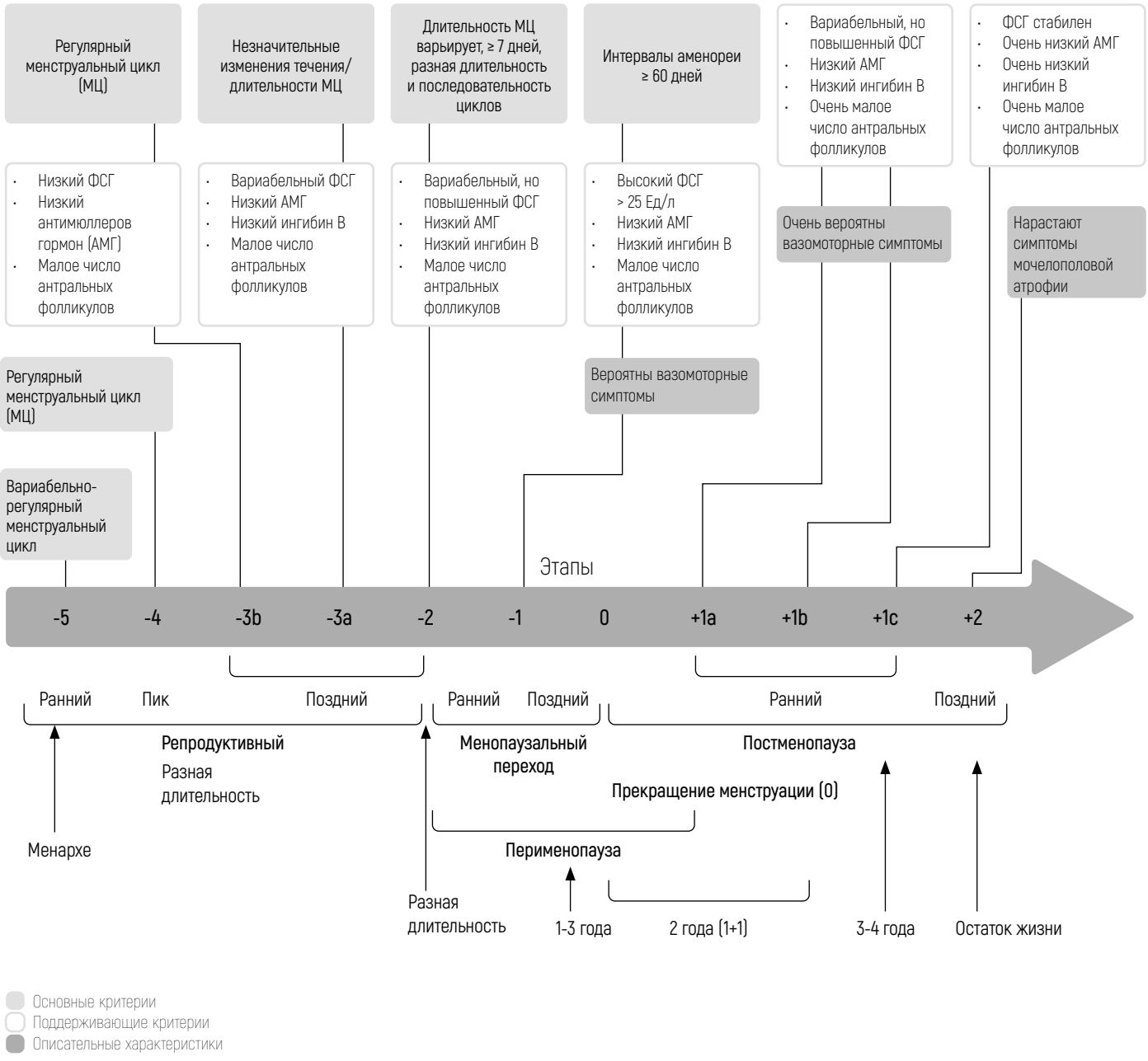



*Рисунок 6.6.2-1. STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) — стадии старения репродуктивной системы женщин*

нённый метаболизм глюкозы, артериальная гипертензия, центральное ожирение и дислипидемия. Для диагностики избыточной массы тела и ожирения обязательно проводится измерение окружности талии и вычисление индекса массы тела.

Риск сердечно-сосудистых болезней повышается после менопаузы. Также определённую роль играет изменение липидного спектра сыворотки у женщин в менопаузе: повышается уровень липопротеидов низкой плотности (на 6%) и снижается протективное действие липопротеидов высокой плотности.

Менопауза ассоциирована с увеличением риска развития СД 2-го типа. Согласно результатам The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) снижение содержания E2 в крови приводит к увеличению риска развития СД-2 в течение менопаузального перехода до 47%.

Кроме того, в результате гипоэстрогенемии происходит изменение костного метаболизма с преобладанием костной резорбции над процессами её формирования. Уменьшение с возрастом абсорбции кальция в кишечнике, дефицит витамина D способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, что ещё больше усиливает костную резорбцию и, как следствие, развивается постменопаузальный остеопороз.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Для диагностики перименопаузы определяют уровень ФСГ в сыворотке крови у женщин до 45 лет с менопаузальными симптомами, включая аменорею или нерегулярные менструации (цикл более 38 дней или менее 24 дней, вариабельность цикла более 7 дней для женщин моложе 42 лет, более 9 дней — для женщин 42–45 лет). ***Исследование уровня ФСГ в сыворотке крови проводится дважды на 2–4 день менструального цикла в двух последующих менструальных циклах при наличии менструаций, в случае аменореи — в любой день дважды с перерывом 4–6 недель.*** Для исключения гипотиреоза и гиперпролактинемии проводится исследование уровня в крови ТТГ и пролактина для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, атипичных вазомоторных симптомов, нарушений сна, быстрой утомляемости, колебаний веса, галактореи.

Для исключения патологии органов малого таза выполняется УЗИ. Для выявления патологии молочных желез (узловых образований) у женщин в возрасте от 40 до 75 лет включительно необходимо выполнить рентгеновскую маммографию в двух проекциях. С целью оценки минеральной плотности кости (при наличии факторов риска остеопороза, а также низкоэнергетических переломов в анамнезе) выполняется остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Ранняя менопауза. Ранний постменопаузальный период (Стадия +1a согласно STRAW +10). Генитоуринарный менопаузальный синдром.*
2. *Послеоперационная менопауза (двухсторонняя овариэктомия по поводу кистозных образований в (дата)). Климактерический синдром, средней степени тяжести.*

## Дифференциальный диагноз

В диагностике менопаузы важным является сбор анамнестических данных, включающий информацию о менструации, наличии менопаузальных симптомов. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с различными формами гипогонадизма (см. раздел «Женский гипогонадизм»). Данные физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследований помогают в установлении точного диагноза и связанных с менопаузой состояний.

К заболеванию, которое сопровождается симптомами, характерными для менопаузы (приливы, чувство жара, сердцебиение), и нарушением менструального цикла, относится тиреотоксикоз (уровень ТТГ в сыворотке крови снижен). Нарушения менструального цикла также наблюдаются при гипотиреозе (уровень ТТГ в сыворотке крови повышен), беременности (повышен ХГЧ), гиперпролактинемии (повышен пролактин).

Если у женщины наблюдаются атипичные приливы или ночные поты, то необходимо исключить такие заболевания, как карциноид (нейроэндокринная опухоль). При кризовом течении артериальной гипертензии исключается феохромоцитома независимо от возраста женщины. В случае обильных (> 80 мл) и длительных (> 7 дней) маточных кровотечений необходимо исключить структурные аномалии (выполнить УЗИ) и при необходимости — биопсию эндометрия.

## Течение

Менопауза — это один из этапов жизненного цикла женщины, который знаменует собой окончание репродуктивного возраста. После менопаузы женщина не может забеременеть за исключением редких случаев, когда используются специальные методы лечения бесплодия. Большинство женщин переживают менопаузу в возрасте от 45 до 55 лет как естественную часть биологического старения.

Снижение продукции эстрогенов ведет к снижению секреции слизи и постепенной атрофии вагинального и маточного эпителия. Развивается атрофия влагалища — атрофический вагинит, который сопровождается симптомами зуда и сухости влагалища, диспареунией (болевые ощущения в области половых органов и таза, возникающие во время полового акта).

Дефицит эстрогенов также приводит к снижению кровотока в области влагалища и наружных половых органов, что ещё больше ухудшает состояние слизистой влагалища, снижает эластичность его стенок, вызывает сужение и укорочение влагалища, а также атрофию шейки матки.

Потеря костной ткани начинается в период менопаузального перехода, причём самая высокая скорость потери наблюдается за год до последнего менструального цикла и в течение последующих 2 лет. Остеопороз обусловлен, с одной стороны, повышенной резорбцией кости, а с другой — сниженным остеообразованием. В течение первых нескольких лет после менопаузы женщины теряют около 1% массы метакарпального коркового слоя кости. Потеря костной массы способствует переломам. Также происходит нарушение устойчивости, что проявляется повышением частоты переломов лучевой кости, в частности. На фоне дефицита эстрогенов наблюдается ускоренное старение кожи, образование морщин за счёт снижения содержания коллагена в коже. Волосы в подмышечных впадинах и на лобке частично выпадают, а на подбородке и верхней губе пушковые волосы иногда превращаются в терминальные.

## Прогноз. Исходы

При соблюдении рекомендаций сроков приема менопузальная гормональная терапия (МГТ), ограничения курения и алкоголя, поддержания нормальной массы тела прогноз благоприятный. В случае отказа от МГТ, при имеющихся показаниях к ней, риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза возрастает.

### Лечение

МГТ у женщин в перименопаузе и постменопаузе назначается: с целью устранения вазомоторных симптомов умеренной и тяжёлой степени тяжести, существенно снижающих качество жизни, симптомов ГУМС и сексуальной дисфункции; для профилактики постменопаузального остеопороза; при преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузе; после двусторонней овариэктомии. Проводится подбор минимальной эффективной дозировки. Доступны пероральные препараты МГТ с включением стандартных (2 мг), низких (1 мг) и ультранизких (0,5 мг) доз эстрогенного компонента в форме эстрадиола или эстрадиола валерата. В перименопаузе используются в циклическом режиме стандартные и низкие дозы эстрогенов в составе МГТ, в постменопаузе — низкие и ультранизкие дозы эстрогенов в монофазном режиме.

Женщинам с климактерическим синдромом, имеющих противопоказания к МГТ или не желающих использовать МГТ, с целью купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна возможно назначение следующих групп препаратов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН); полипептиды эпифиза крупного рогатого скота; экстракта корневищ цимицифуги кистевидной; бета-аланина.

### Профилактика

Первичная профилактика заключается в предупреждении ранней и преждевременной менопаузы. Необходимо проводить беседы с женщинами о вреде курения, избыточной массы тела, абортах и их влиянии на развитие преждевременной недостаточности яичников. Вторичная профилактика заключается в предупреждении осложнений менопаузы. Одним из основополагающих принципов ведения женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе для лечения вазомоторных симптомов является назначение МГТ. Кроме того, МГТ имеет доказанное профилактическое влияние в отношении риска остеопороза и переломов у женщин в постменопаузе. К другим преимуществам МГТ относятся снижение колебаний настроения, нарушений сна, сексуальной дисфункции и, в целом, улучшение качества жизни.

## 6.7. Ожирение

### Определение

> **Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая СД 2-го типа и ССЗ.**

Согласно определению ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение — это аномальные и излишние жировые отложения, которые могут нанести ущерб здоровью.

### Распространённость

Ожирение за последние годы стало острейшей медико-социальной проблемой. В 2020 году в России, согласно статистике, такой диагноз впервые выявили у 372 тыс. человек, в 2021 году — 383 тыс., в 2022 году было выявлено более 419 тыс. новых случаев ожирения. В 2020 году ожирение диагностировали у 17,7% всего населения РФ, в 2021-м — у 19,6%, а в 2022-м — у 20,6%. Выросло за это же время и количество людей с избыточным весом — с 32,8% до 35,9%.

### Этиология

Ожирение является полиэтиологическим заболеванием, основными факторами развития которого является значительное увеличение потребления высококалорийной пищи на фоне уменьшения общих энергозатрат организма вследствие снижения физической активности при определённой роли генетической предрасположенности. Вторичное ожирение может развиваться на фоне других заболеваний эндокринной системы. Гипотиреоз вызывает увеличение веса за счет снижения основного обмена, что приводит к увеличению массы тела. Почти все пациенты с синдромом Кушинга страдают ожирением, преимущественно туловищным, что обусловлено стимуляцией аппетита и действием глюкокортикоидов, способствующих перераспределению жира. Гипоталамическое ожирение встречается редко и может быть результатом повреждения вентромедиальной или паравентрикулярной областей гипоталамуса, или миндалевидного тела (опухоль, облучение, хирургическое вмешательство или повышенное внутричерепное давление), что вызывает гиперфагию, снижение расхода энергии и приводит к ожирению.

### Патогенез

Основная часть жира в организме человека представлена белой жировой тканью (БЖТ), состоящей из белых адипоцитов. БЖТ является центральным звеном системы, обеспечивающей энергетический гомеостаз. Помимо накопления энергии, БЖТ выполняет важные регуляторные функции, которые реализуются через секрецию различных субстанций. Главным

фактором развития ожирения является несоответствие между поступлением в организм энергии с пищей и энерготратами, преимущественно обусловленными состоянием основного обмена и физической активностью. Развитие ожирения во многом определяется особенностями пищевого поведения человека, которое может изменяться под влиянием целого ряда факторов центральной и периферической регуляции через механизмы прямой и обратной связи. К основным орексигенным гормонам (стимулирующим аппетит) относятся грелин, агутиподобный пептид, нейропептид Y, тогда как лептин, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), холецистокинин и пептид YY оказывают анорексигенный эффект (подавление аппетита). Для лиц с ожирением характерно повышение активности орексигенных и (или) снижение влияния анорексигенных факторов. Увеличение концентрации грелина, уменьшение чувствительности к лептину, ГПП-1 и подавление секреции пептида PYY при ожирении ассоциировано с усилением аппетита и уменьшением чувства насыщения. Это приводит к потенцированию дальнейшего накопления избыточного веса и метаболических расстройств.

Важнейшим механизмом регуляции объёма БЖТ и массы тела является снижение чувствительности адипоцитов к инсулину с развитием инсулинорезистентности (ИР). В ответ на длительное поступление в организм избытка калорий с пищей происходит структурная (гипертрофия адипоцитов, уменьшение сосудистого компонента, избыточное образование соединительной ткани, органная эктопия) и функциональная (инсулинорезистентность и изменение секреции регуляторных адипокинов) перестройка БЖТ. В гипертрофированных, перегруженных триглицеридами белых адипоцитах активируется липолиз с образованием большого количества свободных жирных кислот (СЖК), действие которых характеризуется термином «липотоксичность» в связи с тем, что СЖК в условиях их избыточной продукции вызывают снижение чувствительности инсулиновых рецепторов, а также нарушение передачи инсулинового сигнала в клетке, что инициируют оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию и апоптоз, вызывая нарушения на клеточном, органном и тканевом уровнях. Нарушение внутриклеточного инсулинового сигнала при ИР приводит к снижению секреции противовоспалительных адипоцитокинов в сочетании с усилением выработки ряда провоспалительных адипоцитокинов, которые через локальные и системные механизмы усиливают ИР органов и тканей. Совокупность указанных изменений является основой формирования так называемой дисфункции жировой ткани (адипозопатии), ИР и комплекса регуляторных, метаболических и сосудистых нарушений: дисрегуляции углеводного обмена, артериальной гипертензии, дислипидемии, стеатогепатита, раннего сосудистого старения, протромботического статуса. Скорость формирования и выраженность данных нарушений у людей с ожирением в значительной степени зависят от генетической предрасположенности и воздействия средовых факторов (питание, физическая активность, стресс и др.).

Влияние ожирения на развитие заболеваний различных органов и систем реализуется через негативные «масс-эффекты» и метаболические эффекты (рис. 6.7–1, см. QR-Code).

## Морфология

Морфологические изменения жировой ткани при ожирении проявляются гипертрофией и гиперплазией адипоцитов. Гиперплазия адипоцитов ведет к появлению малых адипоцитов, которые более чувствительны к инсулину и обладают большей способностью к накоплению жира.

## Классификация

Наиболее часто для классификации ожирения используются этиопатогенетические особенности заболевания и значения индекса массы тела. Согласно этиопатогенетической классификация ожирения, в настоящее время выделяют следующие типы:

1. Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное).
   - Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип).
   - Андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).
2. Симптоматическое (вторичное) ожирение.
   - С установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением).
   - Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского — Пехкранц — Фрелиха); опухоли головного мозга; диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания; на фоне психических заболеваний.
   - Эндокринное (гипотиреоидное; гипоовариальное; при заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы; при заболеваниях надпочечников).
   - Ятрогенное (обусловленное приёмом лекарственных препаратов).

В 1997 году ВОЗ рекомендовала выделять степени ожирения по индексу массы тела (ИМТ), что соотносится с риском развития сопутствующих заболеваний (табл. 6.7–1). Индекс массы тела рассчитывается по формуле — масса тела человека (m), выраженная в кг, делённая на величину роста (h), выраженную в метрах и возведённую в квадрат. ИМТ = $m / h^2$ (кг/м$^2$).

Нормальный ИМТ колеблется от 18,5 до 24,9 кг/м$^2$. Данный показатель может быть недостоверным для молодых пациентов с развитой мышечной системой, для пожилых людей с отёками, детей с незаконченным периодом роста, беременных женщин. При снижении мышечной массы (саркопении), характерном для пожилых людей, ИМТ может оказаться нормальным, несмотря на избыточную долю жира в организме.

**Таблица 6.7-1**

**Классификация ожирения по индексу массы тела**

| Степени ожирения | ИМТ (кг/м$^2$) |
|---|---|
| Избыточная масса тела | 25–29,9 кг/м$^2$ |
| Ожирение I степени | 30–34,9 кг/м$^2$ |
| Ожирение II степени | 35–39,9 кг/м$^2$ |
| Ожирение III степени (морбидное) | 40 кг/м$^2$ и более |

**Таблица 6.7-2**

**Критерии андроидного и гиноидного ожирения**

| | Тип ожирения | |
|---|---|---|
| | Андроидное | Гиноидное |
| Окружность талии | Мужчины ОТ ≥ 94 см<br>Женщины ОТ ≥ 80 см | Мужчины ОТ < 94 см<br>Женщины ОТ < 80 см |

*ОТ – окружность талии*

Большое клиническое значение придают андроидному (абдоминальному) ожирению, которое является метаболически нездоровым ожирением, так как тесно ассоциировано с риском возникновения АГ, атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа. Для определения типа ожирения рекомендуется измерение окружности талии: окружность талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин является диагностическим критерием абдоминального ожирения (табл. 6.7–2).

## Клиническая картина

Больные с ожирением I-II степени обычно не предъявляют жалоб. При ожирении III степени часто отмечается одышка при физических нагрузках, головные боли, боли в области сердца, боли в суставах нижних конечностей. На коже возникают белесоватые или розовые полоски растяжения, чаще выявляющиеся в области молочных желез, нижних отделах живота, бёдрах, ягодицах. У части женщин выявляется гирсутизм. Также могут наблюдаться мелкие венозные расширения — телеангиоэктазии, развивающиеся вследствие застойного кровообращения в сосудистой сети кожи и подкожной клетчатки. Могут наблюдаться отёки в области нижних конечностей, иногда пастозность кожи лица, обусловленные лимфостазом. У большинства лиц с ожирением развиваются патологические изменения опорно-двигательного аппарата, обычно в виде артроза крупных суставов нижних конечностей (тазобедренные, коленные), а также изменений позвоночника в виде остеохондроза, остеосклероза, формирования межпозвонковых грыж. Характерен поясничный лордоз, что способствует подъёму рёбер и формированию бочкообразной грудной клетки. За этим могут последовать уплощение диафрагмы и вторичная эмфизема. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы представлены повышенным уровнем АД (увеличение веса на каждые 10 кг сопровождается повышением систолического АД на 3 мм рт. ст. и диастолического — на 2 мм рт. ст.). У тучных лиц может развиться синдром Пиквика, характеризующийся выраженной сонливостью в дневное время, прерывистым дыханием, постоянным чувством утомления, цианозом, полицитемией на фоне выраженного ожирения. Главной причиной синдрома служит развитие альвеолярной гиповентиляции в связи с ограничением респираторных экскурсий. Важным клиническим проявлением ожирения является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Вследствие гипоксии мозга сон у тучных людей носит прерывистый характер, что, в свою очередь, обусловливает повышенную сонливость в дневное время.

Ожирение часто вызывает изменения репродуктивной функции. У тучных женщин репродуктивного возраста наблюдаются различные нарушения менструального цикла, часто в виде дисфункциональных маточных кровотечений, олиго- и аменореи. У мужчин может отмечаться снижение либидо, потенции, гипогонадизм и вторичное бесплодие.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

На первом этапе проводят физикальное обследование (измерение веса, роста, расчёт ИМТ, измерение окружности талии (ОТ), окружности бёдер (ОБ), определение соотношения ОТ/ОБ), устанавливают степень ожирения в соответствии с класси-

фикацией и оценивают характер распределения жира (туловищное или глютеофеморальное). Для оценки поражения органов и систем проводят измерение артериального давления, выполняют ЭКГ, холтеровское мониторирование для выявления скрытой ишемии миокарда, ЭхоКГ. Для выявления атерогенной дислипидемии показана оценка липидного спектра крови. Для исключения СОАС необходимо провести сомнографию, консультацию сомнолога, решение вопроса о CPAP-терапии. Для исключения вторичного генеза ожирения необходимы гормональные исследования: с целью исключения гипотиреоза проводится оценка уровня ТТГ в крови, для исключения надпочечникового генеза ожирения — определение уровня кортизола в пробе с 1 мг дексаметазона, вечернего кортизола в слюне. Для исключения нарушений углеводного обмена необходимо определение глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, по показаниям — проведение ПГТТ с 75 г глюкозы.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Ожирение I степени. Нарушенная толерантность к глюкозе. Артериальная гипертензия I степени, риск ССО 3 (высокий).*
2. *Ожирение III степени. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень HbA1c < 7%. Неалкогольная жировая болезнь печени. Синдром обструктивного апноэ сна. Двухсторонний коксартроз.*

## Дифференциальный диагноз

Проводится с различными вариантами вторичного ожирения. Необходимо исключить патологию ЩЖ (гипотиреоз). Клинически при гипотиреозе может выявляться одутловатое лицо, утолщённый язык с отпечатками зубов, запоры, брадикардия, глухие тоны сердца. Для гиперкортицизма характерно перераспределение жировой ткани (тонкие конечности, увеличенный живот, лунообразное лицо, плетора, широкие багровые стрии на боковой поверхности туловища). В анамнезе могут быть указания на низкоэнергетические переломы, характерно формирование вторичной артериальной гипертензии и сахарного диабета. Для исключения гиперкортицизма проводится проба с 1 мг дексаметазона и оценка вечернего кортизола в слюне. Для исключения ожирения вследствие гипогонадизма проводят определение уровня половых гормонов и гонадотропинов в крови.

## Течение

Характерно хроническое, рецидивирующее течение. При соблюдении врачебных рекомендаций по диете и физической активности, как правило, достигается рекомендуемое снижение массы тела на 5–10% и более от исходной, однако для большинства пациентов удержание достигнутой массы тела является сложной задачей. У значительной части больных развивается повторный набор массы тела.

## Прогноз. Исходы

При отсутствии лечения ожирение прогрессирует и формируются ассоциированные с ожирением заболевания, особенно при морбидном ожирении. Характерно формирование стойкой артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, ишемической болезни сердца, СОАС, СД 2-го типа. Такие пациенты чаще всего погибают от сердечно-сосудистых осложнений.

## Лечение

В настоящее время применяются следующие методы лечения ожирения: немедикаментозное, медикаментозное и хирургическое (рис. 6.7–2).

Немедикаментозная терапия включает привитие навыков рационального питания и повышение физической активности пациентов. В настоящее время принята методика поэтапного снижения веса. Отмечено, что снижение веса на 5–10% от исходной массы тела приводит к клинически значимому улучшению состояния больного, нормализации гормональных и метаболических показателей и увеличению продолжительности жизни.

Для расчёта калорийности суточного рациона используют формулы, предложенные ВОЗ, в которых отражается возраст, пол, вес пациента, а также уровень физической активности.

***Женщины***

- 18–30 лет (0,0621 × вес в кг + 2,0357) × 240 (ккал);
- 31–60 лет (0,0342 × вес в кг + 3,5377) × 240 (ккал);
- > 60 лет (0,0377 × вес в кг + 2,7545) × 240 (ккал).

***Мужчины***

- 18–30 лет (0,0630 × вес в кг + 2,8957) × 240 (ккал);
- 31–60 лет (0,0484 × вес в кг + 3,6534) × 240 (ккал);
- > 60 лет (0,0491 × вес в кг + 2, 4587) × 240 (ккал).

При низком уровне физической активности полученный результат умножается на коэффициент 1,1; при среднем уровне физической активности — на коэффициент 1,3; при высоком уровне физической активности — на коэффициент 1,5. Для снижения массы тела необходимо ограничить поступление энергии с пищей на 20% (500–700 ккал) в сутки по сравнению с расчётными нормативами.

Рекомендуемое распределение основных компонентов пищи в суточном рационе следующее: углеводы — 55–60%, с ограничением продуктов с высоким гликемическим индексом, основу рациона должны составлять продукты, содержа-

щие неусвояемые и медленно усвояемые углеводы; овощи (кроме картофеля) должны включаться в рацион не менее 3–4 раз в день, фрукты — не менее 2–3 раз в день; белки — 15–20%; жиры — 20–25%, в том числе насыщенных жиров не более 8–10%. Количество белков в рационе повышают по сравнению с физиологической нормой, чаще всего из расчёта 1,0–1,5 г/кг идеальной массы тела.

Важной составляющей программы снижения массы тела является увеличение физической активности. Наиболее эффективными являются аэробные упражнения: ходьба, бег, плавание, езда на велосипеде, лыжи, прыжки на скакалке.

Медикаментозная терапия ожирения применяется в комплексной программе снижения веса обычно при недостаточной эффективности модификации образа жизни (МОЖ). Может быть рекомендована всем больным с ИМТ 30 кг/м² и выше, если на фоне МОЖ снижение массы тела за 3 месяца составило менее 5% от исходной массы тела; больным с ИМТ 27 кг/м² и более при абдоминальной форме ожирения, при наследственной предрасположенности к СД 2-го типа, сердечно-сосудистым заболеваниям, в сочетании с факторами риска или при верифицированных сопутствующих заболеваниях — дислипидемии, СД 2-го типа, артериальной гипертензии, если снижение массы тела за 3 месяца лечения диетой составило менее 7% от исходной массы тела или если есть необходимость быстрого снижения массы тела, например, для выполнения плановой операции.

Для лечения ожирения используются препараты с различным механизмом действия. Орлистат уменьшает всасывание жиров в ЖКТ путём инактивации желудочной и панкреатической липаз. Инактивированный фермент теряет способность расщеплять жиры пищи, что предотвращает всасывание около 30% поступающего с пищей жира, который выводится с калом, т.е. поступление энергии в организм с пищей уменьшается, и масса тела снижается. Препарат не всасывается и системным действием не обладает. Наиболее часто встречающийся побочный эффект препарата — диарея.

Сибутрамина гидрохлорид ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина в ЦНС. Два активных метаболита сибутрамина также ингибируют обратный захват этих нейромедиаторов. Повышение уровней норадреналина и серотонина в ЦНС приводит к повышению чувства насыщения, что, в свою очередь, способствует меньшему потреблению калорий. Этот препарат также стимулирует термогенез путем опосредованной активации $\beta_3$-адренергической системы в бурой жировой ткани. Противопоказанием к применению сибутрамина является наличие у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый коронарный синдром, стенокардию напряжения, инсульт или транзиторную ишемическую атаку, фибрилляцию предсердий, экстрасистолы высоких градаций, застойную сердечную недостаточность, неконтролируемую артериальную гипертензию.

Лираглутид и семаглутид — аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида-1, регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Эти препараты могут рассматриваться как предпочтительный вариант для пациентов с ожирением и наличием сопутствующих ССЗ в связи с доказанным снижением сердечно-сосудистых рисков, устойчивым снижением массы тела в течение 3 лет терапии, снижением тяжести ночного апноэ, значительным снижением риска развития СД 2-го типа и благоприятным профилем безопасности и переносимости, хотя у пациентов частыми побочными эффектами являются тошнота, рвота и диарея.

Учитывая низкую эффективность консервативной терапии лицам с тяжёлым (морбидным) ожирением с ИМТ > 40 кг/м², а также больным с ИМТ более 35 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний рекомендуется консультация бариатрического хирурга для решения вопроса об оперативном лечении. В настоящее время многие операции проводятся лапароскопически, что существенно уменьшает количество послеоперационных осложнений и летальность. К стандартным бариатрическим операциям относятся операции на тонкой кишке (билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки, гастрошунтирование), операции на желудке (гастропластика, бандажирование желудка) и комбинированные хирургические методики.

После гастрошунтирования и билиопанкреатического шунтирования необходимо пожизненное врачебное наблюдение, а также прием витаминов (D, группы B, включая $B_{12}$, фолиевой кислоты), препаратов железа, кальция и др. для предотвращения последствий дефицита соответствующих микронутриентов (анемии, остеопороза и др.) и контроль соответствующих биохимических, инструментальных и клинических показателей.

## Профилактика

Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику ожирения. Первичная профилактика включает в себя рациональное питание с уменьшением продуктов, богатых жирами, в пище, усиление физической активности, соблюдение программы формирования здорового образа жизни. Вторичная профилактика при ожирении направлена на своевременную диагностику избыточной массы тела или ожирения, проведение комплексного лечения для снижения массы тела и предупреждения прогрессирования ожирения. Третичная профилактика при ожирении заключается в лечении сопутствующих ожирению заболеваний и их осложнений для предотвращения инвалидизации и прогрессирования снижения качества жизни больных.

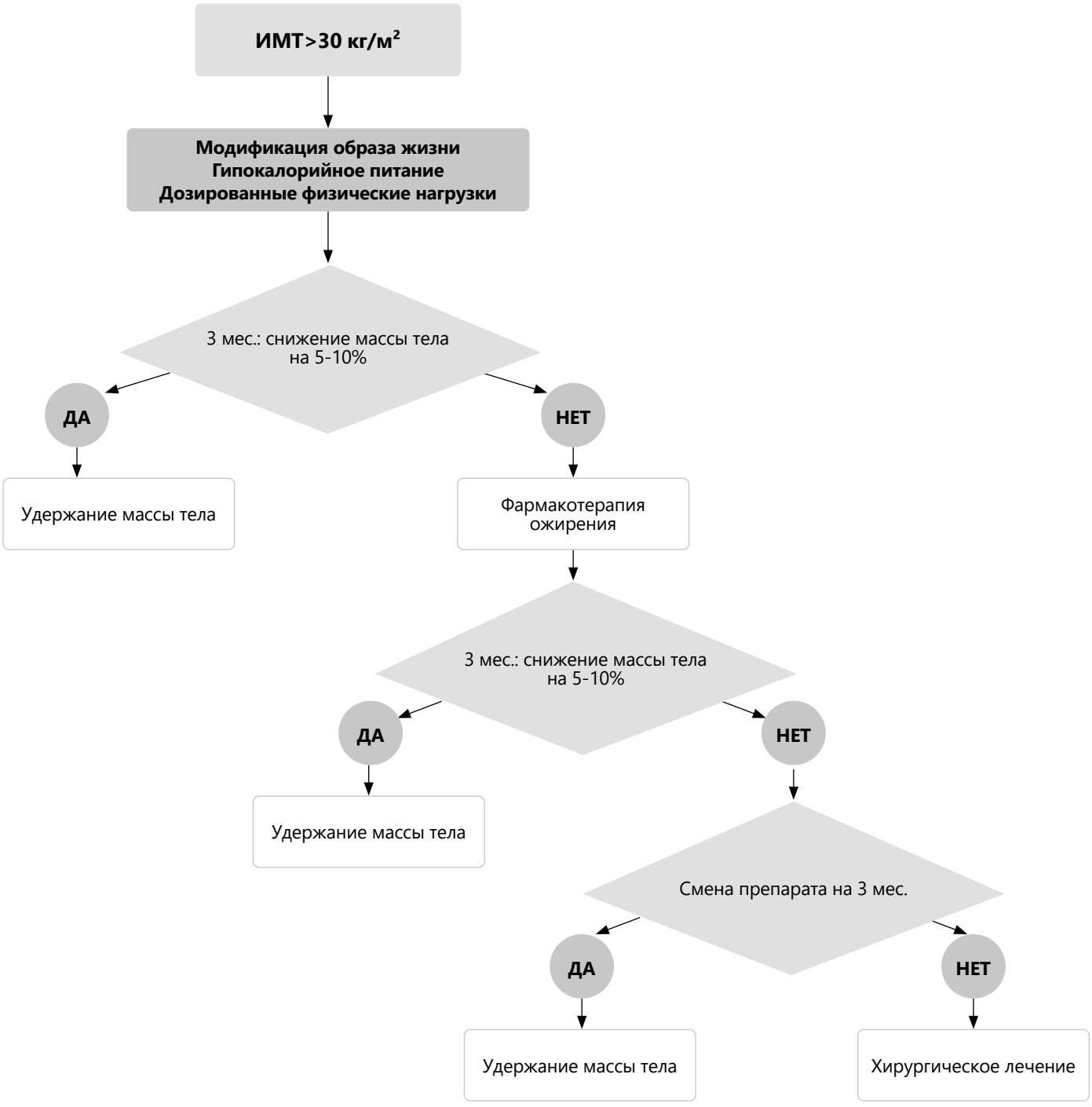



*Рисунок 6.7-2. Алгоритм ведения пациента с экзогенно-конституциональным ожирением*

# Глава VII. Системные поражения соединительной ткани

## 7.1. Системная красная волчанка

### Определение

**Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммунновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов (Системная красная волчанка: российские клинические рекомендации // Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова, 2020 — 113 с.).**

### Эпидемиология

СКВ является частым иммуновоспалительным заболеванием человека. Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения и не меняется, при этом 70 % заболевших находятся в возрасте 14–40 лет, а пик заболеваемости приходится на 15–25 лет. Женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин, среди детей соотношение девочек и мальчиков составляет 3:1, в препубертатном возрасте соотношение выравнивается 1:1. В начале XXI века наблюдается увеличение частоты и тяжести течения болезни среди лиц чёрной расы, пуэрториканцев и китайцев.

### Этиопатогенез

СКВ относят к группе заболеваний, этиология которых неизвестна, при этом полиэтиологическая концепция в настоящее время остается основной. Существуют косвенные подтверждения запускающей роли следующих факторов:

- вирусной инфекции (особенно рибонуклеиново-кислото-содержащие (РНК) ретровирусы, для которых характерна молекулярная мимикрия вирусных белков и волчаночных антигенов);
- бактериальной инфекции (отмечена способность бактериальной дезоксорибонуклеиновой кислоты (ДНК) стимулировать синтез антиядерных антител);
- наследственной предрасположенности (зафиксирована более высокая распространённость среди кровных родственников, у монозиготных близнецов частота достигает 60 %; чаще чем в популяции при СКВ определяется HLA I класса (A1, B8), II класса (DRB*01, DRB*03, DRB*15, DQA*1, DQB*1, DR 3);
- нарушений гормональной регуляции (избыточный синтез эстрогенов и пролактина у заболевших женщин, тенденция к гипоандрогенемии и гиперпролактинемии у заболевших мужчин).

Любой из указанных триггеров под воздействием неблагоприятных условий начинает действовать, приводя к запуску патологического каскада иммунновоспалительных реакций, реализующихся через два основных взаимосвязанных процесса. На ранней стадии болезни на первый план выходит поликлональная, преимущественно В-клеточная, активация иммунитета, в дальнейшем развиваются органоспецифические Т-клеточные реакции. В развёрнутой стадии болезни отмечается фундаментальное иммунное нарушение, лежащее в основе СКВ, представленное врождёнными или приобретёнными дефектами апоптоза клеток, результатом которого становится потеря иммунологической толерантности к собственным антигенам и активация аутоиммунитета с нарушением баланса между супрессорными регуляторными Т-клетками и патогенными эффекторными Т-хелперными (Th) клетками (Th1, Th17), стимулирующими активацию В-клеток, созревание плазматических клеток, продукцию аутоантител и цитокинов.

При СКВ вырабатываются аутоантитела примерно к 40 потенциально аутоантигенным клеточным компонентам, важнейшими из которых являются ДНК и мультивалентные внутриклеточные нуклеопротеиновые комплексы (нуклеосома, рибонуклеопротеины). Избыточная продукция антиядерных аутоантител и формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) являются основными повреждающими внутренние органы механизмами (Ревматология. Национальное руководство по ревматологии / под ред. Е.Л. Насонова, 2008).

В XXI веке важная роль отведена и провоспалительным цитокинам, таким как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (IL-6), обладающих повреждающим эндотелий действием, активирующих дифференцировку цитотоксических Т-клеток и систему комплемента, ответственную за повреждение центральной нервной системы (ЦНС), недоступной для действия иммунных комплексов. Особое внимание в последнее время привлекают два цитокина, относящихся к семейству ФНО-α: BLyS, (B-lymphocyte Stimulator — В-лимфоцитарный стимулятор) который также называют BAFF (B-cell activation factor — В-клеточный активационный фактор) и APRIL (A PRoliferation Inducing Ligand — индуцирующий пролиферацию лиганд). Эти цитокины регулируют активацию и дифференцировку, повышают выживаемость аутореактивных клонов В-клеток (BLyS выбран в качестве мишени терапевтического воздействия при СКВ).

## Классификация СКВ (Российские клинические рекомендации, 2020)

1. По течению СКВ:
   - ***рецидивирующее-ремитирующее*** течение подразумевает от 2 и более обострений СКВ по индексу SLEDAI2K или SELENA-SLEDAI в течение одного года;
   - ***хронически активное*** течение — наблюдается персистирующая активность заболевания в течение одного года (SLEDAI2K или SELENA SLEDAI > 0 за счёт клинического и иммунологического составляющего индекса);
   - ***ремиссия*** СКВ — полное отсутствие клинических проявлений СКВ в течение одного года при возможном наличии незначительного увеличения уровня антител к ДНК, снижения С3 или С4 компонентов комплемента (SLEDAI 0–4 балла за счёт иммунологических составляющих индекса).
2. По степени активности по индексу SLEDAI2K или SELENA SLEDAI:
   - нет активности (SLEDAI 0 баллов);
   - низкая активность (SLEDAI 1–5 баллов);
   - средняя степень активности (SLEDAI 6–10 баллов);
   - высокая степень активности (SLEDAI 11–19 баллов);
   - очень высокая степень активности (SLEDAI более 20 баллов).
3. По выраженности повреждений (4 степени в зависимости от значений индекса повреждения (ИП)):
   - отсутствие повреждений — 0 баллов;
   - низкий ИП — 1 балл;
   - средний ИП — от 2 до 4 баллов;
   - высокий ИП — > 4 баллов.

Обострение СКВ:
- умеренное — увеличение индекса SLEDAI 2K или SELENA-SLEDAI на 3–12 баллов между двумя визитами;
- выраженное — увеличение индекса SLEDAI 2K или SELENA-SLEDAI на 13 баллов и более между двумя визитами.

## Клинические проявления СКВ

За многообразие клинических проявлений СКВ называют «болезнью тысячи лиц», в процесс может вовлекаться любая система органов и тканей. Конституциональные симптомы представлены слабостью, снижением массы тела и лихорадкой. Они могут присутствовать в дебюте болезни, лихорадка не имеет каких-либо специфических признаков, но была включена в последние диагностические критерии СКВ.

Один из наиболее важных и типичных с диагностической точки зрения признаков — это ***поражение кожи***, встречающееся почти у 90 % больных, а в 20–30 % случаев — первый признак болезни, который может быть представлен следующими вариантами:

1. Острое активное поражение:
   - сыпь на скулах — фиксированная эритема различной величины, чаще всего на носу и скулах, резко ограниченная от окружающей ткани с тенденцией к распространению к периферии (вплоть до зоны декольте), называемая центробежной эритемой Биетта (рис. 7.1-1, эритема-бабочка, см. QR-Code);
   - сосудистая «васкулитная» бабочка — нестойкое пульсирующее покраснение с цианотичным оттенком с усилением на холоде, ветре, при психоэмоциональных нагрузках;
   - синдром Роуэлла — редко встречающееся поражение кожи в виде многочисленных эритематозных резко отёчных кольцевидных высыпаний по типу многоформной экссудативной эритемы;
   - фотосенсибилизация — сыпь в результате реакции на солнечный свет, встречается до 70 % больных, а у половины приводит к обострению заболевания.
2. Подострая красная волчанка:
   - неиндурированные псориазоморфные и (или) круговые полициклические повреждения, проходящие без образования рубцов с депигментацией и телеангиоэктазиями.
3. Хроническая кожная волчанка:
   - классическая дискоидная сыпь — эритема, инфильтрация, гиперкератоз и атрофия кожи (до 25 % случаев);
   - локализованная (выше шеи: лицо и ушные раковины);
   - генерализованная (выше и ниже шеи);
   - люпус-панникулит (болезнь капоши — ирганга) — редкая форма кожного поражения, проявляющаяся плотными болезненными подкожными инфильтратами, оставляющими после себя глубокие вдавления, с локализацией на лице, туловище, конечностях;
   - капилляриты — отёчная эритема с мелкоточечными геморрагиями на подушечках пальцев, ладонях и подошвах.

Также отмечается поражение волосистой части головы, представленное нерубцовой алопецией, а также поражение ресниц, бровей, подмышечных впадин.

Помимо поражения кожи до 40 % случаев отмечается ***вовлечение слизистых оболочек*** с преимущественной локализацией в полости рта и носа, реже конъюнктивы и гениталий, представленное гиперемированными участками геморрагических высыпаний, эрозиями слизистой (энантема), умеренными болезненными язвами (афтозный стоматит), красной каймой губ (люпус-хейлит).

***Поражение опорно-двигательного аппарата*** отмечается на различных этапах болезни, встречается до 80–90 % больных и является одним из классических дебютных симптомов болезни. Отмечаются:

1. Суставной синдром. Преимущественное поражение мелких суставов (проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые суставы) кисти, реже — коленных и лучезапястных суставов. Характеризуется «воспалительным» ритмом боли и симметричностью поражения, но деформация суставов и эрозивное поражение наблюдаются крайне редко (около 4–6 %).
2. Поражение связочного аппарата с развитием преходящих сгибательных контрактур пальцев кисти, в наиболее тяжёлых случаях с ульнарной девиаций и подвывихами, напоминающими ревматоидные деформации, что носит название «артропатия Жаку» (рис. 7.1-2, см. QR-Code).
3. Асептические некрозы костей наиболее часто развиваются в головке бедренной кости и в области коленных суставов, реже в плечевой кости, и в голеностопных суставах.
4. Скелетная мускулатура поражается по типу миалгий. Повышенная чувствительность при пальпации мышц, слабость и атрофия, что может напоминать воспалительные миопатии по клинической картине.

***Поражение дыхательной системы*** так же, как и опорно-двигательной системы может быть представлено на разных стадиях болезни в разных видах.

1. Плеврит развивается у 40–60 % больных, нередко моносимптом в дебюте болезни с типичной клинической картиной, чаще двусторонний, по характеру выпота — экссудат.
2. Лёгочная гипертензия (5–14 %), в развитии которой могут принимать участие различные механизмы: васкулит крупных сосудов, эмболия при антифосфолипидном синдроме (АФС), артериальный вазоспазм, поражение паренхимы лёгких. Симптомы развиваются исподволь, с тенденцией к прогрессированию.
3. Острый волчаночный пневмонит, проявляющийся одышкой, кашлем с отхождением мокроты, лихорадкой, плевральным болевым синдромом и кровохарканьем в сочетании с инфильтратами (чаще в нижних отделах) при рентгенологическом исследовании, достаточно редок.
4. Лёгочные геморрагии встречаются редко (менее 2 %), к клинической картине пневмонита присоединяется снижение гемоглобина и гематокрита и развитие острого дисстресс-синдрома.

***Поражение сердечно-сосудистой системы*** может вовлекать практически все структуры и склонно к сочетанному поражению.

1. Перикардит — утолщение листков перикарда или выпот обнаруживается в 50–80 % и нередко сочетается с плевритом.
2. Клапанное поражение представлено эндокардитом Либмана — Сакса (бородавчатый или веррукозный эндокардит), протекающим чаще с поражением одного (митрального) или нескольких клапанов при высокой активности СКВ, не связанным с внутрисердечной инфекцией. Клиническая картина зависит от клапанной локализации.
3. Коронариит, как проявление васкулита средних и мелких сосудов, проявляется стенокардитическим синдромом чаще у молодых пациентов с высокой активностью СКВ. Возможно и развитие на фоне атеросклероза коронарных артерий со взаимным прогностическим усугублением обоих заболеваний (сердечно-сосудистые события являются основной причиной летальности больных СКВ).

***Поражение органов пищеварения*** менее типично, чем других систем, но встречается до 50 % случаев и может быть представлено поражением кишечника, обусловленным вовлечением серозных оболочек и сосудов брыжейки, развитием панкреатита, являющегося крайне неблагоприятным прогностическим признаком. Поражение слизистой верхних отделов пищеварительного тракта чаще обусловлено лекарственной терапией — приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК).

Более частым, разнообразным и прогностически неблагоприятным, чем поражение органов пищеварения, является ***поражение почек***, причем у каждого десятого больного это может быть первым симптомом СКВ. Заподозрить наличие волчаночного нефрита следует у всех больных, как минимум при появлении суточной протеинурии (или соотношение белка и креатинина в моче) более 500 мг за 24 часа или обнаружении эритроцитов в моче (5 и более) или цилиндров в моче (5 и более). Наиболее полно клинические и морфологические проявления нефрита отражены в классификации, предложенной ВОЗ в 1982 году, а затем модифицированной в 2003 году Международным нефрологическим сообществом (International Society of Nephrology) следующим образом:

- класс I — минимальные изменения мезангия;
- класс II — мезангиопролиферативный нефрит;
- класс III — очаговый волчаночный нефрит;
- класс IV — диффузный волчаночный нефрит;
- класс V — мембранозный волчаночный нефрит;
- класс VI — нефросклероз без признаков активного воспаления.

Таким образом, для выбора адекватного объёма терапии, оценки прогноза и ответа на терапию биопсию почки следует выполнять всем больным СКВ с активным нефритом. Схематичное отличие морфологических процессов при разных классах нефрита показано на рис. 7.1-3 (см. QR-Code).

В 2018 году Международным обществом нефрологов произведён пересмотр классификации, но наименования классов остались те же, изменилась патоморфологическая трактовка классов нефрита с учётом обнаружения гломерулонефрита

с полулуниями, повреждения подоцитов, тубулоинтерстициального поражения совместно или без склероза, сосудистого поражения (тромботическая микроангиопатия).

Не менее грозным, чем поражение почек, при СКВ является ***поражение нервной системы (нейролюпус)***. Разнообразие изменений, развивающихся в процессе болезни, включает в себя практически весь спектр неврологической симптоматики. Возможны поражения центральной и периферической нервной системы: энцефалит, органические мозговые синдромы, судорожные приступы, периферическая нейропатия, парестезии без объективного подтверждения. Описаны психические нарушения: психоз, тревожные расстройства, депрессии. Поражение нервной системы иногда является первым признаком болезни и возникает задолго до основной картины болезни. Но ЦНС также может быть поражена вторично в рамках антифосфолипидного синдрома (ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки), либо вследствие неконтролируемой АГ или уремии, а психические проявления могут быть побочным действием ГК.

***Система крови*** также вовлекается в патологический процесс и может быть одним из клинических дебютов СКВ, представленным:

- лейкопенией (менее 4000 клеток в мкл, по крайней мере 1 раз) или лимфопенией (менее 1000 клеток в мкл по крайней мере 1 раз);
- гемолитической анемией;
- тромбоцитопенией (менее 100 тыс. клеток в мкл по крайней мере 1 раз).

*Все показатели принимаются во внимание при исключении других очевидных причин.

Основным процессом, обуславливающим цитопенические реакции при СКВ, признаётся антитело-зависимая и комплемент-зависимая цитотоксичность, дополнительный вклад вносят супрессия, опосредованная Т-лимфоцитами и моноцитами клеток-предшественников в костном мозге, и активация апоптоза.

К крайне редким проявлениям СКВ относят поражение органа зрения и слуха, которые чаще поражаются при развитии вторичного синдрома Шёгрена и эндокринной системы, чаще страдающей в результате проводимого лечения (ГК) при СКВ.

## Диагностика СКВ

***Изменения лабораторных показателей***

Отклонения лабораторных тестов зависят от набора органных поражений и выраженности активности процесса. В клиническом анализе крови могут определяться: анемия (хронического воспаления) гипохромного (чаще в результате скрытого желудочно-кишечного кровотечения) или нормохромного характера (гемолитическая Кумбс-положительная аутоиммунная); тромбоцитопения (как проявление СКВ и вторичного АФС), возможна лейкопения (нейтропения, лимфопения); ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (наблюдается часто, но плохо коррелирует с активностью заболевания). Изменения биохимических показателей зависят от характера поражения внутренних органов в различные периоды болезни, данные изменения неспецифичны, но отражают в сопоставлении с клиническими данными активность СКВ, а увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) не типично для СКВ, его повышение заставляет исключать развитие вторичной инфекции. Общий анализ мочи изменяется в зависимости от выраженности люпус-нефрита.

***Серологические тесты***

В 1910 году Leo Hank впервые описал ложно-положительную реакцию на сифилис у больных с СКВ. В 1940 году H. Keil связал наличие ложно-позитивного теста на сифилис с СКВ. С этого момента отсчитывается эра серологической диагностики СКВ (G. Pasero, P. Marson, 2008). В 1943 году впервые были описаны LE клетки, представляющие собой полиморфонуклеары, содержащие включения цитоплазматических фрагментов других фагоцитированных клеток. С 1946 года появилось мнение об их ассоциации с СКВ.

В течение последующих лет выделялись различные антиядерные АТ, значение которых в диагностике СКВ пересматривалось на протяжении последних 30 лет. Так, в XXI веке определение LE-клеток не является необходимым в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью, а вот определение антинуклеарного фактора (АНФ) является сегодня ведущим серологическим тестом для верификации СКВ. Определение анти-экстрагируемых нуклеарных антигенов (анти-ENA) антител как специфического маркера смешанного заболевания соединительной ткани было представлено G. Sharp (1971). В современных диагностических критериях (см. ниже) обнаружение АНФ в титре 1:320 при норме менее 1:160 (для методик, используемых в Российской Федерации, а за рубежом — в титре 1:80 при норме менее 1:40) является обязательным для постановки диагноза СКВ с последующей оценкой других изменений.

Помимо исследования АНФ для верификации СКВ могут быть применены другие серологические реакции.

1. Высокоспецифичные для СКВ антитела:
   - антитела к двуспиральной ДНК;
   - антитела к Sm-антигену.
2. Антифосфолипидные антитела:
   - антитела к кардиолипинам (иммуноглобулинам (Ig)G и IgM);
   - антитела к бета2-гликопротеину I;
   - волчаночный антикоагулянт.

3. Белки комплемента:
   - снижение фракции С3 или С4 комплемента;
   - снижение С3 и С4 комплемента.

***Дополнительное обследование при СКВ***

Объём и выбор инструментальных исследований у больных с СКВ будет обусловлен клинической картиной органного поражения, развитием осложнений, в том числе проводимой терапии, которые требует верификации, и может включать ультразвуковые, рентгенологические, эндоскопические методы, магнитно-резонансную томографию при наличии показаний.

## Диагностические критерии

При завершении обследования для постановки диагноза следует использовать диагностические критерии СКВ.

До внедрения в клиническую практику диагностических критериев диагноз СКВ базировался на одновременном или последовательном вовлечении как минимум 3 органов, в связи с чем нередко устанавливался на далеко зашедших стадиях заболевания. Идея использования набора критериев для комплексной диагностики заболевания появилась в XX столетии (Насонов Е.Л, Соловьев С.К., Аршинов А.В., 2022). Первые классификационные критерии СКВ были сформулированы в 1972 году Американской Ревматологической Ассоциацией (в настоящее время — Американская Коллегия Ревматологов (ACR)). Далее ACR критерии были модифицированы в 1982 и в 1997 годах, и представлены следующим образом:

***Диагностические критерии СКВ (ACR, 1997)***

1. Сыпь на скулах — фиксированная эритема, с тенденцией к распространению на носогубную зону.
2. Дискоидная сыпь — эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы.
3. Фотосенсибилизация — кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет.
4. Язвы в ротовой полости — изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные.
5. Артрит — неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отёком и выпотом.
6. Серозит — плеврит (плевральные боли и (или) шум трения плевры, и (или) плевральный выпот), перикардит (шум трения перикарда при аускультации и (или) признаки перикардита при эхокардиографии).
7. Поражение почек — персистирующая протеинурия не менее 0,5 г/сутки и (или) цилиндрурия (эритроцитарная, зернистая или смешанная).
8. Поражение ЦНС — судороги, психоз (в отсутствие приёма лекарственных средств или метаболических нарушений).
9. Гематологические нарушения — гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения < $4{,}0 \times 10^9$/л (зарегистрированная 2 и более раза), тромбоцитопения < $100 \times 10^9$/л (в отсутствие приёма лекарственных препаратов).
10. Иммунологические нарушения:
    a. антитела к двуспиральной ДНК;
    b. антитела Sm;
    c. антитела к фосфолипидам;
    d. положительный тест на волчаночный антикоагулянт;
    e. стойкая ложноположительная реакция Вассермана (не менее 6 месяцев) при лабораторно подтверждённом отсутствии сифилиса.
11. Повышение титров АНФ (при отсутствии лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром).

Для подтверждения диагноза требовалось не менее 4 любых из 11 критериев, что позволяло выставить достоверный диагноз даже при отсутствии иммунологических изменений, характерных для СКВ, что явилось предметом длительной дискуссии среди ревматологов всего мира, результатом которой стали последние диагностические критерии СКВ, предложенные совместно Европейской антиревматической лигой (EULAR) и ACR в 2019 году, представленные в табл. 7.1-1.

В новых критериях обязательным является обнаружение АНФ в титре 1:320 по иммунофлюоресценции на человеческих эпителиальных клетках 2-го типа (Human Epithelial Type 2 Cells) или на эквивалентном положительном тесте. Классифицировать диагноз как СКВ возможно в сочетании с набором более 10 баллов, характеризующих другие проявления СКВ: не следует брать критерий в расчёт, если есть более вероятная причина, чем СКВ; однократного обнаружения критерия достаточно; критерии могут не обнаруживаться одновременно; для классификации как СКВ необходимо наличие как минимум 1 клинического критерия; в каждом домене в расчёт берется только один критерий с наибольшим баллом (Johnson et al. OP at ACR, 2017; Leuchten N et al, Arthritis Care Res, 2018).

***Оценка активности СКВ***

Установив диагноз СКВ, следует определить активность процесса. В XX веке в СССР и Российской Федерации оценка активности СКВ базировалась на классификации, предложенной Насоновой В.А. (1972), которая учитывала вариант

**Таблица 7.1-1**

**Новые классификационные критерии СКВ (EULAR/ACR, 2019)**

| Клинические домены и критерии | Б |
|---|---|
| *Конституциональные симптомы* | |
| Лихорадка | 2 |
| *Поражение кожи* | |
| Алопеция (нерубцовая) | 2 |
| Изъязвление слизистых | 2 |
| Подострое/дискоидное поражение | 4 |
| Острая кожная волчанка | 6 |
| *Артриты* | |
| Синовит ≥ 2 суставов / болезненность ≥ 2 суставов и утренняя скованность ≥ 30 мин. | 6 |
| *Поражение нервной системы* | |
| Делирий | 2 |
| Психоз | 3 |
| Судороги | 5 |
| *Серозиты* | |
| Плевральный/перикардиальный выпот | 5 |
| Острый перикардит | 6 |
| *Гематологические нарушения* | |
| Лейкопения | 3 |
| Тромбоцитопения | 4 |
| Аутоиммунный гемолиз | 4 |
| *Поражение почек* | |
| Протеинурия > 0,5 г/сут | 4 |
| Люпус-нефрит I/V класса | 10 |
| Люпус-нефрит III/IV класса | 8 |
| **Иммунологические домены и критерии** | **Б** |
| *Антитела к фосфолипидам* | |
| аКЛ IgG > 40/ анти-β2ГПI IgG > 40/ВА | 2 |
| *Компоненты комплемента* | |
| Низкий С3 ИЛИ С4 | 3 |
| Низкий С3 И С4 | 4 |
| *Высокоспецифичные антитела* | |
| Антитела к 2хсп ДНК | 6 |
| Анти-Sm антитела | 6 |

течения болезни и изменения клинических и лабораторных показателей, выделяя при этом три (минимальная, средняя, высокая) степени активности. В XXI веке появились различные индексы (более 60), позволяющие объективизировать выраженность воспалительного процесса и степени повреждения органных структур и стандартизировать методы их оценки во всём мире (Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л., 2013).

Все индексы активности базируются на количественной оценке различных комбинаций клинических и лабораторных признаков заболевания. Прошли валидацию и широко используются только 5:

1. SLEDAI (Systemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index);
2. SLAM (Systemic Lupus activity Measure);
3. ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement);
4. LAI (Lupus Activity Index);
5. Classis BILAG (British Isles Lupus Assessment Group index).

Ассоциацией ревматологов России рекомендовано оценивать активность СКВ с помощью модификации индекса SLEDAI: SELENA 2K (SELENA 2000) или SELENA-SLEDAI (Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Насонова Е.Л., 2020) (табл. 7.1-2).

По результатам оценки (количества баллов) определяется степень активности по следующему распределению:

- нет активности (SLEDAI 0 баллов);
- низкая активность (SLEDAI 1–5 баллов);
- средняя степень активности (SLEDAI 6–10 баллов);
- высокая степень активности (SLEDAI 11–19 баллов);
- очень высокая степень активности (SLEDAI более 20 баллов);
- обострение СКВ:
  - умеренное — увеличение индекса SLEDAI 2K или SELENA-SLEDAI на 3–12 баллов между двумя визитами;
  - выраженное — увеличение индекса SLEDAI 2K или SELENA-SLEDAI на 13 баллов и более между двумя визитами.

Помимо активности воспалительного процесса у больных с СКВ необходимо оценивать развитие и прогрессирование необратимых повреждений органов и динамики качества жизни. Для оценки первого был предложен ИП: SLICC / ACR Damage Index — SLICC / ACR DI — SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology damage index), что позволило стандартизовать показатели повреждения, облегчить проведение исследований и улучшить их качество (Соловьева Е.С., Асеева Е.А, 2016). ИП содержит пункты, отражающие долгосрочное необратимое повреждение, которое появилось у пациента после установления диагноза СКВ, при этом повреждение должно наблюдаться не менее 6 месяцев, (исключением является инфаркт миокарда или инсульт, которые фиксируются одномоментно) и должно быть зафиксировано после установления диагноза СКВ, однако не требуется его прямой ассоциации с болезнью. ИП включает описание состояния 12 систем (табл. 7.1-3) органов, максимальный счёт по отдельным системам составляет от 1 до 7 баллов, в зависимости от количества оцениваемых параметров (общий максимально возможный балл — 47 баллов).

По степени накопленного ущерба по значению ИП выделяют:

- отсутствие повреждений — 0 баллов;
- низкий ИП — 1 балл;
- средний ИП — от 2 до 4 баллов;
- высокий ИП — > 4 баллов.

Высокий уровень ИП имеет чёткую взаимосвязь с высоким риском развития летального исхода.

В новом тысячелетии 10-летняя выживаемость больных СКВ превысила 90 %, в связи с чем помимо продления жизни отчётливое внимание учёных было привлечено к обеспечению качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ) больных СКВ, для оценки которого были разработаны и валидизированы 8 опросников, наиболее популярным из которых является опросник о качестве жизни при заболевании волчанкой (LupusQoL) (табл. 7.1-4). Заполняется он самим пациентом (не более 10 минут) или интервьюируется, коррелирует с активностью болезни и ответом на терапию.

*Пример формулировки диагноза*

*СКВ первично хронического течения очень высокой степени активности (SLEDAI 28), средней степени ИП (SLICC 2) с поражением кожи (эритема-бабочка), суставов (полиартрит), почек (люпус-нефрит III класса), гематологическими нарушениями (лейкопения, тромбоцитопения).*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз СКВ проводят с гематологическими заболеваниями при развитии цитопенических реакций (гемолитическая анемия, тромоцитопеническая пурпура, лейкозы), лимфопролиферативным процессом, синдромом лекарственной волчанки, саркоидозом, воспалительными заболеваниями кишечника и другими ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, болезнь Шёгрена, системный васкулит).

## Таблица 7.1-2

### Определение активности СКВ по шкале SELENA- SLEDAI

(Обвести балл, соответствующий проявлению, имевшему место на момент осмотра или в течение 10 предшествовавших осмотру дней)

| Балл | Проявление | Определение |
|---|---|---|
| 8 | Эпилептический приступ | Недавно возникший (последние 10 дней). Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины |
| 8 | Психоз | Нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, бессвязность, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление. Странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уремией или лекарственными препаратами |
| 8 | Органические мозговые синдромы | Нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими проявлениями, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум 2 из следующих признаков: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные воздействия |
| 8 | Зрительные нарушения | Изменения в глазу или на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморрагии в сосудистой оболочке или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях |
| 8 | Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов | Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепно-мозговых нервов, включая головокружение, развившееся вследствие СКВ |
| 8 | Головная боль | Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики |
| 8 | Нарушение мозгового кровообращения | Впервые возникшее. Исключить таковое вследствие атеросклероза или гипертензии |
| 8 | Васкулит | Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморрагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит |
| 4 | Артрит | Более 2 поражённых суставов с признаками воспаления (болезненность, отёк или выпот) |
| 4 | Миозит | Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы, или данные электромиографии (ЭМГ) или биопсии, подтверждающие миозит |
| 4 | Цилиндрурия | Зернистые или эритроцитарные цилиндры |
| 4 | Гематурия | > 5 эритроцитов в поле зрения. Исключить мочекаменную болезнь, инфекционные и другие причины |
| 4 | Протеинурия | Острое начало или недавнее появление белка в моче в количестве > 0,5 грамм в сутки |
| 4 | Пиурия | > 5 лейкоцитов в поле зрения. Исключить инфекционные причины |
| 2 | Высыпания | Новые или продолжающиеся высыпания на коже воспалительного характера |
| 2 | Алопеция | Впервые возникшее или продолжающееся повышенное очаговое или диффузное выпадение волос вследствие активности СКВ |
| 2 | Язвы слизистых оболочек | Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности СКВ |
| 2 | Плеврит | Боль в грудной клетки с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры вследствие СКВ |
| 2 | Перикардит | Перикардиальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое подтверждение перикардита |

**Таблица 7.1-2**

**Определение активности СКВ по шкале SELENA- SLEDAI**

(Обвести балл, соответствующий проявлению, имевшему место на момент осмотра или в течение 10 предшествовавших осмотру дней)

| Балл | Проявление | Определение |
|---|---|---|
| 2 | Низкий уровень комплемента | Снижение CH50, C3 или C4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории |
| 2 | Повышение уровня антител к ДНК | > 25 % связывания по методу Farr или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории |
| 1 | Лихорадка | > 38 °C. Исключить инфекционные причины |
| 1 | Тромбоцитопения | < 100 000 клеток/мм$^3$ |
| 1 | Лейкопения | < 3000 клеток/мм$^3$. Исключить лекарственные причины |
| | Общий балл (сумма баллов отмеченных проявлений) | |

## Лечение

Все больные с установленным диагнозом СКВ нуждаются в лечении, самопроизвольные ремиссии встречаются крайне редко, без лечения заболевание неуклонно прогрессирует и приводит к летальному исходу.

Цели лечения СКВ:

1. достижение ремиссии заболевания;
2. предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, в первую очередь почек и ЦНС;
3. улучшение качества жизни;
4. снижение риска коморбидных заболеваний.

Методы терапии при СКВ:

1. немедикаментозные;
2. фармакотерапевтические;
3. хирургические;
4. экстракорпоральные.

***Немедикаментозное лечение*** является важным этапом в построении стратегии лечения, повышает эффективность симптоматической терапии, и включает: обучение пациентов, уменьшение инсоляции, эффективную контрацепцию, достижение идеальной массы тела, борьбу с традиционными факторами риска (курение, алкоголь, гиперхолестеринемия), профилактику интеркуррентных инфекций.

### *Фармакотерапия*

Все лекарственные препараты, применяемые в лечении СКВ, можно разделить следующим образом:

1. глюкокортикоиды (ГК);
2. цитостатические иммунодепрессанты;
3. аминохинолиновые производные;
4. генно-инженерные биологические препараты;
5. внутривенный иммуноглобулин человека;
6. симптоматические препараты (используются для временного подавления симптомов воспаления и улучшения качества жизни, не влияют на прогрессирование заболевания):
   a. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
   b. анальгетики.

#### *Глюкокортикоиды*

До момента внедрения в клиническую практику глюкокортикоидов половина больных СКВ погибала в первые 4 года от дебюта болезни. Филип Шоуолтер Хенч впервые 13 апреля 1949 года продемонстрировал внезапную и ошеломляющую эффективность кортизона, а первое предложение о его применении для терапии СКВ было сделано в декабре 1949 года. С этого момента и по настоящее время ГК являются основой терапии СКВ, которая совершенствовалась на протяжении ряда лет: модифицировались лекарственные формы, отрабатывались различные режимы дозирования препаратов в соответствии с топикой и тяжестью висцерального поражения.

## Таблица 7.1-3

### Индекс повреждения при СКВ SLICC / ACR Damage Index

*(Необходимо наличие у пациента нижеперечисленных симптомов не менее 6 месяцев)*

| Признак | Баллы |
|---|---|
| ***Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке*** | |
| Любая катаракта | 1 |
| Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва | 1 |
| ***Нервная система*** | |
| Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счётом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы | 1 |
| Судорожные припадки, требующие лечения, более 6 месяцев | 1 |
| Инсульты когда-либо (счёт 2 балла, если > 1) | 1–2 |
| Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную) | 1 |
| Поперечный миелит | 1 |
| ***Почки*** | |
| Клубочковая фильтрация < 50 мл/мин | 1 |
| Протеинурия > 3,5 г / 24 часа | 1 |
| ***ИЛИ*** | |
| Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации) | 3 |
| ***Лёгкие*** | |
| Лёгочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон) | 1 |
| Лёгочный фиброз (физикально и рентгенологически) | 1 |
| Сморщенное лёгкое (рентгенологически) | 1 |
| Плевральный фиброз (рентгенологически) | 1 |
| Инфаркт лёгкого (рентгенологически) | 1 |
| ***Сердечно-сосудистая система*** | |
| Стенокардия или аорто-коронарное шунтирование | 1 |
| Инфаркт миокарда когда-либо (счёт 2 балла, если > 1) | 1–2 |
| Кардиомиопатия (дисфункция желудочков) | 1 |
| Поражение клапанов (диастолический или систолический шум > 3/6) | 1 |
| Перикардит в течение 6 месяцев (или перикардэктомия) | 1 |
| ***Периферические сосуды*** | |
| Перемежающаяся хромота в течение 6 месяцев | 1 |
| Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца) | 1 |
| Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счёт 2 если > чем в одном месте) | 1–2 |
| Венозный тромбоз с отёком, изъязвлением или венозным стазом | 1 |
| ***Желудочно-кишечный тракт*** | |
| Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезёнки, печени или жёлчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счёт 2 если более, чем в одном месте) | 1–2 |
| Мезентериальная недостаточность | 1 |
| Хронический перитонит | 1 |

**Таблица 7.1-3**

**Индекс повреждения при СКВ SLICC / ACR Damage Index**

*(Необходимо наличие у пациента нижеперечисленных симптомов не менее 6 месяцев)*

| Признак | Баллы |
|---|---|
| Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ | 1 |
| ***Костно-мышечная система*** | |
| Мышечная атрофия или слабость | 1 |
| Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы) | 1 |
| Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз) | 1 |
| Аваскулярный некроз (счёт 2 балла, если > 1) | 1–2 |
| Остеомиелит | 1 |
| ***Кожа*** | |
| Рубцовая хроническая алопеция | 1 |
| Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев) | 1 |
| Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 месяцев | 1 |
| Поражение половой системы | 1 |
| Сахарный диабет (вне зависимости от лечения) | 1 |
| Малигнизация (исключая дисплазии) (счёт 2 балла, если более чем в одном месте) | 1 |
| **Общий балл** | |

Показаниями для терапии ГК при СКВ являются:

1. ГК в низких дозах (20–25 мг по преднизолону) для лечения СКВ с невысокой степенью активности и без поражения жизненно важных органов.
2. ГК в высоких (подавляющих, 1 мг/кг веса по преднизолону) дозах в случаях прогрессирующего течения СКВ с высокой активностью и тяжёлыми поражениями внутренних органов.
3. Назначение ГК является обязательным при средней и высокой активности СКВ в дозах 40–60 мг в сутки (0,5–1 мг/кг в сутки).
4. При критических ситуациях или неэффективности назначения преднизолона внутрь применяются инфузии 6-метилпреднизолона (пульс-терапия 3 дня подряд по 15–20 мг/кг) (Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Системная красная волчанка: российские клинические рекомендации // Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова, 2020 — 113 с.).

Для обеспечения безопасности терапии при длительном применении ГК следует рекомендовать следующие мероприятия по снижению риска нежелательных явлений:

- профилактика и коррекция остеопороза, сахарного диабета, центростремительного ожирения, атеросклероза с оценкой с/с риска, дислипидемии, уровня артериального давления, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- мониторинг офтальмологических нарушений (катаракта и глаукома).

***Цитостатические иммунодепрессанты***

В 1947 году I. Osborne применил иммуносупрессоры для лечения первого пациента с СКВ, после чего число используемых иммуносупрессивных препаратов для лечения СКВ прогрессивно увеличивалось. В течение XX века при СКВ стали активно использовать:

- циклофосфамид (азотистый аналог иприта);
- аминоптерин и метотрексат (антагонист фолиевой кислоты);
- 6-меркаптопурин и азатиоприн (пуриновые антагонисты);
- циклоспорин А;
- мофетила микофенолат (два последних не относятся к группе цитостатиков, но оказывают схожий иммунодепрессивный эффект).

***Циклофосфамид (ЦФ)*** длительное время являлся препаратом выбора в составе индукционных схем при активном нефрите и тяжёлом поражении ЦНС. Может использоваться при проявлениях СКВ, рефрактерных к монотерапии высокими дозами ГК, таких как тромбоцитопения, нейролюпус, лёгочные геморрагии, системный васкулит (Клюквина Н.Г., 2016).

## Таблица 7.1-4

### Опросник о качестве жизни при заболевании волчанкой (LupusQoL)

*Приведённый ниже опросник разработан с целью определения того, как заболевание системной красной волчанкой (СКВ) воздействует на Вашу жизнь. Прочтите каждое утверждение и отметьте ответ, наиболее точно отражающий Ваше самочувствие. Пожалуйста, постарайтесь отвечать на все вопросы как можно правдивее.*

| Как часто на протяжении последних 4 недель | | |
|---|---|---|
| 1. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении тяжёлой физической работы, например, при вскапывании огорода, покраске и (или) косметическом ремонте, перестановке мебели | | 1 Постоянно |
| | | 2 Почти всегда |
| | | 3 Достаточно часто |
| | | 4 Изредка |
| | | 5 Никогда |
| 2. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении умеренно тяжёлой физической работы, например, при пользовании пылесосом, глажке, совершении покупок, уборке ванной комнаты | | 1 Постоянно |
| | | 2 Почти всегда |
| | | 3 Достаточно часто |
| | | 4 Изредка |
| | | 5 Никогда |
| 3. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении лёгкой физической работы, например, при готовке/приготовлении пищи, открывании банок, вытирании пыли, причесывании или соблюдении личной гигиены | | 1 Постоянно |
| | | 2 Почти всегда |
| | | 3 Достаточно часто |
| | | 4 Изредка |
| | | 5 Никогда |
| 4. Из-за заболевания волчанкой я не могу выполнять повседневные дела, например, работать, ухаживать за детьми, выполнять обязанности по дому, настолько хорошо, как мне бы этого хотелось | | 1 Постоянно |
| | | 2 Почти всегда |
| | | 3 Достаточно часто |
| | | 4 Изредка |
| | | 5 Никогда |
| 5. Из-за заболевания волчанкой мне трудно подниматься по лестнице | | 1 Постоянно |
| | | 2 Почти всегда |
| | | 3 Достаточно часто |
| | | 4 Изредка |
| | | 5 Никогда |
| 6. Из-за заболевания волчанкой я в какой-то степени потерял(-а) свою самостоятельность и завишу от других людей | | 1 Постоянно |
| | | 2 Почти всегда |
| | | 3 Достаточно часто |
| | | 4 Изредка |
| | | 5 Никогда |
| 7. Из-за заболевания волчанкой я всё делаю медленнее | | 1 Постоянно |
| | | 2 Почти всегда |
| | | 3 Достаточно часто |
| | | 4 Изредка |
| | | 5 Никогда |

**Таблица 7.1-4**

**Опросник о качестве жизни при заболевании волчанкой (LupusQoL)**

*Приведённый ниже опросник разработан с целью определения того, как заболевание системной красной волчанкой (СКВ) воздействует на Вашу жизнь. Прочтите каждое утверждение и отметьте ответ, наиболее точно отражающий Ваше самочувствие. Пожалуйста, постарайтесь отвечать на все вопросы как можно правдивее.*

| **Как часто на протяжении последних 4 недель** | | |
|---|---|---|
| 8. Из-за заболевания волчанкой у меня нарушен характер сна | | 1 Постоянно |
| | | 2 Почти всегда |
| | | 3 Достаточно часто |
| | | 4 Изредка |
| | | 5 Никогда |
| 9. Из-за болей, вызванных заболеванием волчанкой, мне не удается выполнять свои дела так, как мне бы этого хотелось | | 1 Постоянно |
| | | 2 Почти всегда |
| | | 3 Достаточно часто |
| | | 4 Изредка |
| | | 5 Никогда |

***Азатиоприн (АЗА)*** используют для поддержания ремиссии волчаночного нефрита, при аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, поражениях кожи, стандартная доза при этом составляет 2–3 мг/кг массы тела в сутки.

***Метотрексат (МТ)*** иногда назначают при артрите и кожных изменениях, рефрактерных к монотерапии ГК, отмечена его эффективность при алопеции, плеврите и слабости; также используется в качестве стероидсберегающего агента (для уменьшения суточной дозы ГК).

***Циклоспорин А (ЦсА)*** в дозах < 5 мг/кг/сутки является препаратом второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом, препаратом второго ряда при тромбоцитопении; продемонстрировано положительное действие невысоких доз при анемии, лейкопении, кожных проявлениях СКВ, полисерозите и артрите (Клюквина Н.Г., 2016).

***Мофетила микофенолат (ММФ)*** обладает одинаковой, а по ряду показателей и более высокой эффективностью в дозе 2–3 г/сут по сравнению с ЦФ у больных нефритом в качестве индукционной и поддерживающей терапии, эффективен при экстраренальных проявлениях (анемия, тромбоцитопения, поражение кожи, альвеолит), отмечено протективное действие ММФ в отношении развития обострений СКВ у больных с «продромальными» лабораторными отклонениями. Отличается возможностью длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствия мутагенного и гонадотоксичного действия.

При удовлетворительной переносимости иммунодепрессантов для обеспечения безопасности терапии и мониторинга неблагоприятных реакций (НР) в начале лечения или при изменении дозы препарата следует проводить:

- определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ), при этом допустимо превышение не более трёх верхних границ нормы, креатинина через 8 недель от начала терапии, через 4 недели от изменения дозы препарата, далее регулярно 1 раз в 3 месяца;
- общий анализ крови с оценкой уровня лейкоцитов (не менее 3,5 × $10^9$ / л, нейтрофилов не менее 1,5× $10^9$ / л) и тромбоцитов (не менее 100× $10^9$ / л), который исследуют через 2 недели после первого приёма или изменения дозы, далее регулярно каждые 12 недель.

***Аминохинолиновые производные***

J. F. Payne (1894) впервые использовал алкалоид, выделенный из коры хинного дерева, названный хинином, для лечения кожной волчанки, но настоящая история применения при СКВ аминохинолиновых производных началась в 1954 году для хлорохина, а с 1956 года и для гидроксихлорохина (ГХ) (G. Pasero, P. Marson, 2008).

Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии у ГХ противовоспалительного, иммуномодулирующего, антиоксидантного, антиагрегантного, гиполипидемического, гипогликемического действия, что позволяет предотвратить развитие обострений СКВ, снизить индекс повреждения и повысить выживаемость. ГХ снижает содержание липидов, уменьшает риск тромбозов и предотвращает сердечно-сосудистые события у больных с СКВ и при этом разрешён к применению у беременных и во время грудного вскармливания.

Показания к применению ГХ при СКВ:

- СКВ без поражения жизненно важных органов (кожный, суставной синдром, конституциональные нарушения);

- включение в комбинированную терапию при наличии люпус-нефрита и ЦНС-люпус;
- для поддержания ремиссии люпус-нефрита;
- для профилактики осложнений СКВ (атеросклероз, тромбозы);
- для профилактики обострений и развития новых органных осложнений;
- для профилактики обострений во время беременности и лактации;
- при необходимости снижения дозы ГК (Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Системная красная волчанка: российские клинические рекомендации, 2020 — 113 с.).

Данный спектр показаний делает оправданным назначение ГХ каждому пациенту с СКВ при отсутствии противопоказаний. При применении ГХ следует:

- проводить офтальмологический контроль до назначения препаратов и каждые 3 месяца их применения;
- в процессе лечения проводить расспрос больного о зрительных расстройствах, исследование глазного дна (пигментация) и полей зрения;
- не назначать препараты больным с неконтролируемой артериальной гипертензией и диабетической ретинопатией;
- не применять одновременно с препаратами, взаимодействующими с меланином (барбитураты, рифампицин);
- объяснять больному необходимость самоконтроля нарушений зрения;
- рекомендовать ношение солнцезащитных очков (Лисицына Т.А., Кошелева Н.М., 2010).

***Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)*** — группа лекарственных средств биологического происхождения, в том числе моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc-фрагмент имуноглобулина G — IgG человека), полученные с помощью методов генной инженерии, специфически подавляющие иммуновоспалительный процесс. Данная группа препаратов является новым направлением в лечении СКВ, которое началось с первого десятилетия XXI века и далее стремительно развивалось. На сегодняшний день лекарственные препараты, применяемые при СКВ и (или) находящиеся в процессе изучения в клинических исследованиях, представлены ниже.

1. Антитела к рецептору фактора некроза опухоли альфа (IFN-α) — анифролюмаб, сифалимумаб и ронтализумаб (антитела к IFN-α).
2. Антагонисты фактора некроза опухоли альфа — инфликсимаб и этанерцепт.
3. Антагонисты интерлейкина 6 (IL-6) — сирукумаб (анти-IL-6) и тоцилизумаб (анти-IL-6-рецептор).
4. Блокаторы костимуляции Т-клеток — абатацепт, белатацепт.
5. Ингибиторы трансмембранных белков В-клеток:
   a) антитела к CD20 — ритуксимаб и офатумумаб;
   b) анти-CD22 — эпратузумаб;
   c) анти-CD19 — блинатумомаб.
6. Ингибиторы селезёночной тирозинкиназы — фостаматиниб.
7. Блокада растворимых форм BAFF:
   a) ингибитор BLyS рецепторов — белимумаб;
   b) растворимые и связанные с мембраной молекулы BAFF — табалюмаб и блисибимод;
   c) блокада BAFF и APRIL — атацицепт.
8. Толерогены (вещества, восстанавливающие толерантность клеток иммунной системы:
   a) для Т-клеток — лаквинимод, паквинимод, финголимод;
   b) для В-клеток — абетимус и эдратид.

На сегодняшний день официальное разрешение к применению имеют 3 препарата: анифролюмаб, белимумаб и ритуксимаб.

***Внутривенный человеческий иммуноглобулин***

Введение данного препарата рекомендовано при тяжёлом течении СКВ с вовлечением ЦНС, при выраженной тромбоцитопении, при развитии бактериальных осложнений терапии СКВ. Обычно назначается в дозе 0,5–1,0 г/кг массы тела в виде внутривенной инфузии в течение 4–5 дней.

***Симптоматические препараты*** используются с целью купирования конституциональных проявлений и суставного синдрома, в первую очередь к ним относят НПВП. Эти препараты не влияют на активность воспаления, на течение заболевания, на прогрессирование органных поражений. Подход к выбору НПВП должен быть, помимо эффективности, прежде всего основан на данных по безопасности препарата у конкретного больного с учётом сопутствующих заболеваний и, прежде всего, сердечно-сосудистой патологии и заболеваний ЖКТ.

***Хирургическое лечение*** не является основным в структуре лечения СКВ и показано при развитии тяжёлых поражений опорно-двигательного аппарата. Хирургическое лечение считают основным методом коррекции функциональных нарушений на поздней стадии болезни при установлении показаний (Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка // Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой: М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 446 с.).

***Экстракорпоральные методы лечения*** представлены двумя методиками: плазмаферез и синхронная интенсивная терапия. Плазмаферез может быть включён в схему терапии при цитопении, криоглобулинемии, васкулите, поражении ЦНС, тромбоцитопенической тромботической пурпуре. Используется чаще у больных с быстропрогрессирующим течением заболевания с поражением жизненно важных органов в сочетании с активной терапией ЦФ и ГК. В конце XX века в клинике стала использоваться синхронная интенсивная терапия, представляющая сочетание плазмафереза с пульс-те-

рапией ЦФ и ГК, проводимая ежемесячно у больных с прогностически неблагоприятным вариантом. Однако, разработка новых классов препаратов (ГИБП) и данные, экстраполируемые из клинических исследований по васкулитам, существенно ограничили использование данного вида терапии.

Таким образом, в настоящее время разработано большое количество методов терапии СКВ, каждый из которых направлен на достижение основной цели, где цель — это ремиссия или низкая активность заболевания, что легло в основу концепции «лечение до достижения цели» («treat-2-target», «T2T SLE»).

***Концепция «лечение до достижения цели»***

Данная концепция имеет следующие принципы, изложенные в национальных клинических рекомендациях:

1. Лечение СКВ должно базироваться на совместном решении информированного пациента и лечащего врача.
2. Лечение СКВ должно быть направлено на достижение:
   - долгосрочной выживаемости;
   - предупреждения необратимых органных повреждений;
   - улучшения КЖСЗ за счёт контроля активности заболевания;
   - минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности.
3. Лечение СКВ требует понимания множества аспектов и проявлений заболевания, которые могут обусловливать необходимость мультидисциплинарного подхода.
4. Пациенты с СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и (или) коррекции терапии.
5. Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органных повреждений, лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на КЖСЗ, таких как утомляемость, боль и депрессия.
6. У больных СКВ как можно раньше следует диагностировать и проводить адекватное лечение поражения почек.
7. После индукционной терапии люпус-нефрита для улучшения исхода рекомендуется иммуносупрессивное лечение не менее 3 лет.




*Рисунок 7.1-4. Стратегия терапии СКВ (Клюквина Н.Г. Алгоритм лечения системной красной волчанки: современное состояние проблемы // Медицинский совет, 2016)*

8. Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки ГК, необходимой для контроля заболевания; при возможности ГК должны быть полностью отменены.
9. Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение нарушений, связанных с АФС.
10. Независимо от применения других методов лечения, серьёзное внимание следует уделить возможности назначения аминохинолиновых препаратов.
11. Для достижения контроля за сопутствующими заболеваниями следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии.
12. Не рекомендуется усиление терапии у пациентов, не имеющих клинических симптомов, только на основании стабильной или персистирующей серологической активности (Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Системная красная волчанка: российские клинические рекомендации // Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова, 2020).

Для достижения поставленных целей требуется набор правильного арсенала лечения, правило выбора которого представлено на рис. 7.1-4, 5 (рис. 7.1-5 см. QR-Code). Следование правильно выбранному алгоритму позволит достичь искомой цели: низкой активности или ремиссии СКВ.

Низкая активность СКВ сегодня определяется следующими параметрами:

1. Клиническая активность заболевания:
   - SLEDAI 2K < 4 без активности со стороны основных систем (ЦНС, сердечно-сосудистая, почки);
   - нет новых признаков активности;
   - отсутствие обострений;
   - оценка активности пациентом по шкале от 0–3 (где 0 — нет активности, 3 — максимально выраженная активность) < 1.
2. Серологическая активность:
   - отсутствие Анти-ДНК и (или) гипокомплементемии, однако консенсус в этом вопросе среди всех экспертов не достигнут.
3. Проводимая терапия:
   - ежедневная доза ГК ≤ 7,5 мг/сутки;
   - постоянный приём антималярийных препаратов;
   - хорошая переносимость стандартной терапии.
4. Критерии, перечисленные в пунктах 1–3, должны присутствовать на протяжении не менее 6 месяцев (Van Vollenhoven R. et al. Ann Rheum Dis, 2017).

Ремиссию СКВ возможно констатировать при наличии следующих критериев:

1. Клиническая активность заболевания:
   - SLEDAI < 2;
   - клинический индекс SLEDAI = 0;
   - клинический индекс ECLAM = 0;
   - BILAG только D/E;
   - оценка активности пациентом по шкале от 0–3 (где 0 — нет активности, 3 — максимально выраженная активность) < 0,5.
2. Серологическая активность:
   - отсутствие анти-ДНК антител и гипокомплементемии.
3. Проводимая терапия:
   - ежедневная доза ГК ≤ 5 мг/сутки;
   - постоянный приём антималярийных препаратов.
4. Критерии, перечисленные в пунктах 1–3, должны присутствовать на протяжении 6 месяцев и более (Van Vollenhoven R. et al. Ann Rheum Dis, 2017).

## 7.2. Системная склеродермия

### Определение

**Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз, ССД) — мультисистемное заболевание соединительной ткани, характеризующееся симметричным уплотнением кожи, подкожной клетчатки, сочетающееся с фиброзными и дегенеративными изменениями синовиальной оболочки суставов, дигитальных артерий и внутренних органов (пищевода, кишечника, сердца, лёгких, почек).**

Системное заболевание необходимо дифференцировать с локальными уплотнениями кожи при некоторых других, родственных склеродермии заболеваниях. К ним относятся локализованная склеродермия — хроническое заболевание соединительной ткани, характеризующееся появлением на различных участках кожного покрова очагов локального воспаления

(эритемы, отёка) с последующим формированием в них склероза и (или) атрофии кожи и подлежащих тканей (Клинические рекомендации, разработанные общероссийской общественной организацией «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» и общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России (АРР)»), и некоторые заболевания, относящиеся к «группе склеродермии» (эозинофильный фасциит, склероатрофический лихен). При этом, в отличие от перечисленных выше состояний, при ССД в наличии прогрессирующее поражение кожи и жизненно важных внутренних органов. Локализованная же склеродермия — это доброкачественный самоограничивающийся процесс с локализацией в коже и, в некоторых случаях, в подлежащих тканях, имеющий благоприятный прогноз.

## Эпидемиология

Распространённость ССД в европейских странах составляет от 7,2 на 100 тыс. населения в Норвегии до 33,9 на 100 тыс. в Италии. В среднем, у женщин распространённость в 4–9 раз чаще (в основном за счёт лимитированного фенотипа заболевания, при диффузном фенотипе у мужчин и женщин распространённость примерно одинакова). Заболеваемость варьирует от 0,6 на 100 тыс. в год в Норвегии до 2,3 на 100 тыс. в год в Италии. Более высокая заболеваемость у женщин, чем у мужчин (1,8 и 0,7 на 100 тыс. соответственно) с возрастанием у лиц старше 45 и, особенно, в возрасте 45–64 лет. Повышенный риск развития заболевания — у африканской расы, у них и более высокие показатели заболеваемости и смертности. Наиболее повышена встречаемость ССД (в 20 раз выше, чем в популяции) в этнически однородной группе американских индейцев Чокто (Choctaw), у них же существенно преобладает диффузный фенотип заболевания.

## Этиопатогенез

ССД — мультифакториальное заболевание, для которого характерны как наличие генетической предрасположенности, так и значимая роль факторов внешней среды (инфекционных и неинфекционных). Имеется умеренно значимая конкордантность у моно- и дизиготных близнецов, а также связь предрасположенности к заболеванию и особенностей его течения с полиморфизмами некоторых генов, преимущественно ассоциированных с развитием иммуномедиированных и фиброзных процессов. Наличие ССД ассоциировано также с умеренно повышенным риском развития синдрома Рейно и интерстициальных заболеваний лёгких у родственников первой степени родства.

К группам генов, ассоциированных с развитием ССД, относятся некоторые гены системы HLA, гены, кодирующие факторы иммунного ответа (врождённая иммунная система, Т- и В-клеточный), факторы роста и профибротические факторы.

HLA-система: у всех этнических групп: HLA DPB1*13:01; HLA-DQA1*0501 MICA, MICB; выделены также ассоциации для отдельных расовых и этнических групп.

***Гены, кодирующие факторы иммунного ответа:***

- Т-клеточный ответ — IL12RB2, IL12A, IRAKI1 и др;
- В-клеточный ответ — BLK, CSK, BANK;
- интерферон-регулирующие факторы — IRF5, IRF8;
- фактор, ассоциированный с инфламасомами — NLRP1;
- некоторые интерлейкины — IL-1β, IL-18, IL-33, IL-1β.

***Факторы роста и профиброзные:***

- CTGF — фактор роста соединительной ткани;
- HGF — фактор роста гепатоцитов;
- SFTPB — лёгочный сурфактантный протеин В и др.

Существенное значение играют факторы внешней среды, причём особую роль — производственные химические факторы и косметические процедуры. Производственные и бытовые химические факторы: кристаллический кремний; ароматические и алифатические хлорированные и нехлорированные гидрокарбоны; сварочные газы; металлы — сурьма, кадмий, олово, молибден, палладий, цинк. Косметические средства и бытовые факторы: силиконовые имплантаты; парафиновые имплантаты; синдром токсического масла. Лекарственные и наркотические препараты: блеомицин, паклитаксел и его аналоги, кокаин.

Роль инфекционного фактора достоверно не подтверждена, но у больных ССД выявлены антитела к белковым эпитопам цитомегаловируса, что подтверждает его возможную роль в патогенезе. Возможна триггерная роль латентной инфекции вирусом Эпштейна — Барр, приводящей к повышению экспрессии TLR-8 и аберрантной его стимуляции в клетках эндотелия и фибробластах кожи, что запускает трансформирующий фактор роста бета (TGF-бета)-зависимые процессы фиброза и трансформации фибробластов в миофибробласты.

В патогенезе ССД имеются три основные составляющие:

1. чрезмерное отложение коллагена и других молекул соединительной ткани в кожу и внутренние органы;
2. поражение мелких артерий;
3. изменения гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Повышенное коллагено- и фиброзообразование занимает центральное место в патогенезе ССД через воздействие на организм триггерных факторов у генетически предрасположенных лиц. К фиброз-индуцирующим цитокинам относятся IL-17, IL-4, IL-6. В этом процессе принимают участие и факторы роста: трансформирующий фактор роста бета, соединительнотканный фактор роста.

Поражение сосудов и нарушение микроциркуляции — важнейшее звено патогенеза ССД. Происходит активация и деструкция эндотелия, пролиферация гладкомышечных клеток, утолщение интимы, сужение просвета сосудов микроциркуляторного русла, тромбозы. Дисфункция эндотелия — наиболее ранний этап патогенеза ССД, лежащий в основе нарушений эндотелий-зависимой регуляции кровотока, вазоспастических реакций (синдром Рейно) и последующих структурных изменений, которые приводят к выраженной тканевой ишемии и гипоксии. Микроциркуляторное русло можно рассматривать как орган-мишень, в котором осуществляется контакт с повреждающим агентом.

Важная роль в развитии ССД принадлежит иммунным механизмам. Выявлен широкий спектр нарушений клеточного и гуморального иммунитета, характерен дисбаланс Т- и В-лимфоцитов, увеличение циркулирующих иммунных комплексов и др. У больных ССД выявляются анти-Scl-70 антитела (20 %), антицентромерные антитела (20–50 %), антитела к рибонуклеопротеину (РНП-антитела, 30–40 %), антитела к РНК полимеразе I и III, антитела к ядерным антигенам эндотелия и др.

## Патоморфология

Характерным признаком ССД является диффузное поражение соединительной ткани, характеризующееся мукоидным и фибриноидным набуханием, фибриноидным некрозом, гиалинозом, склерозом. Кроме этого, имеет место поражение сосудов по типу продуктивного васкулита, главным образом мелких артерий и артериол. Изменения кожи проявляются в виде гиалиноза и атрофии, сглаженности сосочков, участков гиалиноза и склероза. В стенках сосудов почек при проведении иммунофлюоресцентного исследования выявляются отложения иммуноглобулинов, фибриногена и комплемента, что является отражением наличия иммунных процессов и нарушения проницаемости. В глубоких слоях дермы периваскулярно выявляются признаки гиперпродукции А и В цепей коллагена, идентичных третьему, «сосудистому» типу коллагена.

## Классификация

***Клинические формы ССД:***

- Диффузная форма характеризуется острым началом и быстропрогрессирующим течением с обширным поражением кожи и ранним вовлечением жизненно важных органов. Характерна циркуляция в крови антител к топоизомеразе 1 (anti-Scl-70). Пятилетняя выживаемость составляет 50–60 %.
- Лимитированная форма проявляется феноменом Рейно. Поражения кожи кистей, стоп и лица появляются в среднем через 5 лет от начала синдрома Рейно. Поражение внутренних органов выражено умеренно. В 6–10 % случаев выявляется легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). Характерны антицентромерные антитела (АЦА). Течение медленнопрогрессирующее и относительно доброкачественное. Пятилетняя выживаемость составляет 85–90 %.
- ССД без склеродермы или висцеральная форма имеет характерные проявления заболевания, за исключением уплотнения кожи. Наиболее частыми проявлениями являются синдром Рейно, фиброзирующий процесс в паренхиме лёгких и поражение сердца. В отсутствие уплотнения кожи диагноз часто запаздывает, лечение начинается поздно, и прогноз болезни хуже, чем при других формах.
- Перекрёстная форма характеризуется наличием у больного ССД признаков другого ревматического заболевания, удовлетворяющего соответствующим критериям диагноза (ССД + ревматоидный артрит, ССД + дерматомиозит, ССД + СКВ и др.).
- Ювенильная ССД характеризуется более редкой встречаемостью у детей феномена Рейно и поражения внутренних органов. Поражение кожи может быть очаговым или линейным. Прогноз более благоприятный, чем у заболевших в возрасте старше 16 лет.

***Варианты течения ССД:***

- Острое, быстропрогрессирующее течение заболевания характеризуется быстрой (недели, месяцы) генерализацией процесса с развитием фиброзных изменений кожи и внутренних органов с формированием недостаточности со стороны почек, сердца, лёгких, желудочно-кишечного тракта. Выявляется у 6,5 % больных.
- Подострое течение, характеризующееся постепенным (в течение 1–2 лет) умеренным прогрессированием заболевания с признаками иммунного воспаления (плотным отёком кожи, артритом, миозитом), нередки перекрёстные формы. Иногда первым проявлением заболевания может быть висцеральная патология. Встречается в 30,5 % случаев.
- Хроническое, медленно прогрессирующее течение с развитием признаков заболевания в течение многих лет. Длительное время имеет место только феномен Рейно. Характеризуется преобладанием сосудистой патологии, нарастанием периферических ишемических расстройств (язвы, некрозы), наличием умеренных кожных проявлений (склеродактилия, «склеродермическое» лицо) и поражением внутренних органов (ЛАГ, интерстициальное поражение лёгких, ЖКТ). Характерно развитие CREST-синдрома, сочетающего в себе кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилию и телеангиэктазии. На его долю приходится 63 % больных.

***Активность заболевания:***

- Высокая — преобладают экссудативные, острые и подострые, интерстициальные и сосудистые проявления в виде плотного отёка кожи, эритемы и капилляритов, экссудативного полиартрита, плеврита, интерстициальной пневмо-

нии, миокардита, эзофагита и (или) дуоденита, почечной патологии (острая склеродермическая нефропатия) и др. Определяют повышение СОЭ, СРБ, гипергаммаглобулинемию, снижение компонентов комплемента.
- Умеренная — фиброзные изменения различной локализации с преобладанием пролиферации: индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит; адгезивный плеврит, кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит, субклиническая нефропатия и др.
- Низкая — преимущественно функциональные, дистрофические и склеротические изменения различной локализации, сосудистые расстройства.

***Стадии развития заболевания:***
- Очень ранняя (или доклиническая), когда у больного с феноменом Рейно выявляют позитивный АНФ (> 1:160 в НРИФ) и (или) «склеродермические» аутоантитела, а также склеродермический тип изменений при капилляроскопии.
- Начальная, когда, кроме феномена Рейно, выявляют 1–3 локализации болезни.
- Стадия развёрнутых клинических появлений, отражающих системный полисиндромный характер процесса.
- Поздняя (терминальная) — при развитии необратимой недостаточности жизненно важных органов.

***Осложнения:***
- выраженный синдром Рейно — дигитальные язвы, некрозы;
- инфицирование язв, развитие остеомиелита;
- сердечно-сосудистая система — аритмии, хроническая сердечная недостаточность, внезапная смерть;
- лёгочный фиброз, ЛАГ — дыхательная недостаточность;
- желудочно-кишечный тракт — стриктуры нижней трети пищевода вследствие рубцовых изменений при рецидивирующем язвенном поражении, желудочное кровотечение при множественных телеангиэктазиях слизистой оболочки желудка; аноректальная недостаточность — недержание кала (редко);
- хроническая болезнь почек (редко);
- острая гипертензивная энцефалопатия (очень редко);
- туннельные синдромы — синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов (редко).

## Клиническая картина

***Поражение кожи.*** Отёк, индурация, атрофия; утолщение и уплотнение, кожа не берётся в складку; гипер- и диспигментация. Кожные покровы поражаются у преобладающего большинства больных, что меняет их внешний вид. Это один из главных диагностических признаков.

***Лицо***. Заострение черт, амимичность (маскообразность) лица вследствие отёка, индурации и атрофии кожных складок, в том числе крыльев носа. Радиальные складки («кисет») вокруг рта, истончение губ (рис. 7.2-1, см. QR-Code).

***Кисти (склеродактилия).*** Плотный отёк, из-за отёчности плохо сжимается в кулак, с последующим развитием индурации и атрофии, акроостеолиз (резорбция концевых отделов дигитальных фаланг с характерным укорочением и деформацией пальцев, что главным образом обусловлено сосудисто-трофическими нарушениями), изъязвления, сгибательные контрактуры пальцев. На начальных этапах вследствие плотного отека пальцы приобретают «сосискообразный» вид (рис. 7.2-2–4, см. QR-Code).

***Телеангиэктазии***. «Сосудистые звёздочки» — сгруппированные в пучок расширенные капилляры и венулы. Телеангиэктазии локализуются преимущественно на лице, слизистой губ, иногда языка и твердого нёба, на груди, спине, конечностях.

***Синдром Рейно (СР)*** наблюдается у 90–95 % больных, вызванный холодом, эмоциональным стрессом. Может за несколько (до 10) лет предшествовать развитию склеродермии. Эпизоды вазоспазма (чаще асимметричные) с онемением, болью, могут ассоциироваться с ишемическими повреждениями кожи — дигитальными рубчиками и язвочками, сухими некрозами. Наличие синдрома Рейно подтверждается положительным ответом на все 3 вопроса:
1. Повышена ли чувствительность Ваших пальцев к холоду?
2. Меняется ли цвет рук на холоде?
3. Становятся ли они белыми или синими?

***Кальцинаты*** локализуются на кистях и в окулосуставных областях, могут вскрываться с выделением творожистой массы и образованием длительно незаживающих язв. Для их выявления проводится рентгенография поражённых участков (рис. 7.2-5, см. QR-Code).

***Суставы и мышцы***. Полиартралгии, реже полиартрит с выраженным синовитом и утренней скованностью; теносиновиты; при хроническом течении — склерозирующие теносиновиты; невоспалительная фиброзная миопатия; атрофия мышц. У больных с диффузной ССД над суставами при движении может пальпаторно определяться шум трения сухожилий. У части больных развивается ревматоидоподобный полиартрит, но без выраженных деструктивных изменений.

***Пищеварительная система***. Гипотония пищевода (75–90 %) и сниженная моторика; проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; эрозии и язвы пищевода (рефлюкс содержимого желудка из-за ослабления сфинктера) вплоть до развития пищевода Барретта (метаплазия эпителия дистального отдела пищевода по кишечному типу, что увеличивает риск развития аденокарциномы); поражение тонкого кишечника с синдромами тонкокишечной диспепсии и мальабсорбции; нарушение сократительной функции толстой кишки, запоры, недержание кала (слабость сфинктера).

Склеродермический эзофагит проявляется дисфагией, чувством кома за грудиной, стойкой изжогой, которая усиливается в горизонтальном положении. Нередко сочетание ССД (лимитированная форма хронического течения) с первичным билиарным циррозом печени.

***Почки***. Васкулопатия и гипоксия клубочков с ренин-зависимой тяжёлой артериальной гипертензией. Тяжёлое проявление васкулопатии — острая нефропатия (склеродермический почечный криз) у 2–5 % пациентов, летальность 40–50 %; внезапное развитие острого повреждения почек и злокачественной артериальной гипертензии. Факторы риска склеродермического почечного криза: диффузная форма болезни, ранняя стадия, быстрое прогрессирование кожного синдрома, суставные контрактуры, мужской пол, пожилой возраст, антитела к РНК полимеразе III, приём больших доз глюкокортикостероидов. Другие варианты поражений почек: ишемическая нефропатия (стеноз почечных артерий и их ветвей), ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) ассоциированный гломерулонефрит, нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидными антителами, тромботическая ангиопатия после трансплантации гематопоэтических стволовых клеток.

***Сердце***. Фиброз с «пятнистым» (некоронарогенным) распределением очагов, при тяжёлом поражении — развитие сердечной недостаточности по типу дилатационной кардиомиопатии. Из-за фиброза миокарда и участков проводящей системы возможны нарушения ритма и проводимости, прежде всего блокады. Симптомы — чувство дискомфорта или длительные тупые боли в области сердца, сердцебиение и аритмии, одышка в покое или при нагрузке. Иногда поражение сердца может протекать бессимптомно и выявляться только при инструментальном обследовании. Сердечная недостаточность развивается редко, но в случае появления отличается резистентностью к терапии и неблагоприятным прогнозом. Поражение сердца занимает первое место среди причин внезапной смерти больных ССД.

***Лёгкие***. Интерстициальная болезнь лёгких, чаще по типу неспецифической интерстициальной пневмонии, реже обычной интерстициальной пневмонии с формированием диффузного пневмосклероза, преимущественно в базальных отделах лёгких. Поражение лёгких наблюдают более чем у 70 % больных. Поражение лёгких с преобладанием фиброза свойственно диффузной ССД быстропрогрессирующего течения и развивается в первые годы болезни. Клинические проявления интерстициального поражения лёгких (ИПЛ) неспецифичны и включают одышку, сухой кашель, быструю утомляемость. При аускультации выслушивают двустороннюю крепитацию в заднебазальных отделах лёгких. Характерно нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу. ИПЛ может сочетаться с признаками облитерирующего бронхиолита. Возможно развитие бронхоэктазов, эмфиземы, пневмонии. Факторами риска развития ИПЛ являются диффузная форма ССД, наличие антител к топоизомеразе-1 (Scl-70).

***Лёгочная гипертензия***. Повышение давления в лёгочной артерии свыше 25 мм рт. ст. Основным клиническим признаком является прогрессирующая одышка. При аускультации — акцент и раздвоение II тона на лёгочной артерии и трёхстворчатом клапане. Предвестником лёгочной гипертензии является изолированное снижение диффузионной способности лёгких. В основе лёгочной гипертензии, встречающейся у 10–40 % больных, лежат нарушение газообмена, вазоспазм и утолщение стенки лёгочных артериол.

***Серозные оболочки***. Полисерозиты с преимущественным развитием фиброзных и спаечных процессов.

### *Кожный счёт*

Количественная оценка выраженности поражений кожи осуществляется методом кожного счёта. Кожные изменения оцениваются по 3-балльной системе:

- 0 — отсутствие изменений;
- 1 — незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку);
- 2 — умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку);
- 3 — выраженное уплотнение кожи (в складку не собирается, «доскообразная»).

Изменения оцениваются в трёх непарных зонах — лицо, грудь, живот, и семи парных зонах — пальцы рук, кисти, предплечья, плечи, бёдра, голени, стопы. Сумма выявленных показателей составляет общий «кожный» счёт. Диапазон счёта может варьировать от 0 (когда нет уплотнения кожи) до 51 балла (максимальная сумма баллов во всех 17 областях).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

***Синдром гематологических и иммунных нарушений***: общевоспалительные изменения (ускорение СОЭ, анемия хронического воспаления, гипергаммаглобулинемия, снижение компонентов комплемента) и наличие специфических аутоантител.

Антитела к топоизомеразе-1 (Scl-70): диффузная форма с тяжёлыми органными изменениями, дигитальными язвами, лёгочной гипертензией, быстрым прогрессированием интерстициальных поражений лёгких в течение первых 3 лет заболевания.

Антицентромерные антитела: лимитированная форма (70 % пациентов), умеренный кожный фиброз, медленное развитие сосудистых поражений.

Антитела к РНК-полимеразе III: диффузная форма, почечные кризы (14–51 % пациентов), контрактуры суставов, высокий риск злокачественных новообразований в период, близкий к дебюту ССД, быстрое прогрессирование кожных поражений.

Антитела к РНК-связывающему протеину, содержащему анти-RNPC3: часто у пациентов, негативных по остальным маркерам, риск злокачественных новообразований в 4 раза выше, чем у остальных больных ССД.

Анти-U3 RNP: диффузная склеродермия с миопатией скелетных мышц, вовлечением миокарда и лёгочной гипертензией.

SCL-PM: перекрёст-синдром с дерматомиозитом или полимиозитом.

Ревматоидный фактор: перекрёст-синдром с ревматоидным артритом (РА) или синдромом Шёгрена.

Анти-U1 RNP: синдром Шарпа.

Для характеристики функции лёгких оцениваются газы крови, сатурация кислорода; почек — уровень креатинина и ренина в крови.

Серологическими маркерами ЛАГ являются повышение уровня мозгового натрийуретического пептида и N-терминального мозгового натрийуретического пропетида.

***Инструментальная диагностика***

Инструментальным визуализирующим методом диагностики капилляров in vivo является капилляроскопия ногтевого ложа, позволяющая выявить характерные для ССД изменения. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, входит в число классификационных критериев ССД ACR/EULAR 2013 года.

***Капилляроскопия***: неравномерное расположение, расширение капилляров, уменьшение их числа, появление аваскулярных зон, признаков неоангиогенеза (мегакапилляры). При ранних стадиях: немного расширенных/гигантских капилляров, единичные геморрагии, относительно хорошо сохранённое распределение капилляров, отсутствие явного уменьшения их плотности. Поздние стадии: неравномерное расширение капилляров, отсутствие или незначительное число гигантских капилляров и геморрагий, выраженное снижение плотности капилляров с обширными аваскулярными полями, дезорганизация капиллярной сети и кустовидные капилляры. Активная стадия микроангиопатии: гигантские капилляры, геморрагии, умеренное снижение плотности капилляров, небольшая дезорганизация их архитектоники, отсутствие или единичные кустовидные капилляры.

В настоящее время разработана диагностика очень ранней, или доклинической, стадии ССД. Наличие триады — феномена Рейно, отёка кистей и позитивного теста на АНФ — является основанием для направления пациента на консультацию к ревматологу, который проводит дальнейшее обследование, включающее капилляроскопию, определение Scl-70, антицентромерных антител. В случае позитивности хотя бы одного признака устанавливается диагноз очень ранней ССД и далее уточняется наличие висцеритов. При наличии поражения внутренних органов диагноз формулируется как ССД, начальная стадия и проводится терапия пациента.

На основании действующих клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России, инструментальная диагностика ССД предполагает обследование как на этапе постановки диагноза, так и в ходе последующего наблюдения за пациентами.

На этапе постановки диагноза для своевременного выявления и оценки степени висцеральной патологии всем пациентам рекомендуется проводить ряд инструментальных исследований.

Спирометрия для выявления изменений легочных объёмов. Определение диффузионной способности лёгких, которая снижается на ранних стадиях поражения лёгких.

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки для уточнения наличия ИПЛ. Характерны изменения по типу «матового стекла» и «сотового лёгкого». Данный метод значительно более чувствителен по сравнению с традиционно применяемой рентгенографией органов грудной клетки, особенно для выявления болезни на ранних стадиях при наличии мало выраженных интерстициальных изменений.

Рентгенография кистей для уточнения наличия акроостеолиза, кальцинатов, состояния суставных щелей, наличия костной деструкции.

Исследование пищевода (манометрия или рентгеноскопия пищевода с контрастной массой или эзофагогастродуоденоскопия) — для оценки перистальтической активности и тонуса нижнего сфинктера пищевода, выявления гипотонии, гастроэзофагеального рефлюкса, эзофагита и др.).

Электрокардиограмма (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) для уточнения кардиальной патологии: нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда, поражений перикарда, для оценки функции миокарда, измерения давления в лёгочной артерии, исключения ЛАГ. Расчётное давление в лёгочной артерии высоко коррелирует с результатами катетеризации правых отделов сердца и является надёжным неинвазивным методом контроля динамики ЛАГ. Золотым стандартом диагностики лёгочной гипертензии является катетеризация правых отделов сердца.

Для уточнения вовлечения в патологический процесс почек проводятся суточное мониторирование АД (оценка выраженности и стабильности гипертензионного синдрома), офтальмоскопия, при необходимости — биопсия почки.

Морфологические исследования: биопсия различных тканей (кожа, мышцы, синовия, фасции) и органов (пищевод, лёгкие, почки и др.) позволяют уточнить характер патологии и оказывают помощь в диагностике и дифференциальной диагностике ССД.

На этапе подбора лекарственной терапии, мониторинга эффективности и безопасности лекарственной терапии проводится соответствующее обследование.

Пациентам ССД с ИПЛ рекомендовано проводить КТВР 1 раз в 2 года при стабильном клиническом состоянии, отсутствии отрицательной динамики показателей форсированной жизненной емкости лёгких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности лёгких (ДСЛ). В случае ухудшения состояния (усиление выраженности кашля, одышки, снижении показателей ФЖЕЛ и ДСЛ на 10 % и более по сравнению с предыдущим исследованием) рекомендовано проведение КТВР вне зависимости от сроков проведения предыдущего исследования.

Пациентам, получающим генно-инженерную биологическую терапию, рекомендовано проводить рентгенографию органов грудной клетки не реже 1 раза в 6 месяцев.

Пациентам без ИПЛ по данным первичного компьютерного томографического (КТ)-обследования, спирометрию и исследование диффузионной способности рекомендовано проводить не реже 1 раза в год.

Пациентам при наличии ИПЛ (по данным первичного КТ-обследования органов грудной клетки (ОГК)) спирометрию и исследование ДСЛ рекомендовано проводить не реже 1 раза в год для оценки эффективности проводимой терапии.

Пациентам с признаками упорных синовитов или функциональных нарушений рекомендовано проведение рентгенографии соответствующих суставов.

Всем пациентам ССД рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии, ЭКГ и ЭхоКГ не реже 1 раза в год.

Всем пациентам, получающим ГК терапию, показано проведение денситометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости 1 раз в 12 месяцев.

Пациентам ССД с нарушениями ритма сердца и (или) и проводимости сердца и (или) при подозрении на наличие ишемической болезни сердца и (или) артериальной гипертензии рекомендована консультация кардиолога, который определяет необходимый комплекс дополнительных обследований (проведение Холтер-ЭКГ, нагрузочные пробы, суточное мониторирование АД и т. д.) и кратность их проведения.

При наличии у пациентов ССД сопутствующей патологии с целью безопасного подбора терапии рекомендуется консультация врачей соответствующих специальностей.

***Критерии Американской ревматологической ассоциации (1980) включают:***

1. «Большой» критерий — проксимальную склеродермию — симметричное утолщение кожи в области пальцев, с распространением проксимально от пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов.
2. «Малые» критерии:

- склеродактилию — перечисленные выше кожные изменения, ограниченные пальцами;
- дигитальные рубчики — участки западения кожи на дистальных фалангах пальцев или потеря вещества подушечек пальцев;
- двусторонний базальный пневмофиброз — сетчатые или линейно-узловые тени, наиболее выраженные в нижних отделах лёгких при стандартном рентгенологическом обследовании; могут быть проявления по типу «сотового лёгкого».

Диагноз системной склеродермии выставляется в случае наличия большого критерия или как минимум двух малых критериев.

В 2013 году Американская ревматологическая ассоциация совместно с Европейской антиревматической лигой выработали новые классификационные критерии, в том числе ориентированные на раннюю диагностику заболевания и его атипичные формы.

***Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR, 2013:***

1. уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (9 баллов);
2. уплотнение и утолщение кожи пальцев — отёк (2 балла), все пальцы дистальнее пястно- и плюснефаланговых суставов (4 балла);*
3. дигитальная ишемия — язвочки (2 балла), рубчики (3 балла);*
4. телеангиэктазии (2 балла);
5. капилляроскопические изменения (2 балла);
6. лёгочная артериальная гипертензия и (или) интерстициальное поражение лёгких (2 балла);
7. феномен Рейно (3 балла);
8. специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, антицентромерные, RNA-полимераза III) (3 балла).

** При наличии двух признаков в расчёт принимается большее значение.*

В соответствии с этими критериями диагноз ССД может быть установлен при наличии 9 баллов.

Классификационные критерии ювенильной системной склеродермии (2007) рассматриваются отдельно в соответствующих клинических рекомендациях.

***Склеродермия и злокачественные новообразования***

Имеются данные о повышенном риске следующих видов злокачественных новообразований у больных системной склеродермией: рак лёгкого, опухолевые заболевания крови, рак мочевого пузыря. В целом, с наибольшим риском развития рака ассоциируется наличие антител к РНК-полимеразе 3 и РНК-связывающим протеином, содержащим 3 — RNPC3.

***Оценка активности системной склеродермии***

Для оценки активности ССД используется индекс активности, предложенный Европейской группой по изучению системного склероза (European Scleroderma Study Group — EScSG) (табл.7.2-1), а также степени активности (табл. 7.2-2).

***Факторы неблагоприятного прогноза системной склеродермии***

Общие: пожилой возраст дебюта заболевания, мужской пол, быстрое прогрессирование, диффузная форма заболевания, высокая степень уплотнения кожи и распространённости кожного процесса в дебюте, раннее вовлечение внутренних органов и наличие антител к топоизомеразе (Scl-70).

**Таблица 7.2-1**

**Параметры общего индекса активности системной склеродермии**

| Параметр | Балл | Характеристика |
|---|---|---|
| Кожный счёт > 14 | 1 | Используется модифицированный кожный счёт (по Rodnan), оцениваемый в баллах от 0 до 3 в каждой из 17 областей тела. Максимальная сумма баллов – 51 |
| Склередема | 0,5 | Утолщение мягких тканей на пальцах за счёт индурации и (или) плотного отека |
| Δ-кожа | 2 | Ухудшение кожных проявлений за последний месяц, со слов пациента |
| Дигитальные некрозы | 0,5 | Активные дигитальные язвы или некрозы |
| Δ-сосуды | 0,5 | Ухудшение сосудистых проявлений за последний месяц, со слов пациента |
| Артриты | 0,5 | Болезненная припухлость суставов |
| Снижение DLCO | 0,5 | DLCO < 80 % от нормального уровня |
| Δ-сердце/лёгкие | 2 | Ухудшение сердечно-лёгочных проявлений за последний месяц, со слов пациента |
| СОЭ > 30 | 1,5 | По методу Вестергрена |
| Гипокомплементемия | 1 | Снижение уровня С3- и (или) С4-компонента комплемента |
| Общий индекс активности, баллы | | Максимально 10 баллов |

*Δ – дельта, ухудшение симптоматики в течение последнего месяца, оцениваемое самим пациентом; DLCO – диффузионная способность лёгких для оксида углерода, % от должного. При определении общей активности баллы суммируют, максимально возможный балл – 10. При показателе активности 3 балла и более заболевание – активное, менее 3 – неактивное*

**Таблица 7.2-2**

**Степень активности системной склеродермии**

| Степень | Основные проявления |
|---|---|
| **I степень активности** | Преобладание функциональных, дистрофических и склеротических изменений с минимальными признаками воспаления или их отсутствием |
| **II степень активности** | Тенденция к фиброзным и пролиферативным изменениям (индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, поражение миокарда, склеродермический эзофагит, дуоденит и др.) с умеренно выраженными лабораторными признаками воспаления |
| **III степень активности** | Признаки интоксикации и воспаления (в том числе возможно наличие лихорадки), экссудативные, острые и подострые проявления интерстициального и сосудистого характера (плотный отёк кожи, эритема, капилляриты, экссудативный полиартрит, плеврит, интерстициальная пневмония, поражение миокарда, острая склеродермическая нефропатия), значительно выраженные лабораторные признаки активности в виде повышения СОЭ, СРБ, гамма-глобулинов, антинуклеарных антител |

Риск прогрессирования интерстициальной патологии лёгких: наличие низких показателей функциональных тестов при первом обращении, большой объём фиброзирующего процесса по данным КТВР. Иммуносупрессивная терапия (циклофосфамид) показана в следующих случаях: объём поражения по данным КТВР более 20 %, ФЖЕЛ 70 % от должной и менее, снижение ФЖЕЛ на 10 % и более за предшествующие 3–12 мес.

Риск острого повреждения почек: назначения глюкокортикостероидов (особенно высоких доз — более 15 мг в сутки), диффузная форма, ранняя стадия (особенно 1–3-й год), быстрое прогрессирование кожного синдрома и суставных контрактур, мужской пол, пожилой возраст, антитела к рибонуклеопротеазе III.

### Диагноз

*Примеры формулировки диагноза*

1. *ССД острого течения, диффузная форма, ранняя стадия, активность III степени: феномен Рейно (дигитальные язвы, некроз ногтевой фаланги III пальца левой кисти), склеродактилия, интерстициальное поражение лёгких, кардиопатия (нарушения ритма и проводимости), гипотония пищевода, эрозивный эзофагит. Серопозитивность по антителам к Scl-70. Дыхательная недостаточность I степени.*
2. *ССД подострого течения, лимитированная форма, активность II степени: феномен Рейно, склеродактилия, полиартрит (неэрозивный), миопатия, поражение сердца (миокардит?), ЖКТ. Позитивность по АНФ (в высоком титре).*
3. *ССД хронического течения, лимитированная форма, активность минимальная: феномен Рейно, склередерма (отек кистей), телеангиэктазии, легочная артериальная гипертензия, гипотония пищевода. Позитивность по антицентромерным антителам. Сердечная недостаточность II степени.*
4. *ССД, доклиническая стадия: феномен Рейно, иммунологические (+ АНФ) и капилляроскопические (склеродермического типа) нарушения.*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика ССД проводится с другими заболеваниями склеродермической группы. При большинстве из них отсутствует феномен Рейно и поражение внутренних органов.

***Ограниченная склеродермия*** — очаговое (бляшечное) и линейное (по типу «удара саблей») поражение кожи и подлежащих тканей.

***Диффузный эозинофильный фасциит*** — индурация тканей начинается с предплечий и (или) голеней с возможным распространением на проксимальные отделы конечностей и туловище (пальцы кистей и лицо не вовлекаются в патологический процесс). Характерны поражения кожи по типу «апельсиновой корки», сгибательные контрактуры. Часто выявляются эозинофилия, гипергаммаглобулинемия, повышенная СОЭ.

***Склеродермия Бушке*** характеризуется выраженной индурацией в области лица, шеи, плечевого пояса. Часто прослеживается связь с инфекцией верхних дыхательных путей.

***Мультифокальный фиброз.*** Основные локализации — ретроперитонеальный, интраперитонеальный и медиастинальный фиброз; реже встречаются фиброзные очаги в лёгких, глазнице (псевдоопухоль глазницы), щитовидной железе (тиреоидит Риделя) и др. К малым формам относят келоид и контрактуру Дюпюитрена. Возможно сочетание разных локализаций фиброзных очагов.

***Паранеопластическая (опухоль-ассоциированная)*** склеродермия является вариантом паранеопластического синдрома. Имеет место преимущественное развитие фиброза в периартикулярных тканях, контрактуры. Характерна резистентность к терапии.

***Псевдосклеродермия*** — изменения кожи, наблюдаемые при врождённых или приобретённых нарушениях метаболизма: порфирия, амилоидоз, склеромикседема, синдром Вернера, синдром Ротмунда, диабетическая псевдосклеродермия и др.

***Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»*** при аллогенной трансплантации стволовых клеток.

***Индуцированная склеродермия*** может возникать под действием отдельных лекарств, химических агентов, пищевых добавок и др. При этой форме могут наблюдаться кожные, сосудистые и висцеральные нарушения, неотличимые от ССД.

***Изолированный феномен Рейно*** требует проведения дифференциальной диагностики с другими системными заболеваниями соединительной ткани.

### Прогноз

Прогноз при ССД зависит от клинической формы и течения заболевания и его активности. Так, при диффузной быстропрогрессирующей ССД с высокой активностью прогноз неблагоприятный, а при хронической лимитированной ССД – относительно благоприятный. В среднем риск смерти при ССД в 4,7 раз выше, чем в популяции.

Предикторы неблагоприятного прогноза:

- диффузная форма;
- быстропрогрессирующее течение;
- возраст начала болезни старше 45 лет;
- мужской пол;
- фиброз лёгких, лёгочная гипертензия, аритмия и поражение почек в первые три года болезни;
- анемия, высокая СОЭ, протеинурия в начале болезни.

В последние годы в связи с более ранней диагностикой заболевания и адекватной терапией прогноз при ССД улучшился.

## Лечение

***Основные цели терапии:***

- снижение активности и подавление прогрессирования болезни;
- профилактика и лечение синдрома Рейно и сосудистых осложнений;
- профилактика и лечение висцеральных проявлений болезни.

***Общие рекомендации:*** избегать длительного воздействия холода, вибрации, инсоляции, прекращение курения, ограничение психоэмоциональных нагрузок.

***Лечение синдрома Рейно, дигитальных язв, лёгочной гипертензии:***

- препараты группы нифедипина, в том числе Флуоксетин (20 мг в сутки);
- простаноиды для внутривенного применения (илопрост, алопростадил) — при неэффективности нифедипинов и наличия активных дигитальных язв;
- блокаторы рецепторов эндотелина (бозентан) — при множественных, рецидивирующих дигитальных язвах;
- ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, варденафил, тадалафил) — при выраженном синдроме Рейно, дигитальных язвах;
- антиагрегантная терапия;
- при инфицировании язв — антибиотики широкого спектра (местно или системно).

***Поражение кожи*** (эффект оценивается через 6 и 12 месяцев по динамике кожного счёта):

- Д-пеницилламин — на ранней стадии (первые 5 лет) или при нарастании кожных проявлений (250–500 мг в сутки);
- метотрексат — при ранней диффузной ССД (10–15 мг/неделю — не менее 6 месяцев при отсутствии поражения лёгких);
- микофенолата мофетил 2 г/сутки;
- глюкокортикостероиды (до 15 мг в сутки) — при прогрессирующем диффузном поражении и других признаках воспаления (серозит, миозит, интерстициальное поражение лёгких, рефрактерный синовит и (или) теносиновит). Возможные побочные эффекты: язвы пищевода, увеличение риска почечного склеродермического криза.

***Интерстициальное поражение лёгких*** (контроль ФЖЕЛ не реже 1 раза в 6 месяцев):

- циклофосфамид внутривенно 500 мг/м²–750 мг/м² в месяц или перорально 1–2 мг/кг/день — не менее 6 месяцев; возможна кардиотоксичность, особенно у пожилых;
- возможно применение ММФ (с 1 г в сутки увеличивать до 2–3 г в сутки), АЗА, ЦсА при непереносимости циклофосфамида; при использовании ЦсА — контроль за прогрессированием артериальной гипертензии и нефротоксичностью;
- возможно сочетание иммуносупрессоров с применением низких доз глюкокортикоидов (10–15 мг в сутки);
- трансплантация — при тяжёлом фиброзе и отсутствии значимых поражений других органов и тяжёлого гастроэзофагеального рефлюкса.

***Поражение почек:***

- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (каптоприл 6,25–12,5 мг каждые 8 часов с постепенным увеличением до 50 мг 3 раза в сутки; быстрое снижение АД нежелательно (ухудшение перфузии почек); при стабилизации АД — переход на иАПФ длительного действия;
- при отсутствии нормализации АД в течение 72 часов — нифедипины, нитраты (особенно при застое в малом круге) или другие вазодилататоры;
- при сохранении олигурической стадии — оценка необходимости гемодиализа, при потребности в диализе более двух лет — оценка целесообразности трансплантации почки.

Выраженную нефротоксичность у больных склеродермией имеют следующие препараты: ГКС высокие дозы, Д-пеницилламин, циклоспорин А.

***Поражение пищеварительной системы:***

- дробное питание, сон на кровати с приподнятым головным концом, нежелательно ложиться в течение 2 часов после приема пищи, отказ от жирной пищи, алкоголя и курения;
- ингибиторы протонной помпы (омепрозол 20–40 мг и другие в сопоставимых дозах);
- прокинетики (метоклопрамид, домперидон) — ускорение эвакуации содержимого из желудка, усиление перистальтики тонкого кишечника; прокинетический эффект также имеют макролиды (эритромицин 100–150 мг 2 раза в день или азитромицин 400 мг 1 раз в день в течение 4 недель);
- при развитии синдрома избыточного бактериального роста и сопутствующей малабсорбции — антибактериальная терапия синдрома избыточного бактериального роста;
- хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) — при тяжёлом течении.

***Поражение сердца:***

- в соответствии с клинической картиной — препараты, снижающие потребление миокардом кислорода; оказывающие противоаритмическое и вазодилатирующее действия; улучшающие диастолическую функцию миокарда;
- при наличии перикардита, миокардита — глюкокортикоиды, иммуносупрессанты.

**Таблица 7.2-3**

**Новейшая таргетная терапия ССД**

| Препарат | Информация о препарате |
|---|---|
| **Инебилизумаб** | Ингибитор CD19 |
| **C-82** | Воздействие на Wnt-сигналлинг и взаимодействие бета-катенина с транскрипционным коактиватором |
| **Ромилкимаб** | Воздействие на IL-4 и IL-13 (снижение кожного счёта) |
| **Тофацитиниб** | Янускиназ (JAK) 1 и 3 – предварительно эффективно и хорошо переносимо |
| **Ленабасум** | Антагонист каннабиноидного рецептора 2 |
| **Белимумаб** | Анти-BLys; безопасен и хорошо переносится, эффективность обсуждается |
| **SAR100842** | Антагонист рецептора 1-го типа к лизофосфатидиновой кислоте, воздействует на миграцию мезенхимальных клеток и продукцию внеклеточного матрикса – хорошо переносится, эффективность обсуждается |
| **Ланифибранор Lanifibranor** | PPAR ингибитор – хорошо переносится, эффективность обсуждается |

***Поражение суставов:***
- при наличии артрита — метотрексат (при отсутствии поражения лёгких);
- сульфасалазин — при низкой активности;
- низкие дозы глюкокортикостероидов.

***Воспалительная миопатия:***
- глюкокортикоиды в качестве монотерапии или в сочетании с метотрексатом;
- кальцификаты мягких тканей — некоторыми авторами рекомендовано применение алендроната в дозе 70 мг в неделю в течение нескольких месяцев.

### *Таргетная терапия, используемая в лечении ССД*

Перечисленные ниже препараты имеют доказанную эффективность в лечении ССД.

***Нинтеданиб*** — ингибитор тирозинкиназ, оказывает подавляющее действие на избыточный синтез внеклеточного матрикса, опосредованного трансформирующим фактором роста бета и рецептором тромбоцитарного фактора роста. Существенно уменьшает признаки лёгочного фиброза и кожного счёта.

***Ритуксимаб*** — антитела к CD20 — таргетное иммуносупрессивное действие. Показан при выраженных кожных проявлениях, лёгочном фиброзе, при высокой степени риска развития и прогрессирования органных поражений.

***Иматиниб*** — антитела к тирозинкиназе — подавление избыточного синтеза экстрацеллюлярного матрикса, опосредованное TGFбета и рецептором тромбоцитарного фактора роста. Эффективен в отношении выраженных кожных и лёгочных проявлений.

***Абатацепт*** — подавление взаимодействия B/T клеток (CD80/CD86); может применяться у пациентов, рефрактерных к другим видам терапии, преимущественно на ранней фазе, при выраженных воспалительных изменениях, вовлечении опорно-двигательной системы.

***Тоцилизумаб*** — ингибитор интерлейкина-6; может применяться у пациентов, рефрактерных к другим видам терапии, преимущественно на ранней фазе, при выраженных воспалительных изменениях, вовлечении опорно-двигательной системы.

***Другие направления терапии***

В ряде исследований показано, что длительный (12 месяцев) приём аторвастатина оказывает существенное противовоспалительное и ангиопротективное действие.

Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток: по сравнению с циклофосфаном более эффективна при тяжёлом течении, но сопровождается более высокой летальностью.

Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток перспективна при тяжёлых диффузных формах заболевания с неблагоприятным прогнозом.

Новейшая таргетная терапия приведена в табл. 7.2-3 (приведены препараты, эффективность которых подтверждена данными клинических исследований, но ещё не одобренные FDA и локальными регуляторами).

Антиангиогенные препараты (помалидомид), антагонисты IL-1 (рилонацепт), антагонисты гуанилатциклазы (риоцигуат) не показали эффективности в клинических исследованиях, использование риоцигуата приводило к ухудшению кожного счёта.

### Профилактика

Так как причины, вызывающие системную склеродермию, в полной мере не изучены, то и специфической профилактики нет.

Важно убрать факторы, провоцирующие развитие заболевания:

- избегать переохлаждения и длительного воздействия холода на пальцы;
- не перегреваться, избегать длительного пребывания на солнце;
- отказаться от курения, помнить о вреде пассивного курения;
- избегать травм пальцев, стрессов;
- избегать производственных вредностей (вибрации, паров растворителей, контакта с вредными веществами);
- ограничить взаимодействие с бытовыми чистящими средствами.

## 7.3. Идиопатические воспалительные миопатии

### Определение

**Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — группа хронических заболеваний неизвестной этиологии, основным проявлением которых является симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относят:**

- полимиозит (ПМ);
- дерматомиозит (ДМ);
- ювенильный дерматомиозит (ЮДМ);
- миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (перекрёстный синдром);
- миозит, сочетающийся с опухолями;
- редкие заболевания, в т. ч. миозит с внутриклеточными включениями и др.

### Распространённость

Распространённость варьирует в различных популяциях от 2,18 до 7,7 случаев в год на 1 млн населения. Пик заболеваемости приходится на возраст до 15 лет (ювенильный ДМ) и 45–54 лет. До 50 лет более распространённым является ДМ, чем ПМ. Чаще болеют женщины (Ж:М = 1,5:1,0). Миозит с включениями наиболее распространён у мужчин старше 50 лет. Паранеопластический ДМ/ПМ составляет около 20 % воспалительных миопатий. На фоне злокачественных новообразований чаще развивается ДМ, чем ПМ, соотношение мужчин и женщин составляет 1:1.

### Этиология

Этиология ПМ/ДМ, как и многих других аутоиммунных заболеваний, в настоящее время не ясна. Предполагается триггерная роль различных факторов внешней среды, вирусной и бактериальной инфекции (что косвенно подтверждается повышением заболеваемости в холодный период года в эпидемический период), инсоляции, курения, стрессовых ситуаций, ультрафиолета, других физических и химических факторов. Имеется наследственная предрасположенность, что подтверждает генетическую теорию. У пациентов ПМ/ДМ выявляется носительство HLA-B8/DR3, HLA-B14 и HLA-B40.

### Патогенез

В основе подтипов ИВМ лежат различные патогенетические механизмы. При ДМ преобладают гуморальные иммунные нарушения, с образованием и фиксацией иммунных комплексов в мелких сосудах, инфильтрацией поперечнополосатых мышц иммунными клетками (CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты). При ПМ нет иммунокомплексного поражения сосудов. При полимиозите и миозите с включениями в эндомизии наблюдаются множественные очаги воспаления, где выявляются CD8+ Т-клетки, которые проникают в неизменённые мышечные волокна, экспрессирующие антиген MHC-I, который располагается на поверхности большинства волокон. Комплекс MHC-I и CD8+ характерен для полимиозита и спорадического миозита с включениями.

### Морфология

Мионекроз, атрофия мышечных волокон в сочетании с характерной воспалительной (лимфогистиоцитарной) инфильтрацией. При дерматомиозите в составе мышечного инфильтрата преобладают CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты, а при полимиозите — цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты. Для полимиозита характерна клеточная инфильтрация эндомизия, в то время как при дерматомиозите инфильтраты локализуются вокруг фасций и периваскулярно, отмечаются признаки васкулопатии (отёк, дегенерация, вакуолизация и гиперплазия клеток эндотелия).

**Классификация идиопатических воспалительных миопатий (модиф. Miller 1994):**

1. первичный идиопатический полимиозит (ПМ);
2. первичный идиопатический дерматомиозит (ДМ);
3. миозит, ассоциированный с другими системными СЗСТ;
4. ювенильный дерматомиозит (ЮДМ);
5. миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями;
6. миозит с включениями (inclusion-body myositis);
7. гранулематозный миозит;
8. эозинофильный миозит;
9. миозит при васкулитах;
10. орбитальный миозит (глазных мышц);
11. фокальный (узелковый) миозит;
12. оссифицирующий миозит.

## Клиническая картина

***Поражение мышц*** — основной симптом ПМ/ДМ. При ИВМ отмечается прогрессирующая слабость проксимальной группы мышц верхних и нижних конечностей, мышц шеи (разгибателей). Пациенты не могут поднять руки, умыться и причесать волосы, встать со стула без посторонней помощи, вплоть до обездвиживания. Поражение мышц дистальных отделов конечностей наблюдается только при ПМ с включениями. При ПМ поражается не только скелетная мускулатура, но и мышечная ткань внутренних органов. Наиболее часто встречается поражение желудочно-кишечного тракта — мышц глотки и верхней трети пищевода, что проявляется дисфагией и назальной регургитацией жидкой пищи. При поражении мышц гортани отмечается дисфония.

Характерный признак ДМ — изменения кожи различной степени выраженности: от эритемы до гиперкератоза с выраженным шелушением.

***Гелиотропная сыпь*** — периорбитальная эритема («симптом лиловых очков»). ***Симптом Готтрона*** — эритема, иногда папулы, над разгибательной поверхностью суставов кисти (пястно-фаланговых, межфаланговых), реже над другими суставами конечностей — локтевыми, голеностопными и коленными (рис. 7.3-1, см. QR-Code).

***Рука механика*** — шелушение и трещины кожи ладоней (рис. 7.3-2, см. QR-Code). Может быть околоногтевая эритема и гипертрофия кутикулы.

***Синдром Рейно*** чаще наблюдается при ДМ, антисинтетазном синдроме (АСС) и перекрёстном синдроме.

***Кальциноз мягких тканей*** наблюдается чаще при ЮДМ и в поздних стадиях ДМ/ПМ. Кальцинаты образуются в подкожной клетчатке, мышцах, часто над разгибательной поверхностью суставов.

***Поражение суставов*** не является характерным проявлением ДМ/ПМ. Однако, при ИВМ могут быть артралгии, неэрозивный артрит. Чаще поражаются мелкие суставы кистей, локтевые и коленные. Артрит может предшествовать развитию мышечной слабости. В редких случаях возможно развитие хронического неэрозивного артрита с подвывихами суставов кистей (артропатия Жаку).

***Поражение дыхательной системы*** при ИВМ в большинстве случаев вторично и обусловлено поражением межрёберных мышц и диафрагмы. При этом возможны рестриктивные нарушения и осложнения в виде гиповентиляционной пневмонии. Вследствие выраженной дисфагии может развиться аспирационная пневмония. При АСС часто развивается фиброзирующий альвеолит. Для него характерно острое течение диффузного характера. Симптомы альвеолита (непродуктивный кашель и быстропрогрессирующая дыхательная недостаточность) выходят на первый план в клинической картине заболевания. При других ИВМ чаще наблюдают медленное прогрессирование интерстициального лёгочного фиброза, длительное время бессимптомного. Клинические проявления фиброзирующего альвеолита могут предшествовать клинике миозита или проявляться одновременно с ним. Кроме того, фиброзирующий альвеолит может быть осложнением терапии ИВМ.

***Поражение сердца***, как правило, протекает бессимптомно, при обследовании могут быть выявлены нарушения ритма и проводимости. Миокардит развивается очень редко.

В группе ИВМ можно выделить отдельные клинико-иммунологические типы, имеющие свои особенности.

***Миозит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями***, чаще протекает под маской ДМ. Для него характерен тяжёлый язвенно-некротический васкулит и резистентность к терапии. Паранеопластический ДМ описан при новообразованиях лёгких, шейки матки и яичников, молочной железы, поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, неходжскинских лимфомах.

***Миозит с включениями*** характеризует поражение дистальных мышц, развитие амиотрофий, резистентность к терапии глюкокортикоидами.

***Антисинтетазный синдром*** — один из вариантов ДМ, при котором выявляются антисинтетазные антитела. АСС характеризуется острым началом, лихорадкой, интерстициальным поражением лёгких, которое доминирует в клинической картине заболевания и может предшествовать проявлениям миозита, протекающим в этом случае более мягко. К проявлениям АСС также относят симметричный неэрозивный артрит, синдром Рейно, характерное поражение кожи по типу руки механика.

**Таблица 7.3-1**

**Аутоантитела, которые могут определяться у пациентов с воспалительными миопатиями**

| Антитела | | Клиническое значение |
|---|---|---|
| Анти-cN1или анти-NT5C1A | Антитела к цитозольной 5′-нуклеотидазе 1А | Ассоциируются с миозитом с включениями |
| Анти-Jo-1 | Антитела к гистидил-тРНК синтетазе | Ассоциируются с АСС |
| Анти-PL-7, анти-PL-12, анти-EJ, анти-OJ, анти-KS, анти-Zo, анти-YRS | Другие типы антисинтетазных аутоантител | Ассоциируются с АСС |
| Анти-HMGCR | Антитела к 3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А редуктазе | Характерны для некротизирующего аутоиммунного миозита |
| Анти-MDA-5 | Антитела к РНК специфической геликазе | Ассоциируются с амиопатическим ДМ или быстро прогрессирующим ИПЛ |
| Анти-Mi-2 | Антитела к ядерной ДНК-геликазе | Антитела к ядерной ДНК-геликазе, участвующей в активации транскрипции. Ассоциируются с типичным поражением кожи при ДМ |
| Анти-SRP | Антитела к сигнал-узнающей частице | Характерны для некротизирующего аутоиммунного миозита |
| Анти-TIF-1γ | Антитела к промежуточному фактору транскрипции 1γ | Ассоциируются с пара-неопластическим ДМ |
| Анти-NXP-2 | Антитела к ядерному матриксному белку | Ассоциируются с пара-неопластическим ДМ |
| Анти-SA | Антитела к ферментам, активирующим малый убиквитинподобный белок-модификатор | Характерны для ДМ |

**Таблица 7.3-2**

**Диагностические критерии ПМ/ДМ, АСС и миозита с включениями**

| Классический ПМ/ДМ | АСС | Миозит с включениями |
|---|---|---|
| Peter Bohan, 1975 | Предварительные критерии. Solomon, 2011 | Askanas R.C., Di Mauro, 1995 |
| 1. Симметричная проксимальная слабость мышц плечевого и тазового пояса, нарастающая в течение от нескольких недель до нескольких месяцев<br>2. Характерные кожные изменения<br>3. Первично-мышечные изменения по И-ЭМГ<br>4. Гистологические изменения (некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон)<br>5. Повышение уровня «мышечных» ферментов КФК, миоглобина, альдолазы, ЛДГ, АСТ, АЛТ<br>• достоверный ПМ = 4 критерия п. 1–4;<br>• достоверный ДМ = 4 критерия, включая п. 5;<br>• вероятный ПМ = 3 критерия п. 1–4;<br>• вероятный ДМ = 3 критерия, включая п. 5;<br>• возможный ПМ = 2 критерия п. 1–4;<br>• возможный ДМ = 2 критерия, включая п. 5 | **Большие критерии:**<br>• ИПЛ, не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приёмом лекарств<br>• Полимиозит или дерматомиозит, согласно критериям Bohan и Peter<br>**Малые критерии:**<br>• артриты;<br>• феномен Рейно;<br>• «рука механика» | 1. **Клинические**: длительность больше 6 месяцев, возраст начала – старше 30 лет, слабость сгибателей пальцев, сила сгибателей запястья и пальцев ≥ разгибателей<br>2. **Лабораторные**: незначительное повышение КФК<br>3. **Морфологические**: инвазия мононуклеарными воспалительными клетками ненекротизированных мышечных волокон, вакуолизированные мышечные волокна или внутриклеточные депозиты амилоида или 15–18 нм тубулофиламенты на электронной микроскопии<br>4. **Электромиографические**: признаки воспалительной миопатии, но возможно наличие увеличенных по невrогенному типу потенциалов |

***Амиопатический дерматомиозит*** при классическом для ДМ поражении кожи не имеет значимых симптомов миозита на протяжении полугода и более после развития первых симптомов.

Для ЮДМ характерно острое начало с выраженными конституциональными симптомами (лихорадка, потеря массы тела), сильными болями в мышцах и суставах, развитием массивного кальциноза мягких тканей.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

В диагностике ИВМ большое значение имеет повышение уровня маркеров повреждения мышечной ткани, таких как креатининфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), АЛТ и АСТ, в то время как антинуклеарные антитела (табл. 7.3-1) обнаруживаются в сыворотке пациентов ИВМ только в 50 %.

Игольчатая электронейромиография проводится с целью подтверждения первичного поражения мышц, определения степени и локализации процесса.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявляет отёк мышечной ткани и позволяет диагностировать ПМ на ранних стадиях, в т. ч. до появления симптомов заболевания.

КТ органов грудной клетки выполняется для выявления интерстициального поражения лёгких. Также с этой целью проводят исследование функции внешнего дыхания с определением диффузионной способности лёгких.

Биопсия кожно-мышечного лоскута проводится для подтверждения диагноза, при этом выявляется клеточная инфильтрация, некротические изменения в мышцах.

### Диагностические критерии ИВМ

Первые диагностические критерии ПМ/ДМ были предложены A. Bohan и J. B. Peter в 1975 году, они используются и в настоящее время. Эти критерии и критерии отдельных типов ИВМ представлены в табл. 7.3-2. В 2016 году рабочая группа International Myositis Classification Criteria Project под эгидой ACR и EULAR разработала новые классификационные критерии ДМ и других ИВМ (табл. 7.3-3). Они предлагают балльную оценку различных симптомов ИВМ и позволяют рассчитать вероятность диагноза той или иной миопатии при помощи калькулятора (см. www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim).

### Диагноз

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Первичный идиопатический дерматомиозит, острое течение, с диффузным поражением мышц нижних и верхних конечностей, мышц глотки (дисфагия), лёгких (фиброзирующий альвеолит), кожи (симптом Готтрона). Активность III степени. Функциональная недостаточность (ФН) 3.*
2. *Первичный идиопатический полимиозит, подострое течение с диффузным поражением мышц верхних и нижних конечностей, сердца (миокардит). Активность II степени. ФН 2.*
3. *Вторичный дерматомиозит, острое течение с поражением мышц верхних и нижних конечностей, плечевого пояса, диафрагмы. Активность III степени. ФН 3. Периферический рак лёгких T2N1M0.*

### Дифференциальный диагноз

При ИВМ требуется в первую очередь исключить паранеопластические, метаболические, эндокринные, лекарственные и другие миопатии. Дифференциальная диагностика также проводится с заболеваниями нервной системы (цереброваскулярная болезнь, демиелинизирующие полинейропатии, компрессионная нейропатия), воспалительными артропатиями (ревматоидный артрит, спондилоартриты), другими СЗСТ (СКВ, склеродермия), др. заболеваниями (фибромиалгия, депрессия, инфекции, анемия и др.).

### Течение

Для детей и лиц молодого возраста характерно острое начало с быстрым развитием симптомов миозита, лихорадкой и потерей массы тела, поражением внутренних органов. Подострое течение ИВМ характеризуется развитием симптомов поражения кожи и мышц, внутренних органов за 1–2 года от начала заболевания. Для хронического течения характерно преобладание атрофии и склероза мышечной ткани, поражение кожи в виде гиперкератоза и пигментации, редкое поражение внутренних органов.

### Прогноз. Исходы

В настоящее время вследствие применения в терапии ИВМ ГК, иммуносупрессивных и генноинженерных препаратов прогноз существенно улучшился, выживаемость больных ИВМ составляет 90 % через 5 лет после постановки диагноза. Однако, прогноз при паранеопластическом ПМ/ДМ существенно хуже и зависит от характера и стадии опухолевого процесса. Факторами, ассоциирующимися с неблагоприятным прогнозом при первичном ПМ/ДМ, являются пожилой возраст, поздно поставленный диагноз, неадекватная терапия в начале болезни, АСС, вовлечение внутренних органов.

### Лечение

Ведущую роль в лечении ИВП играют ***системные ГК***. Основные принципы лечения ГК: раннее начало терапии, адекватная начальная доза (1–2 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания), ежедневный приём ГК (в 3 приема, в первой

**Таблица 7.3-3**

**Новые классификационные критерии воспалительных миопатий (IMCCP, ACR, EULAR, 2016)**

| Признак | Баллы |
|---|---|
| Возраст дебюта заболевания – от 18 до < 40 лет | 1,6 |
| Возраст дебюта заболевания – ≥ 40 лет | 2,3 |
| *Поражение мышц* | |
| Слабость проксимальных мышц рук | 0,7 |
| Слабость проксимальных мышц ног | 0,6 |
| Сгибатели шеи слабее разгибателей шеи | 1,6 |
| Проксимальные мышцы ног слабее дистальных | 1,5 |
| *Поражение кожи* | |
| Периорбитальный отёк | 3,3 |
| Папулы Готтрона | 2,3 |
| Симптом Готтрона | 3,4 |
| Дисфагия или другие признаки нарушения моторики пищевода | 0,7 |
| *Лабораторные признаки* | |
| КФК | 1,2 |
| Анти-Jo-1 | 4,2 |
| *Данные биопсии* | |
| Инфильтрация эндомизия мононуклеарами, которые не инфильтрируют мышечное волокно | 1,6 |
| Инфильтрация перимизия или периваскулярной области | 1,1 |
| Перифасцикулярная атрофия | 1,7 |
| **Сумма баллов*** | |

** Если проведена биопсия, полученную сумму необходимо умножить на 0,9 и сложить с баллами, полученными при описании биопсии. При отсутствии поражения кожи биопсия обязательна. Высокая вероятность воспалительной миопатии, если общий балл составляет > 7,5 (> 8,7 при отсутствии поражения кожи). Для расчёта вероятности воспалительной миопатии используют калькулятор: www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim*

половине дня). Оценка эффективности терапии проводиться через 2–4 недели от начала терапии ГК. Снижать дозу ГК можно через 2,5–3 месяца при нормализации уровня КФК в сыворотке крови, исчезновении спонтанной активности при электронейромиграфии, нарастании мышечной силы. Доза ГК постепенно снижается по 1/4 дозы от исходной в месяц, в среднем, по 1/2–1/4 таблетки в 5–7–10 дней до достижения поддерживающего уровня. Темп снижения зависит от исходной дозы ГК и степени активности болезни. Чем ниже доза ГК, тем медленнее её снижение. Поддерживающая доза ГК составляет 5–10, реже — 15 мг/сутки. При ЮДМ в некоторых случаях возможна полная отмены терапии. Полная отмена ГК у взрослых пациентов ведёт к обострению болезни.

***Иммуносупрессивные препараты*** добавляются к ГК при АСС с фиброзирующим альвеолитом, ИВМ с язвенно-некротическим васкулитом, при обострении заболевания со снижением дозы ГК, при развитии стероидорезистентности, при неэффективности ГК в течение 3 месяцев терапии, а также при наличии тяжёлых сопутствующих заболеваний, ограничивающих возможность назначения адекватных доз ГК (декомпенсированный сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, острая язва желудка, остеопороз, осложнённый переломами). В лечении ИВМ используются метотрексат по 7,5–25 мг/нед, азатиоприн по 2–3 мг/кг/сут (100–200 мг/сут), циклоспорин А по 2,5–5,0 мг/кг/сут, мофетила микофенолат с 1000 мг/сут (в 2 приёма), постепенно титруя дозу до 2000 мг/сут, циклофосфамид внутривенно в дозе 500 мг/м²–750 мг/м² в месяц не менее 6 месяцев.

***Генноинженерные биологические препараты*** в последние годы всё больше стали применяться в терапии ИВМ. В настоящее время имеется достаточная доказательная база применения анти В-клеточной терапии (ритуксимаба) в терапии тяжёлых резистентных к ГК форм ПМ/ДМ. Ингибиторы ФНО α оказались малоэффективны в терапии ИВМ, есть данные

об ухудшении течения ИВМ после их назначения. Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) применяется в сочетании с тиосульфатом натрия и ГК при ЮДМ с язвенно-некротическим васкулитом и прогрессирующим кальцинозом.

### Профилактика

Меры по первичной профилактика ИВМ не разработаны. С целью предотвращения обострения болезни пациентам рекомендуют избегать инсоляции, контактов с инфекционными больными, физических и психоэмоциональных перегрузок, отказ от табакокурения.

## 7.4. Ревматическая полимиалгия

### Определение

**Ревматическая полимиалгия (РПМ) — воспалительное заболевание костно-мышечной системы, которое развивается исключительно у лиц старше 50 лет и характеризуется интенсивными болями и скованностью мышц плечевого и (или) тазового пояса, шеи, системными проявлениями (лихорадка, похудание), сопровождается значительным повышением острофазовых показателей крови, а также наступлением ремиссии при назначении глюкокортикоидов (ГК) в небольших дозах.**

### Распространённость

Распространённость, по данным различных авторов, составляет от 12,8 до 68,3 на 100 тыс. населения в возрасте старше 50 лет, у женщин встречается в 2–3 раза чаще, наиболее высокая заболеваемость — в странах Северной Европы и Скандинавии.

### Этиология

Этиология РПМ в настоящее время неизвестна. Как и при других ревматических заболеваниях, главную роль играют изменения иммунной системы при воздействии ряда факторов (инфекция, стресс, переохлаждение и др.). Инфекционные факторы (вирусы или бактерии) могут вызывать активацию воспалительных процессов, чаще аутоиммунных, которые индуцируют проявления РПМ. Аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус могут быть пусковыми механизмами развития РПМ, особенно у пожилых людей. Доказана связь между заболеванием и специфическими полиморфизмами генов, связанных с иммунной регуляцией — носительство аллелей HLA-DRB 1*01 и DRB 1*04 у пациентов с РПМ.

### Патогенез

РПМ представляет собой антиген-опосредованную болезнь с локальной Т-клеточной и макрофагальной активацией с избыточной продукцией цитокинов (IL-1 и IL-6), вызывающих системное воспаление с высоким острофазовым ответом. В патогенезе ключевую роль играет активация CD4 + Th1-лимфоцитов и макрофагов. IL-6 активируют Т-хелперы. Т-клетки инфильтрируют артерии, взаимодействуют с дендритными клетками, регулирующими активацию Т-клеток и макрофагов. Воспаление возникает на уровне синовиальной оболочки и сумок, связанных с плечевым и тазобедренным поясами, где происходит распознавание неизвестного антигена дендритными клетками или макрофагами. Под влиянием IL-1, IL-6 повышается концентрация эндотелиального фактора роста (VEGF). VEGF индуцирует ангиогенез, гиперплазию и пролиферацию интимы сосудов.

### Морфология

При биопсии при РПМ не обнаруживается каких-либо значимых изменений. При гистологическом исследовании синовиальной оболочки больных РПМ наблюдается слабо выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием макрофагов и CD4+ Т-клеток.

### Классификация

Различают изолированную РПМ и РПМ в сочетании с гигантоклеточным артериитом.

### Клиническая картина

Для описания основных проявлений ревматической полимиалгии была предложена аббревиатура SECRET:
S — stiffness and pain — скованность и боли;
E — elderly individuals — пожилой возраст больных;
C — constitutional symptoms — общие конституциональные симптомы;
R — arthritis (rheumatism) — артрит;
E — elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) — повышенная СОЭ;
T — temporal arteritis — височный артериит.

Характерны боли в области шеи, плечевого и тазового пояса, двусторонние, симметричные, в отличие от ПМ нет мышечной слабости. Миалгии носят постоянный характер, усиливаются при движении, не стихают ночью и нарушают сон. Характерна скованность, возникающая в мышцах в утренние часы и после неподвижного состояния в течение дня. Миалгии часто сочетаются с поражением суставов. Артрит при РПМ несимметричный, неэрозивный, как правило, поражаются коленные, лучезапястные, грудино-ключичные суставы. Часто отмечается воспаление периартикулярных мягких тканей (бурсит, теносиновит, тендовагинит), для РПМ очень характерны одно- или двусторонние субакромиальные и субдельтовидные бурситы. Отличительной особенностью РПМ является то, что при объективном осмотре при наличии жалоб на выраженный болевой синдром, отмечается только небольшая болезненность в области бугорков головок плечевых и больших вертелов бедренных костей. Через 2–3 недели от начала заболевания может появится субфебрилитет, который никогда не отмечается в первые дни болезни. При РПМ также могут быть другие конституциональные проявления — общая слабость, снижение аппетита, потеря массы тела, тревожное состояние. РПМ может сочетаться с гигантоклеточным артериитом (ГКА, болезнь Хортона), в связи с этим нужно особое внимание обращать на наличие жалоб на головные боли и нарушения зрения. РПМ может быть начальным симптомом ГКА, возникать одновременно или же появляться позже. ГКА встречается у 15 % пациентов с РПМ. У 40–50 % пациентов с ГКА отмечена РПМ.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Для РПМ характерно сочетание выраженных болей в проксимальных группах мышц с высоким острофазовым воспалительным ответом: ускорение СОЭ более 40 мм/ч (по методу Вестергрена), повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, альфа-2-глобулинов, IL-6. При этом не повышается уровень ревматоидного фактора, антинуклеарных антител и других иммунологических маркеров. Нередко отмечается нормохромная анемия лёгкой степени (анемия хронического воспаления). В редких случаях отмечается реактивный лейкоцитоз и тромбоцитоз. У трети пациентов может быть повышение уровня печёночных ферментов — АЛТ, АСТ, гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Однако, в отличие от ПМ, уровень миозит-специфических ферментов — креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) не повышается.

Основным методом инструментальной диагностики РПМ является УЗИ суставов и околосуставных тканей. При РПМ выявляется синовит плечевых суставов, теносиновит бицепсов, субакромиальный и субдельтовидный бурсит; синовит тазобедренных суставов, подвздошно-поясничный бурсит и трохантерный бурсит; шейные и поясничные межпозвонковые бурситы. КТ, МРТ и ПЭТ-КТ с 18-дезоксифтороглюкозой (18-ДФГ) показаны при атипичных симптомах, а также для исключения онкопатологии.

## Диагностика

Диагностические критерии РПМ разрабатывались на протяжении более 50 лет. Все они подразумевали значимость возраста (> 50 лет), болезненность мышц плеч и бёдер, утреннюю скованность и повышение уровня СОЭ. Ряд авторов включали также быстрый эффект от назначения малых/средних доз преднизолона. Современные классификационные критерии РПМ, разработанные экспертами ACR и EULAR в 2015 году (табл. 7.4-1), наряду с клиническими и лабораторными признаками включают ещё и ультразвуковые критерии. К обязательным критериям относят возраст ≥ 50 лет, двустороннюю боль в плечах (возникшую менее 12 недель назад), увеличение СОЭ/СРБ. Критерии следует применять лишь в тех случаях, когда диагноз другого заболевания не представляется более обоснованным. Специфичность нового диагностического критерия — субдельтовидного бурсита у пациента с РПМ — составляет 99,1 %.

Для оценки активности РПМ и эффективности терапии используется упрощённый индекс активности болезни — SDAI PMR (Simplified Disease Activity Index Polymyalgia Rheumatica). Расчёт проводится по формуле: SDAI PMR = ВАШ пациента (0–10 см) + ВАШ исследователя (0–10 см) + утренняя скованность (мин) × 0,1 + элевация верхних конечностей (3–0) + СОЭ (мм/ч) × 0,1.

Возможность подъёма верхних конечностей подразделяется на четыре степени, от 0 до 3:

- 0 степень — пациент поднимает руки вверх до 180°;
- 1 степень — пациент поднимает руки вверх > 90°, но < 180°;
- 2 степень — пациент поднимает руки вверх в пределах 0°–90°, т. е. ниже уровня плечевого пояса;
- 3 степень — невозможность поднять руки вверх.

Оценка активности РПМ:

- низкая активность — менее 7,0;
- средняя — 7–17;
- высокая активность — > 17.

## Диагноз

*Пример формулировки диагноза*

*Ревматическая полимиалгия, активность II ст. (SDAI PMR 11 балов), ФН 1 (дата).*

**Таблица 7.4-1**

**Классификационные критерии ревматической полимиалгии EULAR/ACR (2015)**

| **Обязательные критерии** | | |
|---|---|---|
| 1. Возраст 50 лет или старше<br>2. Двусторонние ноющие боли в области плечевого пояса<br>3. Повышение уровня СОЭ и (или) СРБ | | |
| **Критерии** | **Подсчёт при отсутствии данных УЗИ (0–6 баллов)** | **Подсчёт при наличии данных УЗИ (0–8 баллов)** |
| Утренняя скованность дольше 45 мин | 2 | 2 |
| Боль в тазобедренных суставах или ограничение их подвижности | 1 | 1 |
| Отсутствие РФ и АЦЦП | 2 | 2 |
| Отсутствие вовлечения других суставов | 1 | 2 |
| *УЗ-критерии* | | |
| По крайней мере одно плечо с субдельтовидным бурситом, и (или) тендовагинитом бицепса, и (или) синовитом плечевого сустава (задний или подмышечный), синовит по крайней мере одного тазобедренного сустава и (или) трохантерный бурсит | – | 1 |
| Оба плеча с поддельтовидным бурситом, тендовагинитом бицепса или синовитом плечевого сустава | – | 1 |
| **Подтверждение диагноза РПМ** | ≥ 4 баллов | ≥ 5 баллов |

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз РПМ проводится в первую очередь с полимиозитом и воспалительными артропатиями (РА, спондилоартриты, микрокристаллические артриты), дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (остеохондроз, спондилез) и суставов (остеоартрит), злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями.

## Течение

Течение РПМ при отсутствии лечения может приобрести волнообразный характер с чередованием периодов обострения и затихания болей. Однако, с началом лечения ГК отмечается быстрая обратная динамика как болевого синдрома, так и купирование всех конституциональных проявлений.

## Прогноз. Исходы

Прогноз при РПМ благоприятный, как правило, у всех больных после начала терапии достигается ремиссия. Рецидивы обычно возникают только вследствие быстрой отмены препаратов. Возможно полное выздоровление через 12 месяцев от начала заболевания.

## Лечение

Основой лечения РПМ является пероральная терапия ГК. Начальная терапия — ***преднизолон*** в дозе 12,5–25 мг/сут в один приём (доза зависит как от активности процесса, так и от массы пациента). При достижении ремиссии по клиническим и лабораторным показателям проводят постепенное снижение дозы ГК до поддерживающей –10 мг/сут по 2,5 мг в месяц, далее — по 1 мг каждые два месяца. Таким образом, период отмены ГК может занимать 1–2 года. С целью уменьшения дозы и продолжительности приёма ГК назначают ***метотрексат*** (МТ). МТ в дозе 10 мг в неделю в комбинации с преднизолоном оказывает стероид-сберегающий эффект, уменьшает количество рецидивов, увеличивает число случаев прекращения лечения ГК. Другие иммуносупрессивные препараты в лечении РПМ оказались неэффективны. В последние годы доказана эффективность в терапии РПМ ингибитора IL-6 тоцилизумаба (ТЦЗ) в стандартной дозе 8 мг/кг в месяц. Показаниями для назначения ТЦЗ является резистентность к ГК (необходимость приёма высокой дозы для поддержания ремиссии) или сопутствующие заболевания, которые ограничивают возможность адекватной терапии ГК.

**Профилактика** РПМ не разработана.

# 7.5. Болезнь и синдром Шёгрена

## Определение

**Болезнь Шёгрена (БШ) — системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией (первичный СШ).**

Синдром Шёгрена (СШ) — аналогичное болезни Шёгрена аутоиммунное заболевание СЗСТ неизвестной этиологии с поражением слюнных и слёзных желёз, развивающееся у 5–25 % больных с СЗСТ, у 50–75 % больных с хроническими аутоиммунными поражениями и реже при других аутоиммунных заболеваниях (вторичный СШ).

Синонимы: болезнь Шёгрена, синдром Съёгрена, «сухой» синдром, ксеродерматоз, синдром Предтеченского — Гужеро – Шёгрена.

## Эпидемиология

БШ является наиболее частой патологией среди диффузных болезней соединительной ткани. Заболеваемость БШ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения, преимущественно у лиц 35–50 лет. Синдромом Шёгрена страдает 2 % взрослого населения, при этом болезнь диагностируется только у 1/2 пациентов с симптомами. Женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин. Дети этим заболеванием болеют крайне редко.

## Этиология

Этиология неизвестна. Большинство исследователей рассматривают БШ как следствие иммунопатологических реакций на ретровирусную инфекцию, что подтверждается:

- наличием инфекции и персистенции клеток иммунной системы (CD4+ лимфоциты и макрофаги), в потенциальных органах-мишенях;
- сходством между известными ретровирусными инфекциями (ВИЧ) и БШ;
- повышением содержания перекрёстно реагирующих антител к антигенам ретровирусов;
- изоляцией ретровирусных элементов из культуры клеток, полученных из биоптатов слюнных желёз больных БШ;
- обнаружением антигенов, реагирующих с моноклональными антителами к некоторым антигенам ретровирусов, в лимфоидных инфильтратах при БШ.

Косвенных свидетельств вирусной этиологии БШ много, однако прямых доказательств этому не получено.

Наличие похожей патологии слюнных желёз у родственников указывает на генетическую предрасположенность к развитию болезни Шёгрена. Были обнаружены генетические ассоциации (антигены HLA-DR3).

***Факторы риска развития синдрома Шёгрена***

В 90 % случаев БШ развивается после перенесённого стресса. К предрасполагающим факторам относят нарушения работы эндокринных органов, при которых меняется соотношение эстрогенов и андрогенов, что объясняет высокую частоту развития заболевания у женщин в период пери- и постменопаузы. Также к таким нарушениям относят гиперфункцию яичников, дефицит тестостерона у мужчин, первичную или вторичную надпочечниковую недостаточность.

## Патогенез синдрома Шёгрена

Механизм развития синдрома Шёгрена неясен. Наиболее признанной является гипотеза аутоиммунного генеза БШ, в пользу которой свидетельствует частое обнаружение у больных как органоспецифических (к эпителию протоков слюнных желёз и поджелудочной железы, париетальных клеток желудка, тиреоглобулину и др.), так и органонеспецифических аутоантител (например, ревматоидных и антинуклеарных факторов, антител к некоторым ядерным антигенам — SS-A/Ro и SS-B/La). Аутоиммунные нарушения при БШ имеют многофакторную природу и состоят из комбинации следующих элементов: генетический контроль, связанный с активностью генов специфического иммунного ответа; иммунный контроль, находящийся под влиянием Т-зависимых лимфоцитов; возможная вирусная инфекция; влияние половых гормонов на иммунную регуляцию; влияние стресса на иммунный ответ.

Показано, что первоначально снижается активность Т-супрессоров, что приводит к повышению активности Т-хелперов и хронической стимуляции В-лимфоцитов.

В слюнных железах под воздействием провоцирующих факторов повышается проницаемость клеточных мембран. Из-за этого секрет, который образуется в клетках желёз, не поступает в проток, он переполняет клетку и проникает через её оболочку в интерстициальную (соединительную) ткань. Белок, содержащийся в секрете, воспринимается организмом как чужеродный и вызывает образование антител против ткани железы.

Возникший аутоиммунный процесс вызывает реакцию лимфоидной ткани. В-лимфоциты становятся гиперреактивными, лимфоидные клетки накапливаются в железах внешней секреции и органах-мишенях, образуя лимфоидные инфильтраты. Эти инфильтраты вырабатывают большое количество аутоантител, которые повреждают собственные ткани: эпителий протоков желёз и другие органы (сосуды, лёгкие, почки и др.).

Происходит инфильтрация паренхимы слюнных, слёзных и других экзокринных желёз CD4+ Т-лимфоцитами с небольшим количеством В-лимфоцитов. Т-лимфоциты продуцируют воспалительные цитокины (IL-2, гамма-интерферон). Клетки слюнных протоков также способны продуцировать цитокины, повреждающие экскреторные пути. Атрофия эпителия слёзных желёз приводит к сухости роговицы и конъюнктивы — развивается сухой кератоконъюнктивит. Лимфоцитарная инфильтрация и пролиферация клеток протоков околоушной железы вызывают сужение их просвета, а в некоторых случаях — формирование компактных клеточных структур, называемых миоэпителиальными островками, в результате может развиться атрофия железы. Сухость, атрофия слизистой оболочки и подслизистого слоя желудочно-кишечного тракта и их диффузная инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами могут приводить к развитию соответствующих симптомов.

## Патоморфология

Основным и патогномоничным морфологическим признаком БШ является лимфоплазматическая инфильтрация паренхимы секретирующих желёз. Большинство клеток, инфильтрирующих железы, составляют Т-лимфоциты, в то время как на долю В-лимфоцитов приходится 20 %, моноцитов, макрофагов и NK-клеток — не более 5 %, 60–70 % Т-лимфоцитов составляют клетки CD4+. Лимфоидные инфильтраты синтезируют большое количество IgG, IgM, ревматоидных факторов, продуцируют большое количество IL (IL-2, IL-6, IL-10), причём количество их прямо зависит от степени лимфоидной инфильтрации. У трети больных лимфоплазмоклеточная инфильтрация не ограничивается тканью секретирующих эпителиальных желёз и принимает генерализованный характер с вовлечением в процесс мышц (миозит), лёгких (лимфоцитарные инфильтраты с развитием интерстициальной пневмонии или фокусов инфильтрации по типу псевдолимфомы), почек (интерстициальный нефрит), сосудов (продуктивный, продуктивно-деструктивный васкулит), вызывая функциональные изменения в поражённых органах с развитием разнообразных клинических проявлений. Вовлечение в процесс системы фагоцитирующих макрофагов у 5–10 % БШ приводит к развитию злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, преимущественно В-клеточных лимфом и макроглобулинемии Вальденстрема.

Клинические проявления синдрома Шёгрена разнообразны. Среди них можно выделить две группы симптомов: связанные с поражением желёз; внежелезистые системные проявления.

***Поражение секретирующих эпителиальных желёз (аутоиммунный эпителиит)***

***Слюнные железы*** поражаются у всех больных по типу рецидивирующего паренхиматозного сиаладенита (чаще паротита), реже субмаксиллита в сочетании с сиалодохитом у четверти больных, или наблюдается постепенное увеличение околоушных/поднижнечелюстных слюнных желёз, крайне редко — малых слюнных желёз слизистой полости рта. Нарушение работы слюнных желёз проявляется сухостью во рту (ксеростомией). Ещё до начала клинически выраженной картины болезни Шёгрена можно заметить изменение языка (рис. 7.5-1, см. QR-Code) сухость красной каймы губ, «заеды» в уголках рта и стоматит, увеличение регионарных лимфатических узлов, множественный (чаще пришеечный) кариес зубов (рис. 7.5-2, см. QR-Code).

Со временем уменьшается количество слюны и появляется сухость во рту. Сначала она беспокоит только при волнении и физической нагрузке, затем постоянно. Больному приходится запивать сухую пищу и увлажнять рот во время разговора. У трети больных наблюдается постепенное увеличение околоушных желёз, приводящее к характерному изменению овала лица, описываемому в литературе как «мордочка хомяка» или «мордочка бурундука». Обычно они имеют плотную консистенцию, ровный контур и несколько болезненны. Хроническое увеличение слюнных желёз редко сопровождается болезненностью при отсутствии обструкции или инфекции. Увеличение подчелюстных, подъязычных и нёбных слюнных желёз встречается редко.

***Сухость носоглотки*** с образованием сухих корок в носу, в просвете слуховых труб может приводить к временной глухоте и развитию отита.

***Сухость глотки***, а также голосовых связок обусловливает осиплость голоса, развивается субатрофический (или атрофический) ринофаринголарингит, синуситы, рецидивирующие трахеобронхиты и пневмонии.

Постоянным клиническим признаком поражения слёзных желёз при БШ является сухой кератоконъюнктивит, связанный со снижением секреции слёзной жидкости. Больные жалуются на ощущения жжения, «царапины» и «песок» в глазах. Вначале появляется сухость, резь в глазах и светобоязнь после длительной зрительной нагрузки, такой как работа за компьютером. Затем эти симптомы становятся практически постоянными. Нередко отмечаются зуд век, покраснение, скопление в углах вязкого белого отделяемого. Также пациента может беспокоить ощущение песка и постоянного инородного тела в глазах, жжение, царапание и нитевидные выделения из глаз. В тяжёлых случаях развивается тяжёлое поражение роговицы с отслоением фрагментов её эпителия (нитчатый кератит), что может приводить к ухудшению зрения. Позднее появляются светобоязнь, сужение глазных щелей, снижается острота зрения.

Хейлит, рецидивирующий афтозный/грибковый стоматит, сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит являются основными проявлениями поражений ***слизистой оболочки полости рта***. Губы могут трескаться, во рту образуются язвочки, из-за прогрессирующего пришеечного кариеса портятся зубы. Из-за сухости носоглотки, глотки и голосовых связок больному труднее глотать, голос становится сиплым. Если в процесс вовлекается евстахиевая труба, развиваются отиты, человек может периодически терять слух.

Различные поражения ***дыхательных путей*** наблюдаются у 50 % больных. Сухость в горле, першение и царапание, сухой кашель и одышка являются наиболее частыми жалобами. Одышка чаще свидетельствует о поражении лёгочной паренхимы (интерстициальная пневмония и интерстициальный фиброз). Сравнительно редко при БШ наблюдаются рецидивирующие сухие и выпотные плевриты. Поражение подслизистых желёз трахеи и бронхов вызывает у пациентов сухой лающий кашель.

Поражение ***апокринных желёз наружных половых органов*** наблюдается примерно у 1/3 больных БШ. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, сухая, атрофичная, нередко больных беспокоят жгучие боли и зуд. Нарушение работы потовых желёз наружных половых органов вызывает жжение, зуд, иногда интенсивные жгучие боли.

Частым признаком БШ является сухость кожи. Потоотделение может быть снижено. Поражение потовых и сальных желёз — причина сухости кожи при болезни Шёгрена.

***Изменения системы пищеварения*** при БШ наблюдаются часто и многообразны по своему характеру. Поражение желудочно-кишечного тракта часто становится причиной боли в животе различной локализации, тошноты, отрыжки воздухом с тухлым запахом и др. Дисфагия обусловлена наличием ксеростомии, а также, в ряде случаев, гипокинезией пищевода. У многих больных развивается хронический атрофический гастрит с выраженной секреторной недостаточностью, клинически проявляющийся синдромом желудочной диспепсии (тяжесть и дискомфорт в эпигастрии после еды, отрыжка воздухом, тошнота, снижение аппетита). Реже наблюдаются боли в эпигастральной области. Прослеживается прямая зависимость между степенью ксеростомии и угнетением секреторной функции желудка. Патология жёлчных путей (хронический холецистит) и печени (персистирующий гепатит) наблюдается у большинства больных. Имеются жалобы на тяжесть и боли в правом подреберье, горечь во рту, тошноту, плохую переносимость жирной пищи. Вовлечение в процесс поджелудочной железы (панкреатит) проявляется болевым и диспепсическим синдромами. Клинические признаки поражения кишечника (колит) выражены обычно неярко, но у большинства больных БШ присутствуют.

***Внежелезистые системные проявления***

Поражение ***суставов*** при синдроме Шёгрена обычно проявляется неэрозивным и недеформирующим артритом, преимущественно мелких суставов кистей. Артралгии наблюдаются у 70 % больных. Признаки молимиозита (миалгии, умеренная мышечная слабость, незначительное повышение уровня креатинфосфокиназы в крови) наблюдаются у 5–10 % больных. Исключительно редко может развиться тяжёлый миозит.

Клинические признаки ***периферической полинейропатии*** с нарушением чувствительности по типу «носков» и «перчаток», парестезии, реже — полиневриты и мононевриты, невриты лицевого и тройничного нервов наблюдаются у трети больных. Значительно реже могут развиваться миелополирадикулоневриты и цереброваскулиты у больных с продуктивно-деструктивным васкулитом. Поражение центральной и периферической нервной системы часто бывает опасно жизнеугрожающими осложнениями. Они возникают у 2–4 % больных. К таким осложнениям относятся острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), поражение ЦНС по типу рассеянного склероза, поперечный миелит, тяжёлый цереброваскулит и др. Нарушение чувствительности периферических нервов или болевая нейропатия возникают в результате васкулита нервов. Поражение периферической нервной системы (сенсорная, сенсорно-моторная полинейропатия, множественная мононевропатия, мононеврит, радикулоневропатия, туннельная невропатия (редко)) наблюдается у трети больных с длительным течением заболевания и генерализованным васкулитом.

У 20–30 % больных отмечаются различные поражения почек, чаще — канальцевого аппарата: канальцевый ацидоз, генерализованная аминоацидурия и фосфатурия с развитием в некоторых случаях нефрогенного диабета. Следствием канальцевого ацидоза могут быть остеомаляция, нефрокальциноз и гипокалиемия, приводящая к мышечной слабости, ХПН. Значительно реже наблюдается диффузный гломерулонефрит мембранозно-пролиферативного или мембранозного типа иммунокомплексного характера. Тяжёлые формы гломерулонефрита с нефротическим синдромом и развитием почечной недостаточности наблюдаются у больных БШ с криоглобулинемией. Острая почечная недостаточность вследствие тромбоза почечных артерий может быть причиной летального исхода у больных БШ с продуктивно-деструктивным васкулитом.

***Синдром Рейно*** — временное нарушение работы мелких сосудов кожи, в основном в виде спазма, наблюдается у трети пациентов, чаще — стёртые его формы. При БШ встречаются два типа васкулита: продуктивный и продуктивно-деструктивный. Также наблюдаются изменения по типу облитерирующего эндартериита, которые не носят самостоятельного характера и сопутствуют чаще продуктивно-деструктивному (70 %), реже продуктивному (30 %) васкулиту.

***Кожный васкулит*** при БШ обусловлен поражением сосудов мелкого и среднего калибра. При БШ наблюдаются капилляриты, сетчатое ливедо, различные виды пурпуры. Рецидивирующая гипергаммаглобулинемическая и криоглобулинемическая пурпуры наблюдаются примерно у 1/4 больных. Мелкоточечные геморрагические высыпания чаще появляются на коже голеней, однако со временем распространяются выше и могут обнаруживаться на коже бёдер, ягодиц и живота (рис. 7.5-3, 4, см. QR-Code). Высыпания сопровождаются зудом, болезненным жжением и повышением температуры кожи в поражённой области.

У больных с длительно рецидивирующей гипергаммаглобулинемической пурпурой обычно развивается гиперпигментация кожи вследствие отложения гемосидерина. В биоптатах кожи таких больных выявляется картина продуктивного васкулита. Тяжёлые формы васкулита с развитием множественных язвенно-некротических изменений кожи конечностей, туловища и лица, образованием длительно незаживающих язв и возникновением гангрены отмечаются у больных

с рецидивирующей криоглобулинемической пурпурой. Для неё характерно появление высыпаний по типу пузырьков и пустул с геморрагическим содержимым. В биоптатах кожи обнаруживаются признаки продуктивно-деструктивного васкулита, нередко его некротизирующая форма. Для больных БШ с продуктивным васкулитом характерно наличие в крови высокого уровня g–глобулина, циркулирующих иммунных комплексов, ревматоидного фактора, тогда как иммунологическим маркером продуктивно-деструктивного васкулита является криоглобулинемия, обнаруживаемая у 95 % больных с этой формой васкулита.

У большинства больных БШ отмечается ***регионарная лимфаденопатия*** (увеличение подчелюстных, шейных, затылочных, надключичных лимфатических узлов), а у 1/3 больных лимфаденопатия носит генерализованный характер. В последнем случае нередко выявляется гепато- и спленомегалия.

Возможно развитие псевдолимфом, В-лимфом или макроглобулинемии Вальденстрема. Вероятность развития неходжкинских лимфом у таких пациентов в 40 раз выше, чем у здоровых людей.

Клинически очевидные признаки ***гипотиреоидизма*** обнаруживаются у 10–15 % больных (исключительно редко — тиреотоксикоз). Антитела к тиреоглобулину, микросомальной фракции щитовидной железы и тиреоидстимулирующему гормону выявляются у половины больных БШ; предполагается, что субклинические повреждения щитовидной железы встречаются чаще.

У трети больных наблюдаются аллергические реакции, чаще — на антибиотики, сульфаниламиды, новокаин, препараты группы В, а также на химические средства (стиральные порошки и др.) и пищевые продукты.

Возможно также развитие ***аллопеции***. Часто присутствует утомляемость.

## Классификация и стадии развития синдрома Шёгрена

Классификация болезни Шёгрена ***по течению***:

1. ***Подострый вариант***. Он начинается с повышения температуры до 38–40 ˚С и симптомов одностороннего (рис. 7.5-5, см. QR-Code) или двустороннего паротита (воспаления околоушных слюнных желёз). Пациент при этом чувствует дискомфорт, распирание или боль в проекции околоушных слюнных желёз. Эта область припухает, а при выраженном воспалительном отёке железы значительно увеличиваются в размерах. Форма лица становится грушевидной. Кожа над поражённой слюнной железой туго натянута, лоснится, кожные складки не образуются или образуются с трудом. Также характерно выраженное поражение суставов: чаще воспаляются мелкие суставы кистей, но иногда процесс затрагивает и крупные суставы (коленные, плечевые, локтевые). Воспаление сопровождается сильной болью в суставах. В анализах крови наблюдается увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышенный уровень определённых иммуноглобулинов (антител), снижение количества лейкоцитов и высокие титры ревматоидного фактора. Подострый вариант болезни чаще развивается у молодых пациентов.
2. ***Хронический вариант***. Отмечается примерно у половины пациентов. Болезнь начинается без ярких клинических проявлений. У пациента постепенно появляется сухость во рту, развивается прогрессирующий пришеечный кариес, медленно увеличиваются околоушные слюнные железы, появляются симптомы конъюнктивита или кератоконъюнктивита. Нарушения параметров крови выражены умеренно, системные проявления, такие как регионарная лимфоаденопатия (увеличение лимфатических узлов), поражение почек и другие, отмечаются крайне редко. Этот вариант течения синдрома Шёгрена чаще встречается у пациентов старше 50 лет.

***По стадиям развития:***

- ***Начальная стадия***. На этой стадии болезнь выявляют редко. Пациент может заметить дискомфорт в области слюнных желёз, например, распирание во время приёма пищи. Иногда температура тела повышается до 37,1–38,0 °С, беспокоит сухость во рту, из слюнных протоков выделяется гной. Симптомы обычно проходят за 7–10 дней самостоятельно или после симптоматической терапии.
- ***Выраженная стадия.*** Характеризуется активным течением паротита с частыми рецидивами. Сопровождается высокими лабораторными показателями (СОЭ, уровня лейкоцитов и ревматоидного фактора). У большинства больных увеличиваются лимфатические узлы, причём как во время обострения, так и после него. В 38 % случаев в этой стадии заболевание протекает без выраженных обострений с постепенным увеличением околоушных слюнных желёз.
- ***Поздняя стадия.*** Проявляется глубоким поражением и изменением слюнных желёз, потерей зубов из-за пришеечного кариеса, грибковыми стоматитами, изъязвлением и помутнением роговицы, слизисто-гнойными выделениями из глаз в результате недостатка слёзной жидкости, а также внежелезистыми поражениями.

***По степени активности:***

- 1-я степень (минимальная) — преобладают процессы поствоспалительного склероза слюнных и слёзных желёз. Лабораторные показатели невысокие. Нарушается работа желёз, при этом уменьшается выделение секрета (слёз, слюны, влагалищной жидкости и др.).
- 2-я степень (умеренная) проявляется обострениями паротита, увеличением лабораторных признаков воспалительной и иммунологической активности, снижением функции слюнных, слёзных и других эпителиальных желёз.
- 3-я степень (высокая) характеризуется рецидивирующим паротитом, высокой температурой тела пациента, слабостью, головными болями, грибковым или вирусным стоматитом, острым множественным кариесом, рецидивирующей пурпурой, увеличением лимфатических узлов. Лабораторные показатели активности высокие.

## Диагностика

Диагностика синдрома Шёгрена включает исследование:

- клинических критериев (см. выше);
- слёзных и слюнных желёз;
- аутоантител;
- в ряде случаев — биопсию слюнных желёз.

Пациент с начальными признаками болезни Шёгрена может оказаться на приёме у стоматолога, офтальмолога, оториноларинголога, терапевта и ревматолога.

Синдром Шёгрена должен быть заподозрен у больного, имеющего сухость глаз и полости рта, увеличение слюнных желёз, периферическую нейропатию, пурпуру или необъяснимый канальцевый ацидоз.

Хотя ни один из этих признаков, взятый в отдельности, не является специфичным для БШ, наличие четырёх признаков и более позволяет в 70–80 % случаев заподозрить и в дальнейшем с помощью специальных методов исследования подтвердить диагноз БШ.

## Методы диагностики

***Поражение слюнных желёз*** может быть подтверждено снижением выработки слюны (менее ≤ 0,1 мл/мин), что оценивается путём непосредственной регистрации, сиалографии или сцинтиграфии слюнных желёз, хотя эти исследования используют нечасто.

***Для диагностики паренхиматозного сиаладенита используют:***

- сиалографию околоушной слюнной железы с омнипаком (обнаружение полостей > 1 мм в диаметре характерно для паренхиматозного паротита);
- биопсию малых слюнных желёз нижней губы (обнаружение 100 и более клеток в поле зрения в среднем при просмотре не менее 4 малых слюнных желёз является диагностичным);
- биопсию увеличенных околоушных/поднижнечелюстных слюнных желёз (с целью диагностики MALT-лимфомы);
- сиалометрию (снижение стимулированной секреции слюны < 2,5 мл/5 мин используют для обьективизации степени ксеростомии);
- УЗИ и МРТ слюнных желёз (для оценки структуры, размеров и локализации внутрижелезистых лимфоузлов и паренхимы желез).

***Функция слёзных желёз*** может оцениваться. ***Для диагностики сухого кератоконъюнктивита используют:***

- тест Ширмера (снижение слёзовыделения после стимуляции нашатырным спиртом менее 10 мм за 5 мин свидетельствует о гипофункции слёзных желез);
- окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы флюоресцеином и лиссаминовым зелёным (позволяет диагностировать повреждение эпителия коньюнктивы и роговицы);
- определение стабильности слёзной пленки по времени образования «сухих пятен» на роговице (в норме составляет более 10 сек). Время разрыва слёзной пленки — это временной интервал между последним морганием и появлением первого «сухого пятна» разрыва в слёзной плёнке, окрашенной 0,1 % раствором флюоресцеина.

### *Лабораторные исследования*

В ходе лабораторной диагностики выполняют:

- Общий анализ крови: выявляется снижение количества лейкоцитов в периферической крови (лейкопения); умеренная анемия со снижением гемоглобина до 70–90 г/л; характерные признаки воспаления — повышение СОЭ (не менее 20 мм/час).
- Иммунологическое исследование крови: обнаруживаются специфические антитела, например, ревматоидный фактор выявляется практически у 100 % больных; повышается уровень циркулирующих иммунных комплексов (комплексов «антиген-антитело»); могут выявляться моноклональные иммуноглобулины (иммуноглобулины одинакового класса), что указывает на вероятность лимфомы.
- Анализ мочи: у 15–20 % больных в моче выявляется белок Бенс — Джонса (онкомаркер, который может быть предвестником лимфомы).

Наиболее информативными лабораторными показателями при БШ являются высокая СОЭ, лейкопения, гипергаммаглобулинемия (80–70 %), наличие антинуклеарных и ревматоидных факторов (90–100 %), а также антител к растворимым ядерным антигенам SS-A/Ro и SS-B/La (60–100 %). У трети больных обнаруживаются криоглобулины, которые могут быть поликлональными или моноклональными в зависимости от иммуноглобулинов, входящих в их состав. Снижение С4 компонента комплемента является прогностически неблагоприятным признаком, влияющим на выживаемость больных при этом заболевании, и отражает активное течение криоглобулинемического васкулита, так же, как и является предиктором возможного развития лимфопролиферативного заболевания. Моноклональные иммуноглобулины (IgM и IgA) с лёгкими цепями обнаруживаются в криопреципитатах и биоптатах слюнных желёз в ранних стадиях заболевания, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики между БШ с трансформацией в злокачественную лимфому и доброкачественной лимфопролиферацией при этом заболевании.

Диагностика БШ основана на выявлении у больных одновременного поражения глаз и слюнных желёз, а также лабораторных признаков аутоиммунного заболевания (ревматоидный/антинуклеарный фактор, антитела к Ro/La ядерным антигенам).

***Гистологические изменения*** оценивают при биопсии малых слюнных желёз и слизистой оболочки щёк. Биопсию слюнных желёз обычно выполняют в тех случаях, если диагноз не удается установить с помощью исследования аутоантител или при наличии серьёзной органной патологии. Характерными гистиологическими признаками поражения малых слюнных желёз являются множественные крупные скопления лимфоцитов с атрофией ацинусов. Биопсия может осложниться длительными дизестезиями.

***Диагностика БШ*** строится на критериальных признаках, среди которых можно выделить Отечественные критерии диагноза БШ (ФГБУ НИИР РАМН, 2001), Классификационные критерии синдрома Шёгрена (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance — SICCA, 2012).

***Отечественные критерии диагноза БШ (ФГБУ НИИР РАМН, 2001)***

I. Сухой кератоконъюнктивит:
- снижение слезовыделения по тесту Ширмера < 10 мм за 5 минут;
- окрашивание эпителия роговицы/конъюнктивы флюоресцеином (I–III ст.);
- снижение времени разрыва прекорнеальной слёзной плёнки < 10 секунд.

II. Паренхимотозный сиаладенит:
- сиалометрия стимулированная < 2,5 мл за 5 минут;
- сиалография — обнаружение полостей > 1 мм;
- очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желёз ( ≥ 2 фокусов* в 4 мм$^2$).

III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания:
- положительный РФ, или
- положительный АНФ, или
- наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител.

**Фокус — скопление не менее 50 лимфоидных клеток в 4 мм$^2$ поверхности слюнной железы. Средний фокус оценивается по 4 малым слюнным железам.*

Диагноз определённой БШ может быть поставлен при наличии первых двух критериев (I, II) и не менее одного признака из III критерия, при исключении СКВ, ССД, РА и аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний. БШ может быть поставлен при наличии чётко верифицированного аутоиммунного заболевания и одного из первых двух критериев.

***Классификационные критерии БШ (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance — SICCA, 2012)***

1. Наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител или позитивный РФ и АНФ.
2. В биоптате малых слюнных желёз — очаговая лимфоцитарная инфильтрация ( ≥ 1 фокус в 4 мм$^2$).
3. Сухой кератоконъюнктивит — ≥ 3 балла по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зелёным* (исключить антиглаукомные глазные капли, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости, операции на роговице и блефаропластику).

Заболевание может быть классифицировано как болезнь Шёгрена при соответствии двум из трёх пунктов критериев при исключении: облучения головы и шеи, HCV-инфекции, ВИЧ-инфекции, саркоидоза, амилоидоза, IgG4-связанного заболевания, РА, СКВ, ССД и других аутоиммунных заболеваний.

В 2016 году были предложены модификации американо-европейских критериев классификации первичного синдрома Шёгрена (табл. 7.5-1). При балльной оценке симптомов диагноз устанавливается при наличии 4 и более симптомов.

Алгоритм постановки диагноза БШ представлен на рис. 7.5-6.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Болезнь Шёгрена (ксеростомия, ксерофтальмия, артрит), умеренная степень активности.*
2. *Ревматоидный артрит, полиартрит, серопозитивный, АЦЦП-позитивный, развёрнутая клиническая стадия, эрозивный (стадия II), низкая степень активности (DAS28-CRP 2,31). 1ФК. Вторичный синдром Шёгрена.*

## Дифференциальная диагностика

Наиболее часто дифференциальный диагноз при БШ проводят с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, аутоиммунными заболеваниями печени и жёлчных путей в сочетании с синдромом Шёгрена. Несмотря на длительное существование артралгии, для БШ, в отличие от ревматоидного артрита, нехарактерно наличие стойкого артрита и деформаций суставов; на рентгенограммах не обнаруживаются признаки эрозивного поражения суставов; артрит при БШ обычно полностью исчезает на 2–3-й день после назначения небольших доз кортикостероидов. Для системной красной волчанки характерны эритематозные высыпания на лице в виде «бабочки», эндокардит, экссудативный серозит, нефротический синдром, наличие в крови ЛЕ-клеток и др. При хроническом активном гепатите, билиарном циррозе печени, в отличие от БШ, нарушения функциональных проб печени являются постоянным признаком, в крови обнаруживаются

**Таблица 7.5-1**

**Американо-европейские критерии классификации первичного синдрома Шёгрена**

| Критерии | Баллы |
|---|---|
| Лабильная слёзная железа с очаговым лимфоцитарным сиалоденитом и фокусной оценкой ≥ 1 | 3 |
| Анти-SSA антитела (анти Ro) | 3 |
| Оценка окрашиваний тканей глаза ≥ 5 (или оценка по Бийдервельда ≥ 4), по крайней мере на 1 глазу | 1 |
| Тест Шимера ≤ 5 мм/5 мин, по крайней мере на 1 глазу | 1 |
| Нестимулированная общая скорость слюноотделения ≤ 0,1 мл/мин | 1 |
| Для соответствия критериям включения пациенты должны иметь ≥ 4, по крайней мере 1 симптом сухости глаз или полости рта и не иметь критериев исключения: лучевая терапия области головы и шеи в анамнезе; острый инфекционный гепатит С (подтверждённый ПЦР); СПИД; саркоидоз; амилоидоз; реакция трансплантант против хозяина; болезни, связанные с иммунолобулином класса G | |
| Фокусной оценкой является количество воспалительных инфильтратов, содержащих по меньшей мере 50 клеток, присутствующих в 4 мм на 2 единицы поверхности железы | |

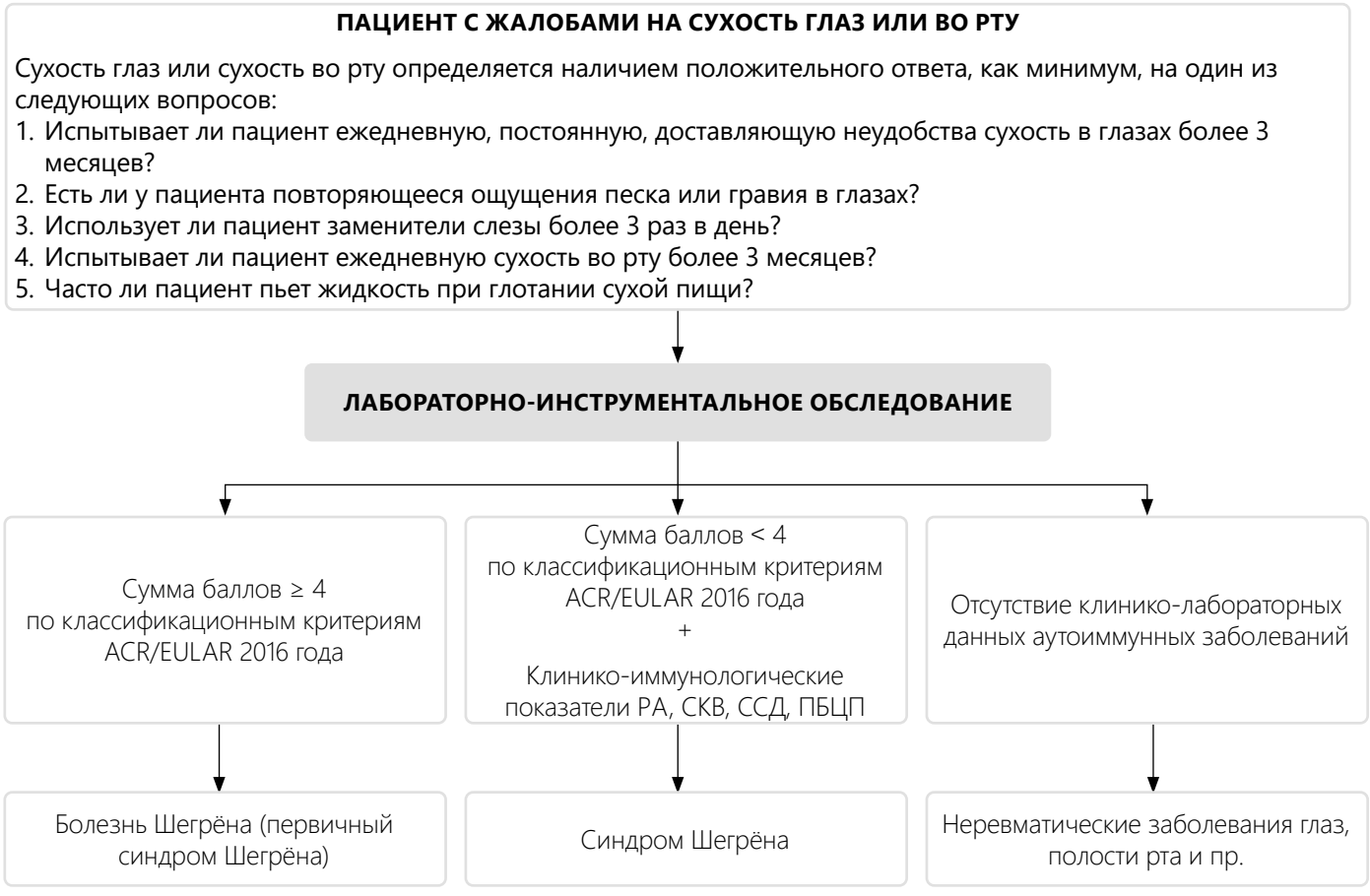



*Рисунок 7.5-6. Алгоритм постановки диагноза БШ с использованием критериальных признаков*

маркеры вируса гепатита В; в материале, полученном при биопсии печени, выявляются присущие этим заболеваниям морфологические изменения.

Отдельные симптомы, имеющие место при БШ, могут наблюдаться при различных других заболеваниях.

***Сухость глаз***

1. Структурные нарушения слёзной плёнки (дефицит водного слоя (сухой кератоконъюнктивит)), дефицит муцина (гиповитаминоз А, пемфигус, химические ожоги, синдром Стивена — Джонса), дефицит жирового слоя (блефарит).
2. Роговичная эпителиопатия (поражение V пары черепного нерва, ношение контактных линз).
3. Дисфункция век.

***Дефицит слёз***

1. Заболевания слёзных желёз:
   - первичные (врождённая/приобретённая алакримия, первичное заболевание слёзных желёз);
   - вторичные (саркоидоз, ВИЧ, реакция трансплантат против хозяина, ксерофтальмия).
2. Слёзная обструкция (трахома, офтальмологическая рубцовая пузырчатка, синдром Стивена — Джонса, ожоги).
3. Рефлекторные нарушения (нейропатический кератит, контактные линзы, паралич лицевого нерва).

***Сухость рта***

1. Лекарственные препараты (диуретики, антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы, седативные, антихолинергические, антигистаминные).
2. Психогенные факторы (тревожное состояние, депрессия).
3. Системные заболевания (саркоидоз, туберкулёз, амилоидоз, сахарный диабет, панкреатит, IgG4 склерозирующий сиалоаденит, лимфомы).
4. Дегидратация; белковое голодание.
5. Вирусные инфекции.
6. Аплазия или недоразвитие слюнных желёз (редко). Увеличение слюнных и (или) слёзных желёз, характерное для многих заболеваний, входящих в круг дифференциальной диагностики БШ, может быть одно- или двухсторонним.
7. Облучение.
8. Постменопауза.

***Увеличение слёзных желёз***

***Двухстороннее:*** бактериальный/вирусный дакриоаденит; гранулематозные поражения (туберкулёз, саркоидоз); лимфопролиферативные заболевания; идиопатическое воспалительное заболевание орбиты; доброкачественная лимфоидная гиперплазия (MALT-дакриоаденит); IgG4-связанные заболевания (IgG4-связанный псевдотумор орбит и склерозирующий дакриоаденит); гистиоцитозы (ювенильная ксантогранулёма, ретикулогистиоцитоз).

***Одностороннее***: бактериальный/вирусный дакриоаденит; лимфопролиферативные заболевания с поражением слёзных желёз; первичные опухоли: эпителиальные (аденома, аденокарцинома) и смешанные (ангиома, меланома).

***Увеличение слюнных желёз***

***Одностороннее***: бактериальные инфекции; хронический сиаладенит; сиалолитиаз; первичные неоплазии (аденома, аденокарцинома, лимфома, смешанная опухоль слюнных желёз).

***Двухстороннее***: бактериальные/вирусные инфекции (Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, коксаки, паромиксовирус, герпес, ВИЧ, вирус эпидемического паротита); гранулематозные заболевания (туберкулёз, саркоидоз); AL-амилоидоз, мастоцитоз; метаболические нарушения (гиперлипидемия, сахарный диабет, подагра, алкогольный цирроз печени); акромегалия; анорексия, гипоменструальный синдром; IgG4-связанные склерозирующие сиалоадениты; лимфоэпителиальный сиаладенит; онкоцитарная гиперплазия слюнных желёз; лимфомы.

***Осложнения синдрома Шёгрена***

Из-за сухости полости рта, носоглотки, слизистых оболочек глаз и изменения состава слюны и слёзной жидкости присоединяются бактериальные, герпесные или грибковые кератоконъюнктивиты, синуситы, трахеобронхиты и пневмонии.

Из-за сухости влагалища могут развиваться рецидивирующие герпетические высыпания в области половых губ и воспаление бартолиновых желёз. Кроме этого, из-за выраженных дистрофических процессов даже у молодых женщин сужается влагалище. Половой акт при этом становится крайне болезненным или вовсе невозможен.

***Злокачественные проявления:***

- Аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак желудка могут быть следствием сухости во рту, нарушения моторики пищевода и атрофического гастрита.
- Онкологические заболевания и поражения билиарной системы печени могут развиваться из-за поражения эпителия жёлчевыводящих путей.
- Лимфома (злокачественная опухоль клеток иммунитета) выявляется у пациентов с синдромом Шёгрена в 5–15 % слу-

чаев. Это в 44 раза чаще, чем в общей популяции. Чаще всего они образуются в околоушных, реже в слёзных железах, иногда встречаются в лёгочной ткани.
- При вовлечении в патологический процесс почек часто развивается мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, рецидивирующий гипокалиемический паралич. Может возникать хроническая почечная недостаточность на фоне медленно прогрессирующего гломерулонефрита.
- Осложнения при беременности: к таким патологиям относятся преждевременные роды, задержка внутриутробного развития и низкая масса тела у младенца при рождении.

## Лечение

Лечение проводится в зависимости от наличия железистых и внежелезистых проявлений, и от иммуновоспалительной активности заболевания.

***Цели лечения:***
- достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания;
- улучшение качества жизни больных;
- предотвращение развития опасных для жизни проявлений заболевания (генерализованный язвенно-некротический васкулит, тяжёлые поражения центральной и периферической нервной системы, аутоиммунные цитопении, лимфопролиферативные заболевания).

***Нефармакологические подходы к сухому синдрому:***
- избегать ситуаций, усиливающих сухость слизистых оболочек;
- ограничить применение препаратов, усугубляющих сухость и определённых раздражающих веществ;
- частое употребление небольших количеств воды или не содержащей сахара жидкости облегчает симптомы сухости рта; полезна вкусовая и механическая стимуляция саливации с использованием жевательной резинки и леденцов без сахара;
- скрупулезная гигиена полости рта, использование зубной пасты и ополаскивателей с фторидами, тщательный уход за зубными протезами, регулярное посещение стоматолога обязательно с профилактической целью относительно прогрессирующего кариеса и периодонтита;
- терапевтические контактные линзы могут служить дополнительной протекцией эпителия роговицы;
- применение точечной окклюзии входных отверстий носослёзного канала.

***Лечение железистых проявлений БШ***

Для лечения железистых проявлений используют локальную терапию сухого синдрома (увлажняющие заместители, иммуномодулирующие препараты), стимуляторы эндогенной секреции слюнных и слезных желёз. Для улучшения саливации и терапии сухого кератоконъюнктивита возможно применение препаратов системного действия (малые дозы ГК и лейкерана, ритуксимаб (РТМ).

Для замещения объёма слезы пациентам следует 3–4 и более раз в день использовать искусственные слёзы. При необходимости интервал между закапыванием слёз может быть сокращен до 1 часа.

Глазные капли на основе сыворотки крови применимы для пациентов с непереносимостью искусственных слёз или тяжёлым, резистентным к лечению сухим кератоконъюнктивитом.

Использование препаратов-заменителей слюны на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы восполняет её смазывающие и увлажняющие функции, особенно во время ночного сна.

Учитывая высокую частоту развития кандидозной инфекции при наличии сухого синдрома, показано локальное и системное противогрибковое лечение.

У пациентов со значительным увеличением околоушных, поднижнечелюстных слюнных и слёзных желёз, рецидивирующим характером паренхиматозного сиалоаденита, противопоказана их рентгенотерапия ввиду значительного нарастания сухости и увеличения риска развития лимфом.

Офтальмологическая эмульсия Циклоспорина А рекомендуется для лечения сухого кератоконъюнктивита два раза в день в течение 6–12 месяцев.

Локальное применение НПВП уменьшает дискомфортные ощущения в глазах, однако может провоцировать повреждения роговицы.

Приемлемым считается локальное применение ГК короткими курсами (до двух недель) при обострении сухого кератоконъюнктивита.

Для стимуляции остаточной секреции слюнных и слезных желёз системно применяются агонисты М1 и М3 мускариновых рецепторов: пилокарпин 5 мг 4 раза в день или цевимелин 30 мг 3 раза в день.

Диквафозол — агонист пуриновых Р2Y2 рецепторов — стимулирует нежелезистую секрецию водного, муцинового и липидного компонента слёзной пленки. Используется локально 2 % раствор.

2 % офтальмологическая эмульсия ребамипида, повышающего количество муциноподобных веществ и слёзной жидкости, помогает устранить повреждения роговицы и конъюнктивы. Пероральный приём ребамипида по 100 мг 3 раза в день улучшает симптомы сухости рта.

Облегчение сухости верхних дыхательных путей достигается при приёме бромгексина или ацетилцистеина в терапевтических дозах.

При диспареунии, обусловленной недостаточной лубрикацией, помимо местного использование лубрикантов, в постменопаузальном периоде показано локальное и системное применение эстрогенов.

***Лечение внежелезистых системных проявлений БШ***

Для лечения системных внежелезистых проявлений БШ используются ГК, алкилирующие цитостатические (лейкеран, циклофосфан), биологические (ритуксимаб) препараты.

Больным с рецидивирующими сиаладенитами и минимальными системными проявлениями, такими как суставной синдром, назначают ГК в малых дозах (преднизолон 5 мг в день или через день), либо НПВП.

При значительном увеличении больших слюнных желёз (после исключения лимфомы), диффузной инфильтрации малых слюнных желёз, отсутствии признаков тяжёлых системных проявлений, умеренных и значительных сдвигах показателей лабораторной активности необходимо назначение малых доз ГК в сочетании с лейкераном 2–4 мг/сут в течение года, затем 6–14 мг/неделю в течение нескольких лет.

При лечении васкулита (криоглобулинемический гломерулонефрит, поражение периферической и центральной нервной системы, рецидивирующая пурпура и язвенно-некротическое поражение кожи) назначается циклофосфан.

Тяжёлые системные проявления БШ, такие как криоглобулинемический интерстициальный нефрит, язвенно-некротический васкулит, сенсорно-моторная нейропатия аксонально-демиелинизирующего и демиелинизирующего типа, мононеврит, полиневрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, миозит, интерстициальный пневмонит, генерализованная лимфаденопатия, аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, а также MALT-лимфома слюнных желёз, требуют более высоких доз преднизолона (20–60 мг/сут) и цитостатических средств (лейкеран 6–10 мг/сут, циклофосфан 0,8–3,0 г/месяц) в сочетании с интенсивными методами терапии.

Длительный приём малых доз ГК в комбинации с лейкераном или циклофосфаном не только снижает частоту рецидивов паротита, приводит к нормализации размеров слюнных желёз, уменьшает показатели лабораторной активности, улучшает клиническую симптоматику и замедляет прогрессирование многих системных проявлений заболевания, но и достоверно повышает саливацию, уменьшает частоту развития лимфом и увеличивает выживаемость больных БШ.

Внутривенный иммуноглобулин применяется в лечении агранулоцитоза, аутоиммунной тромбоцитопении, гемолитической анемии при БШ, а также у отдельных больных с выраженной сенсорной нейропатией при резистентности к терапии.

***Интенсивная терапия*** (пульс-терапия ГК, комбинированная пульс-терапия ГК и циклофосфаном, эфферентные методы терапии — криоаферез, плазмаферез, двойная фильтрация плазмы в сочетании с комбинированной пульс-терапией) должна использоваться при тяжёлых и угрожающих жизни проявлениях БШ с целью купирования высокой иммуновоспалительной активности, изменения характера течения и улучшения прогноза заболевания.

В случаях аллергических реакций, интерстициального нефрита с признаками хронической почечной недостаточности, при низких цифрах общего белка в сыворотке крови, тяжёлых офтальмологических проявлениях (буллёзно-нитчатый кератит, язвы роговицы) предпочтительно использование гемосорбции, криоафереза. При остальных системных проявлениях более эффективным является плазмаферез, криоаферез и двойная фильтрация плазмы. Последние два метода наиболее эффективны при смешанной моноклональной криоглобулинемии.

***Применение генно-инженерных биологических препаратов***

Применение анти-В клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) позволяет контролировать системные внежелезистые проявления БШ и уменьшать функциональную железистую недостаточность. РТМ улучшает клиническое течение БШ без увеличения частоты побочных эффектов.

РТМ назначается больным БШ с тяжёлыми системными проявлениями (криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, интерстициальный пневмонит, аутоиммунная панцитопения), а также в случаях резистентности или недостаточной эффективности традиционного лечения ГК и цитостатическими препаратами. С целью усиления эффективности РТМ показана комбинированная терапия с циклофосфаном.

У больных с небольшой длительностью БШ и сохранённой остаточной секрецией слюнных и слезных желёз монотерапия РТМ приводит к увеличению саливации и улучшению офтальмологических проявлений.

РТМ назначается при БШ, осложнённой лимфомой низкой степени злокачественности MALT-типа: локализованной экстранодальной лимфомой слюнных, слёзных желёз или лёгких, без поражения костного мозга. Проводится как монотерапия РТМ, так и комбинированная терапия РТМ и циклофосфаном.

На протяжении всего периода терапии должен осуществляться клинико-лабораторный мониторинг основных параметров БШ. При использовании цитостатических препаратов общий анализ крови делается не реже 1 раза в месяц, а при применении комбинированной пульс-терапии — через 12 дней после каждого введения циклофосфана (для исключения развития тяжёлой супрессии костного мозга).

## Прогноз

Прогноз при болезни Шёгрена будет благоприятным, если вовремя начать лечение. При своевременно начатом лечении удается замедлить прогрессирование заболевания, восстановить трудоспособность больных. При длительном течении забо-

левания (более 5–8 лет) обычно быстро развиваются тяжёлые офтальмологические, стоматологические, а также системные проявления заболевания, у 13,8 % больных развиваются лимфомы слюнных желёз, неходжкинские лимфомы, происходит инвалидизация больного. У больного БШ с моноклональной криоглобулинемией и в случаях развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний прогноз менее благоприятный — они становятся причиной смерти при болезни Шёгрена в 34,5 % случаев. Причиной летального исхода может быть генерализованный васкулит, опухоли (чаще всего желудочно-кишечного тракта) и аутоиммунные пацитопении (одновременное снижение лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов), реже интерстициальный нефрит с почечной недостаточностью, острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения. При этом общая 20-летняя выживаемость при болезни Шёгрена — 81,3 %. Факторы риска неблагоприятного исхода при болезни Шёгрена: анемия, лейкопения или тромбоцитопения, генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия (увеличение селезёнки), значительное увеличение околоушных слюнных желёз, полиневропатия, криоглобулинемическая пурпура. Эти факторы могут возникать одновременно, или один фактор может предшествовать другому.

### Профилактика

Профилактика направлена на предупреждение обострений и прогрессирования заболевания. Так как этиология болезни Шёгрена неизвестна, методов первичной профилактики не существует. Вторичная профилактика проводится, чтобы предотвратить прогрессирование болезни и развитие осложнений. Чтобы начать лечение как можно раньше, пациенту нужно обратиться к врачу при первых признаках болезни: сухости глаз и полости рта, рецидивирующей или постоянной припухлости в области слюнных желёз, прогрессирующем множественном пришеечном кариесе. Некоторые больные нуждаются в ограничении физических нагрузок и нагрузок на органы зрения, в исключении аллергизирующих воздействий. Больным противопоказана вакцинация, с большой осторожностью должны применяться тепловые процедуры. Необходимы санация рта и своевременное протезирование зубов.

## 7.6. Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа)

### Определение

**Смешанное заболевание соединительной ткани (СмЗСТ, Синдром Шарпа) — клинико-иммунологический синдром системного воспалительного поражения соединительной ткани, представляющий собой сочетание отдельных признаков ряда системных аутоиммунных заболеваний: системной склеродермии (ССД), дерматомиозита (ДМ), системной красной волчанки (СКВ) *в сочетании* с наличием у больных в сыворотке крови высоких титров антител (At) к ядерному рибонуклеопротеину U1, богатому уридином (U1-RNP).**

### Распространённость

Заболеваемость СмЗСТ составляет примерно 3 на 100 тыс. населения. Встречается у больных различного возраста (от 4 до 80 лет), чаще в возрасте 15–25 лет, средний возраст — 37 лет, а продолжительность болезни в среднем 9,5 лет, при этом болеют преимущественно женщины (80 %). Расовой или этнической предрасположенности к заболеванию не выявлено.

### Этиология

Этиология заболевания неизвестна. Однако среди возможных этиологических факторов рассматривается инфекция (ретровирусы и др.), запускающая иммуновоспалительный процесс на фоне генетической предрасположенности (ассоциация с HLA-DR4).

Предполагают, что развитие синдрома Шарпа обусловлено «молекулярной мимикрией» между полипептидом рибонуклеопротеина U1 и сходным компонентом в ретровирусах, в результате чего аутоантитела, вырабатывающиеся на экзогенный ретровирус или экспрессию эндогенного вируса, реагируют с собственным рибонуклеопротеином. Впоследствии было представлено ещё несколько маркеров синдрома Шарпа: высокая чувствительность РНП к рибонуклеазе и резистентность к дезоксирибонуклеазе, отсутствие у многих больных других аутоантител, характерных для ряда заболеваний (например, анти-Sm-, анти-SS-A-, анти-BB антител, антител к двусторонней ДНК и т. д.). Как и для других системных болезней соединительной ткани, для синдрома Шарпа характерны системность поражения, стадийность развития и мозаичность клинических проявлений.

***Аутоиммунный патогенез заболевания с ведущей ролью нарушений Т-клеточного иммунитета аргументируется наличием иммунопролиферативных процессов в стенках сосудов (васкулиты) и поражённых тканях, а также нарушением В-клеточного иммунитета, характеризующегося продукцией аутоантител и иммунных комплексов.***

Важную роль в патогенезе СмЗСТ играет стойкое повышение антител к U1 РНП, которые обладают способностью взаимодействовать с Fc-рецепторами Th-лимфоцитов и тормозить их пролиферацию. Это способствует активации аутореактивных Th I типа и формированию иммуновоспалительного процесса.

## Морфология

Патоморфологические изменения при СмЗСТ не имеют черт нозологической принадлежности и характеризуются пролиферативными изменениями во внутренней и средней оболочках сосудов крупного, среднего и мелкого диаметра, с отложением в стенках кровеносных сосудов иммунных депозитов, IgG, IgM и компонентов комплемента и образованием плазмоклеточных и лимфоцитарных инфильтратов.

## Клиническая картина

Часто у больных СмЗСТ в ранний период преобладают «периферические» признаки, как правило, ассоциируемые с началом ССД — артралгия и артрит (42–65 % случаев), синдром Рейно (65 %), отёк пальцев рук и всей кисти, реже — миозит (23 %), лимфаденопатия, лихорадка; типичные кожные симптомы СКВ и ДМ возникают ещё реже, примерно в 8 % случаев. Висцериты в ранний период СмЗСТ в виде серозита, миокардита отмечаются в единичных случаях.

В ***развёрнутой стадии*** заболевания присоединяется висцеральная симптоматика — отмечается гипотензия пищевода, серозит, пневмонит, поражение почек, ЦНС, развивается миозит, синдром Шёгрена, эритематозные высыпания, капилляриты, участки уплотнения кожи на кистях, амимия, гиперпигментация, телеангиэктазия. При прогрессировании заболевания диагностируется базальный пневмофиброз и лёгочная гипертензия, склеродермоподобные поражения кожи, формируется хроническая болезнь почек.

В ***конечной стадии*** значительно уменьшается частота возникновения артралгий, отёка кистей, миозита, лимфаденопатии, лихорадки, эритематозных высыпаний, капилляритов; серозиты отмечают в виде плевральных и (или) перикардиальных спаек. Заметно регрессируют симптомы воспалительной активности. Чаще проявляются склеродермоподобные кожные синдромы; сохраняются поражения суставов, синдром Рейно.

***Поражение суставов*** является наиболее ранним и частым проявлением заболевания. Артралгии встречаются практически у всех больных СмЗСТ, а истинные артриты — более чем у половины из них в виде нестойкого мигрирующего полиартрита, ***иногда деструктивного или по типу артропатии Жаку***. В большинстве случаев развиваются симметричные артриты. Артриты склонны к хроническому рецидивирующему течению. Серьёзные деформации встречаются относительно редко. Наряду с поражением мелких суставов кистей, для больных СмЗСТ характерно вовлечение в процесс крупных суставов. Часто наблюдается плотная припухлость сгибателей пальцев рук, связанная с ладонным теносиновитом. Отёк пальцев («сосискообразные пальцы») или всей кисти, наблюдающийся практически у всех больных, как правило, сопровождается синдромом Рейно. Изредка могут наблюдаться аваскулярные некрозы головок бедренных костей, начальные признаки остеолиза ногтевых фаланг пальцев рук.

***Синдром Рейно*** нередко бывает первым признаком СмЗСТ и может предшествовать другим проявлениям заболевания за несколько месяцев или лет. Характеризуется типичным двух- и трёхфазным изменением цвета дистальных отделов конечностей, а развитие ишемических некрозов или язв — крайне редкое. У 70–93 % больных развивается отёк кистей. Однако у отдельных пациентов он протекает очень тяжело и приводит к некротическим изменениям концевых фаланг пальцев и гангрене пальцев, телеангиэктазии, гипо- и гиперпигментации. Может присутствовать эритематозная сыпь, фоточувствительность, алопеция, сетчатое ливедо, язвы в полости рта и в области гениталий, сухость во рту и глазах. Описаны случаи антител к циклическому цитруллированному пептиду АНЦА-ассоциированного васкулита.

***Поражение мышц:*** у половины больных выявляется ***миалгия*** или ***воспалительная миопатия***, но может наблюдаться ***полимиозит*** с типичным поражением проксимальных мышечных групп, сопровождающийся повышением уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и альдолазы в плазме. Крайне редко наблюдаются характерное для дерматомиозита поражение кожи над суставами пальцев, гелиотропная окраска век, телеангиэктазии по краю ногтевого ложа. При гистологическом исследовании биоптата кожно-мышечного лоскута обнаруживают дегенерацию мышечных волокон, периваскулярную и интерстициальную инфильтрацию плазматическими клетками и лимфоцитами.

***Кожный синдром*** характеризуется полиморфизмом: наблюдается отёчность кистей рук и «сосискообразные» пальцы. Кожа при этом напряжена и утолщена. В редких случаях встречаются изъязвления на кончиках пальцев рук или развитие гангрены концевой фаланги (рис. 7.6-1, см. QR-Code). Иногда отмечается диффузная эритематозная сыпь, напоминающая таковую при СКВ, возможно появление гипо- или гиперпигментированных пятен, телеангиэктазий на лице и кистях рук, периорбитальный отёк с «гелиотропным» окрашиванием кожи век, симптом Готтрона, распространённая алопеция без образования рубцов на коже и др.

***Поражение сердечно-сосудистой системы*** при СмЗСТ включает экссудативный перикардит, миокардит и недостаточность аортального клапана, различные нарушения ритма и проводимости. У 26 % больных выявляется пролапс митрального клапана.

***Поражение ЖКТ*** часто проявляется дисфункцией пищевода (гипомобильность), дисфагией, изжогой, болями в эпигастральной области. Кишечник вовлекается в процесс крайне редко, и могут выявляться псевдодивертикулы кишечника, мезентериальный васкулит. Из других редких осложнений со стороны ЖКТ наблюдаются васкулит брыжеечных сосудов, увеличение печени и селезёнки.

Особенностью течения СмЗСТ является ***редкое развитие почечной патологии*** (наблюдается в 10 % случаев) в виде мембранозной нефропатии. Однако возможно более значительное поражение почек с формированием гломерулонефрита и хронической болезни почек (ХБП). В редких случаях возможно развитие «острой склеродермической почки».

***Поражение лёгких*** наблюдается в 66–75 % случаев, а наиболее грозным поражением лёгких является фиброзирующий альвеолит. При рентгенологическом обследовании выявляется усиление и деформация лёгочного рисунка за счёт ***фиброза***, признаки хронического интерстициального пневмонита, экссудативного плеврита, плевральные спайки и др. Наиболее часто встречается ЛАГ, причины которой разнообразны.

***Неврологические изменения*** встречаются у 10–55 % больных и проявляются головными болями, судорогами и психозами, невритом тройничного нерва (верхне- и нижнечелюстные ветви) и полинейропатией. Редко диагностируются церебральный васкулит, органические психические синдромы, менингит и эпилепсия. Тяжёлые поражения центральной нервной системы не характерны для СмЗСТ.

У части пациентов отмечено формирование ***АФС*** — клинико-лабораторного симптомокомплекса, включающего венозные и (или) артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, связанные с синтезом антифосфолипидных антител.

Диагностика СмЗСТ представляет определённые трудности, так как оно имеет сходные черты со многими другими иммуновоспалительными заболеваниями. Отмечается: повышение СОЭ, умеренная гипохромная анемия и лейкопения, значительно реже — тромбоцитопения, часто поликлональная гипергаммаглобулинемия, повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), возможна гипокомплементемия.

При поражении почек в анализе мочи определяется протеинурия, иногда массивная, при прогрессирующем течении нефрита и формировании ХПН в крови нарастает уровень креатинина и мочевины.

На фоне симптомов полимиозита характерно повышение активности КФК, альдолазы, АСТ, ЛДГ.

Довольно часто (76,8–94 %) при СмЗСТ иммунофлюоресцентным методом выявляется АНФ. Для постановки диагноза обязательным является обнаружение анти-U1-RNP АТ в высоком титре и отсутствие анти-Sm и At к ДНК, обнаружение которых даже является критерием исключения.

В клинической практике наиболее часто используются ***диагностические и классификационные критерии Sharp's,*** а также ***критерии Alarcon — Segovia и Vallareal.***

***Диагностические критерии СмЗСТ Sharp's****

1. АНА в титре ≥ 1/10000 и определение анти-U1-nRNP в отсутствие антител к Sm-антигену.
2. Характерные клинические проявления хотя бы двух системных заболеваний: системная красная волчанка, склеродермия, миозит, ревматоидный артрит.
3. По крайней мере три из следующих основных симптомов: феномен Рейно, склеродермия, диффузный отёк кистей («одутловатые», припухшие пальцы), проксимальная мышечная слабость (миозит — типичный признак), синовит.

** Для постановки достоверного диагноза необходимо наличие всех трёх критериев.*

***Диагностические критерии смешанного соединительнотканного заболевания по Alarcon-Segovia и Vallareal***

***Серологические критерии:***

1. высокие титры (более 1:1600) анти-РНП-антител.

***Клинические критерии:***

1. отёк кистей;
2. синовит;
3. миозит (подтверждён данными биопсии или лабораторных исследований);
4. синдром Рейно;
5. склеродактилия.

Диагноз синдрома Шарпа достоверен при наличии серологического признака и 3 клинических. Однако в случае обнаружения у больного 3 склеродермических маркеров (отёк кистей, синдром Рейно, акросклероз), необходимо дополнительно учитывать четвёртый признак (миозит или синовит).

Критерием исключения СмЗСТ является положительный тест на анти-Sm-антитела.

К постановке диагноза СмЗСТ стоит подходить с особой тщательностью, когда у пациента выявляются следующие At, относительно специфичные для других СЗСТ: Anti-dsDNA или anti-Sm At, At к топоизомеразе I (anti-Scl-70 At) или At к РНК-полимеразе III, At к аминоцил-тРНК-синтетазе или антитела к РНК специфической геликазе (anti-MDA-5 At).

*Пример формулировки диагноза*

*СмЗСТ: синдром Рейно, отёк кистей, миалгии, артралгии, анти-U1-RNP (титр). (дата).*

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику СмЗСТ, прежде всего, проводят с основными заболеваниями соединительной ткани, сочетание которых входит в понятие СмЗСТ (СКВ, ССД, полимиозит/дерматомиозит, РА).

Дифференциальная диагностика СЗСТ и других ревматических заболеваний представлена в табл. 7.6-1 (Насонова В.А. и соавт., 1982).

**Таблица 7.6-1**

**Дифференциальная диагностика СмЗСТ и других ревматических заболеваний**

| Симптом, показатель | СмЗСТ | СКВ | ССД | ДМ | РА |
|---|---|---|---|---|---|
| Синдром Рейно | ++++ | ++ | ++++ | Редко | + |
| Отёк кистей | +++ | Редко | +++ | + | + |
| Артрит (в том числе эрозивный) | +++/+ | ++/0 | ++/+ | Редко | +++/++++ |
| Миозит | +++ | + | + | ++++ | Редко |
| Гипотензия пищевода | ++ | + | +++ | ++ | + - |
| Пневмофиброз | ++ | ++ | +++ | + | + |
| Лимфаденопатия | ++ | +++ | Редко | Редко | + |
| Серозит | ++ | +++ | + | Редко | + |
| Гломерулонефрит нефротический синдром | +/+ - | +++/++++ | +/0 | 0 | +/+ |
| Цереброваскулит | + | +++ | Редко | 0 | Редко |
| Лихорадка выше 38 °С | ++ | +++ | Редко | Редко | + |
| «Бабочка», капилляриты | ++ | +++ | 0 | 0 | 0 |
| Плотный отёк, склеродактилия | ++ | + | ++++ | - | - |
| Периорбитальный отёк, симптом Готтрона | + | Редко | Редко | +++ | 0 |
| Синдром Шёгрена | + | + | ++ | + | ++ |
| Гипергаммаглобулинемия более 22 % | ++++ | ++ | +++ | + | + |
| Анти-РНП | ++++ | + | + | 0 | + |
| Антитела к ДНК | + | ++++ | + | Редко | + |
| Повышение СОЭ более 25 мм/ч | +++ | ++++ | + | Редко | +++ |
| РФ | ++ | + | ++ | + | +++ |
| Анемия, НЬ ниже 110 г/л | + | +++ | Редко | 0 | Редко |

## Прогноз

Прогноз при смешанном заболевании соединительной ткани считается благоприятным при раннем назначении терапии. Ухудшается прогноз при наличии тяжёлого синдрома Рейно и поражения жизненно важных органов, прогрессирующей лёгочной гипертензии, хронической почечной недостаточности (ХПН) и сердечно-сосудистых катастрофах.

## Лечение

Лечение СмЗСТ нередко должно быть достаточно агрессивным, включать различные классы лекарственных препаратов, в соответствии с характером поражения (табл. 7.6-2).

Воспалительные проявления (лихорадка, серозит, миозит, артриты и кожная сыпь) обычно поддаются лечению ГК.

При лёгкой форме заболевания назначаются НПВП (диклофенак, ацеклофенак, кетопрофен и др.). В случае развития НПВП-гастропатии или при существующем поражении пищевода преимущество отдается селективным ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ-2) — нимесулиду (по 200 мг/сут), мелоксикаму (по 15 мг/сут), целекоксибу (по 200–600 мг/сут). Для лечения или профилактики НПВП-индуцированной гастропатии назначаются ингибиторы протонной помпы. При лёгких формах заболевания с поражением кожи используются хинолиновые производные, в ряде случаев назначаются малые дозы ГК.

При высокой степени активности заболевания, быстропрогрессирующих вариантах течения с вовлечением в патологический процесс многих висцеральных органов и систем показано назначение высоких доз ГК (в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки). При выраженном полимиозите, поражении почек, явлениях церебрального васкулита преднизолон назначают в дозе 60 мг/сут и выше до снижения активности процесса, а при наличии мозговой симптоматики — до купирования клинических проявлений поражения ЦНС. При достижении эффекта доза преднизолона медленно снижается (5 мг/нед) до дозы 20 мг/сут. В дальнейшем снижение дозы на 2,5 мг через каждые 2–3 недели до поддерживающей дозы 5–10 мг. Терапия преднизолоном в поддерживающей дозе продолжается длительно, иногда годами. При рефрактерных вариантах

**Таблица 7.6-2**

**Медикаментозная терапия, в зависимости от поражения систем**

| Феномен Рейно | Блокаторы кальциевых каналов, илопрост, силденафил |
|---|---|
| Дигитальные язвы | Блокаторы кальциевых каналов, илопрост, бозентан |
| Фиброзирующий альвеолит | Циклофосфамид, кортикостероиды, ритуксимаб, трансплантация костного мозга |
| Лёгочная гипертензия | Бозентан, ситаксентан, силденафил, простаноиды |
| ГЭРБ | Ингибиторы протонной помпы, прокинетики |
| Поражение кишечника | Повторные курсы антибактериальных препаратов |
| Костно-мышечная система | Низкие дозы ГК, метотрексат |
| Поражение почек | Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов; высокие дозы ГК, циклофосфамид, ММФ при гломерулонефрите |
| Поражение кожи | Метотрексат, микофеталата мофетил, ритуксимаб, тоцилизумаб, трансплантация костного мозга |

течения СмЗСТ и прогрессировании заболевания, протекающим с активным васкулитом, поражением лёгких, почек и других органов, показано проведение интенсификации лечения:

1. Пульс-терапия метилпреднизолоном — по 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 3 дней подряд. Проводится 3 курса с интервалом в 1 месяц.
2. Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном — 1000 мг циклофосфана внутривенно капельно и 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно на изотоническом растворе NaCl в 1-й день терапии, во 2-й и 3-й — по 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно. Проводится 2–3 курса с интервалом в 1 месяц.

После проведения пульс-терапии больному назначаются высокие дозы преднизолона в комбинации с одним из цитостатических препаратов (циклофосфамид по 200–600 мг в неделю, курсовая доза 12–15 г; ММФ 2–3 г в сутки; азатиоприн по 150 мг/сут; метотрексат по 10–15 мг в неделю). В этих дозах препараты принимаются больными в течение 2–3 месяцев под контролем клинико-лабораторных показателей (количество лейкоцитов, СОЭ, АЛТ, АСТ, креатинин крови), а затем больных переводят на поддерживающие дозы, которые принимают в течение многих месяцев и лет.

Лечение ***поражения суставов*** при СмЗСТ сходно с терапией суставного синдрома при РА. В зависимости от выраженности артрита назначаются гидроксихлорохин, метотрексат или сульфасалазин в виде монотерапии при общей низкой активности болезни или в сочетании с низкими дозами ГК.

При ***нефротическом синдроме*** используется комбинированная пульс-терапия в сочетании с прямыми антикоагулянтами (гепарин под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)) и антиагрегантами. Препаратами первой линии в лечении «острой склеродермической почки» являются иАПФ. Лечение начинают с каптоприла, назначая по 6,25–12,5 мг каждые 8 часов, и постепенно увеличивая дозу до максимальной (50 мг 3 раза в сутки). В начале лечения ежедневное увеличение дозы иАПФ должно снижать уровень систолического артериального давления (АД) на 10–20 мм рт. ст., так как слишком быстрое снижение АД может привести к снижению почечной перфузии (усугублению ишемии).

В случае неуспешного лечения микофенолатами или циклофосфамидом или при выраженных побочных действиях препаратов рекомендуется переводить пациентов с микофенолата на циклофосфамид или с циклофосфамида на ММФ. Циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин) или ритуксимаб при гломерулонефрите рекомендуются в качестве альтернативных вариантов лечения или у больных, не отвечающих на стандартную терапию. При отсутствии эффекта от проводимой терапии и развитии ХБП со значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) целесообразно решение вопроса о трансплантации почек.

При сопутствующем АФС среди антикоагулянтов наибольшее распространение во всем мире получил ***варфарин***, а в гетерогенной группе антиагрегантов на первом месте стоит ***ацетилсалициловая кислота*** — АСК.

При ***воспалительном миозите*** и высоких показателях креатинкиназы назначают высокие дозы ГК, возможно, в их комбинации с метотрексатом, циклофосфаном или азатиоприном.

Основное место в лечении ИПЛ занимает циклофосфамид в сочетании с ГК. Циклофосфамид на сегодняшний день является единственным препаратом, рекомендованным EULAR для лечения ИПЛ. Он назначается внутривенно в дозах 500–750 мг/м$^2$ в месяц или перорально в дозах 1–2 мг/кг/день в зависимости от эффективности и переносимости препарата. Длительность курса циклофосфамида должна быть не менее 6 месяцев. Контроль эффективности терапии осуществляют по уровню ФЖЕЛ, которую необходимо определять не реже 1 раза в 6 месяцев. Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.




*Рисунок 7.6-2. Терапия лёгочной артериальной гипертензии*

В случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ возможно применение других иммуносупрессивных препаратов: ММФ, азатиоприна, циклоспорина А. При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании лёгочного фиброза показана трансплантация лёгких при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжёлого гастроэзофагеального рефлюкса.

Для лечения ранней стадии ***легочной гипертензии*** используют кортикостероиды и циклофосфамид, в качестве симптоматической терапии назначаются иАПФ и блокаторы кальциевых каналов (рис. 7.6-2). Выделяют два раздела лекарственной терапии у больных ЛАГ: поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды (илопрост), антагонисты рецепторов эндотелина (амбризентан, бозентан, мацитентан), ингибиторы фосфодиэстеразы V типа (силденафил), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат).

Медикаментозная терапия ***синдромов поражения ЖКТ*** включает в себя применение антисекреторных препаратов и прокинетиков. При желудочно-пищеводном рефлюксе, ГЭРБ, язвах и стриктурах пищевода применяют антисекреторные препараты, в первую очередь — ингибиторы протонной помпы (омепразол 20–40 мг). При нарушении моторики ЖКТ (дисфагия, ГЭРБ, раннее насыщение, отрыжка, псевдообструкция и др.) назначают различные прокинетики — метоклопрамид, домперидон, эритромицин, которые увеличивают давление нижнего пищеводного сфинктера, ускоряют эвакуацию содержимого из желудка и увеличивают перистальтику тонкого кишечника. При развитии синдрома мальабсорбции, обусловленного избыточным бактериальном ростом, показано поведение антибиотикотерапии.

При лечении ***неврологических расстройств*** центрального генеза (головных болей, асептического менингита, психозов, судорожного синдрома, поперечного миелита) назначаются высокие дозы ГК, по показаниям — в комбинации с иммуносупрессантами, антидепрессанты — группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — флуоксетин по 20 мг 1 раз в сутки (максимальная суточная доза 80 мг). Также используются и экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез).

При преобладании в клинической картине заболевания склеродермоподобных признаков поражения внутренних органов может назначаться D-пеницилламин в дозах 500–1000 мг/сут в течение 2–3 месяцев с последующим переходом на поддерживающие дозы (250–500 мг/сут). Помимо воздействия на кожу, внимание исследователей привлекает влияние Д-пеницилламина на динамику висцеральных поражений.

Пациентам с ***синдромом Рейно*** запрещено курение, необходимо избегать воздействия холодных температур.

Для лечения СР применяют широкий спектр лекарственных средств разных классов, отличающихся механизмом действия. Наиболее весомые клинические доказательства эффективности при синдроме Рейно и нарушениях микроциркуля-

**Таблица 7.6-3**

**Лекарственные средства, применяемые для лечения синдрома Рейно**

| | Название | Механизм действия |
|---|---|---|
| Блокаторы медленных кальциевых каналов | Нифедипин<br>Амлодипин<br>Исрадипин<br>Дилтиазем | Вазодилатация за счёт подавления тока Ca++ в клетку |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II | Лозартан | Ангиопротективное действие |
| Простагландины | Алпростадил<br>Илопрост | Вазодилатация и антиагрегантное действие |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5 | Силденафил<br>Тадалафил<br>Варденафил | Вазодилатация |
| Нитраты | | Эндотелий-зависимая вазодилатация |
| Антагонисты рецепторов эндотелина I | Бозентан<br>Амбризентан | Подавление вазоконстрикции |
| Альфа-адреноблокаторы | Празозин | Блокада вазоконстрикции |
| Ингибитор обратного захвата серотонина | Флуоксетин<br>Кетансерин | Влияние на нейрорегуляцию сосудов |
| Ингибиторы Rho-киназы | Фасудил | Блокада альфа-адренорецепторов |
| Статины | Аторвастатин | Агниопротективное действие |




*Рисунок 7.6- 3. Алгоритм лечения синдрома Рейно*

ции, приводящих к развитию язв, получены только для антагонистов кальция, внутривенного илопроста и антагониста эндотелиновых рецепторов (бозентан) (табл. 7.6-3). При выборе лечения СР следует придерживаться определённого алгоритма (рис. 7.6-3).

***Биологические препараты.*** Роль места биологической терапии в лечении СмЗСТ активно изучается. Имеются единичные работы, в которых пациентам со СмЗСТ назначали ГИБП, в частности ритуксимаб, тоцилизумаб, с умеренным положительным эффектом (купирование или уменьшение выраженности клинических проявлений или отсутствие отрицательной динамики за время исследования).

***Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток*** изучается в рамках качественного рандомизированного клинического исследования (РКИ). Предварительные результаты показали, что эффективность этой терапии превосходит лечение циклофосфаном, однако летальность, связанная с лечением, составила 10 %, что ставит вопрос об ужесточении показаний к этому методу лечения и оптимизации протокола.

***Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток*** вызывала улучшение у больных ССД и в настоящее время рассматривается как перспективный метод лечения тяжёлых форм СмЗСТ с плохим прогнозом.

***Профилактика*** не разработана.

## 7.7. Системные васкулиты

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации поражённых сосудов и активности системного воспаления. В основе современной классификации системных васкулитов лежит калибр поражённых сосудов и учитываются основные патогенетические механизмы их повреждения.

***Современная классификация системных васкулитов (СВ) (Chapel Hill Consensus Conference, 2012)***

1. Васкулит с поражением сосудов крупного калибра:
   - артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит);
   - гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона).
2. Васкулит с поражением сосудов среднего калибра:
   - узелковый полиартериит;
   - болезнь Кавасаки.
3. Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра:
   3.1. Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА):
      - гранулематоз с полиангиитом (Вегенера);
      - эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарджа — Стросс);
      - микроскопический полиангиит.
   3.2. Иммунокомплексные васкулиты:
      - заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочка (синдром Гудпасчера);
      - криоглобулинемический васкулит;
      - IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна — Геноха);
      - гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q васкулит).
4. Вариабельный васкулит:
   - болезнь Бехчета;
   - синдром Когана.
5. Васкулит с поражением сосудов единственного органа:
   - кожный лейкоцитокластический ангиит;
   - кожный артериит;
   - первичный васкулит центральной нервной системы;
   - изолированный аортит;
   - другие.
6. Васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями:
   - люпус-васкулит;
   - ревматоидный васкулит;
   - васкулит, ассоциированный с саркоидозом;
   - другие.
7. Васкулит, ассоциированный с определёнными этиологическими факторами:
   - криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С;
   - васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В;
   - аортит, ассоциированный с сифилисом;

- лекарственный иммунокомплексный васкулит;
- лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит;
- паранеопластический васкулит;
- другие.

***Мониторинг активности системных васкулитов***

Оценка активности необходима для выбора терапии того или иного варианта СВ. Для мониторинга активности СВ используется Бирмингемский индекс клинической активности (Birmingham Vasculitis Activity Score). Согласно данному индексу, признаки поражения органов и систем разделены на 9 групп, максимальные значения баллов суммируются в каждой группе, максимально возможный суммарный индекс составляет 63 балла. Оцениваются симптомы, имеющиеся на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессировавшие в течение последнего месяца.

***Бирмингемский индекс клинической активности васкулита***

1. Системные проявления:
   - миалгии/артралгии/артрит — 1 балл;
   - лихорадка (< 38,5 °С) — 1 балл;
   - лихорадка (> 38,5 °С) — 2 балла;
   - потеря массы тела (менее 2 кг) — 2 балла;
   - потеря массы тела (более 2 кг) — 3 балла.

   Максимально: 3.
2. Кожные покровы:
   - пурпура / другой васкулит кожи — 2 балла;
   - язвы — 4 балла;
   - гангрена — 6 баллов;
   - множественные гангрены пальцев — 6 баллов.

   Максимально: 6.
3. Слизистые оболочки/глаза:
   - язва полости рта — 1 балл;
   - язвы половых органов — 1 балл;
   - конъюнктивит — 1 балл;
   - эписклерит/склерит — 2 балла;
   - увеит — 6 баллов;
   - отёк/геморрагия сетчатки — 6 баллов;
   - ретро-орбитальная гранулёма — 6 баллов.

   Максимально: 6
4. ЛОР-органы:
   - выделения / затруднения носового дыхания — 2 балла;
   - синусит — 2 балла;
   - носовое кровотечение — 4 балла;
   - кровяные корочки в носу — 4 балла;
   - выделения из ушей — 4 балла;
   - средний отит — 4 балла;
   - глухота — 6 баллов;
   - охриплость/ларингит — 2 балла;
   - стеноз гортани — 6 баллов.

   Максимально: 6.
5. Лёгкие:
   - одышка/астма — 2 балла;
   - узелки или фиброз — 2 балла;
   - инфильтрат — 4 балла;
   - кровохарканье — 4 балла;
   - плевральный выпот/плеврит — 4 балла;
   - лёгочное кровотечение — 6 баллов.

   Максимально: 6.
6. Сердечно-сосудистая система:
   - шумы — 2 балла;
   - отсутствие пульса — 4 балла;
   - аортальная недостаточность — 4 балла;
   - перикардит — 4 балла;

- острый инфаркт миокарда — 6 баллов;
- недостаточность кровообращения / кардиомиопатия — 6 баллов.

Максимально: 6.

7. Желудочно-кишечный тракт:
   - боль в животе — 3 балла;
   - кровавая диарея — 6 баллов;
   - инфаркт кишечника — 9 баллов;
   - панкреатит/перфорация жёлчного пузыря — 9 баллов.

Максимально: 9.

8. Почки:
   - диастолическое АД (> 90 мм рт. ст) — 4 балла;
   - протеинурия (> 1 г или > 0,2 г/сутки) — 4 балла;
   - гематурия (> 1 эр или > 0,2 эр/мл) — 8 баллов;
   - креатинин 125–246 мкмоль/л — 8 баллов;
   - креатинин 250–499 мкмоль/л — 10 баллов;
   - креатинин > 500 мкмоль/л — 12 баллов;
   - быстропрогрессирующий гломерулонефрит (снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 50 % в течение нескольких недель или месяцев) — 12 баллов.

Максимально: 12.

9. Нервная система:
   - органические нарушения, деменция — 3 балла;
   - периферическая нейропатия — 6 баллов;
   - множественный двигательный мононеврит — 9 баллов;
   - судороги — 9 баллов;
   - инсульт — 9 баллов;
   - поражение спинного мозга — 9 баллов.

Максимально: 9.

Прогноз СВ также определяется индексом повреждения (Damage Index). Индекс повреждения устанавливает наличие потенциально необратимых поражений различных органов, включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счёт по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов, в зависимости от количества оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счёт составляет 47 баллов. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СВ или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение 6 месяцев и более. Ниже приводим полный список индексов повреждения.

***Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке:***

- любая катаракта — 1 балл;
- изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва — 1 балл.

***Нервная система:***

- когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счётом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы — 1 балл;
- судорожные припадки, требующие лечения более 6 месяцев — 1 балл;
- инсульты когда-либо (счёт 2 балла, если > 1) — 1–2 балла;
- черепно-мозговая или периферическая нейропатия, исключая зрительную — 1 балл;
- поперечный миелит — 1 балл.

***Почки:***

- клубочковая фильтрация < 50 мл/мин — 1 балл;
- протеинурия > 3,5 г/сутки — 1 балл;

или

- конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации) — 3 балла.

***Лёгкие:***

- лёгочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон) — 1 балл;
- лёгочный фиброз (физикально и рентгенологически) — 1 балл;
- сморщенное лёгкое (рентгенологически) — 1 балл;
- плевральный фиброз (рентгенологически) — 1 балл;
- инфаркт лёгкого (рентгенологически) — 1 балл.

***Сердечно-сосудистая система:***
- стенокардия или аорто-коронарное шунтирование — 1 балл;
- инфаркт миокарда когда-либо (счёт 2 балла, если больше 1) — 1–2 балла;
- кардиомиопатия (дисфункция желудочков) — 1 балл;
- поражение клапанов (диастолический или систолический шум > 3/6) — 1 балл;
- перикардит в течение 6 месяцев (или перикардэктомия) — 1 балл.

***Периферические сосуды:***
- перемежающаяся хромота в течение 6 месяцев — 1 балл;
- небольшая потеря ткани («подушечка» пальца) — 1 балл;
- значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счёт 2, если > чем в одном месте) — 1–2 балла;
- венозный тромбоз с отёком, изъязвлением или венозным стазом — 1 балл.

***Желудочно-кишечный тракт:***
- инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезёнки, печени или жёлчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счёт 2, если более чем в одном месте) — 1–2 балла;
- мезентериальная недостаточность — 1 балл;
- хронический перитонит — 1 балл;
- стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ — 1 балл.

***Костно-мышечная система:***
- мышечная атрофия или слабость — 1 балл;
- деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы) — 1 балл;
- остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярные некрозы) — 1 балл;
- аваскулярный некроз (счёт 2 балла, если > 1) — 1–2 балла;
- остеомиелит — 1 балл.

***Кожа:***
- рубцовая хроническая аллопеция — 1 балл;
- обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев) — 1 балл;
- изъязвления кожи (включая тромбоз) в течение 6 месяцев — 1 балл;
- поражение половой системы — 1 балл;
- сахарный диабет (независимо от лечения) — 1 балл;
- малигнизация (исключая дисплазии) (счёт 2 балла, если более чем в одном месте) — 1 балл.

## 7.7.1. Артериит Такаясу

### Определение

**Артериит Такаясу (АТ) — деструктивно-продуктивный сегментарный аортит и субаортальный панартериит богатых эластическими волокнами артерий с возможным поражением коронарных и легочных ветвей. Заболевание получило свое название в честь профессора офтальмологии Университета Канадзава Макито Такаясу, который в 1908 году, на 12-й ежегодной конференции Японского общества офтальмологии выступил с сообщением о случае специфических изменений в центральной сетчатке сосудов глаза молодой женщины без пульса на лучевой артерии. Синонимы: неспецифический аортоартериит, болезнь отсутствия пульса, облитерирующий брахиоцефальный артериит, первичный артериит дуги аорты, синдром дуги аорты.**

### Распространённость

Распространённость АТ составляет от 0,2 до 2,6 случаев на 1 млн населения. В настоящее время АТ распространён во всем мире, но наиболее часто встречается в странах Азии (Япония, Юго-Восточная Азия). Болеют чаще лица женского пола и молодого возраста (средний возраст 26±1,2 года), но могут заболеть дети и люди среднего возраста.

### Этиология

Этиология заболевания не установлена. Среди возможных причин обсуждается роль инфекции (туберкулёз), вирусов, лекарственной непереносимости. АТ связан с различными аллелями человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в разных популяциях. Так, в Японии и Корее наблюдается ассоциация с гаплотипом: HLA B*52, DRB1*1502, DRB5*0102, DQA1*0103, DQB1*0601, DPA1*02-DPB1*0901, в Италии с HLA DRB1 *0405.

## Патогенез

Представление о механизмах формирования АТ значительно расширились за последнее десятилетие. Вместе с тем, точного представления о патогенезе этого заболевании в настоящее время нет. Считается, что аномальному иммунному ответу отводится решающая роль. Предполагается, что дендритные клетки в адвентиции, экспрессирующие специфические молекулы HLA (человеческий лейкоцитарный антиген), активируются стимулом, который до сих пор не распознан. Экспрессия 65 кДа HSP (белок теплового шока) в ткани аорты может играть роль в активации дендритных клеток. Эти клетки синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины (такие как интерлейкин (IL-18) и хемокины, которые привлекают Т-клетки к стенке сосуда и инициируют аномальный Т-клеточный ответ. После взаимодействия с дендритными клетками CD4-позитивные Т-клетки с фенотипом Th1 высвобождают цитокины (интерферон (IFN)-γ, фактор некроза опухоли (TNF)-α), которые индуцируют дифференцировку и усиление функции макрофагов, а также индуцируют слияние в многоядерные гигантские клетки, способствуя тем самым образованию гранулемы. Т-клетки с индуцированным фенотипом Th17 высвобождают IL-17, который привлекает и активирует нейтрофилы в стенке сосуда. Макрофаги высвобождают IL-1 и IL-6, матриксные металлопротеиназы и активные формы кислорода, которые вызывают окислительное повреждение и деградацию слоев медии и интимы, а также разрушение эластических слоев, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (способствует неоангиогенезу), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), что приводит к пролиферации интимы. Все эти процессы способствуют структурному повреждению стенки аорты. IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-17A и IL-18, вероятно, играют определённую роль в повреждении сосудистой стенки (путём рекрутирования мононуклеарных клеток в сосудистой стенке) и системных проявлениях АТ. CD8-положительные Т-клетки, γδ Т-клетки и естественные клетки-киллеры (NK) выделяют перфорин и гранзим-В, которые способствуют апоптозу и некрозу гладкомышечных клеток и повреждению интимы. Антитела к эндотелиальным клеткам аорты (AAECA) также могут играть важную роль в патогенезе за счёт активации эндотелиальных клеток и индукции цитотоксичности, опосредованной комплементом. Дегенеративные изменения в медии и адвентиции, а также фиброцеллюлярная гиперплазия интимы со временем приводят к ослаблению мышечного слоя, образованию аневризм, стенозу сосудов и тромбообразованию.

## Морфология

Для АТ свойственно множественное сегментарное поражение аорты и её ветвей, с последующим развитием стенозов, окклюзий, аневризм. В первую очередь воспалительный процесс локализуется в медии и адвентиции сосуда. Поражение интимы носит вторичный реактивно-гиперпластический характер.

При микроскопическом исследовании васкулит можно разделить на острую ярко выраженную воспалительную фазу и фиброзную фазу. В острой фазе выявляют мукоидное набухание, фибриноидный некроз, инфильтративно-пролиферативную клеточную реакцию. Отмечается инфильтрация лимфоцитами и гигантскими клетками с неоваскуляризацией. В хронической фазе наблюдается фиброз с деструкцией эластической ткани. Макроскопически в хронической фазе отмечается утолщение аорты вследствие фиброза всех трёх слоёв сосудов. Просвет сужен очагами, часто поражены несколько областей. Если заболевание прогрессирует быстро, фиброз может быть неадекватным с последующим формированием аневризмы. Постстенотическая дилатация и аневризмы образуются при разрушении медиального слоя артерии и встречаются в среднем у 25 % пациентов с увеличением давности заболевания. Характерны сегментарный нерегулярный тип поражения и наличие тромбов, особенно в зонах аневризматического расширения артерии.

## Классификация

На основании изменений, выявленных в аорте и её основных ветвях при ангиографии, в зависимости от областей поражения, выделяют 5 типов АТ, которые представлены на рис. 7.7.1-1 (см. QR-Code).

В 1978 году K. Ishikawa предложил клиническую классификацию заболевания (табл. 7.7.1-1).

В 1992 году на основании клинических и патологических особенностей O. Matsubara и соавторы выделили три типа поражения коронарных артерий при артериите Такаясу:

- тип 1 — стеноз или окклюзия устьев коронарных артерий и проксимального сегмента коронарных артерий;
- тип 2 — диффузный или очаговый коронарный артериит, который может распространяться диффузно на все эпикардиальные ветви или может вовлекать очаговые сегменты;
- 3 тип — коронарные аневризмы.

Тип 1 является наиболее частым, встречается более, чем у 70 % пациентов, в то время как коронарные поражения типа 2 и типа 3 встречаются редко.

## Клиническая картина

Клинические признаки АТ связаны, с одной стороны, с неспецифическими симптомами системной воспалительной активности, с другой стороны, являются проявлением прогрессирования ишемических изменений вследствие поражения различных отделов сосудистого русла.

К неспецифическим симптомам, которые встречаются на острой (ранней) стадии заболевания или при обострении болезни у 65–74,9 % больных, относятся: длительная лихорадка (10–69 %), снижение массы тела (10–19 %), общая слабость (40–70 %), артралгии и боли в мышцах преимущественно плечевого пояса (25 %).

**Таблица 7.7.1-1**

**Клиническая классификация артериита Такаясу (Ishikawa K., 1978)**

| Группа | Клинические особенности |
|---|---|
| Группа I | Неосложнённое заболевание с поражением лёгочной артерии или без него |
| Группа IIA | Лёгкое/умеренное единичное осложнение вместе с неосложнённым заболеванием |
| Группа II Б | Тяжёлое одиночное осложнение в сочетании с неосложнённым заболеванием |
| Группа III | Два и более осложнения в сочетании с неосложнённым заболеванием |

**Таблица 7.7.1-2**

**Симптомы, связанные с прогрессированием ишемических изменений при артериите Такаясу**

| Локализация патологического процесса в артериях | Клинические проявления |
|---|---|
| | Локализованная боль в проекции поражённого сосуда при пальпации 10–30 % |
| Подключичные, плечевые, бедренные, подколенные | • Синдром асимметрии / отсутствия пульса на одной или обеих плечевых артериях<br>• ↑ АД (разница систолического АД более 10 мм рт. ст. на плечевых артериях)<br>• Синдром перемежающейся хромоты верхних и нижних конечностей (слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении) |
| Сонные артерии | • Головная боль, головокружение, синкопальные состояния (50 %)<br>• Офтальмологические расстройства (> 50 %): сужение полей зрения, снижение остроты, диплопия, атрофия диска зрительного нерва, аневризмы сосудов сетчатки, кровоизлияния, отслойка сетчатки, острая окклюзия центральной артерии сетчатки с внезапной потерей зрения на один глаз<br>• ОНМК, ТИА<br>• Сосудистый шум над сонными артериями |
| Коронарные артерии | ИБС (боли в грудной клетке, одышка, приступы стенокардии (5,2–20,1 %)), ХСН |
| Лёгочные артерии | Лёгочная гипертензия, одышка, кашель, кровохарканье (7,1–18,9 %) |
| Почечные артерии | Реноваскулярная артериальная гипертензия, ХБП |
| Восходящая аорта | Аортальная недостаточность (33,2–38,8 %), аневризма аорты (15,0–23,3 %) |
| Чревная, мезентериальная артерии | Боли в животе, тошнота, рвота, диарея |

В поздней стадии появляются симптомы, связанные с прогрессированием ишемических изменений, которые зависят от локализации поражения и нарастают при физической нагрузке. Они представлены в табл. 7.7.1-2.

Необходимо отметить, что наиболее часто при АТ среди сердечно-сосудистых проявлений встречается артериальная гипертония (34–79,2 %), которая в первую очередь может быть связана со стенозом почечной артерии (вторичная вазоренальная артериальная гипертензия) и относится к числу неблагоприятных прогностических факторов. Кроме этого, при АТ может развиться вторичная гемодинамическая артериальная гипертензия. Определяется повышение АД на плечевых артериях с разницей систолического АД более 10 мм рт. ст. между ними.

Поражение коронарных артерий обнаруживается у многих пациентов при проведении ангиографии или МРТ сердца, но не у всех заболевание сопровождается клинической симптоматикой ИБС. У 60 % больных встречается поражение нервной системы, обусловленное дисциркуляторной энцефалопатией. Для поражения периферической нервной системы свойственно развитие симметричной полинейропатии, наиболее выраженной в руках. Поражение кожи наиболее часто проявляется узловатой эритемой, реже отмечается синдром Рейно, сетчатое ливедо. При длительном течении АТ у пациентов может развиться АА-амилоидоз.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

АТ не имеет специфических лабораторных маркеров. Его диагностика базируется на тщательном изучении жалоб и анамнеза заболевания, внимательном осмотре пациента с обязательным исследованием пульса на обеих лучевых артериях и на других сосудах, их аускультации, измерении АД на обеих руках и ногах.

В клиническом анализе крови могут быть выявлены увеличение СОЭ, нормохромная нормоцитарная анемия, умеренный тромбоцитоз, лейкоцитоз. В биохмическом анализе крови могут определяться повышение концентрации трансаминаз, концентрации СРБ, ревматоидного фактора, IgA, IgM, IgG, могут выявляться антиэндотелиальные антитела, гипоальбуминемия. Антинуклеарные и антинейтрофильные цитоплазматические антитела при артериите Такаясу, как правило, не обнаруживаются. В настоящее время ведется поиск специфичных лабораторных маркеров, позволяющих оценить активность АТ. Так, для оценки активности при этом заболевании предложено использовать определение в крови уровня пентраксина-3 (PTX3) — члена суперсемейства острофазовых реактантов, концентрация которого повышается у пациентов с рецидивом АТ и сохраняется повышенной при отсутствии эффекта от терапии.

Для диагностики АТ используется контрастное ангиографическое исследование. Ангиография, позволяющая оценить степень сужения или дилатации сосуда, имеет большое значение не только для подтверждения диагноза, но и для оценки динамики патологического процесса.

Широко используются неинвазивные методы исследования (ультразвуковое дуплексное сканирование, компьютерная томографическая ангиография, магнитно-резонансная ангиография, позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой). Важно отметить, что позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой позволяет установить диагноз на ранней стадии заболевания, в период, когда наблюдается лишь утолщение сосудистой стенки (рис. 7.7.1-2, см. QR-Code).

### Диагностические критерии

Диагностические критерии артериита Такаясу представлены в табл. 7.7.1-3.

### Диагноз

Наличие любых 3 и более из представленных выше критериев АТ позволяет подтвердить диагноз с чувствительностью 90,5 % и специфичностью 97,8 %. С момента первых симптомов заболевания до постановки диагноза в среднем проходит около 2 лет.

*Пример формулировки диагноза*

*Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит) дуги аорты, сонных, плечевых, почечных артерий , BVAS — 7 баллов, тяжелое обострение. Вторичная АГ (гемодинамическая, вазоренальная). Целевой уровень АД не достигнут. Ишемический инсульт (data). Риск ССО – 4 (очень высокий).*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с другими заболеваниями, сопровождающимися поражением крупных сосудов: воспалительным аортитом (сифилис, туберкулёз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, спондило-

**Таблица 7.7.1-3**

**Классификационные критерии артериита Такаясу (W. P. Arend и соавт., 1990)**

| Критерий | Характеристика |
|---|---|
| Возраст моложе 40 лет | Начало заболевания в возрасте моложе 40 лет |
| «Перемежающаяся» хромота конечностей | Слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении |
| Ослабление пульса на плечевой артерии | Снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях |
| Разница АД на правой и левой руках более 10 мм рт. ст. | Разница систолического АД более 10 мм рт. ст. при его измерении на обеих плечевых артериях |
| Шум на подключичных артериях или брюшной аорте | Наличие шума, выявляемого при аускультации над обеими подключичными артериями или брюшном отделе аорты |
| Изменения при ангиографии | Сужение просвета или окклюзия аорты, её крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей (не связанное с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и др.) |

артропатии, болезнь Бехчета, болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит и гигантоклеточный артериит), аномалиями развития (коарктация аорты, синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса) и другими патологиями аорты (эрготизм, нейрофиброматоз). Большинство из них имеют специфические признаки, которые позволяют их диагностировать.

### Течение

Артериит Такаясу — это системная васкулопатия, которая прогрессирует, вызывая ишемию жизненно важных органов. Клиническая классификация K. Ishikawa (1978) (см. раздел «Классификация») отражает естественное течение заболевания при отсутствии терапии с наиболее серьёзными осложнениями, такими как вторичная артериальная гипертензия, ретинопатия, аортальная недостаточность и аневризматические поражения сосудов. Результаты проведённых когортных исследований показали, что у пациентов без или с одним осложнением лёгкой степени тяжести сосудистые события отсутствуют в 97 % случаев в течение 5 лет, тогда как у пациентов с одним или несколькими тяжёлыми осложнениями неблагоприятные сосудистые события развиваются у 40,3 % больных за тот же временной промежуток.

### Прогноз. Исходы

5-летняя выживаемость больных с АТ составляет 70–93 %. Выживаемость пациентов, имеющих осложнения, составляет через 5 лет — 69,9 % и через 10 лет — 36,7 %. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее важной причиной смертности у пациентов с АТ. К основным причинам смерти у этих больных относятся: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, внезапная смерть, разрывы аневризмы, ОНМК и др.

### Лечение

В лечении первой линии при АТ обычно используют монотерапию глюкокортикостероидами (ГКС) (преднизолон per os в дозе 1–2 мг/кг в сутки). Терапия ГКС позволяет достигать ремиссии и поддерживать её на ранних стадиях заболевания. Продолжительность лечения ГКС составляет не менее 2–5 лет. При высокой активности заболевания, при предоперационной подготовке в активную фазу применяют пульс-терапию метилпреднизолоном. После отмены ГКС у 50 % больных развивается обострение, для лечения которого используют цитостатики (метотрексат 0,3 мг/кг/неделю, азатиоприн 1 мг/кг/день, циклофосфамид 1 мг/кг/день, микофенолата мофетил 2 г/день и др.). Необходимость в комбинированной терапии составляет 40–84 %. На сегодняшний день для лечения АТ успешно используются генно-инженерные биологические препараты, такие как ритуксимаб (химерное моноклональное антитело к CD20), инфликсимаб (химерное моноклональное антитело к ФНО-α), тоцилизумаб (гуманизированное антитело к рецептору IL-6). Применение этих препаратов приводит к долгосрочному клиническому улучшению со значительным улучшением качества жизни пациентов. Кроме этого, для профилактики инсультов применяют антиагреганты и антикоагулянты. Лечение артериальной гипертензии для предотвращения осложнений проводят в соответствии с имеющимися рекомендациями. У 12–70 % больных имеются гемодинамически значимые стенозы/окклюзии сонных артерий, стеноз почечной артерии, расслаивающая аневризма аорты, что требует проведения хирургического лечения. Используются такие виды хирургического вмешательства, как чрезкожная транслюминальная ангиопластика, стентирование, шунтирование, эндартерэктомия и реконструктивные операции.

### Профилактика

Так как причины болезни Такаясу до конца не определены, специфические профилактические мероприятия не определены.

## 7.7.2. Гигантоклеточный артериит

### Определение

**Гигантоклеточный артериит (ГКА, болезнь Хортона) — гранулематозный артериит основных ветвей аорты, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии, с частым поражением височной артерии. Часто заболевание сочетается с ревматической полимиалгией. Ревматическая полимиалгия (РПМ) — клинический синдром, развивающийся у лиц пожилого и старческого возраста, характеризуется болями и скованностью в области плечевого и тазового пояса, резким увеличением СОЭ. РПМ рассматривают одновременно с ГКА, так как симптомы РПМ встречаются у 40–60 % больных ГКА. Предполагается, что РПМ — проявление субклинически протекающего ГКА. Признаки РПМ могут возникать одновременно с поражением сосудов или присоединяться впоследствии.**

### Распространённость

Распространённость составляет 178 случаев (150–200 среди лиц старше 50 лет) на 1 млн населения. Обычно заболевание начинается в возрасте старше 50 лет (средний возраст 69±0,5 лет). Преобладающая географическая распространённость — Северная Европа.

## Этиология

Этиология заболевания неизвестна. В качестве возможных этиологических факторов рассматриваются инфекционные агенты, чаще других выявляемые при данной нозологии: Parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae, Human influenza virus, Human parainfluenza virus тип 1 и Hepatitis B virus. Описывается также генетическая предрасположенность (установлена ассоциация с антигенами гистосовместимости HLA класса II и гаплотипами HLA DRB1*04, HLA Cw3, HLA B40, HLA A31).

## Патогенез

Несмотря на длительную историю существования заболевания, патогенез его изучен недостаточно хорошо. Считается, что основа патогенеза ГКА — патологическая активация врождённого и приобретённого иммунитета, сопровождающаяся формированием гранулём в стенках воспалённых артерий. Основные иммунопатогенетические процессы при ГКА:

- инфильтрация артериальной стенки воспалительными клетками, особенно Т-клетками, вызвавшими неадекватную активизацию адаптивной иммунной системы;
- обособленное системное воспаление, обусловленное чрезмерно активизированной врождённой иммунной системой.

В клеточных инфильтратах, локализующихся в артериальной стенке, доминируют CD4+ Т-лимфоциты и макрофаги, а также дендритные клетки. Из активированных макрофагов образуются гигантские многоядерные клетки, которые, как правило, располагаются вдоль фрагментированной внутренней эластической мембраны. Сосудистые дендритные клетки, которые расположены в адвентиции, функционируют как дозорные клетки. После их активации неизвестным антигеном происходит рекрутирование CD4 Т-лимфоцитов и их дифференциация в Т-хелперы 1 и Т-хелперы 17. Т-хелперы 1 начинают продуцировать гамма-интерферон и модулируют активацию макрофагов, а Т-хелперы 17 — интерлейкин-17, который может индуцировать продукцию цитокинов макрофагами и фибробластами.

Макрофаги в адвентиции выделяют провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), хемокины (CCL 2), молекулы адгезии (Е-селектин, молекулы межклеточной адгезии — ИКАМ 1 и сосудистые молекулы клеточной адгезии — VCAM 1) и факторы роста (VEGF, TGF β и PDGF), активные формы кислорода и реактивные интермедиаты азота (RNI), которые вносят вклад в сосудистое воспаление, повреждение и ремоделирование тканей. Дополнительные клетки, участвующие в патогенетических процессах, имеют сосудистое происхождение. В первую очередь это миофибробласты и эндотелиальные клетки. Активный воспалительный процесс в стенке кровеносного сосуда в конечном итоге приводит к окклюзии просвета, нарушению кровотока и тканевой ишемии. Помимо иммунно-опосредованных механизмов в развитии ГКА имеет значение также локальная дисфункция эндотелиальных клеток сосудов. Кроме этого, недавно было установлено, что у пациентов с ГКА повышенно содержание белка сывороточного амилоида А (SAA), который индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток и приводит к размножению миофибробластов и ангиогенезу. Клетки гладкой мускулатуры сосуда при ГКА превращаются в мигрирующие секреторные клетки и участвуют в синтезе матриксных металлопротеиназ. Так, матриксная металлопротеиназа-9 способствует деградации эластической соединительной ткани.

## Морфология

В артериальной стенке выявляются утолщение интимы, диффузная воспалительная преимущественно мононуклеарная инфильтрация, наличие многоядерных гигантских клеток, повреждение интимы. Для ГКА свойственно очаговое сегментарное поражение сосудов,

## Классификация

Выделяют следующие клинические варианты течения ГКА:

- с краниальными симптомами (признаки поражения краниальных артерий и поражение органа зрения);
- с аортоартериитом;
- с ревматической полимиалгией;
- с краниальными симптомами и ревматической полимиалгией;
- с лихорадкой и другими общими проявлениями воспалительной активности без локализованных симптомов (конституциональный вариант).

## Клиническая картина

Конституциональный вариант включает в себя лихорадку (субфебрильную и фебрильную в течение длительного времени, может быть единственным симптомом), проливные поты, общую слабость, анорексию, снижение массы тела на 10 и более килограммов в течение нескольких месяцев, депрессию. Клинический вариант с сосудистыми расстройствами (краниальными симптомами) сопровождается головными болями, которые являются основной жалобой больных ГКА (беспокоит 2/3 больных). Появление односторонних головных болей или изменение их характера является наиболее частым симптомом ГКА. Головная боль постоянная, интенсивная, изнуряющая. Она локализуется преимущественно в височной, теменной, лобной областях с обеих сторон. Важное диагностическое значение имеет ослабление пульсации височных артерий, их набухание и отёчность (рис. 7.7.2-1, см. QR-Code). При поражении затылочной артерии отмечается болезненность при пальпации кожи черепа.

При поражении верхнечелюстной артерии появляются перемежающаяся хромота при жевании, беспричинная зубная боль, невралгия лицевого нерва. Есть мнение, что затруднение при открывании рта (перемежающаяся хромота челюсти) — признак острого развития ГКА и неблагоприятного прогноза в отношении поражения органа зрения. Возможно вовлечение язычной

артерии, что сопровождается перемежающейся хромотой языка (усталость языка при разговоре, жевании), нарушение вкусовых ощущений.

Для поражения артерий, кровоснабжающих глаза и глазные мышцы, характерны преходящее снижение зрения и диплопия. Нарушение зрения, часто необратимое, может быть первым проявлением заболевания. Самое грозное осложнение ГКА – слепота. Потеря зрения развивается внезапно и безболезненно. До появления ГКС это осложнение развивалось у 30–60 % больных. Сегодня, несмотря на широкое применение ГКС, утрата зрения по-прежнему может наблюдаться у 14–20 % пациентов. У 21,2 % больных ГКА она может быть единственным клиническим проявлением без каких-либо системных жалоб.

Церебральный инфаркт (наиболее часто в бассейне вертебробазилярных артерий) при ГКА развивается лишь в 1 % случаев.

Нередко воспалительный процесс при ГКА затрагивает аорту, чаще грудной отдел и крупные, отходящие от нее ветви – сонные, подключичные, коронарные, позвоночные. Это клинический вариант с аортоартериитом. При этом варианте наблюдаются аортит, аневризма аорты, в том числе расслаивающаяся, ишемия миокарда (коронариит), перемежающаяся хромота конечностей.

РПМ — заболевание суставов и периартикулярных структур (синовиальных сумок, сухожилий, энтезисов). РПМ начинается остро, появляются конституциональные симптомы. К ним присоединяются скелетно-мышечные симптомы в виде диффузной боли в периартикулярных тканях, связанной преимущественно с синовитом внесуставных структур. Кардинальный клинический симптом РПМ — воспалительная боль у пациентов старше 50 лет. Типичны ночные и утренние боли, постепенно уменьшающиеся в течение дня, сопровождающиеся ограничением движений и скованностью в плечевом и тазовом поясе, шее. Боль в плечевом поясе неизменно присутствует у всех больных, а боли в шее и тазовом поясе встречаются в 50–90 % случаев. В начале заболевания боли могут быть односторонними, но вскоре становятся двухсторонними и сопровождаются утренней скованностью более 45 минут. У больных с РПМ нарушено самообслуживание. Им трудно причесаться, умыться, одеться. Они испытывают затруднения при надевании рубашки или пальто, надевании носков и обуви, трудно сесть на низкое сиденье и встать с него, трудно поднять и удержать что-либо руками.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

При лабораторной диагностике ГКА и РПМ выявляется выраженное увеличение СОЭ (часто более 50 мм/ч) и повышенная концентрация СРБ. При ГКА увеличивается уровень IL-6 и его растворимого рецептора, IL-17, сывороточного амилоидного белка (SAA), фибриногена. Другие биомаркеры для диагностики и мониторинга активности ГКА не рекомендованы.

Золотым стандартом окончательной диагностики ГКА является биопсия височной артерии (односторонняя биопсия участка височной артерии длиной не менее 1 см и исследование многочисленных серий срезов), при которой обычно в артериальной стенке выявляются утолщение интимы, диффузная воспалительная преимущественно мононуклеарная инфильтрация, наличие многоядерных гигантских клеток. Поскольку ГКА свойственно очаговое сегментарное поражение сосудов, отрицательные результаты биопсии не позволяют полностью исключить этот диагноз. Выполнение биопсии не должно являться поводом для задержки начала терапии.

Инструментальное исследование ГКА включает в себя УЗИ височной артерии, которое не может заменить биопсию. С целью диагностики аортоартериита показаны: КТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Контрольное исследование повторяют с интервалом 2–5 лет при условии отсутствия противопоказаний для оперативного лечения. Для верификации диагноза РПМ рекомендуется УЗИ суставов, периартикулярных тканей и височной артерии. ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой выявляет при РПМ поражение суставов и периартикулярных структур. КТ и МРТ показаны при атипичных симптомах (боль внизу спины или боль в ногах).

### Диагностические критерии

Классификационные критерии ГКА представлены в табл. 7.7.2-1.

### Диагноз

Диагноз ГКА следует предполагать у всех больных старше 50 лет с выраженными головными болями, нарушением зрения, симптомами РПМ, выраженным увеличением СОЭ. Требуется наличие не менее 3 из 6 признаков, соответствующих классификационным критериям.

Новый предложенный в клинике Мейо диагностический алгоритм оценивания пациентов с подозрением на ГКА представлен на рис. 7.7.2-2.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Гигантоклеточный артериит, конституциональный вариант, BVAS — 1 балл, полная ремиссия.*
2. *Гигантоклеточный артериит с поражением левой поверхностной височной артерии. Ревматическая полимиалгия, легкое обострение, BVAS — 2 балла, частичная ремиссия.*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика ГКА проводится с заболеваниями полости рта, невралгией n. trigeminus и воспалением придаточных пазух носа, отологическими заболеваниями, сосудистыми заболеваниями сетчатки, другими причинами

**Таблица 7.7.2-1**

**Классификационные критерии ГКА (G.G. Hunder и соавт., 1990)**

| Критерий | Характеристика |
|---|---|
| 1. Возраст старше 50 лет | Развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет |
| 2. Появление «новых» головных болей | Появление ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и (или) локализации |
| 3. Изменения височной артерии | Болезненность при пальпации или снижение пульсации височных артерий, не связанные с атеросклерозом сонной артерии |
| 4. Увеличение СОЭ | СОЭ более 50 мм/ч |
| 5. Изменения при биопсии височной артерии | Васкулит с сужением просвета сосуда, повреждением интимы, диффузной воспалительной преимущественно мононуклеарной инфильтрацией, наличием многоядерных гигантских клеток |




*Рисунок 7.7.2-2. Алгоритм оценки пациента при подозрении на ГКА (по M.J. Koster и соавт., 2018)*

офтальмоплегии, другими васкулитами, атеросклеротическим поражением сосудов, мигренью и др. Дифференциальная диагностика РПМ в первую очередь требует исключения полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ). Принципиальным признаком при проведении дифференциальной диагностики между РПМ и ПМ/ДМ является преобладание боли над мышечной слабостью при РПМ и преобладание мышечной слабости над болью при полимиозите. Кроме того, при РПМ уровни креатинфосфокиназы и миоглобина в сыворотке крови — норма, а при полимиозите значительно повышены. Значимое улучшение клинико-лабораторных показателей у больных с РПМ при терапии преднизолоном наступает уже через несколько дней приема. Отсутствие ожидаемой положительной динамики требует дальнейшей дифференциальной диагностики, которую проводят с ревматоидным артритом, опухолями, инфекциями, болезнями щитовидной и паращитовидной желёз, индуцированной лекарственной миопатией.

### Течение

Течение ГКА при своевременно начатом лечении может ограничиваться единственным периодом обострения. В результате лечения (глюкокортикоидами), может быть достигнут частичный или полный регресс клинических и лабораторных признаков заболевания. В то же время даже при продолжении применения глюкокортикоидов в поддерживающих дозах нельзя исключить возможности развития следующего обострения ГКА. Наряду с этим могут возникать ранее не наблюдавшиеся проявления заболевания. Качество жизни может быть снижено за счёт частичной или полной потери зрения.

### Прогноз. Исходы

Для больных с ГКА прогноз для жизни благоприятный, 5-летняя выживаемость почти 100 %. У больных с ГКА в сравнении с общей популяцией повышен риск остеопороза в 2,81 раза, венозных тромбоэмболий в 2,36 раза, тяжёлых инфекций в 1,85 раза, заболеваний щитовидной железы в 1,55 раза, цереброваскулярных катастроф в 1,4 раза, сахарного диабета в 1,29 раза. Смертность больных ГКА, обусловленная инсультом, превышает 75 %.

### Лечение

Монотерапия ГКС — основной метод лечения ГКА. Очень быстрый ответ на применение ГКС может рассматриваться как диагностический признак ГКА (преднизолон (ПЗ) внутрь по 10– 20 мг 1 раз в сутки утром). В отсутствие эффекта в течение 2–3 недель первоначальную дозу постепенно увеличивают. После нормализации СОЭ и исчезновения симптомов заболевания дозу ПЗ снижают на 1,25 мг (1/4 таблетки) каждые 4 недели до 10 мг/сут. После этого снижают по 1 мг/сут (1/5 таблетки) каждые 4 недели. Обычно курс лечения ГК длится 1–2 года. Для профилактики гипотрофии мышц показана ЛФК.

При ГКА без нарушения зрения или поражения крупных сосудов для достижения ремиссии и поддержания её используют раннюю монотерапию ГКС (ПЗ внутрь 20–30 мг/сутки не менее 1 месяца) до достижения эффекта. Быстрый ответ на применение ГКС может рассматриваться как диагностический признак ГКА.

В отсутствие эффекта в течение 2–3 недель первоначальную дозу ГКС постепенно увеличивают. После достижения эффекта (под контролем клинического состояния, уровня СОЭ и СРБ) постепенно снижают дозу ПЗ по 2,5–5 мг каждую неделю до достижения дозы 20 мг/сут. Затем на 10 % каждые 2 недели до 10 мг/сут. В дальнейшем снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели. Лечение может быть прекращено, если в течение 6 месяцев на фоне приема ПЗ 2,5 мг/сут клинические проявления ГКА отсутствуют. Длительность лечения оценивают индивидуально у каждого больного. В случае рецидива ГКА после отмены ГК, при отсутствии симптомов поражения органа зрения или нервной системы могут быть эффективны редуцированные дозы преднизолона (ПЗ) (5–10 мг/сут).

Тяжелое течения ГКА с офтальмологическими осложнениями или коронариитом требует высоких доз ПЗ — 1 мг/кг/сут (не более 80 мг) в течение не менее 1 месяца до достижения эффекта, или пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) 0,5–1 г/сут 3 дня подряд с последующим назначением ПЗ внутрь 0,5–1 мг/кг/сут (не более 80 мг) в течение не менее 1 месяца до достижения эффекта с дальнейшим снижением дозы. При поражении органа зрения необходима неотложная пульс-терапия МП.

При тяжелом рефрактерном течении рассматриваются в качестве дополнительной терапии иммунодепрессанты метотрексат (МТ) 10–25 мг/нед в сочетании со стандартной дозой ПЗ и фолиевой кислоты, азатиоприн (АЗА) 2 мг/кг/сут с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сут через год).

При рефрактерном течении ГКА и наличии противопоказаний к длительному применению ГК целесообразно назначение тоцилизумаба (ТЦЗ). Потенциально эффективны непродолжительные курсы и невысокие дозы ТЦЗ в/в в дозе 2,3–8,8 мг/кг с интервалом 4 недели, продолжительность в среднем около 4 месяцев (3–10 мес). При ГКА сочетанное применение ГК и ингибиторов ФНО-α не рекомендовано, поскольку не снижает риск рецидива заболевания.

Всем больным ГКА длительно назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты 75–150 мг/сут для снижения риска развития слепоты, цереброваскулярных и кардиоваскулярных катастроф.

### Профилактика

Поскольку причины ГКА до конца не выяснены, специфические профилактические мероприятия не разработаны.

## 7.7.3. Узелковый полиартериит

### Определение

**Узелковый полиартериит (УП, болезнь Куссмауля — Мейера) — некротизирующий артериит с поражением артерий среднего и мелкого калибра, протекающий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров, венул, и не ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Впервые заболевание было описано как некротизирующий системный васкулит Куссмаулем и Майером 1866 году, на основании истории болезни 27-летнего подмастерья портного. Они же и первыми употребили термин — «periarteritis nodosa» — узелковый периартериит. Описанное состояние Куссмауль и Майер рассматривали как «уникальное артериальное заболевание» и отличали его от инфекционных расстройств, в том числе трихинеллёза, дифтерии и сифилиса.**

## Эпидемиология

УП встречается достаточно редко. Ежегодно регистрируется 0,2–1 новый случай УП на 1 млн населения. Среди мужчин заболевание встречается несколько чаще, чем среди женщин (2:1), у детей — с такой же частотой, как и у взрослых. Заболевание встречается в любом возрасте, однако принято считать, что средний возраст начала заболевания приходится на 48±1,7 лет. У детей УП может развиваться в течение всех периодов детства, однако ювенильный полиартериит чаще начинается у девочек в возрасте до 7 лет. Среди детей УП часто протекает доброкачественно с преимущественным поражением кожи, а почечный синдром развивается реже других висцеральных синдромов.

## Этиология

Возможными причинами возникновения УП являются инфекционные и аллергические факторы. Определённое значение в развитии заболевания придают вирусу гепатита В, поскольку у 30 % больных в сыворотке крови обнаруживаются в высоком титре HBs-антиген (поверхностный антиген гепатита В) и антитела к нему, а также циркулирующие иммунные комплексы, содержащие HBs-антиген, антитела к нему и различные классы иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) в сочетании с комплементом. В районах, эндемичных по HBV-инфекции, с ней связано до 95 % случаев УП. По мнению отдельных исследователей, снижение заболеваемости узелковым полиартериитом, в первую очередь связано с широким внедрением вакцинации против вируса гепатита В. Кроме этого, была отмечена связь между развитием УП и инфекцией, вызванной HCV, цитомегаловирусом, парвовирусом В19, вирусом иммунодефицита человека, приёмом некоторых лекарственных препаратов (препаратов йода, висмута, сульфаниламидов, пенициллина, тиоурацила). Также в качестве этиологических факторов рассматриваются волосатоклеточный лейкоз и солидные опухоли.

Недавно был открыт и генетический компонент — мутация с потерей функции в гене, кодирующем аденозиндезаминазу II типа — фермента, утилизирующего внеклеточный аденозин и регулирующий пролиферацию макрофагов и Т-лимфоцитов.

Началу болезни нередко предшествуют инсоляция, вакцинация, введение сывороток, роды.

## Патогенез

Возникновение УП объясняется отложением в стенке мелких и средних артерий иммунных комплексов (ИК), которые приводят к активации системы комплемента, хемотаксису нейтрофилов и развитию воспалительного процесса. Считается, что максимальным повреждающим действием на сосудистую стенку обладают ИК, содержащие поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg, Hepatitis B surface Antigen) и антитела к нему. Результатом длительного воздействия ИК на сосудистое русло является отёк и плазменное пропитывание с развитием дистрофии эндотелиальных клеток. Исходом этого процесса является фиброз стенки сосуда, что ведет к образованию аневризм диаметром до 1 см вдоль поражённых артерий. При УП артерии страдают не на всем протяжении, чаще поражаются места разветвлений. Так как процесс сегментарный, то между микроаневризмами имеются неповреждённые участки сосудов, что дает образования типа узелков.

В результате морфологических изменений возникает деформация сосудистого русла, замедляется кровоток, происходят реологические и гемокоагуляционные нарушения, тромбоз просвета сосудов, тканевая ишемия.

Хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вследствие ишемии почек способствует развитию артериальной гипертензии. В отличие от васкулитов мелких сосудов, васкулиты больших и средних сосудов не вызывают гломерулонефрита, но могут поражать почечные артерии и их ветви, что приводит к стенозу ренальной артерии, почечным ишемии/инфаркту, микроаневризмам и кровоизлияниям. У 90 % пациентов регистрируется поражение почек с тяжелой артериальной гипертензией. Стойкое повышение артериального давления может осложниться кровоизлияниями в головной мозг, сетчатку глаза и острой левожелудочковой сердечной недостаточностью. Отмечено, что наиболее частыми причинами смерти пациентов с УП являются сердечно-сосудистые осложнения.

## Морфологическая картина

Характерный патоморфологический признак УП — сегментарные фибриноидные некрозы артерий мышечного типа мелкого и среднего калибра в месте ветвления или бифуркации сосудов вследствие отложений иммунных комплексов, при этом артериолы, венулы и капилляры не вовлекаются в патологический процесс, что отличает данную нозологическую форму от микроскопического полиангиита.

В острой стадии развивается выраженная инфильтрация всех слоёв сосудистой стенки, преимущественно макрофагами и лимфоцитами, и незначительным количеством нейтрофилов и эозинофилов, что вызывает чёткообразные узелковые утолщения сосудов (рис. 7.7.3-1, 2, см. QR-Code). Гигантские клетки и гранулёмы обычно отсутствуют. В местах фибриноидного некроза появляются разрывы и мелкие аневризмы диаметром 0,5–1 см. Просвет поражённых сосудов обычно закрыт тромбом. Инфильтрация стенок сосудов мононуклеарами происходит по мере хронизации процесса. В дальнейшем развивается склероз с муфтообразным утолщением стенки в области поражения и окклюзией просвета сосуда. Ещё один характерный признак УП — сосуществование различных морфологических изменений, отражающих последовательные стадии васкулита, на протяжении одного и того же сосуда.

Очаговый характер воспаления увеличивает риск ложноотрицательного результата биопсии, когда при выполнении биопсии было взято недостаточное количество материала.

**Таблица 7.7.3-1**

**Классификационные критерии диагноза узелкового полиартериита (по R. W. Lightfoot et al., 1990)**

| Критерии | Характеристика |
|---|---|
| 1. Снижение массы тела | Потеря массы тела с начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания |
| 2. Сетчатое ливедо | Пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище |
| 3. Боль в яичках | Боль в яичках, не связанная с инфекцией, травмой и т. д. |
| 4. Слабость или боли в голенях | Диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область), мышечная слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей |
| 5. Нейропатия | Мононейропатия, множественный мононеврит или полинейропатия |
| 6. Диастолическое АД > 90 мм рт. ст. | Артериальная гипертензия с уровнем диастолического АД более 90 мм рт. ст. |
| 7. Повышение в крови уровня мочевины или креатинина | Мочевина более 40 мг/дл или креатинин более 1 мг/дл, не связанные с дегидратацией или нарушением выделения мочи |
| 8. Инфицирование вирусом гепатита В | Наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови |
| 9. Изменения при артериографии | Выявляемые при ангиографии аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями |
| 10. Данные биопсии | Инфильтрация нейтрофилами артерий мелкого или среднего калибра при биопсии |
| Наличие 3 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 82,2 % и специфичностью 86,6 % | |

Обнаружение периваскулярного воспаления или пролиферации интимы без фибриноидного некроза артериальной стенки предполагает, но не подтверждает диагноз полиартериита.

При патологоанатомическом исследовании пациентов с УП часто обнаруживают воспаление в дугообразных и междолевых артериях и артериолах почек, а также признаки инфаркта почки.

## Классификация

Утверждённой классификации УП нет, но можно выделить клинические варианты течения:

- классический вариант течения узелкового полиартериита;
- кожно-тромбангитический вариант;
- моногранный узелковый полиартериит.

По течению узелкового полиартериита выделяют следующие варианты:

- благоприятное (доброкачественное);
- медленно прогрессирующее;
- рецидивирующее;
- быстро прогрессирующее;
- острое, или молниеносное.

## Клиническая картина

Заболевание обычно начинается постепенно, реже остро. Острое начало характерно для УП лекарственного генеза, в клинике которого превалируют лихорадка, полиартралгии, кожные синдромы и артериальная гипертензия.

Поражения кожи, включая сосудистую папуло-петехиальную пурпуру, буллёзные и везикулёзные высыпания, изъязвления, ретикулярное ливедо (рис. 7.7.3-3, см. QR-Code), подкожные узелки и ишемические изменения дистальных концов пальцев, встречаются у 25–60 % больных.

Размеры подкожных узелков, расположенных по ходу сосудов, варьируют от горошины до множественных плотных образований, сливающихся в конгломераты. Узелки представляют собой аневризматически изменённые артерии, определяемые при пальпации и располагающиеся чаще по ходу сосудистых пучков на конечностях. Кожа над узелками гиперемирована, при пальпации резко болезненна. Через 11–12 месяцев узелки исчезают, оставляя за собой пигментированные участки кожи, сохраняющиеся длительное время. Развитие инфарктов кожи и поражений периферических артерий конечностей приводит к ишемии дистальных фаланг пальцев, вплоть до гангрены.

Миалгии встречаются с частотой 31–58 % и проявляются в основном интенсивными болями в икроножных мышцах.

Артралгии присутствуют у 60 % пациентов. Пациенты также могут первоначально наблюдаться с синдромом, подобным ревматической полимиалгии. Асимметричный, эпизодический, недеформирующий полиартрит с вовлечением крупных суставов нижних конечностей может возникать в 20 % случаев, чаще всего на ранних стадиях заболевания.

У 80 % больных наблюдается поражение периферической нервной системы в виде множественного асимметричного неврита с преобладанием моторных нарушений. Особенно характерны ассиметричные нарушения чувствительности и двигательных функций в нижних конечностях (рис. 7.7.3-4 а, б, см. QR-Code), связанные с поражением берцовых нервов и их ветвей. Реже воспалительный процесс затрагивает радиальные, ульнарные, срединные и краниальные нервные окончания. Клинически нейропатия вызывает интенсивные боли и парестезии. Иногда двигательные расстройства предшествуют нарушению чувствительности.

Иногда первым клиническим проявлением УП могут быть церебральные инсульты в результате микротромбов и аневризм мозговых артерий, особенно глубинных отделов. Изменения со стороны ЦНС наблюдают реже, чем патологию периферической нервной системы. Как правило, поражение ЦНС служит предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с УП. Примерно у 10 % пациентов цереброваскулярные расстройства ведут к летальному исходу.

Поражение почек возникает у 40–60 % больных, преобладает сосудистый тип почечной патологии. Воспалительные изменения, как правило, затрагивают междолевые артерии и редко артериолы. Развитие гломерулонефрита не характерно для этого заболевания. Наиболее частые признаки поражения почек при классическом УП — умеренная протеинурия (потеря белка менее 3 г/сут) и микрогематурия. Последнюю расценивают как признак активности болезни. Возникает также не связанная с мочевой инфекцией лейкоцитурия. Артериальную гипертензию регистрируют у трети больных. Предполагают, что в ранних стадиях развитие болезни обусловлено васкулитом или инфарктом почки, а в поздних — вторичным поражением клубочков. По данным ангиографии, изменения в артериях почек обнаруживают у 60 % больных. При этом почти в половине случаев эти изменения представлены стенозами сосудов.

Поражения ЖКТ проявляются болями в животе постоянного характера, которые иногда усиливаются после приема пищи. Боли сопровождаются отсутствием аппетита, тошнотой и рвотой. Нередко отмечается жидкий стул. Абдоминальный синдром является одним из частых и опасных висцеральных проявлений УП. Нередко он протекает под маской острого аппендицита, острого панкреатита, язвенной болезни, перитонита и представляет большие трудности при установлении настоящей причины заболевания. Поражение печени не является клинически распространённым, за исключением случаев, когда оно связано с инфекцией HBV.

Поражения сердца при УП могут проявляться кардиомегалией и коронариитом вследствие поражения венечных артерий мелкого и среднего калибра, а также нестабильной стенокардией, аритмией и блокадами. При тяжёлом течении возможно развитие инфаркта миокарда.

Патология яичек (орхит, эпидидимит) входит в классификационные критерии заболевания. При биопсии признаки воспаления яичек обнаруживают у 80 % больных, но клинически их диагностируют редко. Орхит чаще развивается у больных, инфицированных HBV (примерно 30 %).

Поражения лёгких встречаются примерно у трети лиц с УП и проявляются эпизодическими бронхоспазмом, гиперэозинофилией, эозинофильными лёгочными инфильтратами. Типично развитие пневмонита, сосудистой пневмонии, характеризующейся кашлем со скудным количеством мокроты, иногда кровохарканьем, нарастающими признаками дыхательной недостаточности. Рентгенографическое исследование показывает резкое усиление сосудистого рисунка, напоминающее застойное лёгкое, инфильтрацию лёгочной ткани, преимущественно в прикорневых зонах, либо инфильтративные изменения в лёгких в виде двусторонних альвеолярных изменений в средних и нижних лёгочных полях.

Таким образом, УП имеет ряд хорошо известных синдромов, таких как лихорадка, уменьшение массы тела, миалгии, сетчатое ливедо, полиневропатия, АГ, аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, цереброваскулярные нарушения и протеинурия. Последовательность возникновения синдромов и варианты их сочетания бывают различными, чем и объясняется полиморфизм клинической картины. Кроме того, клиническая картина варьирует от вовлечения одного органа до фульминантно протекающего полисиндромного заболевания.

## Диагностика

Лабораторные изменения при УП неспецифичны и отражают активность болезни. Обычно обнаруживают увеличение СОЭ, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз, увеличение концентрации СРБ, умеренную нормохромную анемию. У пациентов с узелковым полиартериитом, ассоциированным с HBV-инфекцией, наблюдается повышение активности щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), определяется HBsAg. Также наблюдается стойкая гипергаммаглобулинемия и нередко гиперпротеинемия, почти у 1/3 больных выявляются циркулирующие иммунные комплексы, снижение содержания комплемента, особенно С3.

Для диагностики морфологических изменений используют биопсию кожно-мышечного лоскута, икроножных мышц, печени и биопсию почек. При морфологическом исследовании выявляют интрамуральную и периваскулярную лимфогистиоцитарную инфильтрацию артерий мышечного типа и артериол, а также фибриноидный некроз стенки сосуда. При невозможности выполнения биопсии или при получении неспецифических результатов показана ангиография. Патогномоничный ангиографический признак — аневризмы артерий среднего калибра, а также отсутствие контрастирования дистальных сегментов внутриорганных артерий и артериол (симптом обгоревшего дерева) (рис. 7.7.3-5, см. QR-Code). Ряд состояний может имитировать ангиографическую картину васкулита, включая бактериальный эндокардит, предсердную миксому, злоупотребление нарко-

тиками, панкреатит, злокачественные новообразования брюшной полости и заболевания соединительной ткани. В последние годы вместо ангиографического исследования применяется цветное дуплексное картирование сосудов. В качестве альтернативы классической ангиографии также могут быть использованы МРТ и магнитно-резонансная ангиография.

Диагноз УП ставится по классификационным критериям, разработанным и принятым Американской коллегией ревматологов в 1990 году. Всего существует 10 критериев, которые включают характерные клинические синдромы и морфологические изменения (табл. 7.7.3-1). Наличие 3 и более критериев позволяет поставить диагноз «узелковый полиартериит» с чувствительностью 82,2 % и специфичностью 86,6 %.

Вместе с тем, существуют и более поздние критерии Европейской лиги по борьбе с ревматизмом и Детского ревматологического Европейского общества (European League Against Rheumatism, Pediatric Rheumatology European Society) для детей. На основании данных рекомендаций обязательными критериями узелкового полиартериита являются системность заболевания, подтверждённая данными биопсии с признаками некротического васкулита мелких и средних артерий или ангиографическими аномалиями (аневризмы или окклюзии), плюс как минимум два из следующих дополнительных критериев:

- поражение кожи (сетчатое ливедо, болезненные подкожные узелки);
- миалгия или болезненность скелетных мышц;
- системная артериальная гипертензия;
- мононейропатия или полинейропатия;
- изменённый анализ мочи или нарушение функции почек;
- боль или болезненность в яичках;
- признаки или симптомы, указывающие на васкулит любой другой системы органов (желудочно-кишечного тракта, сердца, лёгких или центральной нервной системы).

*Пример формулировки диагноза*

*Узелковый полиартериит подострого течения, ассоциированный с вирусом гепатита В, с поражением периферической нервной системы (множественный асимметричный неврит), почек (вторичная артериальная гипертензия), желудочно-кишечного тракта (абдоминалгии), системными проявлениями (лихорадка, миалгии икроножных мышц), BVAS — 10 баллов, тяжелое обострение. (дата).*

## Дифференциальная диагностика

Для постановки диагноза «узелковый полиартериит» необходимо исключить другие причины системных заболеваний (например, инфекции, такие как эндокардит), псевдоваскулитные синдромы, такие как холестериновая эмболия, миксома предсердий и антифосфолипидный синдром, а также другие типы васкулитов, которые также могут поражать артерии среднего и мелкого калибра.

Также необходимо проводить дифференциальный диагноз узелкового полиартериита с микроскопическим полиангиитом и ангиитом Чарджа — Стросс. Отличительный признак микроскопического полиангиита — некротизирующий гломерулонефрит, чего не бывает при узелковом ангиите Чарджа — Стросс. Его отличает присутствие в крови миелопероксидазных антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (МПО-АНЦА), а также наличие эозинофильных периваскулярных инфильтратов, некротизирующихся эозинофильных гранулём в гистологических препаратах.

Множественная мононевропатия может возникать при сахарном диабете, а также при других формах системных васкулитов, таких как смешанная криоглобулинемия. Вторичный УП также следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики.

## Лечение

Основная цель фармакотерапии направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания. Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа:

1. индукция ремиссии коротким курсом агрессивной терапии;
2. поддержание ремиссии при помощи длительной (0,5–2 года) терапии иммуносупрессантами в дозах, достаточных для достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии;
3. лечение рецидивов.

### *Лечение особых вариантов*

#### *Лечение узелкового полиартериита без инфекции вируса гепатита В*

При ограниченном поражении сосудов, отсутствии признаков прогрессирования и невысокой воспалительной активности назначают средние дозы глюкокортикоидов. При тяжёлом, быстропрогрессирующем течении целесообразно раннее назначение комбинированной терапии глюкокортикоидов и циклофосфамида (ЦФ). Развитие почечной недостаточности, периферической гангрены, полинейропатии, поражения ЖКТ является показанием для проведения в/в пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) в сочетании с циклофосфамидом. Цитостатики назначают также в случае невозможности снижения дозы глюкокортикоидов вследствие частых обострений заболевания.

***Быстропрогрессирующее тяжёлое течение узелкового полиартериита***

- ***ЦФ в/в пульсовые введения 15 мг/кг*** (не более 1 г) через 2 недели N 1– 3, далее каждые 3 недели + МП в/в 0,5–1 г/сутки 3 дня подряд с последующим назначением ***преднизолона (ПЗ) внутрь*** 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта постепенно снижают дозу ПЗ (по 1,25 мг) на 25 % в месяц до 20 мг/сутки, затем на 10 % каждые 2 недели до 10 мг/сутки. Далее возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели.

или

- ***ЦФ внутрь 4 мг/кг/сутки*** в 2–3 приема, 3 суток, затем ЦФ внутрь 2 мг/кг/сутки (не более 200 мг/сутки) в 2–3 приёма 7 суток, с последующим постепенным снижением дозы на 25–50 мг/месяц в течение 2–3 месяцев. При повышении сывороточного креатинина (> 300 ммоль/л) или в пожилом возрасте пациента дозу ЦФ снижают на 25–50 %. + ***ПЗ внутрь 1–2 мг/кг/сутки*** (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца, с последующим постепенным снижением дозы.
- ***Плазмаферез*** 7–10 процедур в течение 14 суток с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объёмом 4,5– 5 % альбумина человека.
- ***Нормальный иммуноглобулин человека в/в*** 0,4–2 г/кг 1 раз/сутки, 3–5 суток. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев.

***Ограниченное поражение сосудов, отсутствие признаков прогрессирования узелкового полиартериита***

***ПЗ внутрь 1–2 мг/кг/сутки*** в 2–3 приёма (после еды) в течение 7–10 суток, затем, при положительной динамике клинических и лабораторных показателей ПЗ внутрь 1–2 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца, с последующим постепенным снижением дозы ПЗ. В процессе снижения дозы ПЗ внимательно наблюдают за динамикой клинических симптомов и контролируют СОЭ каждый месяц в течение первых 2–3 месяцев, затем каждые 2–3 месяца течение 12–18 месяцев.

***Поддерживающяя терапия узелкового полиартериита***

ПЗ внутрь 5–10 мг однократно утром + азатиоприн 2 мг/кг/сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки через год с длительностью поддерживающей терапии не менее 24 месяцев.

***Лечение узелкового полиартрита, ассоциированного с вирусом HBV***

При обнаружении маркеров активной репликации HBV лечение включает противовирусную терапию в комбинации со средними дозами преднизолона и повторными сеансами плазмафереза. Применение высоких доз цитостатиков, способствующих усилению репликации вируса гепатита В и потенциально обладающих гепатотоксическим действием, противопоказано при серологических признаках активной репликации HBV или нарушении функций печени.

В начале лечения противовирусные лекарства комбинируют с глюкокортикоидами, которые назначают на короткий срок для подавления высокой активности болезни и при возможности быстро отменяют без перехода на поддерживающую терапию. Противовирусную терапию сочетают с проведением сеансов плазмафереза, который, не влияя на репликацию HBV, позволяет контролировать активность болезни без присоединения иммуносупрессантов. Сеансы плазмафереза повторяют до достижения сероконверсии. Рекомендуемое очень быстрое снижение дозы ГК до их полной отмены возможно только при условии продолжения проведения полноценных сеансов плазмафереза.

Применение одной из таких схем позволяет достичь сероконверсии у половины пациентов с ремиссией УП у 80 %, при этом лечение подразделяется на 2 этапа.

***1-й этап комбинированной терапии (первые 2 недели)***

- ***ПЗ 1 мг/кг/сутки*** (не более 80 мг) однократно утром, через неделю быстрое снижение дозы (если возможно до отмены);

***или***

- ***МП в/в 15 мг/кг/сутки*** (не более 1 г) в течение 3 дней с последующим назначением ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром с быстрым снижением дозы через неделю (если возможно до отмены).

***2-й этап комбинированной терапии***

- ***Противовирусные препараты*** назначают исходя из вирусологических, иммунологических и других объективных параметров в каждом конкретном случае. Арсенал средств лечения хронической инфекции гепатита В постоянно расширяется, перспективно использование комбинированной терапии (2 или 3 противовирусных препарата, включая интерфероны). Использование монотерапии ламивудином (особенно у пациентов с избыточной массой тела и у мужчин) может способствовать появлению новых, устойчивых к ламивудину, штаммов вируса гепатита В, провоцирующих обострение узелкового полиартрита. С применением ламивудина может быть связано развитие интерстициального нефрита. Интерферон-α назначают в средних дозах (3 млн ЕД в/м раза в неделю на протяжении 6–12 месяцев). Следует помнить, что лечение интерфероном-α в ряде случаев вызывает обострение васкулита, способствует развитию ряда системных проявлений (лихорадка, диспепсия, алопеция, миалгии/миопатия, тиреоидит, депрессия, цитопения).
- **+ *Плазмаферез*** повторно в течение первых 3 недель — 3 раза в неделю, затем в течение 2 недель — 2 раза в неделю, далее 1 раз в неделю.

- **+ *Нормальный иммуноглобулин человека в/в*** 0,4–2 г/кг 1 раз/сутки, 3–5 суток. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев.
- **+ *ПЗ*** (низкие дозы) при невозможности его отмены.

***Лечение артериальной гипертензии при УП***

При тяжёлом течении требуется одновременное назначение нескольких препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов ß-адренорецепторов, которые более эффективны в комбинации с диуретиками и (или) блокаторами медленных кальциевых каналов. Стабилизация артериального давления с помощью антигипертензивных лекарств разных групп, назначаемых в различных комбинациях, позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности, уменьшить риск развития сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), недостаточности кровообращения.

Поскольку ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II могут ухудшать функцию стенозированной почки и способствовать развитию почечной недостаточности, лечение этими препаратами требует мониторирования функции почек и их размеров и проведение при возможности повторной ультразвуковой допплерографии для оценки скорости кровотока в кортикальном слое.

***Программный гемодиализ***

Необходимость проведения программного гемодиализа не мешает активной патогенетической терапии. При успешном лечении впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

***Хирургическое лечение***

Неотложная хирургическая помощь необходима при разрыве аневризмы сосудов внутренних органов. Показаниями для ангиопластики или хирургического лечения при стенозе почечной артерии являются:

- рефрактерность гипертензии, несмотря на адекватно выбранный режим лечения;
- невозможность лекарственного лечения из-за опасности побочных эффектов;
- стремление сохранить функцию почки.

### Профилактика

Первичная профилактика УП не разработана, поскольку этиология окончательно не установлена. Рекомендуется проведение вторичной профилактики обострения заболевания и прогрессирования инвалидности. Рекомендуется длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учётом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни, постоянно контролировать безопасность проводимого лечения и при необходимости его корректировать. Необходимо обеспечение охранительного режима (ограничение психоэмоциональных и физических нагрузок, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний). Также следует использовать мероприятия по защите от инсоляции и применения УФО (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции).

### Прогноз

Прогноз УП зависит от своевременной постановки диагноза и раннего назначения соответствующего лечения. Без лечения прогноз неблагоприятный с высокой летальностью, около 85 % в течение 5 лет. При своевременно начатой комбинированной терапии пятилетняя выживаемость достигает 80 %.

## 7.7.4. Болезнь Кавасаки

### Определение

**Болезнь Кавасаки — системное острое заболевание преимущественно детей младшего возраста, характеризующееся стойкой лихорадкой, двусторонним конъюнктивитом, поражением слизистых оболочек полости рта и губ, кожных покровов, конечностей, экзантемой на туловище и острым лимфаденитом.**

### Эпидемиология

Средний возраст больных составляет от 1 года до 5 лет. Мальчики заболевают несколько чаще девочек (1,5:1). Самая высокая заболеваемость в Японии — 240 случаев на 100 тыс. детей младше 5 лет. Отмечается двухфазное течение заболевание с пиками зимой и весной, а затем в середине лета.

### Этиология

Этиология болезни Кавасаки до сих пор неизвестна. Предполагается связь с вирусными и бактериальными инфекционными агентами. В последние годы выяснено, что генетические маркеры: серотипы HLA-B51 и HLA-Bw22j2, гаплотипы

кластера генов хемокинового рецептора CCR2-CCR5 и FCGR3A — полиморфные варианты рецептора IgG IIIa, указывают на предрасположенность к заболеванию, что свидетельствует о наличии наследственного этиологического фактора.

## Патогенез

Инфекционный агент проникает через дыхательные пути и запускает реакцию, которая активирует лимфоциты, цитокины и протеиназы, в частности ФНО-альфа, интерлейкины 1, 4 и 6, а также матриксные металлопротеиназы (MMP3 и MMP9). Это ведет к атипичной активации моноцитов и макрофагов, уникальной для болезни Кавасаки.

Эта активация запускает иммунный ответ, схожий с врождённым, приводящий к миокардиту, артериите и очаговому фибриноидному некрозу внутренней эластической мембраны сосудов. Нейтрофилы инфильтрируют участки артерий, таким образом формируя слабые места, предрасполагающие к образованию аневризм. Стенка коронарных аневризм утолщается в течение нескольких недель, приводя к стенозу и образованию тромбов. Это, в свою очередь, приводит к инфаркту миокарда, аритмии, связанной с ишемией, или разрыву аневризмы.

## Морфология

Микроскопия на ранних стадиях заболевания показывает разрушение медии сосудов нейтрофилами. На 6–8-й день развивается коронарный артериит, проявляющийся гранулематозным воспалением во всех слоях артерии, очаговым фибриноидным некрозом, предрасполагающим к развитию аневризм. По мере прогрессирования заболевания нейтрофильная инфильтрация сменяется инфильтрацией лимфоцитами, моноцитами и фибробластами, что приводит к ремоделированию стенок артерий и развитию коронарного панартериита с аневризмами.

## Классификация

***По соответствию диагностическим критериям:***

1. полная болезнь Кавасаки;
2. неполная болезнь Кавасаки.

***Классификация размеров аневризм коронарных артерий в острой фазе:***

1. небольшие аневризмы или дилатации (внутренний диаметр сосуда ≤ 4 мм);
2. аневризмы среднего размера с внутренним диаметром от > 4 мм до < 8 мм;
3. гигантские аневризмы с внутренним диаметром ≥ 8 мм.

***В соответствии со степенью тяжести проявлений сердечно-сосудистых нарушений при БК выделяют группы от I до V.***

I. Нет дилатаций коронарных артерий: пациенты без дилатаций коронарных артерий, в том числе, в острую фазу болезни.

II. Транзиторная дилатация коронарных артерий в острую фазу болезни: пациенты со слабовыраженными и транзиторными дилатациями, исчезающими, как правило, в течение 30 дней от их появления.

III. Регрессия: пациенты, у которых ещё определяются аневризмы коронарных артерий, соответствующие критериям дилатации или более выраженные изменения на 30 день после их появления, несмотря на полное исчезновение изменений в билатеральных системах коронарных артерий в течение первого года после их появления, а также пациенты, у которых изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу V.

IV. Сохраняющиеся аневризмы коронарных артерий: пациенты у которых определяются одно- или двусторонние аневризмы коронарных артерий по данным коронарной ангиографии на втором году после острой фазы БК или позже и пациенты, у которых изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу V.

V. Стеноз коронарных артерий: пациенты со стенозом коронарных артерий, подтверждённым коронарной ангиографией:
   - пациенты без признаков/симптомов ишемии, подтверждённой лабораторными тестами или другими методами;
   - пациенты с признаками/симптомами ишемии, подтверждёнными лабораторными тестами или другими методами.

## Клиническая картина

Зависит от стадии заболевания (табл. 7.7.4-1, рис. 7.7.4-1–5, см. QR-Code).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

1. Клинический анализ крови: лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз (до 1–1,2 млн), небольшое повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина.
2. Биохимический анализ крови: гипоальбуминемия, повышение уровня α2-глобулина.
3. Маркеры воспаления: ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ.
4. Общий анализ мочи: протеинурия, стерильная лейкоцитурия.
5. ЭКГ: удлинение интервалов PR/QT, аномальная Q волна, низкий вольтаж комплекса QRS, изменения сегмента ST и Т-зубца, аритмии.
6. Обзорная рентгенография органов грудной клетки: кардиомегалия.
7. ЭхоКГ: жидкость в полости перикарда, аневризмы коронарных сосудов.

**Таблица 7.7.4-1**

**Клинические проявления болезни Кавасаки в зависимости от стадии заболевания**

| Стадия | Клиническая картина | Продолжительность |
|---|---|---|
| Острая фебрильная | Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отёки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфоаденопатия) | 1–2 недели или более до исчезновения лихорадки |
| Подострая | Разрешение лихорадки, возможная персистенция инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног | Со 2–3-й недели |
| Выздоровление | Все клинические симптомы заболевания разрешаются | 6–8 недель после начала заболевания |

## Диагностические критерии

Лихорадка длительностью минимум 5 дней, наличие хотя бы четырёх из приведённых ниже пяти признаков:

1. Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «земляничный»/малиновый язык, гиперемия губ и ротоглотки.
2. Изменения кожи кистей, стоп (в том числе плотный отёк, покраснение ладоней и подошв, часто — яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп) в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14–21-й день от начала заболевания.
3. Изменение со стороны глаз: двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы.
4. Лимфоаденопатия.
5. Полиморфная макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или даже кореподобная сыпь без везикул или корочек.

*Пример формулировки диагноза*

*Болезнь Кавасаки, полная форма от (дата). Синдром дилатационной кардиомиопатии. Аневризмы левой и правой коронарной артерий. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) стадия 1, IIФК.*

## Дифференциальный диагноз

Инфекционные заболевания: пресептальный целлюлит, паратонзиллярный абсцесс, заглоточный абсцесс, шейный лимфаденит, стрептококковая инфекция группы А, аденовирус, энтеровирус, парвовирус В19, корь, мононуклеоз (вирус Эпштейна — Барр), скарлатина, ревматическая лихорадка, инфекционно-токсический шок, менингит, американская пятнистая лихорадка, стафилококковый синдром ошпаренной кожи, токсический эпидермальный некролиз, болезнь Лайма, лептоспироз.

Аутоимунные заболевания: синдром Стивенса — Джонсона, системный ювенильный идиопатический артрит, другие васкулиты.

## Течение

Клиническое течение характеризуются тремя последовательными стадиями:

1. острая лихорадочная стадия протяжённостью 1–2 недели (иногда до 4–5 недель);
2. подострая стадия — 3–5 недель;
3. выздоровление — через 6–10 недель с момента начала болезни.

## Прогноз

Прогноз зависит от тяжести поражения сердца. Прогноз благоприятнее для детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет, чем для детей младше или старше. Рецидивы встречаются редко, но чаще всего возникают у детей младшего возраста. Все смерти, связанные с болезнью Кавасаки, в основном являются результатом сердечных осложнений и обычно происходят через 15–45 дней от начала лихорадки.

## Лечение

Лечение патогенетическое и симптоматическое.

- Внутривенный иммуноглобулин человека нормальный: длительная (8–24 часовая) инфузия в дозе 2 г/кг массы тела сразу после установления диагноза.

- Ацетилсалициловая кислота: острая стадия 30–100 мг/кг в 4 приема; через 48–72 часов. После прекращения лихорадки 3–5 мг/кг/сут.
- Метилпреднизолон: 30 мг/кг в течение 40 минут 1 раз в день в течение 2–3 суток.
- Блокаторы ФНО-альфа.
- Антиагреганты.

## 7.7.5. IgA-васкулит (Пурпура Шенлейна — Геноха, гемморагический васкулит)

### Определение

**IgA-васкулит (IgA-B) — это первичный лейкоцитокластический васкулит сосудов мелкого диаметра (артериолы, венулы, капилляры) с IgA-доминантными иммунными отложениями, который обычно характеризуется классической пурпурой, абдоминалгией, поражением почек и артралгией и (или) артритом.**

### Распространённость

Распространённость IgA-B составляет от 130 до 200 случаев на 1 млн населения. Геморрагический васкулит встречается во всем мире. Болеют чаще лица молодого возраста: до 70 % всех пациентов лица моложе 20 лет. Чаще всего заболевают дети в возрасте от 3 до 10 лет, пик заболевания обычно от 4 до 6 лет. Частота заболеваемости в зависимости от пола не различается. У взрослых заболеваемость составляет 1,3 случая на 100 тыс. человек. Большинство случаев развития IgA-B приходится на холодное время года, часто после перенесённой инфекции верхних дыхательных путей.

### Этиология

Этиология IgA-B до сих пор неизвестна. Факторами, которые могут спровоцировать заболевание, являются переохлаждение, избыточная инсоляция, инфекционные агенты (чаще других выявляются различные вирусы, стрептококки, стафилококки), пищевая и лекарственная аллергия, профилактические прививки, укусы насекомых, обострение очагов хронической инфекции.

### Патогенез

Патогенез IgA-B изучен достаточно хорошо. Ключевую роль в патогенезе играет IgA. Считается, что проникновение микробов через дыхательные пути или слизистую оболочку ЖКТ приводит к активации иммунной системы слизистой оболочки, что увеличивает выработку аномально гликозилированного полимерного IgA, дефицитного по галактозе. Были предложены две основные модели патогенеза IgA-B — с поражением почек (нефрит) и с проявлениями в виде системного поражения («системные фенотипы»).

При поражении почек у пациентов с васкулитом Шенлейна — Геноха патогенез нефрита проходит 4 стадии («4 удара» – «four-hit»):

- Стадия 1. Увеличение продукции циркулирующего дефицитного по галактозе IgA1.
- Стадия 2. Связывание IgA1 со специфическими к данному иммуноглобулину аутоантителами.
- Стадия 3. Образование патогенных циркулирующих иммунных комплексов.
- Стадия 4. Отложение иммунных комплексов в клубочках и активация воспалительных реакций, вызывающих повреждение почек.

Именно эта гипотеза подчёркивает определяющую роль дефицитного по галактозе IgA1 в развитии повреждения почек при васкулите Шенлейна — Геноха.

Существует и другая модель патогенеза IgA-ассоциированного васкулита. В данной модели стадия 1 характеризуется увеличением уровня антиэпителиальных клеточных антител (АЭКА) и образованием комплексов АЭКА-дефицитный по галактозе IgA1.

На стадии 2 циркулирующие комплексы АЭКА — IgA1 — связываются со специфическими β2 рецепторами гликопротеина I на эндотелиальных клетках сосудов, вызывая избыточную продукцию провоспалительных факторов, таких как IL-8, который, в свою очередь, стимулирует активацию нейтрофилов (стадия 3).

Стадия 4 характеризуется последующим обширным повреждением эндотелия сосудов посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-опосредованной цитотоксичности и выработки активных форм кислорода. В конечном итоге это приводит к увеличению сосудистой проницаемости и системному воспалению.

Имеется генетическая предрасположенность к васкулиту. Предполагается, что полиморфизмы HLA класса II могут быть фактором риска IgA-B.

### Морфология

Кожные изменения, характерные для IgA-B, включают периваскулярные лейкоцитарные инфильтраты и отложение IgA и C3 содержащих иммунных комплексов. Изменения в почках: диффузные отложения в мезангии Ig, C3 от-

**Таблица 7.7.5-1**

**Степень тяжести нефрита (Европейский консенсус рекомендации по диагностике и лечению IgA васкулита – инициатива SHARE)**

| Степень | Характеристика |
|---|---|
| Лёгкая | Нормальный уровень СКФ и лёгкая или умеренная протеинурия |
| Средняя | < 50 % полулуний при биопсии почки и нарушение СКФ или тяжёлая персистирующая протеинурия |
| Тяжёлая | > 50 % полулуний при биопсии почки и нарушение СКФ или тяжёлая персистирующая протеинурия |
| Персистирующая протеинурия | • Альбумин-креатининовое соотношение в моче > 250 мг/ммоль в течение 4 недель<br>• Альбумин-креатининовое соотношение в моче > 100 мг/ммоль в течение 3 месяцев<br>• Альбумин-креатининовое соотношение в моче > 50 мг/ммоль в течение 6 месяцев |

кладывается в 75–85 % случаев (рис. 7.7.5-1, см. QR-Code); мезангиальное повреждение с различной степенью гиперклеточности от изолированной мезангиальной пролиферации до фокальной и сегментарной пролиферации, тяжелого гломерулонефрита.

## Классификация

Выделяют следующие клинические формы IgA-ассоциированного васкулита: простую, суставную, почечную, абдоминальную, церебральную, молниеносную и с вовлечением мошонки (у детей).

Степень тяжести IgA нефрита представлена в табл. 7.7.5-1.

Степень тяжести нефрита классифицируется как лёгкая, средняя или тяжёлая согласно Европейскому консенсусу рекомендации по диагностике и лечению IgA васкулита — инициатива SHARE.

## Клиническая картина

IgA-В является острым системным заболеванием с классической тетрадой симптомов, включающих пальпируемую пурпуру (при отсутствии тромбоцитопении/коагулогопатии), артрит/артралгии, боль в животе, поражение почек (гематурия), которые могут появиться в течение нескольких дней или недель. Обычно в анамнезе есть указание на перенесённую инфекцию верхних дыхательных путей. Может быть субфебрильная лихорадка и утомляемость. У взрослых лихорадка развивается реже, чем у детей.

Поражение кожи характеризуется появлением пальпируемой пурпуры, которая является одним из диагностических критериев заболевания и наиболее выражена на разгибательных поверхностях нижних конечностей, ягодицах, но также может быть на руках, лице и ушах, на наружных половых органах (представлена на рис. 7.7.5-2, см. QR-Code). В редких случаях могут быть экхимозы, геморрагические буллы и петехии. Кожные поражения имеют закономерную эволюцию — от покраснения к пурпурному цвету с последующим формированием гиперпигментации и регрессом. Геморрагические некротические поражения чаще наблюдаются у взрослых.

Артралгии и артрит возникают у 60–80 % пациентов и могут появиться до развития кожных проявлений. Артрит представлен моно- либо олигоформой, изменения в суставах носят временный, неэрозивный характер и проходят без остаточных изменений. Обычная локализация — коленные и голеностопные суставы, реже поражаются локтевые, лучезапястные и другие суставы. Чаще развивается у взрослых, чем у детей.

Поражение ЖКТ встречается у 50–75 % больных и включает в себя коликообразные боли в животе, рвоту и желудочно-кишечное кровотечение. Обычно симптомы поражения ЖКТ появляются в течение 1 недели после появления сыпи (реже могут предшествовать пурпуре). Боль в животе является наиболее частым желудочно-кишечным симптомом (локализуется в околопупочной области и усиливается после еды). Кишечные кровотечения возникают у трети детей. Инвагинация развивается у 1–5 % детей. Менее распространённое поражение включает острый панкреатит, поражение гепатобилиарной системы. У взрослых абдоминальный синдром развивается реже.

Поражение почек встречается у 1/3–1/2 больных и развивается у большинства детей в течение первых 6 недель, а у остальных — в течение 6 месяцев. У взрослых поражение почек выявляется в 45–85 % случаев.

Орхит встречается у 10–20 % мальчиков с IgA-В и может имитировать перекрут яичка.

Неврологические симптомы встречаются у 8 % детей в результате сосудистой обструкции, внутримозгового кровоизлияния или тяжёлой гипертензии.

Лёгочное кровотечение является очень редким осложнением IgA-В и связано с высокой смертностью. Клинические симптомы лёгочного кровотечения включают кровохарканье, одышку, боль в грудной клетке и анемию.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Специфических лабораторных методов для диагностики IgA-В не существует. В ряде случаев в общем анализе крови могут быть выявлены умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом, умеренное ускорение СОЭ и лёгкая анемия, уровень тромбоцитов в норме. Белки острой фазы воспаления как правило повышены. В анализе мочи могут быть различные изменения мочевого осадка — гематурия и (или) протеинурия. Учитывая поражение ЖКТ, у таких пациентов обязательно выполнение анализа кала на скрытую кровь. Повышение IgA наблюдается в 50 % случаев, и у некоторых пациентов могут присутствовать циркулирующие IgA-содержащие иммунные комплексы, но эти параметры не являются специфическими для диагноза. Антинуклеарный фактор, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, обычно отрицательны, а С3 и С4 фракции системы комплемента в норме. У детей может быть повышен антистрептолизин «О».

Ультразвуковые методы обследования брюшной полости или компьютерная томография являются предпочтительным диагностическим методом для визуализации инвагинации при IgA-васкулите.

При наличии выраженного абдоминального синдрома выполняется ФГДС, при выполнении которой могут быть выявлены подслизистые кровоизлияния, изъязвления, отечность.

Биопсия кожи выполняется всем взрослым при подозрении на IgA-васкулит, а у детей в случае нетипичной картины поражения кожи.

К показаниям для биопсии почки относят: нефритическую или нефротическую протеинурию; повышенный уровень креатинина; гипертензию или олигурию; тяжелую протеинурию (отношение альбумина к креатинину в моче постоянно > 100 мг/ммоль); стойкую протеинурию через 4 недели; нарушение функции почек.

### Диагностические критерии

Диагноз IgA-В устанавливают на основании критериев (представлены в табл. 7.7.5-2) Европейской антиревматической лиги (EULAR), Европейского общества педиатрической ревматологии (PRES), Международной педиатрической ревматологической организации по клиническим исследованиям (PRINTO).

### Диагноз

Диагноз IgA-В устанавливают при наличии обязательного и как минимум одного дополнительного диагностического критерия.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *IgA-ассоциированный васкулит, смешанная форма (кожный, суставной синдромы), лёгкое обострение, BVAS — 3 балла.*
2. *IgA-ассоциированный васкулит, смешанная форма (кожный, абдоминальный синдромы), тяжёлое обострение, BVAS — 7 баллов.*

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с различными вариантами гломерулопатий, которые могут сопровождаться высыпаниями по типу васкулита; острым геморрагическим отёком у младенцев; иммунной тромбоци-

**Таблица 7.7.5-2**

**Критерии пурпуры Шенлейна – Геноха**

| Критерии | Определение |
|---|---|
| Пурпура* (обязательный критерий) | Пальпируемая пурпура или петехии преимущественно на нижних конечностях |
| Артрит/ артралгия | Отек и боль в суставах с ограничением подвижности или острая боль в суставах без припухлости или ограничения подвижности |
| Боль в животе | Разлитая, острая, схваткообразная боль; могут наблюдаться инвагинация и желудочно-кишечное кровотечение |
| Поражение почек | Протеинурия > 0,3 г в суточной моче или отношение альбумина к креатинину > 30 мг/ммоль в утренней пробе; гематурия или эритроцитарные цилиндры > 5 эритроцитов в поле зрения |
| Гистопатология | Лейкоцитокластический васкулит с преимущественным отложением IgA или пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением IgA |

** Если пурпура имеет атипичную локализацию, требуется гистологическое подтверждение отложения иммуноглобулина А (IgA) в образце биопсии*

топенической пурпурой; гемолитико-уремическим синдромом; системной красной волчанкой (СКВ); синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания; инфекцией (в том числе менингококковой); гиперчувствительным васкулитом и другими типами васкулитов (в особенности с поражением сосудов мелкого калибра). Желудочно-кишечные симптомы могут имитировать острый живот, инфекционный энтерит или воспалительное заболевание кишечника при отсутствии характерной сыпи, перекрут яичка. В зависимости от ведущего синдрома дифференциальный диагноз проводится индивидуально.

### Течение

Единой валидированной шкалы оценки активности в настоящее время не существует. Существует модифицированная шкала по S. Fessatou, представленная в табл. 7.7.5-3. Тяжесть заболевания определяли как лёгкую или тяжёлую, если клиническая оценка была ≤ 4 или > 4 соответственно.

**Таблица 7.7.5-3**

**Модифицированная шкала оценки тяжести IgA-B по S. Fessatou**

| |
|---|
| **Оценка артрита**<br>0 = нет симптомов;<br>1 = артралгия и (или) небольшой отёк (нормальная походка);<br>2 = артралгия и (или) умеренный отёк (хромая походка);<br>3 = артралгия и (или) сильный отёк (отказ ходить). |
| **Оценка брюшной полости**<br>0 = нет симптомов;<br>1 = лёгкая боль в животе и (или) скрытая кровь в стуле (+);<br>2 = умеренная боль в животе и (или) скрытая кровь в стуле (++/+++);<br>3 = сильная боль в животе и (или) мелена, и (или) рвота. |
| **Почечная оценка**<br>0 = нет протеинурии;<br>1 = протеинурия 30 мг/дл и (или) микроальбуминурия;<br>2 = протеинурия 30–150 мг/дл;<br>3 = протеинурия 150 мг/дл и (или) макроскопическая гематурия. |

**Таблица 7.7.5-4**

**План системного лечения IgA васкулита**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Изолированное повреждение кожи | Тяжёлое течение: низкие дозы стероидов.<br>Рецидив/резистентность: колхицин, азатиоприн, мофетила микофенолат | | |
| Суставы | 1-я линия: НПВС.<br>Рецидив / тяжёлое течение: низкие дозы стероидов | | |
| Орхит | 1-я линия: стероиды.<br>Рецидив/тяжёлый: хирургия | | |
| Абдоминальная боль | 1-я линия: анальгетики.<br>Тяжёлая: стероиды/хирургия | | |
| Церебральный васкулит, лёгочные кровотечения | Пульс-терапия стероидами или стероиды per os | | |
| Терапия IgA-нефрита в зависимости от степени тяжести | Лёгкий | 1-я линия терапии<br>2-я линия терапии | Per os стероиды<br>Азатиоприн; мофетила микофенолат; стероиды в/в |
| | Умеренный | 1-я линия терапии<br>2-я линия терапии | Стероиды per os или в/в<br>Азатиоприн; мофетила микофенолат; в/в циклофосфамид |
| | Тяжёлый | 1-я линия терапии<br>2-я линия терапии | Циклофосфамид в/в + стероиды в/в<br>Азатиоприн; мофетила микофенолат + стероиды ИАПФ/БРА II |

### Прогноз. Исходы

Рецидив заболевания встречается у 2–30 % детей. Только у 2 % детей развивается нефрит через два месяца. Ранний неблагоприятный прогноз, как правило, обусловлен осложнениями абдоминального синдрома. Отдалённый неблагоприятный прогноз заболевания связан с наличием IgA нефрита, особенно с экстракапиллярной и фокально-сегментарной её формами. Оптимальная частота и продолжительность наблюдения за пациентами с IgA-B неизвестны. Тем не менее, считается, что шестимесячный период мониторинга является рациональным. В течение этого периода ежемесячно рекомендовано контролировать показатели протеинурии и функции почек (креатинин, СКФ, альбумин/креатининовое соотношение мочи). У пациентов старше 60 лет с IgA-B следует рассмотреть возможность обследования на рак лёгких, почек и предстательной железы (в качестве паранеопластического синдрома).

### Лечение

Последние предложенные рекомендации по лечению IgA-B, представлены в табл. 7.7.5-4.

### Профилактика

Так как причины возникновения IgA-васкулита до конца не выяснены, специфической профилактики нет.

## 7.7.6. Болезнь Бехчета

### Определение

**Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. Имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями и гетерогенность по демографическим особенностям, характеру органных поражений, частоте и тяжести рецидивов, течению заболевания, ответу на лечение и прогнозу.**

### Распространённость

Частота ББ существенно отличается в разных географических зонах. Эндемичными по ББ являются страны, расположенные вдоль восточного побережья Средиземного моря и регионы Центральной и Восточной Азии. Расположение этих стран по ходу Великого шелкового пути и ассоциация заболевания с иммуногенетическим маркером HLA-B51 подтверждают гипотезу о том, что распространение ББ осуществлялось при миграции кочующих племен. Передача генетического материала, наряду с экзогенными агентами, рассматриваются как факторы, ответственные за экспансию ББ.

Распространённость ББ различается не только в разных странах, но и в различных этнических популяциях, проживающих в одной и той же стране. Эпидемиологические исследования, проведённые во многих странах мира, показали весьма изменчивые оценки распространённости ББ, варьирующиеся от 0,1 на 100 тыс. на Гавайях до 664 человек на 100 тыс. населения в Северной Иордании. Суммарная распространённость ББ составляет 10,3 человек на 100 тыс. населения в мире. Наибольшую распространённость, помимо Иордании, болезнь имеет в Турции (80–600 человек на 100 тыс. населения), Иране и Ираке (17–80 на 100 тыс.), Корее (26,7–35,7 на 100 тыс.), Японии (16 на 100 тыс.), Китае (14 на 100 тыс.). В Европе распространённость заболевания в среднем составляет 2,1–5,3 на 100 тыс. населения, в Северной Америке / Карибских островах — 3,8 на 100 тыс. Эпидемиологических данных о распространённости ББ в России нет. Известно, что в России ББ чаще встречается среди уроженцев Северного Кавказа и Закавказья. Учитывая то, что распространённость ББ в России не превышает 10 случаев на 100 тысяч населения, заболевание отнесено к орфанным. В табл. 7.7.6-1 представлены данные о распространённости ББ в некоторых регионах мира.

Болезнь Бехчета может в равной степени поражать представителей обоих полов, но соотношение мужчин и женщин варьируется в зависимости от доминирующих проявлений заболевания или этнического происхождения. Мужской пол ассоциируется с тяжёлым течением заболевания с более частыми офтальмологическими, сосудистыми и неврологическими проявлениями. С другой стороны, пациентки женского пола с менее тяжёлыми проявлениями представлены в регионах, где ББ не является эндемичной. Болезнь Бехчета обычно начинается на третьем десятилетии жизни и очень редко наблюдается до наступления половой зрелости и у пожилых людей. Более молодой возраст начала заболевания (возраст < 25 лет) ассоциируется с худшим прогнозом.

### Этиология и патогенез

Этиопатогенез ББ рассматривается как сложный процесс, при этом инициирующая роль отводится комбинации различных факторов, среди которых выделяются генетические и инфекционные, в результате которых активируется врождённый иммунный ответ и запускаются адаптивные иммунные реакции против факторов окружающей среды и аутоантигенов.

**Таблица 7.7.6-1**

**Распространённость ББ в разных регионах мира**

| Страна | Число больных ББ на 100 тыс. населения |
|---|---|
| Северная Иордания | 664 |
| Турция | 80–600 |
| Ирак, Иран | 17–80 |
| Корея | 26,7–35,7 |
| Япония | 16 |
| Китай | 14 |
| Великобритания | 14,6 |
| Северная Америка / Карибские острова | 2,2–6,8 |
| Южная Европа | 3,4–8,2 |
| Северная Европа | 1,1–4,0 |

***Инфекционные агенты***

Инфекционная теория возникновения ББ обсуждается с момента описания болезни в 1937 году. Были предложены четыре основные гипотезы:

1. бактериальная, связывающая начало заболевания с воздействием стрептококков;
2. вирусная, предполагающая этиологическую роль вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, герпес-вирусов 6-го и 7-го типа, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ);
3. опосредованная через белки теплового шока (Heat Shock Proteins (HSP));
4. перекрёстная или гипотеза молекулярной мимикрии.

***Стрептококки***. Различные серотипы стрептококка рассматриваются как главные факторы, провоцирующие активацию болезни, из-за того, что дебют язв на слизистой ротовой полости совпадет с лечением зубов, тонзиллитом, у ряда больных имеется гиперчувствительность при проведении внутрикожного теста на стрептококковый антиген. Предполагается, что в микробной флоре ротовой полости в этих случаях доминируют атипичные стрептококки, участвующие в патогенезе ББ. Считается, что стрептококковые антигены могут быть причиной усиления секреции Т-лимфоцитами интерлейкина 6 (IL-6), интерферона (ИФН)-γ, а также ФНО-α у больных ББ.

***Стафилококки и другие микроорганизмы.*** Замечено, что поражение суставов при ББ ассоциируется с папуло-пустулезными высыпаниями. В тоже время, некоторые исследования выявили, что пустулы пациентов с ББ инфицированы различными микроорганизмами, включая ***Staphylococcus aureus, Streptococcus*** и ***Prevotella sp.*** В отличии от пациентов с вульгарными угрями, у которых содержимое пустул давало рост ***Staphylococcus aureus*** в 29 % случаев, у пациентов с ББ рост микроорганизма отмечался у 58 %. Ещё одним интересным открытием стало присутствие ***Prevotella sp.*** в пустулах больных ББ. Эти бактерии обычно присутствуют при вторично инфицированных поражениях кожи, таких как псориаз и экзема. Рост ***Prevotella sp***. при посеве из пустул больных ББ был отмечен в 24 % случаев, в то время как содержимое пустулл пациентов с вульгарными угрями такого роста не давало ни в одном случае.

***Микробиота***. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что микроорганизмы играют фундаментальную роль в способности человека поддерживать гомеостатический баланс между здоровьем и болезнью. Значение микробиоты человека, включающей бактерии, вирусы, археи и эукариоты, становится все более очевидным. Они составляют 90 % всех клеток в организме. Большинство из них находятся в ЖКТ. Обычно здоровая среда комменсальной микробиоты ЖКТ предотвращает колонизацию любых патогенных бактерий или обеспечивает симбиотическое существование. Комменсальная микробиота предотвращает разрушение слизистого барьера в ЖКТ, включая рот и кишечник. Однако сопутствующие заболевания, диета, лекарства, факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность при ББ усиливают дисбактериоз и приводят к нарушению слизистого барьера, что, в свою очередь, вероятно, усиливает проникновение патогенных микроорганизмов, способных запускать иммунные и воспалительные реакции, которые являются фундаментальными механизмами этиопатогенеза ББ. Основываясь на их более частом выявлении у пациентов с ББ, ***Streptococcus strains, S. sanguinis, Saccharomyces fermentans, Borrelia burgdorferi, Helicobacter pylori, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Mycoplasma fermentans, Mycobacterium*** и ***Klebsiella*** pneumoniae отнесены к потенциальным этиологическим факторам ББ.

***Белки теплового шока (Heat Shock Proteins (HSPs))***. Дисбактериоз может привести к нарушениям в иммунной системе с индукцией воспаления. Одним из механизмов индукции воспаления, актуальных для ББ, является молекулярная мимикрия. Примером этого являются бактериальные HSPs, демонстрирующие гомологию последовательностей с белками теплового шока человека (HSPs), что обусловливает их триггерную провоспалительную роль в патогенезе ББ. Установлено, что HSP-65 kD ***Streptococcus sanguinis*** гомологичны HSP-60 kD человека, что позволяет предположить их участие в патогенезе ББ. Белок 336–351 человеческого HSP60, гомологичный белку 311–326 бактериального HSP65, как лиганд для «toll-like» рецепторов (TLR) способен стимулировать выработку Th-1-цитокинов у пациентов с ББ.

Ещё один фактор возможного участия в патогенезе ББ — это αβ-кристаллин, который является стресс-связанным иммунодоминантным антигеном, подобным HSP. У больных ББ с паренхиматозным, но не сосудистым поражением ЦНС, отмечен высокий сывороточный уровень этого антигена. Более того, ответы на HSP-65 и αβ-кристаллин чётко коррелируют между собой, что предполагает общность иммунных механизмов, отвечающих за аутоантительный ответ. В последнее время у больных ББ были обнаружены и другие антитела, среди них антитела к ***Saccharomyces cerevisiae***, α-энолазе, что послужило основанием к отнесению последних к возможным диагностическим маркерам ББ.

***Иммунные нарушения***

***Активация нейтрофилов***. Циркулирующие нейтрофилы пациентов с ББ склонны выделять NETs (нейтрофильные внеклеточные ловушки) in vitro. Эти ловушки позволяют нейтрофилам уничтожать внеклеточные патогены при минимальном повреждении клеток хозяина. Основными компонентами нейтрофильных внеклеточных ловушек являются гистоны, ферменты и пептиды гранул (нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, катепсин G, лактоферрин, желатиназа, лизоцим С, кальпротектин и другие).

***γδ Т-лимфоциты***. γδ Т-лимфоциты представляют собой незначительную популяцию Т-лимфоцитов (1–10 % Т-клеток периферической крови), экспрессирующих Т-клеточные рецепторы (TCRs), состоящие из γ и δ гетеродимеров. Поликлональная активация γδ Тлимфоцитов периферической крови характерна для пациентов с ББ. γδ Т-лимфоциты у пациентов с обострением ББ активнее экспрессируют CD29 и CD69, а также ИФН-γ и ФНО-α. Значимое локальное присутствие γδ Т-лимфоцитов в активных очагах воспаления при ББ, характеризующихся повышенной экспрессией HSP60, предполагает возможные взаимодействия HSP и γδ Т-лимфоцитов. Было также показано, что γδ Т-лимфоциты продуцируют IL-17 в качестве провоспалительного раннего активатора нейтрофилов.

***Естественные киллеры (NK-клетки).*** При обострении ББ отмечается значимое увеличение этих лимфоцитов. В недавних исследованиях показано, что NK-клетки пациентов с ББ поляризуются в ответ на Th1 и секретируют более высокие уровни ФНО-α, ИФН-γ и IL-2 во время рецидивов заболевания

***Другие механизмы патогенеза.*** Для изучения иммунопатогенеза ББ в настоящее время применяется профилирование экспрессии генов с помощью использования ДНК-микрочипов всего генома. С помощью анализа обогащения канонического пути при профилировании мРНК как в CD14+ моноцитах, так и в CD4+ лимфоцитах у пациентов с ББ была выявлена активация сигнализации JAK/STAT, что свидетельствует об активации как врождённого, так и приобретённого иммунитета. В регуляции генов моноцитов CD14+ важное значение имеют ИФН-γ, глюкокортикоидный рецептор и IL-6. В работе J. M. Xavier и соавт. показано участие нейрегулинового сигнального пути EGF (Epidermal Growth Factor) / ErbB (также называемый EGFR — Epidermal Growth Factor Receptor) в патогенезе ББ. Основываясь на данных турецкого и японского полногеномных исследований у пациентов с ББ существует генетический риск нарушений межклеточной адгезии, сигнальных путей MAPK (Mitogen-Activated Hrotein Kinase), ТФР-β, взаимодействия с ECM-рецепторами (Extracellular Matrix Receptor), комлементассоциированной активации коагуляционного каскада, протеосомных нарушений, играющих важное значение в патогенезе заболевания.

## Морфология

Неспецифическое хроническое воспаление с выраженным периваскулярным круглоклеточным инфильтратом.

***Афтозные язвы полости рта.*** Афтозные язвы слизистой оболочки полости рта обычно являются начальными клиническими проявлениями. Имеют чёткие границы, окружённые эритематозным ободком, и основание, покрытое псевдомембраной жёлто-белого цвета. Афты подразделяются на три группы в зависимости от диаметра язвы, но эти три морфологические формы признаются частями одного и того же спектра.

- Малые афты (рис. 7.7.6-1, см. QR-Code) представляют собой неглубокие язвы слизистой оболочки диаметром < 10 мм, которые могут быть обнаружены группами, как правило на неороговевающем участке слизистой оболочки полости рта (латеральные стороны и вентральная поверхность языка, дно рта).
- Большие афтозные язвы имеют сходную морфологию, но имеют больший диаметр (> 10 мм), более глубокие, чем малые варианты, и склонны к заживлению с рубцеванием.
- Герпетиформные афты представляют собой очень маленькие и неглубокие язвы на слизистой оболочке точечной формы и, как правило, встречаются в посевах. Иногда они могут сливаться и образовывать большие язвы с неровными краями.

***Гистологическая картина.*** Лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы в основании язвы, иногда проникающие в эпидермис на периферии. Подобный инфильтрат в периваскулярных областях дермы (рис. 7.7.6-1, см. QR-Code), фибриноидный некроз стенок сосудов.

- Рецидивирующие язвы гениталий. Гистопатологические особенности сходны с оральными афтами.
- Высыпания, похожие на узловатую эритему (рис. 7.7.6-2, 3, см. QR-Code).

## Классификация

Специальной классификации ББ в настоящее время не существует.

***Выделяют классификационные критерии ББ (ISGBD — International Study Group Behçet Disease criteria)***

1. Рецидивирующие язвы в ротовой полости:
   - малые или большие афты, или герпетиформные язвочки, обнаруженные врачом или по сведениям больного, заслуживающим доверия, что вышеперечисленные язвы рецидивируют по крайней мере 3 раза в течение года.
2. Рецидивирующие язвы гениталий:
   - афты или рубчики, преимущественно у мужчин, обнаруженные врачом или со слов пациента, если информация заслуживает доверия.
3. Поражение глаз:
   - передний, задний увеит и клетки в стекловидном теле (при исследовании щелевой лампой);
   - васкулит сетчатки (обнаруженный офтальмологом).
4. Поражение кожи:
   - узловатая эритема (обнаруженная врачом или со слов пациента);
   - псевдофолликулит и папулопустулёзные высыпания;
   - акнеподобная сыпь (обнаруженная у пациента в постпубертатном периоде и не получающего глюкокортикоиды (ГК)).
5. Положительный тест патергии.

С 2014 года для диагностики ББ используют также международные критерии ББ (International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)) — новую редакцию критериев 1990 года, обладающие большей чувствительностью, но меньшей специфичностью (табл. 7.7.6-2).

В ряде стран выделяют клинические варианты ББ:

1. полный тип: при наличии у больного 4 больших признаков (по критериям 1990);
2. неполный тип: 3 больших признака; 2 больших и 2 малых признака; типичные глазные симптомы в сочетании с 1 большим или 2 малыми признаками;
3. вероятный: только 2 больших признака; 1 большой и 2 малых признака.

Для определения тяжести ББ рекомендовано использовать классификацию, предложенную ***Ch. Zouboulis et al.***

1. Низкая степень тяжести подразумевает наличие у больных таких симптомов, как:
   - афты слизистой рта;
   - язвы гениталий;
   - типичные кожные повреждения (узловатая эритема, папулопустулёзные высыпания, фолликулит, лейкоцитокластический васкулит);
   - артралгии;
   - рецидивирующие головные боли;
   - эпидидимит;
   - незначительные симптомы со стороны ЖКТ (хроническая диарея, рецидивирующие боли в животе);
   - боли в грудной клетке плеврального характера;
   - поверхностные венозные тромбозы.

**Таблица 7.7.6-2**

**Международные критерии ББ**

| Симптомы | Баллы |
|---|---|
| Афтозный стоматит | 2 |
| Язвы гениталий | 2 |
| Поражение глаз | 2 |
| Поражение кожи | 1 |
| Неврологические проявления | 1 |
| Сосудистые проявления | 1 |
| Положительный тест патергии | 1 |

*Сумма баллов ≥ 4 позволяет диагностировать ББ. Тест патергии является необязательным и не учитывается при первичном подсчёте баллов. Однако если этот тест проводится, добавляется один дополнительный балл*

2. Средняя степень тяжести определяется у тех больных, в клиническую картину которых входят:
   - артрит;
   - тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
   - передний увеит;
   - желудочно-кишечные кровотечения.
3. Тяжёлая форма ББ включает:
   - задний увеит, панувеит, васкулит сетчатки;
   - тромбоз артерий или аневризмы;
   - тромбоз крупных вен (нижняя полая вена, печёночная вена);
   - неврологические проявления (гемипарез, психоэмоциональные расстройства и др);
   - перфорацию кишечника.

## Клиническая картина

***Язвенное поражение слизистой оболочки рта и гениталий***

Частота язвенного поражения слизистой оболочки рта у больных с ББ в разных регионах мира колеблется в пределах 92–100 %; как начальный признак афты во рту наблюдаются у 47–80 % больных. У большинства больных заболевание начинается с рецидивирующего поражения слизистой оболочки ротовой полости — афтозного стоматита. Афты представляют собой эрозии различной формы, покрытые фибринозным налётом и окружённые гиперемированным ободком воспаления (рис. 7.7.6-4, см. QR-Code). Различают большие, малые и герпетиформные афты. Они могут быть одиночными или множественными, иметь вид «пробойника» или быть «выдавленными дыроколом». Эрозии могут переходить в язвы.

Язвы половых органов — второй по частоте признак ББ. Встречаются в 80–90 % случаев. В качестве первого признака заболевания язвы половых органов отмечают у 21,7 % больных. Язвы половых органов чаще одиночные, но могут быть и множественными, овальными или круглыми, подобно пуговице, с чёткой демаркационной линией; дно их жёлто-красного цвета (рис. 7.7.6-5, см. QR-Code). Типичная локализация язв у мужчин — мошонка и половой член, у женщин — большие и малые половые губы. Язвы нередко оставляют после себя рубцы. В отдельных случаях у женщин язвы бывают настолько обширными, что могут привести к деструкции всей вульвы с образованием грубых рубцов.

***Поражение кожи и тест патергии***

Кожную симптоматику отмечают у 38–99 % больных с ББ. Среди кожных проявлений — псевдофолликулит, узелковые, папулёзные или пустулёзные высыпания, угреподобная сыпь, узловатая эритема, буллёзный некротизирующий васкулит, пурпура, гангренозная пиодермия (рис. 7.7.6-6, см. QR-Code).

Тест патергии многие годы рассматривают как признак, свойственный ББ. Методика проведения теста заключается в следующем: на наружной стороне предплечья в четырёх точках делают укол стерильной иглой большого диаметра. Через 24–48 часа на месте укола возникает папула или пустула размером 2 мм в диаметре, окружённая эритематозным венчиком и исчезающая через 3–4 дня. Реакция патергии не является постоянной, меняется в разные периоды болезни, может возникать даже спонтанно. Сумма баллов ≥ 4 позволяет диагностировать ББ. Тест патергии является необязательным и не учитывается при первичном подсчёте баллов. Однако если этот тест проводится, добавляется один дополнительный балл. Если тест положительный, то он имеет диагностическое значение, однако и его отсутствие не опровергает ББ. Развитие этого феномена — результат неспецифической гиперреактивности, характеризующейся повышенным хемотаксисом нейтрофилов и тучных клеток в области травмы кожи.

***Поражение глаз***

Частота поражения глаз при ББ колеблется от 47,4 до 64,4 % в разных регионах мира. Глазная патология характеризуется односторонним поражением передних сегментов глаза (передний увеит, рис. 7.7.6-7, см. QR-Code), позже вовлекаются стекловидное тело и задние отрезки глаза (задний увеит), при этом процесс становится двусторонним. Со временем поражение глаз приобретает хроническое или рецидивирующее течение. Интервал между первыми признаками ББ и развитием других основных симптомов заболевания крайне вариабелен.

***Поражение суставов***

Частота суставной патологии колеблется в пределах 16–84 %. Как правило, наблюдается асимметричный моно- или олигоартрит. Чаще всего в процесс вовлекаются коленные и голеностопные суставы, другие представлены в следующей последовательности: суставы запястья, локтевые, плечевые, мелкие суставы кистей и стоп.

***Поражение желудочно-кишечного тракта***

Частота абдоминального поражения при ББ колеблется от 30 % в Японии до 8–12 % в странах Средиземноморья. Преимущественная локализация поражения — подвздошная и слепая кишка (75 %), однако в процесс может вовлекаться любой отдел ЖКТ (рис. 7.7.6-8, 9, см. QR-Code). Прямая кишка вовлекается редко (3 %).

Существует немало публикаций о преимущественной локализации язв в пищеводе. Внимание к этому отделу ЖКТ обусловлено формированием стенозов и стриктур, чаще в среднем, реже в пилорическом отделе пищевода, вследствие эзофагита (рис. 7.7.6-10, см. QR-Code). Подчёркивается, что поражение пищевода может быть асимптомным.

Изъязвления, обнаруживаемые при колоноскопии, делятся на 3 типа: кратерообразные (50 %), географические (22 %) и афты (28 %). Эндоскопическая картина поражения толстой кишки характеризуется афтами и язвами слизистой оболочки. Язвы имеют кратерообразный (50 %) и географический (22 %) вид. Кратерообразные язвы плохо поддаются лечению, склонны к рецидивам.

Морфологические изменения в биоптатах слизистой оболочки из различных отделов кишечника при ББ неспецифичны: утолщение интимы сосудов, периваскулярная воспалительная инфильтрация. При исследовании аутопсийного материала обнаружены окклюзии артерий и вен малого калибра.

Клиническая симптоматика поражения кишечника включает боли в животе, метеоризм, запор, диарею.

***Поражение нервной системы***

Поражение нервной системы относится к тяжёлым проявлениям ББ, способным определять прогноз болезни в целом. Неврологические расстройства развиваются у 5–30 % больных, чаще в возрасте 28–32 лет.

Выделяют два основных типа поражения ЦНС при ББ:

1. Паренхиматозное поражение, в основе которого лежит диссеминированный менингоэнцефалит, связанный с васкулитом мелких сосудов. Его доля составляет до 80 % в структуре всех неврологических проявлений ББ.
2. Непаренхиматозное поражение, частота которого колеблется от 20 до 30 %. Последнее обусловлено тромбозом венозных синусов головного мозга. К вторичному повреждению мозга относят и редко встречающиеся случаи поражения крупных церебральных артерий (дискинезия, аневризмы), а также асептический менингит. Описаны отдельные наблюдения периферической нейропатии при ББ.

Клинические признаки паренхиматозного повреждения мозга в 2/3 случаев возникают остро или подостро, у 1/3 больных они нарастают постепенно. Типичные неврологические проявления включают парезы, психоэмоциональные расстройства (неадекватное поведение, апатия, повышенная сонливость или психомоторное возбуждение) и нарушения функций тазовых органов. Реже отмечаются стволовые, пирамидные, мозжечковые, чувствительные и псевдобульбарные нарушения, гемихорея или другие формы гиперкинеза, синдром паркинсонизма, мутизм, острые психозы, эпилептические припадки. Нарушение высших психических функций (афазия, агнозия, апраксия) встречается крайне редко. При неврологическом осмотре больного почти во всех случаях, даже при отсутствии парезов, выявляются пирамидные симптомы, часто двусторонние. В остром периоде заболевания нередко наблюдают головную боль и повышение температуры тела. Менингеальные симптомы отмечают менее чем у 10–40 % больных.

Непаренхиматозное повреждение головного мозга при ББ чаще обусловлено тромбозом венозных синусов. При секционном исследовании церебральные венозные тромбозы обнаруживаются реже (7 %), чем они диагностируются при жизни больных, что, по-видимому, связано с относительно доброкачественным течением этого осложнения. Церебральный венозный тромбоз может быть первым проявлением ББ у 8 % больных, что при отсутствии других признаков ББ, в частности афтозного стоматита, может значительно затруднять правильную интерпретацию неврологических нарушений. Чаще всего тромбоз локализуется в сагиттальном или поперечном синусах. Клиническая картина представлена довольно острым (в течение 2 дней) или постепенным (на протяжении нескольких недель) развитием симптомов внутричерепной гипертензии: головной болью, отёком дисков зрительных нервов. У некоторых больных возникают эпилептические припадки, снижается уровень бодрствования. В 1/3 случаев обнаруживается лёгкая очаговая неврологическая симптоматика, в частности парез отводящего нерва. Для верификации тромбоза венозных синусов головного мозга основное значение имеет ангиография (рентгеновская или магнитнорезонансная).

***Поражение сосудов***

Частота сосудистых нарушений при ББ колеблется от 9 до 27 %. К типичным видам сосудистого поражения относятся артериальные и венозные тромбозы, аневризмы артерий. Патогенез сосудистых тромбозов при ББ до конца не изучен. Полагают, что васкулит частично инициирует тромбоз как малых, так и крупных сосудов.

Целенаправленное обследование больных с сосудистыми тромбозами в рамках ББ на различные факторы тромбофилии (мутация генов фактора V (мутация Лейдена), протромбина G20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемия, активность факторов VIII и XII) не выявило существенных различий по сравнению с группой контроля (больные с ББ без сосудистых нарушений), за исключением активности фактора VIII свёртывания крови.

Заслуживает внимания недавно высказанная гипотеза о роли дислипидемии в тромбообразовании при ББ. Полагают, что гиперхолестеринемия, повышение уровня сывороточного липопротеина (А) и снижение в плазме концентрации гликозилкерамида ассоциируется с тромботическими тенденциями. Венозные и артериальные тромбозы при ББ, ассоциирующиеся с более тяжёлым течением болезни и повышенным риском летального исхода при ББ, послужили причиной более пристального внимания к этой проблеме. Поэтому не случайно был поставлен вопрос о расширении критериев ББ за счёт включения в их число тромбозов.

***Поражение лёгких***

Частота поражения лёгких при ББ колеблется от 1,2 до 18 %. В последние годы благодаря современным методам обследования (КТ, МРТ) существенно улучшилась диагностика лёгочных проявлений ББ. Самые частые варианты поражения лёгких — аневризмы лёгочных артерий (89 %) и узелковые образования в паренхиме лёгких (76 %), ближе к корню. Формирование полостей и экссудативный плеврит отмечены у 54 и 59 % больных соответственно.

Таким образом, поражение лёгких у больных с ББ относится к тяжёлым проявлениям заболевания, особенно это касается аневризм лёгочных артерий, поскольку с их развитием ассоциируется неблагоприятный прогноз, вплоть до летального исхода.

***Поражение почек***

Почки при ББ вовлекаются в процесс относительно редко. Наиболее частым вариантом поражения почек является гломерулонефрит. Изменения в моче при ББ обнаруживаются у 10,8 % больных в виде умеренно выраженной протеинурии и гематурии.

Морфологические исследования биоптатов почки у больных с ББ свидетельствуют о возможности развития диффузного пролиферативного и фокального гломерулонефрита. Иммунофлуоресцентное исследование демонстрирует отложение IgA, IgG, IgM и C3-C4 фракций комплемента в клубочках. Описаны случаи амилоидоза почек и тромбоза почечных вен. Развитие почечной патологии ухудшает прогноз больных с ББ в связи с возможностью развития почечной недостаточности.

## Лабораторная диагностика

Специфических лабораторных маркеров для диагностики ББ не существует. Рекомендовано определение HLA B5 (51) антигена однократно всем пациентам с подозрением на ББ.

В клиническом и биохимическом анализе крови у части больных наблюдают умеренную анемию и нейтрофильный лейкоцитоз. В активной фазе болезни повышаются уровни острофазовых белков (СРБ, неоптерин), увеличивается СОЭ, нарастают ревматоидный фактор, α1антитрипсин, α2макроглобулин и др.

У большинства больных повышено содержание сывороточных иммуноглобулинов, особенно IgA, ЦИК, могут определяться криоглобулинемия, повышение ревматоидного фактора в сыворотке крови. Как правило, отсутствуют антинуклеарные антитела, антитела к цитоплазме нейтрофилов и кардиолипину.

## Инструментальная диагностика

Рекомендовано пациентам с ББ и симптомами поражения ЦНС проведение МРТ с контрастным усилением и магнитно-резонансной венографии (МРВ).

Пациентам с ББ при подозрении на поражение периферических нервов или зрительного нерва рекомендовано проводить нейрофизиологические тесты (электронейромиографию, исследование зрительных вызванных потенциалов).

*Пример формулировки диагноза*

*Болезнь Бехчета, хроническое течение с поражением кожи (узловатая эритема) и подкожной клетчатки, слизистых (язвенный стоматит, передний увеит), суставов (полиартрит с преимущественным поражением коленных и лучезапястных суставов, ФНС II), нервной системы (полинейропатия).*

## Дифференциальный диагноз

Диагноз ББ считается достоверным, если афтозный стоматит сочетается по крайней мере с двумя из следующих признаков: рецидивирующие генитальные язвы, поражение глаз, поражение кожи или положительный тест патергии.

При поражении кишечника возникает необходимость дифференцировать ББ от:

- Болезни Крона, которая характеризуется гранулематозным воспалением с преимущественной локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки, образованием свищей и внекишечными проявлениями (артриты, поражение глаз, кожи и др.).
- Неспецифического язвенного колита — хронического воспалительного заболевания, при котором образуются язвенно-деструктивные поражения прямой и ободочной кишки. Общие симптомы с ББ — артриты, поражение глаз, флебиты. При язвенном колите увеит чаще двусторонний, передний, ассоциируется с HLAB27.
- Болезни Уиппла — системного инфекционного заболевания, поражающего тонкую кишку, суставы (артралгии/артриты), серозные оболочки (полисерозит), глаза (передний, задний увеит) и центральную нервную систему. Диагноз устанавливается на основании морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки (инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки «пенистыми» макрофагами, содержащими PAS-положительные гранулы) и результатов электронной микроскопии (на основании обнаружения ***Tropheryma whippelii***).

Язвенное поражение ротовой полости, гениталий, кишечника и высыпания на коже, напоминающие узловатую эритему, наблюдаются при синдроме Свита.

Язвенный стоматит требует проведения дифференциальной диагностики с рядом других заболеваний, таких, как синдром Стивенса — Джонсона, реактивные артриты, пузырчатка и др.

## Лечение

Лечение ББ зависит от фазы болезни (ремиссия/обострение), активности воспалительного процесса, степени тяжести клинических проявлений у каждого отдельного больного.

***Кожно-слизистые проявления***

- Топическое применение ГК рекомендовано всем пациентам с ББ для лечения язв на слизистой рта и гениталиях;

- колхицин в дозе 0,5–1 мг/сут рекомендован при рецидивирующем афтозном стоматите, особенно в сочетании с узловатой эритемой и/ или язвами на гениталиях.

При резистентных случаях (сохранение симптоматики на фоне проводимой терапии, частые рецидивы) рекомендованы:
- азатиоприн — 1–2,5 мг/кг/сут, или
- интерферон-α 3–6 млн МЕ — 3 раза в неделю, или
- ингибиторы ФНО-α, или
- апремиласт, или
- талидомид (не зарегистрирован в РФ).

При резистентных тяжёлых формах, подобных acne conglobata / acne cystica показано системное назначение ретиноидов.

***Поражения глаз***
- Высокие дозы ГК (преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут или метилпреднизолон в эквивалентной дозе) в сочетании с: азатиоприном (1–2,5 мг/кг/сут) или циклоспорином-А (3–5 мг/кг/сут в 2 приёма), или
- ИФН-α (3–6 млн МЕ — 3 раза в неделю) до уменьшения воспаления и улучшения остроты зрения с последующим переходом на поддерживающие дозы, или
- иФНО-α (инфликсимабом, адалимумабом, этанерцептом).

***Поражение артерий***

Для лечения артериальных аневризм (аорты, легочных артерий, периферических артерий) рекомендованы высокие дозы ГК (пульс-терапия (метилпреднизолон 1000 мг) в течение 3 дней с последующим назначением преднизолона/метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2 месяцев с последующим медленным снижением дозы до поддерживающей и циклофосфамид (ежемесячно внутривенно капельно по 1000 мг в течение года, затем раз в 2 месяца в течение второго года, после чего возможен переход на азатиоприн 2,5 мг/кг/сут).

***Поражение ЖКТ***

В случае острого поражения ЖКТ рекомендовано назначение ГК (преднизолона/метилпреднизолона 0,5–1 мг/кг/сут) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн 2–2,5 мг/кг/сут), производные 5-аминосалициловой кислоты — месалазин 2–4 г/сут, сульфасалазин 2–3 г/сут.

При рефрактерных/тяжёлых случаях поражения ЖКТ рекомендованы иФНО-α и (или) талидомид.

***Неврологические проявления***

Для острого/подострого паренхиматозного неврологического поражения рекомендованы высокие дозы ГК, преимущественно метилпреднизолон (1000 мг внутривенно капельно в течение 3–10 дней с последующим переходом на высокие пероральные дозы (1 мг/кг/сут) в течение месяца, с медленным снижением (5 мг / 2 нед) до поддерживающих доз (5–10 мг/сут по преднизолону).

Азатиоприн (2–2,5 мг/кг/сут) рекомендован как иммуносупрессивный препарат первой линии; как альтернатива рассматриваются микофенолата мофетил (1000 мг 2 раза в день), метотрексат (5–15 мг/нед), хлорамбуцил (0,1 мг/кг/сут) и циклофосфамид (по 600 мг/м поверхности тела — внутривенно капельно в 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й день, затем каждые 2 месяца не менее 12 месяцев).

## Профилактика

Первичная профилактика ББ не разработана. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, травмы и др.), отказаться от курения, соблюдать гигиену полости рта.

Вторичная профилактика: рекомендованы скрининговые мероприятия в целях ранней диагностики ББ среди лиц с рецидивирующим афтозным стоматитом, у которых имеется риск развития данного заболевания (наличие ББ у родственников первой степени родства или др.).

Рекомендовано диспансерное наблюдение пациентов с ББ. Оно подразумевает регулярные консультации пациентов с установленным диагнозом ББ ревматологом и другими специалистами (офтальмологом, неврологом, дерматологом, гастроэнтерологом и др.) с целью контроля эффективности и переносимости назначенных препаратов и определения необходимости в коррекции терапии. Сроки диспансерных визитов устанавливаются индивидуально, в зависимости от характера вовлечённости органов, степени тяжести ББ и характера назначенной терапии. Первый после обострения ББ амбулаторный визит к врачу должен состояться через 1–3 месяца, при низкой активности заболевания и хорошей переносимости лечения последующие визиты должны быть запланированы раз в 6–12 месяцев.

## Течение и прогноз

Белезнь Бехчета — хроническое многолетнее заболевания. После успешного лечения признаки болезни уменьшаются и, далее, исчезают, и этот период называется ремиссией. Но ремиссия не означает полное излечение. Без поддерживающего лечения может вновь наступить обострение, которое, как правило, сопровождается уже новыми симптомами этой болезни. Поражение нервной системы и сосудов чаще развивается через 5–10 лет болезни. Частота обострений язвенного стоматита

и язв на половых органах со временем, как правило, уменьшается. У 25 % больных с поражением глаз существенно снижается острота зрения. Прогноз глазной патологии в пожилом возрасте более благоприятный. Правильно подобранная своевременная терапия позволяет успешно контролировать имеющиеся симптомы болезни и предотвращает появление новых. Смертность при болезни Бехчета составляет около 9 % и связана, в основном, с тяжёлым поражением крупных сосудов и центральной нервной системы. Более тяжело протекает заболевание у мужчин, заболевших в возрасте до 25 лет.

## 7.7.7. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты

### Определение

**АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (АНЦА-СВ) — некротизирующие васкулиты с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), при которых имеется гиперпродукция антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР-3).**

Данная группа васкулитов, состоящая из трёх нозологических единиц, объединенных общностью патогенетических, морфологических проявлений и лечебно-диагностическими подходами, сохраняет своё значение как одна из наиболее важных проблем научной и практической ревматологии.

Группа АНЦА-СВ объединяет следующие заболевания:

- ***микроскопический полиангиит (МПА)*** — некротизирующий васкулит с отсутствием / небольшим количеством иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), возможным поражением артерий мелкого и среднего калибра с типичным развитием некротизирующего гломерулонефрита, присоединением геморрагического альвеолита при отсутствии гранулематозной воспалительной реакции;
- ***гранулематоз с полиангиитом (ГПА, гранулематоз Вегенера)*** — некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен) с частым развитием некротизирующего гломерулонефрита;
- ***эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА, болезнь Чарджа — Стросс)*** — эозинофильное и гранулематозное воспаление с частым вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра, ассоциирующийся бронхиальной астмой и эозинофилией.

### Эпидемиология

Заболеваемость АНЦА-СВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на 45–55 лет, мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. Эпидемиологические особенности трёх форм васкулитов представлены в табл. 7.7.7-1.

### Этиология

Этиология АНЦА-СВ, как и остальных васкулитов, к настоящему времени не установлена, однако результаты двух исследований полногеномных ассоциаций указывают на существенное значение в развитии заболевания генетической предрасположенности, при этом пусковыми факторами могут быть инфекционные заболевания, лекарственные препараты (D-пеницилламин, левамизол и др.), а также факторы окружающей среды, такие как контакт с кремнием.

**Таблица 7.7.7-1**

**Эпидемиологические особенности АНЦА-СВ**

| Заболевание | Распространённость на 1 млн населения | Средний возраст начала болезни | Преобладающая география |
|---|---|---|---|
| ГПА | 8,5 (2–12) | 45 (1–76) | Северная Европа |
| МПА | 6,8 (5,9–17) | 60 (15–88) | Южная Европа, Азия |
| ЭГПА | 2,4 (0,9–3,1) | 53 (38–63) | Повсеместно |

## Патогенез

В патологических реакциях при АНЦА-СВ участвуют различные типы клеток, в первую очередь нейтрофилы, Т-клетки и В-клетки, особенности межклеточных взаимодействий которых во многом не расшифрованы, а в патогенезе ЭГПА дополнительно большое значение имеет эозинофилия, которая поддерживается высоким уровнем IL-5. Ведущим в патогенезе данной группы васкулитов являются антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

АНЦА — семейство антител, направленных против компонентов первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов, которые напрямую воздействуют на них за счёт связывания с антигенами (протиеназой-3 (ПР-3) и миелопероксидазой (МПО)), экспрессированными на поверхности клеточной мембраны, и вызывают активацию нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия, увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток и повышают экспрессию молекул адгезии, способствуя трансэндотелиальной миграции активированных нейтрофилов, вызывают нарушения апоптоза нейтрофилов, стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, что индуцирует хронизацию воспаления. При ГПА этот процесс сопровождается полиморфно-клеточной гранулематозной воспалительной реакцией, в результате которой образуется гранулематозная ткань, которая помимо скоплений нейтрофилов, окружённых антиген-презентирующими клетками, макрофагов, многоядерных гигантских клеток, CD4+CD28-эффекторных Т-клеток памяти Th1 типа, Т-клеток, секретирующих IL-17, гистиоцитов и эозинофилов, содержит фокусы аутоантиген-специфичных CD20 В-лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих АНЦА.

## Патоморфология

При проведении гистологического исследования общим признаком АНЦА-СВ является деструктивный васкулит с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов при иммунолюминесцентной микроскопии с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы), но с возможным вовлечением артерий мелкого и среднего калибра и вен. При ГПА при биопсии слизистой носа, лёгких или орбиты обнаруживают гигантоклеточные некротизирующие гранулёмы, при ЭГПА при биопсии кожи или кожно-мышечного лоскута — картина деструктивно-продуктивного васкулита с эозинофильной инфильтрацией.

## Клиническая картина

Клинические особенности АНЦА-СВ в первую очередь определяются калибром и локализацией вовлечённых сосудов, специфичностью антител, особенностями тканевого реагирования в бассейне поражения, в связи с чем проявления АНЦА-СВ могут значительно варьировать и протекать как генерализованное заболевание с тяжелой полиорганной патологией или ограничиваться локальным поражением верхних дыхательных путей и (или) глаз.

***Поражение кожи*** встречается при любых формах АНЦА-васкулитов, но частота встречаемости различная: при МПА (70 %) и ЭГПА (65 %), при ГПА (25–35 %). Кожные изменения характеризуются геморрагическими (рис. 7.7.7-1, см. QR-Code) или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями, подкожными узелками, сетчатым ливедо, некрозами кожи и подлежащих мягких тканей (рис. 7.7.7-2, см. QR-Code).

Развёрнутую клиническую картину АНЦА-СВ прежде всего определяет триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей, лёгких и почек. Поражение верхних дыхательных путей при МПА встречается в виде хронического некротического или атрофического ринита (30–70 %), синусита (10–30 %), среднего отита (20–30 %). Перфорация носовой перегородки возможна, но формируется редко. Патология лёгких при МПА (25–70 %), в первую очередь, представлена некротизирующим геморрагическим альвеолитом с кровохарканьем, повышением диффузионной способности лёгких и вторичной гипохромной анемией. У половины больных течение альвеолита может осложняться лёгочным кровотечением, нередко фатальным. Особенно тяжело геморрагический альвеолит протекает при наличии антител к ПР-3, а при ассоциации с гиперпродукцией антител к МПО в исходе возможно формирование интерстициального фиброза, что наблюдается преимущественно у лиц пожилого возраста.

У подавляющего большинства больных ГПА (> 90 %) отмечается ***поражение верхних дыхательных путей*** и оно, как правило, становится первым проявлением заболевания, в сочетании с гипертермией (65 %), поражением лёгких (25 %) и артралгиями (25 %). Язвенно-некротический ринит сопровождается жалобами на заложенность носа, сукровичное отделяемое из носа, кровянистые корки, рецидивирующие носовые кровотечения и осложняется перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа (25 %). Более чем у 60 % больных ГПА диагностируют разнообразное поражение придаточных пазух: от изолированного гайморита, фронтита, мастоидита до тяжёлого деструктивного пансинусита. У 25–50 % пациентов с ГПА наблюдается поражение органа слуха, а формирование подскладочной гранулёмы гортани (35 %) осложняется стенозом гортани, что может потребовать проведения трахеостомии.

***Поражение лёгких*** при ГПА диагностируют у 60–85 % больных (рис. 7.7.7-3, см. QR-Code). Как правило, оно сочетается с поражением других органов, но у 9 % пациентов может быть основным или единственным проявлением заболевания. При рентгенографическом исследовании определяют двусторонние, нередко субплеврально расположенные, узлы или инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей, которые обнаруживают более, чем у половины больных с легочной патологией. Образование очагов деструкции в легочной паренхиме значительно повышает риск присоединения инфекционных осложнений.

Вовлечение в системный процесс органов дыхания происходит уже на ранней стадии ЭГПА, для которой свойственно постепенное развитие симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непе-

реносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена. Поражение лёгких диагностируют у 70 % пациентов. Характерно образование мигрирующих инфильтратов (эозинофильная пневмония) или узлов без полостей распада. Кровохарканье наблюдается у трети больных с поражением лёгких, случаи лёгочного кровотечения крайне редки. Возможно вовлечение плевры (эозинофильный плеврит), умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

***Поражение почек*** наиболее часто отмечается при МПА (> 90 %) и ГПА (80 %), значительно реже при ЭГПА (< 45 %). Для АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита свойственна склонность к быстропрогрессирующему течению со снижением СКФ более чем на 50 % в течение нескольких недель или месяцев. Отличительными особенностями клинического течения АНЦА-гломерулонефрита являются:

- сочетание с другими системными проявлениями некротизирующего васкулита;
- склонность к быстропрогрессирующему течению;
- умеренная артериальная гипертензия;
- протеинурия, не превышающая 3 г в сутки;
- микрогематурия (редко макрогематурия).

Нефрит особенно тяжело протекает при наличии АНЦА со специфичностью к ПР-3, для ЭГПА свойственно более доброкачественное течение гломерулонефрита.

Поражение ***органа зрения*** у каждого пятого больного ГПА приводит к слепоте. Для ГПА свойственно развитие псевдотумора орбиты (25 %) вследствие формирования периорбитальной гранулёмы. При деструктивном этмоидите возможно распространение гранулематозной ткани в орбиту. Реже при ГПА наблюдаются коньюнктивит, эписклерит, увеит и вторичный дакриоцистит, обусловленный гранулематозным воспалением с затруднением оттока жидкости по слёзному каналу. Встречаются неврит зрительного нерва, окклюзия центральной артерии сетчатки. При МПА и ЭГПА поражение органа зрения (30 %) характеризуется склеритом и эписклеритом (рис. 7.7.7-4, см. QR-Code).

***Поражение периферической нервной системы*** при ЭГПА развивается чаще (65–75 %), чем при других формах АНЦА-СВ (20–50 %) Для АНЦА-СВ характерно развитие асимметричного сенсорно-моторного множественного мононеврита, значительно реже наблюдается дистальная симметричная полинейропатия.

***Поражение сердца*** наиболее часто встречается при ЭГПА (30–50 %) и проявляется разнообразной патологией, которая становится наиболее частой причиной летального исхода и в первую очередь связано с эозинофилией и высвобождением эозинофильных кардиотоксичных протеинов и может протекать по следующим типам:

- острый или констриктивный перикардит;
- эндомиокардит;
- диффузная ишемическая кардиомиопатия;
- сердечная недостаточность;
- нарушения ритма и проводимости;
- острый коронарный синдром, что может быть обусловлено васкулитом коронарных артерий.

***Поражение ЖКТ*** при АНЦА-СВ (10 %) проявляется болями в животе, диареей, иногда кровотечением вследствие развития ишемических язв желудка и кишечника, вплоть до перфорации. Описаны панкреатит, холецистит, перитонит, асцит, патология печени (гепатомегалия). При ЭГПА поражение ЖКТ может быть связано не только с васкулитом стенки кишечника, но и с эозинофильным гастроэнтеритом.

При ГПА выделяют локальную форму с изолированным поражением ЛОР-органов и (или) глаз, которое может проявляться изолированным язвенно-некротическим ринитом, нередко в сочетании с поражением органа слуха, синуситом, подскладочным ларингитом, поражением органа зрения, а иногда и изолированным поражением органа зрения (псевдотумор орбиты), что со временем может трансформироваться в генерализованное заболевание.

Отсутствие обратного развития клинических проявлений заболевания или увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 недель стандартную патогенетическую терапию циклофосфаном и ГК, позволяет считать данный тип АНЦА-СВ васкулитом рефрактерного течения.

## Диагностика АНЦА-СВ

На первом этапе по совокупности изложенных выше симптомов следует заподозрить системный васкулит, при этом выявить признаки лабораторной активности, которые являются совершенно неспецифичными. На втором этапе производится исключение других процессов, которые имитируют первичный системный васкулит. Третий этап включает определение конкретного вида системного васкулита с учетом классификационных критериев, предложенных Американской коллегией ревматологов и Чаппел-Хильским консенсусом в 2012 году. Для подтверждения АНЦА-СВ следует провести исследование антинейтрофильных цитоплазматических антител, показаниями для исследования которых служат:

- гломерулонефрит, особенно быстро прогрессирующий;
- кровохарканье / лёгочное кровотечение, особенно в сочетании с гломерулонефритом;
- кожный васкулит, сопровождающийся системными проявлениями;
- множественные очаги поражения лёгких при рентгенологическом исследовании;
- хроническое деструктивное поражение верхних дыхательных путей;
- затяжное течение синусита или отита;
- подскладочный стеноз гортани/трахеи;

**Таблица 7.7.7-2**

**Классификационные критерии АНЦА-ассоциированных васкулитов**

| Нозологическая форма | Критерии | Характеристика |
|---|---|---|
| Гранулематоз с полиангиитом | 1. Воспаление носа и полости рта | Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа |
| | 2. Изменения в лёгких при рентгенологическом исследовании | Узелки, инфильтраты или полости в лёгких |
| | 3. Изменения мочи | Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи |
| | 4. Данные биопсии | Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве |
| | Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88 % и специфичностью 92 % | |
| Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом | 1. Бронхиальная астма | Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе |
| | 2. Эозинофилия | Эозинофилия > 10 % от общего количества лейкоцитов |
| | 3. Моно- или полинейропатия | Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок |
| | 4. Рентгенологические признаки лёгочных инфильтратов | Мигрирующие или преходящие лёгочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании |
| | 5. Патология гайморовых пазух | Боль или рентгенологические изменения |
| | 6. Экстраваскулярная эозинофилия по данным биопсии | Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве |
| | Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85 % и специфичностью 99 % | |

**Таблица 7.7.7-3**

**Бирмингемский индекс активности васкулита. Фазы клинического течения АНЦА-СВ**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. | Активная фаза | Клинические и лабораторные признаки дебюта заболевания | BVAS ≤ 63 баллов |
| 2. | Частичная ремиссия | Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50 % от исходного | 50 % от исходного |
| 3. | Полная ремиссия | Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне С-реактивного белка | 0–1 балл BVAS |
| 4. | Умеренное обострение | Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5 | < 5 баллов |
| 5. | Тяжёлое обострение | Вовлечение жизненно важных органов или систем (лёгких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы), требующее активного патогенетического лечения | > 6 баллов |

- множественный мононеврит или другая периферическая нейропатия;
- псевдотумор орбиты.

Международным стандартом определения АНЦА является поэтапное лабораторное обследование, включающее:

- непрямую иммунофлуоресценцию (НИФ) на нейтрофилах здоровых доноров, фиксированных этанолом;
- последующее подтверждение специфичности АНЦА (наличие антител к протеиназе-3 или миелопероксидазе) при помощи иммуноферментного анализа (ИФА).

Цитоплазматический тип свечения при НИФ (цАНЦА) или антитела к ПР-3 высокочувствительны и специфичны для ГПА (> 90 %). Перинуклеарный тип свечения при НИФ (пАНЦА) обнаруживают у 30–70 % больных ЭГПА, но не всегда со специфичностью к МПО. При МПА (> 90 %) примерно с одинаковой частотой обнаруживают оба типа свечения при НИФ или антитела к ПР-3 и МПО.

В дальнейшем требуется целенаправленный поиск поражения почек и респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и лёгких, а также биопсии изменённых участков слизистой для морфологической верификации типа васкулита. При отсутствии типичных морфологических признаков васкулита обнаружение АНЦА может рассматриваться как подтверждение васкулита.

Суммируя все полученные данные в ходе обследования для верификации диагноза следует воспользоваться классификационными критериями АНЦА-СВ, представленными в табл. 7.7.7-2. Для микроскопического полиангиита классификационные критерии не разработаны, диагноз основывается на совокупности органных поражений и типа АНЦА.

Определив нозологическую принадлежность васкулита следует оценить текущую активность процесса, для чего сегодня рекомендовано использовать Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) (табл. 7.7.7-3). В зависимости от локализации поражения признаки заболевания разделены на 9 групп, при расчёте индекса активности суммируются максимальные значения баллов, полученные в каждой группе (суммарный индекс не превышает 63 балла). При оценке активности принимают во внимание обусловленные васкулитом симптомы, имеющиеся на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессировавшие в течение последнего месяца.

Помимо индекса активности васкулита для оценки тяжести необратимых последствий системного васкулита используют индекс повреждения васкулита (Vasculitis Damage Index, VDI), который включает в себя 64 признака, распределенных по 12 системам (например, поражение почек: скорость клубочковой фильтрации < 50 %, протеинурия > 0,5 г/сут или терминальная почечная недостаточность), при этом максимальный счёт по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов, в зависимости от количества оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счёт составляет 47 баллов. Критерием необратимости симптома считают его сохранение в течение более 3 месяцев. В этом случае ему присваивается 1 балл. VDI не может уменьшиться, в отличие от BVAS, при расчёте VDI учитывают не только проявления системного васкулита, но и различные состояния, которые могут быть осложнением иммунодепрессивной терапии (остеопороз, сахарный диабет, артериальная гипертония и др.) или проявлением атеросклероза (инфаркт миокарда). У пациентов с VDI ≥ 5 риск смерти в 7–11 раз выше, чем у пациентов с менее выраженными необратимыми изменениями со стороны внутренних органов

При постановке диагноза указывается нозологическая форма, ассоциация с АНЦА, вариант течения (локализованная или генерализованная форма) с указанием органных поражений, степени активности и выраженности органного повреждения с перечислением осложнений.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа — Стросс), ассоциированный с АНЦА, с поражением сердечно-сосудистой системы (тяжёлый миокардит, коронариит), дыхательной системы (бронхиальная астма, неаллергическая, лёгкого персистирующего течения, контролируемая, лёгочные инфильтраты), нервной системы (полинейропатия, неврит малоберцового нерва слева), высокая степень активности (BVAS — 30/63 баллов, VDI — 1).*
2. *Гранулематоз с полиангиитом, не ассоциированный с АНЦА, с поражением верхних дыхательных путей (хронический риносинусит, перфорация носовой перегородки, хронический двусторонний перфоративный мезотимпанит), лёгких (очаговые изменения правого легкого, инфильтративные изменения левого лёгкого), активное течение (BVAS — 6/63, VDI — 1). Осложнение: медикаментозный синдром Кушинга.*

## Дифференциальный диагноз

В первую очередь дифференциальный диагноз проводят среди других первичных системных васкулитов и заболеваний, протекающих с развитием лёгочно-почечного синдрома (синдром Гудпасчера, геморрагический васкулит, СКВ, быстропрогрессирующий подострый гломерулонефрит). Проводя различия между узелковым полиартериитом и МПА, принято считать, что при узелковом полиартериите преобладает сосудистый тип патологии почек с поражением артерий преимущественно среднего калибра без вовлечения сосудов микроциркуляции, в то время как развитие гломерулонефрита свойственно МПА. Дифференциальная диагностика ЭГПА включает заболевания, сопровождающиеся эозинофилией. Дифференциальную диагностику псевдотумора орбиты проводят с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, в частности с IgG4-ассоциированным заболеванием. Дифференциальный диагноз деструктив-

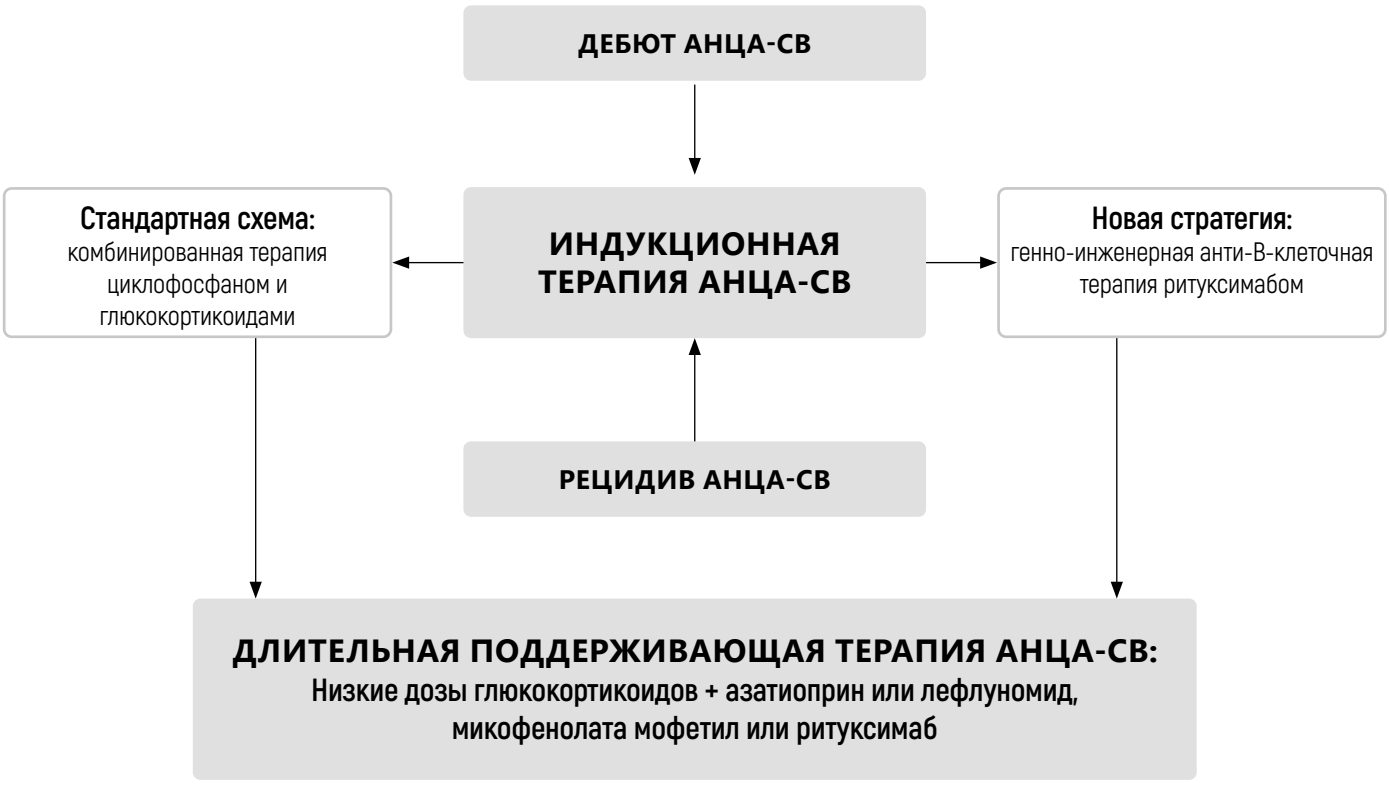



*Рисунок 7.7.7-5. Варианты проведения индукционной терапии АНЦА-СВ*

ных изменений в лёгких при ГПА требует исключения таких состояний, как септическая эмболия, абсцесс, пневмоцистная инфекция, туберкулез, микозы. Формирование полостей распада в лёгких значительно повышает риск присоединения инфекционных осложнений.

### Лечение

Основная цель фармакотерапии направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания для достижения полной ремиссии АНЦА-СВ. Лечение подразделяют на три этапа:

- индукция ремиссии (короткий курс агрессивной терапии);
- поддержание ремиссии (длительная терапия иммуносупрессантами);
- лечение рецидивов.

Стандартная индукционная схема лечения назначается в дебюте заболевания или при рецидиве АНЦА-СВ и включает комбинированную терапию ЦФ и ГК. Лечение ЦФ продолжается в течение 3–12 месяцев, более длительный приём ассоциируется с высокой частотой побочных явлений (в первую очередь инфекционных), общая кумулятивная доза ЦФ не должна превышать 25 г. Применение ЦФ в режиме пульс-терапии в сравнении с назначением внутрь позволяет снизить кумулятивную дозу при сохранении терапевтического эффекта и уменьшить частоту побочных реакций. Примерная схема терапии может выглядеть следующим образом:

1. ЦФ в/в пульсовые введения 15 мг/кг (не более 1 г) через 2 недели N 1–3, далее каждые 3 недели + метилпреднизолон (МП) в/в 0,5–1 г/сутки 3 дня подряд с последующим назначением преднизолона внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца.
2. Затем снижение дозы преднизолона по 1,25 мг на 25 % в месяц до 20 мг/сутки, далее на 20 % каждый месяц до 10 мг/сутки.

На рис. 7.7.7-5 представлены варианты проведения индукционной терапии АНЦА-СВ. Поддерживающая схема лечения включает длительное назначение цитостатиков в сочетании с низкими дозами ГК: азатиоприн (АЗА) 2 мг/кг/сутки (через год возможно снижение дозы до 1,5 мг/кг/сутки) в сочетании с преднизолоном (10 мг/сутки, с возможным снижением дозы на 1,25 мг каждые 4 недели). Длительность поддерживающей терапии АЗА и ГК должна составлять не менее 24 месяцев.

К препаратам второго ряда относят:

- мофетила микофенолат (1–2 г/сутки);
- лефлуномид (20–30 мг/сутки).

При рефрактерном или рецидивирующем течении АНЦА-васкулитов, в том числе при локальной форме гранулематоза с полиангиитом и эозинофильном гранулематозе с полиангиитом для индукции ремиссии может быть назначен ритук-

симаб — химерное моноклональное антитело к поверхностному CD20 антигену В-лимфоцитов, который экспрессируется на пре-В и зрелых В-клетках для внутривенного введения. В качестве препарата первого ряда назначение ритуксимаба (РТМ) может быть предпочтительно в случаях, когда по различным причинам в дебюте заболевания нежелательно назначение циклофосфамида. Лечение РТМ сочетают с назначением ГК в стандартной дозе, поддерживающей терапией азатиоприном или мофетила микофенолатом.

## Прогноз

Прогноз АНЦА-СВ всегда серьёзен: в отсутствие лечения смертность в течение первого года АНЦА-СВ с поражением почек достигает 90 %. Наиболее частыми причинами смерти являются почечная и дыхательная недостаточность, интеркуррентные инфекции. При ЭГПА причиной смерти в половине случаев становятся сердечно-сосудистые осложнения. 5-летняя смертность на фоне стандартной индукционной терапии циклофосфаном и глюкокортикоидами достигает 20 %, наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуется МПА (5-летняя смертность 27,5 %) в сравнении с ГПА и ЭГПА (13,2 % и 13,9 % соответственно). Наличие поражения ЛОР-органов рассматривают в качестве благоприятного фактора прогноза при ГПА и ЭГПА. К неблагоприятным прогностическим факторам дополнительно относят высокий индекс BVAS в дебюте заболевания: у пациентов с последующим летальным исходом BVAS составлял в среднем 20,5 баллов. Степень выраженности гиперпродукции АНЦА не влияет на прогноз.

# Глава VIII. Болезни суставов

## 8.1. Ревматоидный артрит

### Определение

**Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов.**

### Распространённость

РА является частым и одним из наиболее тяжёлых иммуновоспалительных заболеваний человека. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%. Соотношение женщин и мужчин — 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст — 40–55 лет.

### Этиопатогенез

РА относят к группе хронических неинфекционных воспалительных заболеваний, этиология которых неизвестна. Большинство исследователей склоняется в пользу многофакторной этиологии болезни, развитие которой обусловлено взаимодействием генетических и средовых факторов. Вклад каждой из составляющих может быть незначительным, и только при их аккумуляции возможна реализация болезни. Наиболее вероятно, что гетерогенность РА обусловлена вариабельностью генов, играющих важную роль в предрасположенности к РА. Для РА изучена и установлена ассоциация с HLA-DRB1.

Среди факторов внешней среды обсуждается роль, в том числе триггерная, бактериальной (стоматогенной) и вирусной инфекции (вирусы Эпштейна — Барр, ретровирусы, лимфотропный Т-клеточный вирус и др.).

Обсуждается роль гормональных факторов, таких как продукция половых гормонов, поскольку эстрогены обладают иммуностимулирующим эффектом, в том числе в отношении В-клеточной активности, в то время как андрогены — иммуносупрессивным.

В качестве фактора, инициирующего аутоиммунные механизмы, предполагается роль избыточного цитруллинирования (замены нормальной аминокислоты аргинина на атипичную — цитруллин) белков, наблюдающегося в ответ на курение, гипоксию, инфекцию полости рта (пародонтит). Цитруллинирование белков может запускать активацию иммунокомпетентных клеток (дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), связанную с нарушением толерантности к этим модифицированным белкам, обусловленную генетическими факторами (носительство HLA-DR4), приводящую к дисбалансу между синтезом «провоспалительных» цитокинов — ФНО-α, IL-6, IL-1, IL-17 и антивоспалительных цитокинов — IL-10, растворимого антагониста IL1, растворимых рецепторов ФНО-α, IL4. Активированные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как IL-1, ФНО-α, IL-6, IL-8, активируя Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа (Th1) и Th17 клетки. Стимулированные Th1 и Th17 клетки вырабатывают IL-2, ФНО-α, ИФН-γ, IL-17, IL-21, вызывающие активацию В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела, преимущественно IgG изотипа. Одновременно активируются тучные клетки, секретирующие медиаторы воспаления (гепарин, серотонин и др.). В результате возникает экссудативно-пролиферативное воспаление синовиальной оболочки суставов (синовит), характеризующееся формированием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, развитием неоангиогенеза, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов с образованием агрессивной ткани — паннуса. Клетки паннуса выделяют протеолитические ферменты, разрушающие хрящ, одновременно под воздействием гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО-α и др.) происходит активация остеокластов, что ведёт к остеопорозу (локальному и системному) и, в дальнейшем, к деструкции костной ткани с образованием эрозий (узур). При развитии внесуставных проявлений играют роль те же клеточные иммунновоспалительные механизмы, а также возникновение иммуннокомплексного васкулита, связанного с продукцией аутоантител: АЦБ (антитела к цитруллинированным белкам), РФ.

***Что такое ревматоидный фактор (РФ)?*** В ответ на повреждение и воспаление синовиальной оболочки возникает ответная местная иммунная реакция — образуются изменённые, так называемые агрегированные иммуноглобулины класса G. Эти иммуноглобулины распознаются как чужеродные, т.е. становятся антигенами. Клетки эктопического лимфоидного органа — синовиальной оболочки, вырабатывают аутоантитела к этому аутоантигену — агрегированному IgG, а именно к его изменённому Fc-фрагменту. Этими аутоантителами являются Ig класса М и G, которые и называются РФ. В крови определяется чаще IgM РФ. IgG РФ в сыворотке крови обычно не обнаруживается и может выявляться в синовиальной жидкости. Таким образом, РФ, который определяется в крови — это аутоантитело класса IgM к Fc-фрагменту агрегированного Ig G.

Как было описано выше, основой патологоанатомических изменений при РА является синовит — воспаление синовиальной оболочки суставов.

Выделяют следующие ***этапы развития патологического процесса***:

1. ***Экссудативный синовит*** — развивается на начальных этапах.
2. В дальнейшем происходит пролиферация клеток синовиальной оболочки, отложение фибрина на поверхности ворсинок синовиальной оболочки — развивается ***пролиферативный синовит***.
3. Пролиферирующая грануляционная ткань врастает из синовии в хрящ, разрушая его. Возникают эрозии хряща, краевых поверхностей головок костей. Хрящ исчезает, заменяется грануляционной тканью — образуется ***паннус***.
4. В финале развивается ***анкилоз***. Сначала — фиброзный анкилоз, затем — костный анкилоз с деформацией и обездвиженностью суставов.

## Классификация

1. ***Основной диагноз*** (с учётом иммунологической характеристики):
   - РА серопозитивный (в сыворотке крови выявляется РФ).
   - РА серонегативный (РФ в сыворотке крови отсутствует).
   - Особые клинические формы РА:
     - синдром Фелти;
     - синдром Стилла взрослых.
   - РА вероятный.
2. ***Клиническая стадия***:
   - очень ранняя стадия — длительность болезни менее 6 месяцев;
   - ранняя стадия — длительность болезни от 6 месяцев до 1 года;
   - развёрнутая 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.
3. ***Активность болезни*** оценивается по индексу воспалительной активности болезни (Disease Activity Score) — DAS28. Рассчитывается по формулам с учётом четырёх параметров: числа болезненных суставов, числа припухших суставов из 28 суставов (плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных), величины СОЭ (по методу Вестергрена) или СРБ (CRP) в мг/л и общей оценки больным состояния здоровья в миллиметрах с использованием 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ):
   - ремиссия (DAS28 < 2,6);
   - низкая степень активности (2,6 < DAS28 < 3,2);
   - умеренная степень активности (3,2 < DAS28 < 5,1);
   - высокая степень активности (DAS28 > 5,1).
4. ***Внесуставные (системные) проявления РА*** (описание см. ниже):
   - ревматоидные узелки;
   - кожный васкулит;
   - васкулиты других органов;
   - невропатия (мононеврит, полиневропатия);
   - плеврит (сухой, экссудативный);
   - перикардит (сухой, экссудативный);
   - миокардит;
   - синдром Шёгрена;
   - поражение глаз (склерит, эписклерит);
   - интерстициальное заболевание лёгких;
   - генерализованная миопатия;
   - поражение системы крови (анемия, нейтропения).
5. ***Наличие эрозий,*** выявленных при рентгенографии, МРТ, УЗИ:
   - неэрозивный РА;
   - эрозивный РА-рентгенологическая стадия по Штейнброкеру (описание см. ниже).
6. ***Дополнительная иммунологическая характеристика:***
   - АЦЦП-позитивный;
   - АЦЦП-негативный.
7. ***Функциональный класс (ФК) — I, II, III, IV*** (описание см. ниже).

## Клиническая картина

Наиболее частыми при РА являются ***суставные проявления,*** которые встречаются у 75–85% больных. На ранних этапах чаще поражаются мелкие суставы (проксимальные межфаланговые суставы, II и III пястно-фаланговые суставы, реже — плюснефаланговые и пястно-запястные суставы. На втором месте по частоте в ранний период — коленные и лучезапястные суставы. Реже — локтевые и голеностопные суставы. При РА не поражаются, особенно на ранних этапах (суставы-исключения): дистальные межфаланговые суставы, I пястно-фаланговый сустав (большой палец кисти), V проксимальный межфаланговый сустав.

Для РА характерны так называемые ***«воспалительные боли»*** в суставах. Они беспокоят больных во второй половине ночи и утром, усиливаются при движениях, но днём боли ослабевают, а к вечеру становятся незначительными. Боли стойкие, «летучесть» болей отсутствует. Важная особенность РА — ***симметричность*** вовлечения в патологический процесс суставов: симметричность припухлости, болезненности, которая, столь типичная для развёрнутой стадии заболевания, может наступать значительно позже начала суставного синдрома. Типичный симметричный артрит чаще формируется в условиях отсутствия адекватной терапии в течение 6–12 месяцев. ***Утренняя скованность:*** боли сопровождаются общей и местной скованностью, имеющей тот же ритм: утром скованность выражена сильнее, к вечеру — уменьшается. Она обусловлена периартикулярным воспалением — отёком периартикулярных тканей. Продолжительность и интенсивность утренней скованности отражают активность болезни. Достоверной считается утренняя скованность продолжительностью более 30 минут.

При ***объективном осмотре*** выявляют симметричное поражение суставов (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых): припухлость за счёт воспаления периартикулярных тканей и накопления жидкости в полости сустава, значительную болезненность при движении и ограничение объема движений в суставах. Выявляется гиперемия кожных покровов над суставами, повышение местной температуры. Может определяться флюктуация, указывающая на наличие внутрисуставного выпота. Характерна болезненность бокового сжатия мелких суставов кистей (данный симптом является диагностическим критерием).

В дальнейшем, в развёрнутой стадии заболевания, формируется классическая картина симметричного артрита. В поздней стадии заболевания (что соответствует 3–4-й рентгенологической стадии) развивается деформация суставов. Как справедливо говорят, визитной карточкой болезни является «ревматоидная кисть». В результате контрактур, разрушения головок костей, слабости мышц, подвывихов, анкилозов возникают деформации пальцев кисти. Некоторые разновидности деформаций кистей рук, наиболее типичные для РА, имеют свои названия: ульнарная девиация — отклонение пальцев кисти в ульнарную сторону (рис. 8.1–1, см. QR-Code), деформации пальцев кисти типа «лебединая шея» (рис. 8.1–2, 3; см. QR-Code), «бутоньерка» (рис. 8.1–4, см. QR-Code), «симптом пуговичной петли» (рис. 8.1–5, см QR-Code). В результате указанных деформаций при помещении кисти на плоскость, ладонь больного РА не касается плоскости — формируется «паукообразная кисть». В связи с развитием деформаций нарушается функция суставов. Больной не может выполнять обычную работу, снижается трудоспособность, возможность самообслуживания.

Кроме деформации кисти и нарушения функции суставов при развившемся РА возникает атрофия межкостных мышц (в результате ревматоидного миозита и амиотрофии) в области возвышения I и V пальцев кисти, на дорзальной стороне кисти, а при поражении лучезапястных суставов — мышц разгибателей предплечья.

Помимо суставного синдрома при РА наблюдается вовлечение в процесс внутренних органов (встречается у 12–13% больных при высокой активности болезни). Патологоанатомическая основа ревматоидных висцеропатий — васкулиты, при этом поражаются сосуды мелкого и среднего калибра. К ***внесуставным проявлениям*** относят:

1. ***Ревматоидные узелки*** — безболезненные, сравнительно плотные образования размером от 0,5 до 2–3 см, локализующиеся подкожно, вне суставов, чаще всего — на разгибательной поверхности предплечий (верхняя треть предплечья вблизи от локтевого сустава), на наружной поверхности около проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов (рис. 8.1–6, см. QR-Code), обнаруживаются при высокой активности РА.
2. ***Поражение сердца*** может проявляться перикардитом (чаще адгезивным), миокардитом (диффузно-интерстициальным или очаговым), эндокардитом с развитием митральной или аортальной недостаточности без заметных гемодинамических изменений.
3. ***Поражение лёгких***:
   - поражение интерстиция лёгких (по типу интерстициального заболевания лёгких), чаще выявляемое по изменениям в лёгких на спиральной КТ и снижению диффузионной способности лёгких (что коррелирует с длительностью и активностью заболевания);
   - плевриты с образованием спаечного процесса;
   - наличие ревматоидных узелков в лёгких (чаще у мужчин);
   - облитерирующий бронхиолит;
   - присоединение неспецифической инфекции;
   - ятрогенные поражения лёгких по типу интерстициального заболевания лёгких или бронхиолита (при лечении иммуносупрессивными препаратами).
4. ***Поражение почек*** является наиболее частой формой висцеритов и наиболее частой причиной летальных исходов. Для РА характерно развитие гломерулонефрита, интерстициального нефрита, пиелонефрита.
5. ***Поражение нервной системы*** характеризуется ревматоидной нейропатией. В результате ишемии нервных стволов, развивающейся вследствие васкулита, у больных могут возникать невриты, полиневриты. Описан церебральный синдром: головокружения, центральная неврологическая симптоматика.
6. ***Поражение глаз:*** часто развивается сухой кератоконъюнктивит (в рамках сухого синдрома Шёгрена), также могут возникать ириты, иридоциклиты и эписклериты.

У больных РА могут встречаться лимфаденопатия, спленомегалия, общие симптомы: повышение температуры тела (обычно до субфебрильных цифр), слабость, астения, похудание, которые в дебюте болезни могут опережать появление суставного синдрома и превалировать в клинической картине, затрудняя раннюю диагностику РА.

***Осложнения***: вторичный системный амилоидоз, вторичный остеоартрит, вторичный системный остеопороз, остеонекроз, туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдром сдавления локтевого, большеберцового нервов), подвывих в атланто-аксиальном суставе (в т.ч. с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника), атеросклероз.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Определение РФ в сыворотке крови больного следует выполнять достоверной методикой, к которой относят реакцию агглютинации сенсибилизированных Ig G частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалера — Розе) и иммуноферментный анализ (ИФА). Последний метод имеет наибольшую чувствительность и специфичность (позволяет определять одновременно все классы Ig A, M, G РФ). На ранних стадиях развития РА (до 1 года) РФ может не выявляться (не является тестом ранней диагностики РА). Однако длительная серонегативность у тяжёлых больных должна настораживать в отношении правильно поставленного диагноза.

РФ не является специфичным для РА, поскольку встречается у больных системными заболеваниями соединительной ткани (20–30% больных), в первую очередь при болезни Шёгрена. Он может выявляться у больных хроническим гепатитом, циррозом печени, туберкулёзе, сифилисе, инфекционном эндокардите. В диагностике раннего РА помогает определение АЦЦП (специфичность 93–99%, чувствительность 41–80%). Выявление в высоких титрах АЦЦП и РФ ассоциируется с более высокой активностью воспаления, прогрессирующим течением и более тяжёлым эрозивным поражением суставов.

Изменения лабораторных показателей зависят от выраженности активности процесса. В анализах крови могут определяться: анемия (хронического воспаления) гипохромного или нормохромного характера, лейкоцитоз, возможна нейтропения, тромбоцитоз, ускорение СОЭ. Из биохимических показателей: увеличение С-реактивного белка, повышение содержания глобулинов крови, прежде всего α2-глобулинов, а также γ-глобулинов. Перечисленные изменения неспецифичны, но отражают, в сочетании с клиническими данными, активность РА.

В специализированных стационарах исследуют синовиальную жидкость, выявляя снижение её вязкости, рыхлый муциновый сгусток, повышенное содержание лейкоцитов и рагоцитов (лейкоциты, с включениями из остатков фаготицитированных синовиоцитов) от 40% и более и др. В сложных диагностических случаях (преимущественно при моноартрите) проводят биопсию синовиальной оболочки.

Обязательно проводят рентгенологическое исследование суставов. Обязательно должны быть выполнены рентгенологические снимки обеих кистей с «захватом» лучезапястных суставов и обеих стоп в прямых проекциях. В зависимости от выявленных изменений выделяют 4 рентгенологические стадии РА (по Steinbrocker, 1949):

- ***I стадия***: выявляется только остеопороз в эпифизах (околосуставной остеопороз) без деструктивных изменений (рис. 8.1–7);
- ***II стадия***: появляется небольшое сужение суставной щели и незначительное разрушение хряща и кости — единичные эрозии (узуры) суставных поверхностей (от 1 до 4), небольшие деформации костей (рис. 8.1–8);
- ***III стадия:*** предыдущие изменения и значительные разрушения хряща, кости — множественные костные эрозии (5 и более), выраженное сужение суставной щели, множественные и выраженные деформации костей, подвывихи и вывихи суставов (рис. 8.1–9);
- ***IV стадия***: определяются симптомы III стадии в сочетании с костным анкилозом, подвывихами, множественные эрозии костей и суставных поверхностей, множественные выраженные деформации костей (рис. 8.1–10, 11).

Для ранней диагностики воспалительных изменений и эрозивного процесса в суставах могут быть использованы МРТ и УЗИ суставов (в первую очередь кистей), однако они не должны быть использованы как скрининговые.

При завершении обследования для постановки диагноза следует использовать ***диагностические критерии РА*** Европейской антиревматической лиги (EULAR) и ACR (2010), представленные в табл. 8.1–1. Общее число баллов более или равное 6 указывает на определённый диагноз РА. Установив диагноз РА, следует определить активность процесса по индексу DAS28.

Воспалительный процесс и развитие структурных изменений оказывают существенное влияние на качество жизни больного и его способность к социальной адаптации, которая может быть описана функциональным классом РА — функциональной способностью больного, отражающей функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата. Оценку функциональной способности проводят, основываясь на возможности больного выполнять 3 жизненно важные функции: самообслуживание (одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.), непрофессиональную деятельность (элементы досуга, отдыха, занятия спортом) и профессиональную деятельность (работа, учёба, ведение домашнего хозяйства (для домашних работников) с учетом пола и возраста, при этом выделяют:

- ***I функциональный класс***: полностью сохранены все 3 функции;
- ***II функциональный класс***: сохранены самообслуживание и непрофессиональная деятельность, ограничена профессиональная деятельность;
- ***III функциональный класс***: сохранено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность;
- ***IV функциональный класс***: все три жизненно важные функции ограничены.

При формулировании диагноза следует учитывать все 8 классификационных рубрик РА (см. раздел «Классификация»).

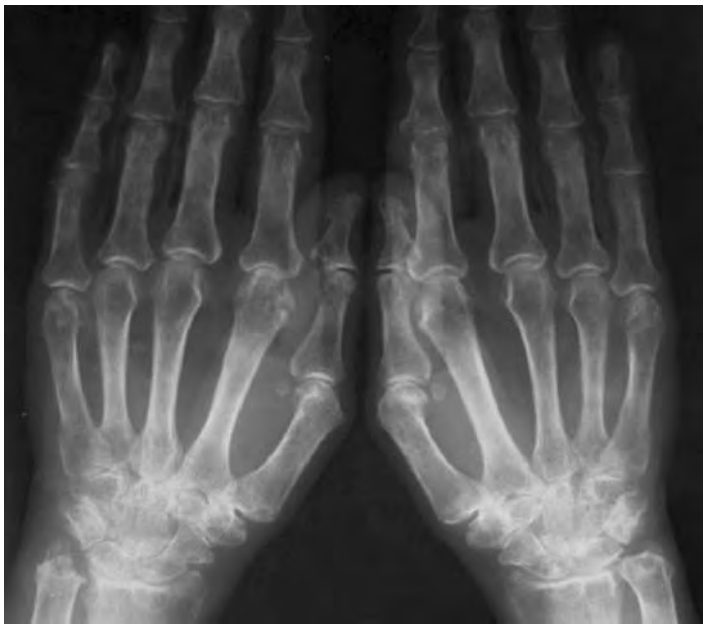


*Рисунок 8.1-7. Рентгенологическая стадия I ревматоидного артрита. Источник: Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита, 2009*

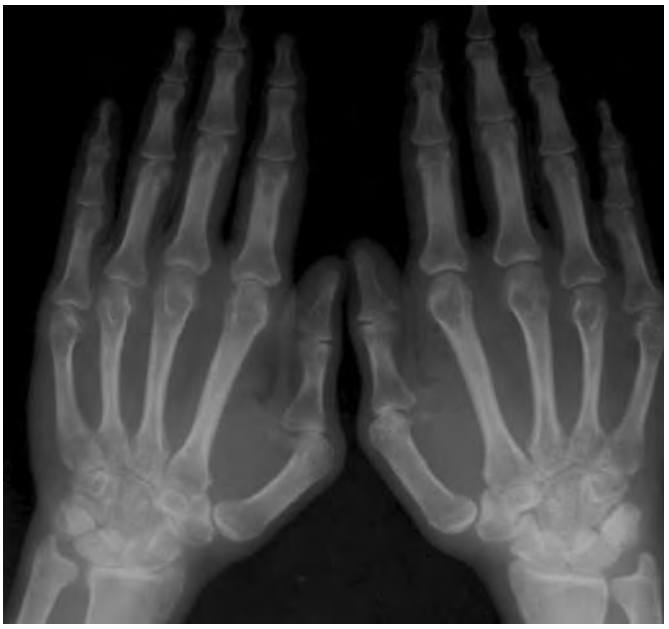


*Рисунок 8.1-8. Рентгенологическая стадия II ревматоидного артрита. Источник: Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита, 2009*

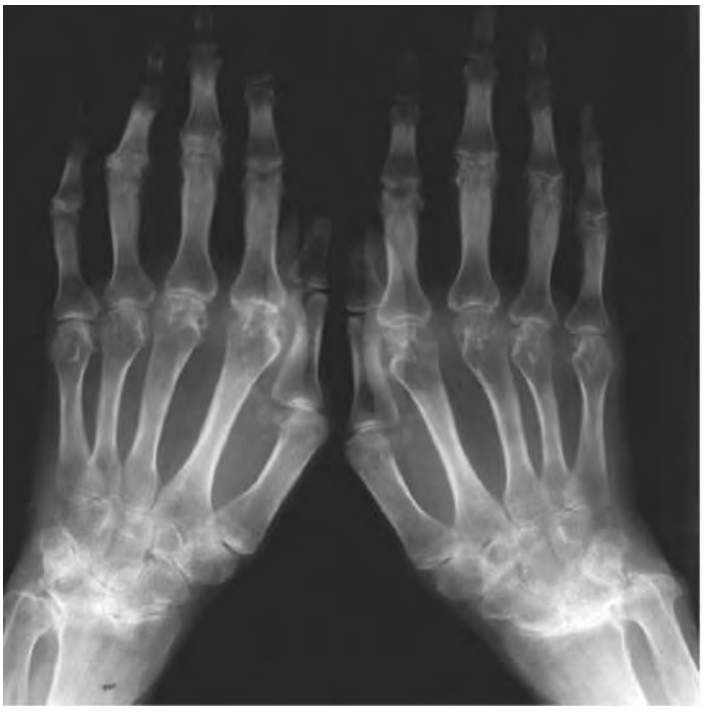


*Рисунок 8.1-9. Рентгенологическая стадия III ревматоидного артрита. Источник: Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита, 2009*

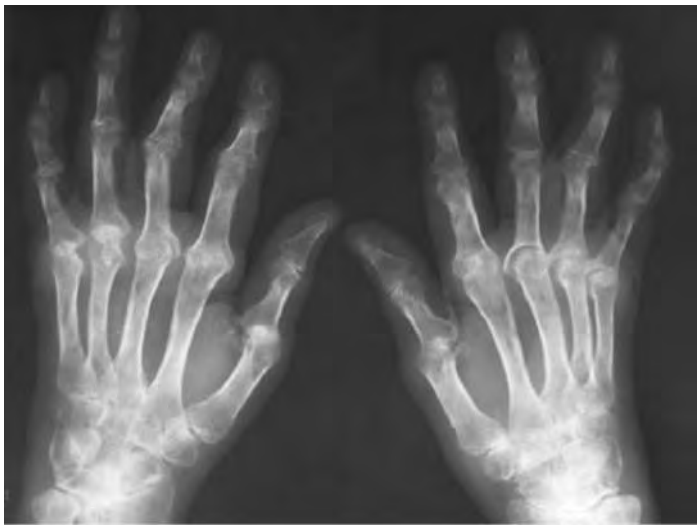


*Рисунок 8.1-10. Рентгенологическая стадия IV ревматоидного артрита. Источник: Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита, 2009*

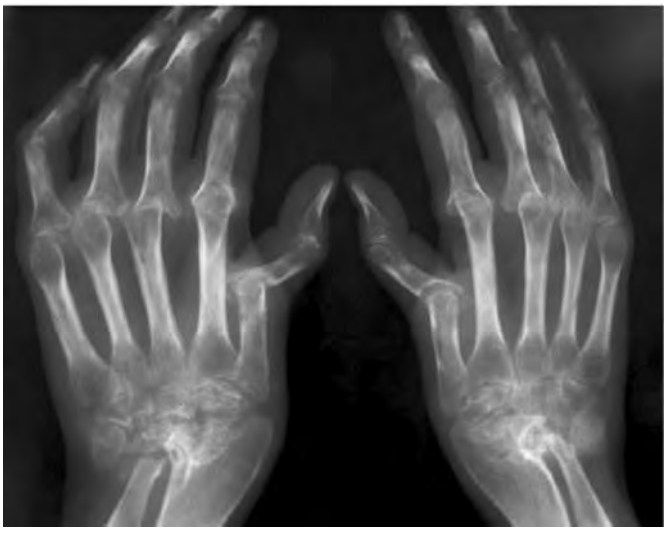


*Рисунок 8.1-11. Рентгенологическая стадия IV ревматоидного артрита. Источник: Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита, 2009*

**Таблица 8.1-1**

**Диагностические критерии EULAR/ACR (2010)**

| | |
|---|---|
| **A. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и (или) болезненность при объективном обследовании)**<br>**0–5 баллов** | |
| 1 средний/крупный сустав | 0 |
| 2–10 средних/крупных сустава | 1 |
| 1–3 мелких сустава | 2 |
| 4–10 мелких суставов | 3 |
| > 10 мелких суставов | 5 |
| **B. Результаты лабораторных методов определения РФ и АЦЦП. Требуется положительный результат как минимум одного метода**<br>**0–3 балла** | |
| Отрицательные РФ и АЦЦП | 0 |
| Слабоположительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более, чем в 3 раза) | 2 |
| Высокоположительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, более, чем в 3 раза) | 3 |
| **C. Результаты лабораторных методов определения острофазовых показателей (требуется положительный результат как минимум одного метода)**<br>**0–1 балл** | |
| Нормальные значения СОЭ и СРБ | 0 |
| Повышение СОЭ или СРБ | 1 |
| **Длительность артрита (синовита)**<br>**0–1 балл** | |
| < 6 недель | 0 |
| > 6 недель | 1 |

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП-позитивный, развёрнутая клиническая стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), умеренная степень активности (DAS28–4,67), III функциональный класс.*
2. *Ревматоидный артрит, серонегативный, АЦЦП-положительный, ранняя клиническая стадия, неэроизвный (рентгенологическая стадия I) высокая степень активности (DAS28–6,57), II функциональный класс.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз РА проводится с остеоартритом, группой спондилоартритов (анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом, реактивными артритами), группой микрокристаллических артритов (подагрическим артритом, пирофосфатной артропатией), ревматическим артритом, артритами при диффузных болезнях соединительной ткани, инфекционными артритами, артропатиями при онкологических и гематологических заболеваниях. Подробный алгоритм дифференциальной диагностики изложен в Учебно-методическом пособии для студентов «Дифференциальный диагноз и врачебная тактика при суставном синдроме» (Батагов С. Я., Миронова Ж. А., Максимов М. В. СПб: РИЦ ПСПбГМУ, 2016).

## Лечение

Все больные с установленным диагнозом РА нуждаются в лечении, самопроизвольные ремиссии встречаются крайне редко (менее 1% случаев), без лечения заболевание неуклонно прогрессирует.

***Цели лечения РА:***

1. замедление рентгенологического прогрессирования;
2. подавление воспалительной активности;
3. улучшение качества жизни;
4. снижение риска коморбидных заболеваний;
5. увеличение продолжительности жизни.

***Методы лечения при РА:***

1. немедикаментозные методы;
2. фармакотерапия;
3. локальная терапия;
4. хирургическое лечение.

***Немедикаментозное лечение*** являются фундаментом при построении стратегии лечения, повышает эффективность симптоматической терапии, помогает в коррекции стойких деформаций суставов, но оказывает умеренное и кратковременное действие, а его влияние на прогрессирование заболевания не доказано. Включает в себя обучение пациентов (в том числе в школах больных РА, ассоциациях пациентов), ЛФК, ортопедическую коррекцию, достижение идеальной массы тела, борьбу с традиционными факторами риска (курение, алкоголь), профилактику интеркуррентных инфекций, санаторно-курортное лечение.

***Фармакотерапия***. Исходя из поставленных целей, лекарственные препараты можно разделить на:

1. Базисные (используются для достижения всех поставленных целей):
   - цитостатические иммунодепрессанты (метотрексат);
   - лефлюномид;
   - препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин);
   - синтетические таргетные препараты;
   - генно-инженерные биологические препараты.
2. Симптоматические (используются для временного подавления симптомов воспаления и улучшения качества жизни, не влияют на прогрессирование заболевания):
   - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
   - анальгетики;
   - глюкокортикоиды (ГК).

***Локальная терапия*** (используется для достижения целей в конкретной суставной области):

- физиотерапия;
- лекарственная терапия: НПВП (местно и внутрисуставно), ГК внутрисуставно, химическая синовэктомия (препараты осмия, тетрадецил-сульфат натрия);
- лучевая терапия (локальная рентгенотерапия, локальная телегаммaтерапия, внутрисуставная бета-терапия).

***Базисные средства*** подавляют избыточную активность иммунной системы, тормозят ревматоидный воспалительный процесс, вмешиваясь в течение иммунных реакций, подавляя воспаление, а также патологическую активацию системы иммунитета, останавливая рентгенографическое прогрессирование артрита, поэтому лечебный эффект при их применении наступает медленно (через 2–4 месяца).

Препаратом первой линии является метотрексат (МТ) — цитостатический иммунодепрессант из группы антагонистов фолиевой кислоты. Лечение метотрексатом обычно начинают с дозы 10–15 мг в неделю с увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 недели) до 20–25 мг в неделю в зависимости от эффективности и переносимости. Препарат назначают 1 раз в неделю внутрь или подкожно. При недельной дозе более 20 мг целесообразен подкожный путь введения препарата (может быть использован и на меньших дозах препарата при плохой переносимости перорального приёма). В дни, когда больной не получает МТ, назначается фолиевая кислота 1 мг в сутки (не менее 6 мг в неделю) для предупреждения развития фолиеводефицитной анемии. Оценка эффективности терапии должна проводиться не ранее 12 недель лечения. За наилучший сочетание эффективности/переносимости и способности останавливать рентгенологическое прогрессирование МТ признан золотым стандартом базисной терапии РА.

С целью выявления возможных неблагоприятных реакций (НР) в начале лечения, через 8 недель от начала терапии, через 4 недели после изменения дозы метотрексата, и далее регулярно 1 раз в 3 месяца проводят определение уровней АЛТ, АСТ (допустимо превышение не более трёх верхних границ нормы), креатинина. Через 2 недели после первого приёма метотрексата или изменения его дозы выполняют общий анализ крови с оценкой уровня лейкоцитов (не должно быть менее 3,5 г/л), нейтрофилов (не менее 1,5 г/л) и тромбоцитов (не менее 100 г/л).

В случае неэффективности метотрексата, а также при его плохой переносимости в качестве «базисного» препарата для лечения больных РА могут быть использованы:

- ***Лефлуномид (ЛЕФ)*** — иммуносупрессант не цитостатического ряда, сходный по действию с метотрексатом и блокирующий экспансию Т-лимфоцитов. Начинают лечение лефлюномидом с насыщающей дозы 100 мг в сутки в течение 3 дней, затем переходят на дозу 20 мг в сутки ежедневно 1 раз в день перорально. Эффект от терапии наступает несколько раньше МТ (через 8–12 недель). Препарат доказал свою способность предупреждать рентгенографическое прогрессирование артрита. Может быть использован в комбинации с МТ.
- ***Сульфасалазин (СфС)*** — представитель препаратов группы 5-аминосалициловой кислоты, продемонстрировал свою эффективность в подавлении активности и снижении прогрессирования РА в суточных дозах 2–3 грамма в сутки ежедневно (назначается внутрь по 1000 мг 2 раза в день с возможным повышением дозы до 1500 мг 2 раза в день). Оценка эффекта проводится не ранее 12 недель терапии. По влиянию на рентгенологическое прогрессирование уступает метотрексату. Может быть использован в комбинации с МТ.
- ***Гидроксихлорохин (ГХ)*** — аминохинолиновое производное, обладающее умеренным противовоспалительным эффектом. Отсутствуют данные о его влиянии на прогрессирование эрозий. Используется в составе комбинированного лечения (МТ = ГК, МТ + СфС + ГХ), разрешён к применению у беременных.
- При наличии у больных рефрактерности к метотрексату, лефлуномиду и невозможности использования других базисных средств могут быть использованы: ***циклоспорин-А, азатиоприн, Д-пеницилламин, циклофосфамид, хлорбутин***.

Поскольку наибольшая скорость развития деструктивных изменений в суставах имеется на ранних стадиях РА, то в настоящее время рекомендуют применять раннюю «агрессивную» терапию базисными препаратами, т.е. сразу, в течение первых 3 месяцев после постановки достоверного диагноза РА («окно терапевтических возможностей»), что зачастую приводит к полному подавлению симптомов и длительной (обсуждается вероятность и безмедикаментозной) ремиссии без рентгенологического прогрессирования.

Вторым направлением эффективного воздействия на развитие заболевания является блокирование выработки медиаторов воспаления. Для этих целей применяются биологические модификаторы иммунного ответа — «биологические агенты» или ГИБП и синтетические таргетные препараты.

***ГИБП*** — группа лекарственных средств биологического происхождения, в том числе моноклональные антитела (химерные, гуманизированые, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc-фрагмет иммуноглобулина G — IgG человека), полученные с помощью методов генной инженерии, специфически подавляющие иммуновоспалительный процесс и замедляющие прогрессирование деструкции суставов. Терапию ГИБП рекомендуют назначать при недостаточной эффективности (сохранении активности) или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата), а также комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП.

У больных, которым проводится терапия ГИБП следует учитывать риск развития инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулёзной инфекции, обострения интерстициальной болезни лёгких и кардиоваскулярных осложнений.

К таргетным синтетическим препаратам относятся ***ингибиторы янускиназ*** (тофацитиниб, барицитиним, упадацитиниб), которые назначают при умеренном или тяжёлом активном РА, не отвечающем на один или несколько ранее применявшихся базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

***Место глюкокортикоидов в терапии РА***

Проведение монотерапии данными препаратами, а также рутинное назначение ГК не рекомендуется (назначать их должен врач-ревматолог). Основная тактика применения при РА — «своевременно, адекватно и минимально необходимо». В настоящее время используют низкие дозы ГК (дозы, соответствующие 5–7,5 мг преднизолона в сутки) в качестве так называемой bridge-терапии («терапия-мостик») для улучшения качества жизни и быстрого снижения активности процесса (до начала действия стандартных БПВП), с отменой не позднее чем через 6 месяцев от начала терапии. Средние и высокие дозы ГК (соответствующие 0,3–0,5 мг/кг преднизолона в сутки) применяют только для лечения тяжёлых системных

проявлений РА (выпотной серозит, гемолитическая анемия, кожный васкулит, лихорадка и прочее), а также для лечения особых форм болезни (синдром Фелти, синдром Стилла у взрослых). Пульс-терапию ГК (метилпреднизолон 10–20 мг/кг в сутки в течение трёх дней) применяют у пациентов с тяжёлыми системными проявлениями и выраженной активностью процесса, не уступающей другим методам лечения. Этот метод позволяет достичь быстрого (в течение 24 часов), но кратковременного подавления активности воспаления суставов. Поскольку положительное влияние пульс-терапии ГК на прогрессирование деструкции суставов и прогноз не доказано, применение этого метода без особых показаний не рекомендуют.

Особое место отводится внутрисуставному введению ГК (бетаметазон, триамцинолон), которое используется при преимущественном поражении одного или двух суставов у пациента с хорошо контролируемым полиартритом, особенно в начале базисной терапии, но не чаще 4 раз в год, не более двух раз в один сустав. На прогрессирование деструкции суставов такой метод лечения не влияет.

Другие методы локальной терапии, применяемые у больных с РА, носят преимущественно симптоматический характер, направленный на подавление симптомов воспаления в отдельно взятой суставной зоне. Исключением являются телегамматерапия и внутрисуставная бета-терапия, которые, помимо отчетливого симптоматического эффекта, уменьшают выраженность иммунного воспаления в синовиальной оболочке облученного сустава и тормозят тем самым рентгенографическое прогрессирование в нем.

***Симптоматические препараты*** используются с целью купирования боли и воспаления до начала действия БПВП. В первую очередь к ним относят НПВП, которые не влияют на активность воспаления, на течение заболевания, на прогрессирование деструкции суставов. Частота достижения ремиссии на монотерапии НПВП существенно ниже, чем при монотерапии любым БПВП. Подход к выбору НПВП должен быть основан на данных по безопасности препарата у конкретного больного с учетом сопутствующих заболеваний — прежде всего сердечно-сосудистой патологии и заболеваний ЖКТ.

***Хирургическое лечение*** считают основным методом коррекции функциональных нарушений на поздней стадии болезни (при наличии показаний).

Основные методы хирургического лечения:

- эндопротезирование — замена разрушенного сустава протезом (для тазобедренных, коленных и мелких суставов кистей);
- синовэктомия — удаление воспалённой синовиальной оболочки сустава;
- артропластика — создание нового сустава на основе разрушенного, с использованием биологических или аллопластических прокладок с целью предотвращения анкилозирования;
- артродез — искусственное закрытие сустава, что приводит к формированию полного костного анкилоза и ликвидации местного воспалительного процесса. В настоящее время выполнятся редко.

Таким образом, в настоящее время разработано большое количество методов терапии РА, каждый из которых направлен на достижение основной цели, где цель — это ремиссия или низкая активность заболевания, что легло в основу концепции «лечение до достижения цели» («treat-2-target», «T2T»).

Для пациентов ранней стадии (длительностью болезни до 1 года) целью является достижение полной клинико-лабораторно-рентгенологической ремиссии. Для пациентов в развёрнутой стадии и в поздних стадиях цель терапии — подавление активности заболевания с последующим поддержанием возможной минимальной активности (клиническая ремиссия достигается уже много реже).

Выбор терапии, оценка её эффективности и коррекция проводится врачом-специалистом, в связи с чем важно направить больного к ревматологу как можно раньше. В процессе диагностики и лечения необходимо учитывать, что НПВП могут маскировать симптомы РА, ГК нельзя назначать до установления достоверного диагноза РА. Инициирует терапию БПВП только ревматолог.

## 8.2. Остеоартрит

### Определение

> **Остеоартрит (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц.**

### Распространённость

ОА является самым распространённым в мире заболеванием суставов, на него приходится до 80% всей суставной патологии и более 50% ревматических болезней. Каждый 2-й пациент старше 50 лет страдает ОА коленных или тазобедренных суставов. Согласно отчетам Минздрава России, за 5 лет (с 2013 по 2017 год) число пациентов с ОА в стране увеличилось на 3,7% и составило более 4,3 млн. человек. При этом ОА коленных и (или) тазобедренных суставов выявляется у 13%

взрослого населения. Истинная численность пациентов с ОА в Российской Федерации может достигать 14–16 млн. человек. Очевидно, рост заболевания связан с увеличением продолжительности жизни и количества пациентов с избыточной массой тела. При ОА чаще всего поражаются коленные, тазобедренные, мелкие суставы кистей и позвоночник.

## Этиология

Учитывая гетерогенность заболевания, единого представления об этиологии быть не может. Целесообразно выделить две основные формы ОА: ***первичный***, или ***идиопатический ОА*** (40–50%) вследствие чрезмерной механической и функциональной перегрузки здорового хряща, и ***вторичный ОА*** (50–60%), возникающий на фоне других заболеваний.

Огромное значение в развитии ОА имеют факторы риска, среди которых пристальное внимание уделяется изучению генетической предрасположенности. Основными генами, ответственными за развитие ОА, являются гены II, VI, IX подтипов коллагена и хрящевого тромбоспондина, матриксных металлопротеаз. Полиморфизм генов ASPN, COMP, FRZB, COL2A1 играет роль в развитии ОА у европеоидов. Генерализованный ОА у человека носит название болезнь Келлгрена: при исследовании болезни Келлгрена был обнаружен ряд дефектов коллагена II и IX типов, в том числе у пациентов раннего возраста. В последние годы спектр поиска генетических маркеров ОА расширился, появились новые гены-кандидаты, например, GDF5 и FRZB, экспрессия которых повышена у пациентов с ОА. У пациентов с первичным ОА также была выявлена нарушенная экспрессия генов TBP, RPL13A и B2M. Генетическая восприимчивость к ОА может быть обусловлена и врождённой активностью цитокинов. Известно, что у людей с высокой врождённой продукцией IL-lβ в 95% случаев увеличен риск развития ОА. Установлено, что IL-4, ген интрон 3 VNTR полиморфизм может быть генетическим маркером ОА коленного сустава. Одним из важнейших результатов генетики в ОА является NCOA3 (ядерный рецептор коактиватор 3) ген, связанный и с регулированием гена GDF5 четырьмя факторами транскрипции и патологией тазобедренных суставов. Таким образом, изучение генетики может быть основой для распознавания и профилактики развития ОА.

Определение факторов риска развития и прогрессирования ОА на сегодняшний день имеет прямое отношение к первичной и вторичной его профилактике и лечению. Факторы риска подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые. Модифицируемые факторы риска могут быть подвергнуты коррекции: это ожирение (избыток веса приводит к нарушению конгруэнтности суставных поверхностей и постоянной перегрузке суставов), диета с низким содержанием витамина $D_3$, инфекционный артрит и неспецифическое воспаление сустава, метаболические заболевания суставов (микрокристаллические артропатии, хондрокальциноз, подагра, гемохроматоз), эндокринные болезни (например, сахарный диабет), особенности трудовой деятельности. Немодифицируемые факторы, активно воздействовать на которые невозможно, — это генетика, женский пол, пожилой возраст больных, травма (костная, суставная, внутрисуставной перелом), врождённые нарушения — гипермобильность, дисплазия, вальгусная или варусная деформация, нестабильность сустава, плоскостопие. Например, дисплазия тазобедренного сустава особо предрасполагает к развитию коксартрита, а плоскостопие значительно повышает нагрузку на коленный сустав и способствует прогрессированию гонартрита. Выделяют факторы риска, приводящие к более быстрому прогрессированию ОА: персистирующий синовит, хронический гемартроз (гемофилия, ангиома), профессиональный спорт.

## Патогенез

В основе патогенеза ОА лежит прогрессирующее механическое повреждение (стресс) хряща наряду с активным воспалительным процессом, который поддерживает и ускоряет метаболические нарушения и дегенерацию суставного хряща. Агрессия провоспалительных цитокинов является многокомпонентным патогенетическим фактором для всех структур сустава.

В настоящее время клинические представления о болезни исходят из воспалительной теории. Таким образом, ранее используемый термин «остеоартроз» не состоятелен и заменён мировым медицинским сообществом на термин «остеоартрит». По данным Международного общества исследования остеоартрита (OARSI, 2015) патогенетически ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы с инфильтрацией воспалительными медиаторами гиалинового хряща. Первоначально происходят нарушения на молекулярном уровне: нарушается равновесие анаболических и катаболических процессов в хряще и его метаболизм, происходит убыль из хряща протеоглианов (хондроитинсульфата, гиалуроновой кислоты). Протеогликаны — это полисахаридные комплексы, являющиеся важнейшим связывающим звеном хряща, их функция состоит в интенсивном захвате молекул воды. Хрящ — это гель, на 70% состоящий из воды. В связи с убылью протеогликанов из хряща увеличивается содержание воды в матриксе хряща, а избыточная вода поглощается уже не протеогликанами, а коллагеном. Хрящ набухает, разволокняется. Резистентность хряща понижается, и он теряет свойства амортизатора. Механический фактор усиливает повреждение хондроцитов. Повреждённые хондроциты — клетки синовии продуцируют провоспалительные медиаторы (цитокины — IL-1β, ФНО-α, металлопротеиназы, оксид азота — NO, липидные медиаторы — лептин, адипонектин), которые участвуют в деструкции хряща с высвобождением ферментов коллагеназы, активаторов плазминогена и др., повреждающих коллаген и протеогликаны. Структурные изменения матрикса хряща протеолитическими ферментами ведут к высвобождению большого количества макромолекулярных фрагментов и неоантигенов, которые попадают в синовиальную жидкость и ведут к развитию синовита. В свою очередь воспалённая синовиальная оболочка экспрессирует медиаторы, способствующие повреждению хрящевой ткани и субхондральной кости. Субхондральные остеобласты также способны продуцировать провоспалительные медиаторы, в том числе инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I), TGFβ. Эти ростовые факторы играют значительную роль в ремоделировании хряща и кости, в формировании

остеофитов. Провоспалительные цитокины активируют созревание остеокластов в костной ткани, смещая процессы костного ремоделирования в сторону резорбции кости. В кости возникают кисты, а в дальнейшем возможно развитие остеопороза. Хрящ перестает быть полноценным амортизатором, что способствует увеличению нагрузки на кость и развитию субхондрального склероза. В чрезвычайных ситуациях развивается аваскулярный некроз субхондральной кости.

Для ОА характерны следующие ***морфологические изменения***:

- хондрит;
- размягчение, деструкция и исчезновение хряща;
- субхондральный остеосклероз, образование кист;
- остеофиты — костные наросты на краевых поверхностях суставов;
- синовит.

На ранних стадиях ОА отмечается изменение цвета хряща (из голубого в жёлтый) из-за потери протеогликанов. Поскольку резистентность хряща снижается, а в дальнейшем хрящ разрушается, субхондральная поверхность кости испытывает повышенное давление. Развивается субхондральный склероз с кистовидными дефектами. Деструкция суставной поверхности в центре давления ведет к пролиферативным процессам в краевых областях с лучшим кровоснабжением. Происходит компенсаторное разрастание краевых поверхностей суставов с образованием остеофитов. Остеофиты — характерный признак ОА. В поздней стадии развиваются вторичные фиброзно-склеротические изменения синовиальной оболочки, связок и капсулы сустава. Однако анкилозы не возникают — они свойственны ревматоидному артриту.

## Классификация

Остеоартрит классифицируют по этиологии (первичный, вторичный), клиническим признакам (локализация, фенотипы), по данным рентгенологического исследования.

Выделяют две основные формы ОА: ***первичный (идиопатический)*** и ***вторичный***, возникающий на фоне различных заболеваний. Первичный ОА может быть ***локальным***, когда поражается одна группа суставов, или ***генерализованным***, когда имеется поражение трёх суставных групп и более.

### *Клиническая классификация ОА*

1. Первичный ОА:
   - коленные суставы;
   - тазобедренные суставы;
   - суставы кистей;
   - суставы стоп;
   - позвоночник;
   - другие суставы.
2. Вторичный ОА:
   - посттравматический (травмы суставов, переломы или остеонекрозы, хирургические вмешательства на суставе (например, менискэктомия), профессиональное заболевание суставов);
   - врождённые, приобретённые, эндемические заболевания (болезнь Блаунта, гемофилии, болезнь Педжета, синдром гипермобильности суставов (синдром Марфана, Элерса — Данлоса и др.), болезнь Легг — Кальве — Пертеса, врождённый вывих бедра, врождённое утолщение вертлужной впадины, эпифизарная дисплазия и другие дисплазии опорно-двигательного аппарата);
   - метаболические и эндокринные заболевания (акромегалия, гиперпаратиреоз, охроноз, гемахроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова, болезнь Гоше, кристалл-ассоциированные заболевания (подагра, пирофосфатная артропатия, гидроксиапатитная артропатия), сахарный диабет, болезнь Шарко);
   - другие заболевания костей и суставов (ревматоидный артрит, инфекционные артриты, спондилоартриты и др.).

### *Классификация по фенотипам (субтипам)*

ОА является гетерогенным заболеванием, и классификация его на отдельные субтипы (фенотипы) — варианты с определённым набором факторов риска и клинических признаков важна для прогноза заболевания и рациональной терапии у конкретных пациентов.

### *Рентгенологическая классификация*

Главные рентгенологические признаки ОА:

1. субхондральный остеосклероз (подхрящевой склероз кости);
2. остеофитоз (остеофиты — краевые разрастания в форме «клювов попугаев»);
3. остеопороз в форме кист;
4. сужение суставных щелей.

Для определения рентгенологической стадии ОА рекомендовано использование международной классификации по Келлгрену — Лоуренсу (Kellgren — Lawrence, 1957), в соответствии с которой выделяют четыре стадии ОА (табл. 8.2–1).

Сужение суставной щели является одним из самых важных рентгенологических симптомов ОА. Её измерение должно производиться в наиболее суженном участке. Нормы для рентгенологической суставной щели представлены в табл. 8.2–2.

**Таблица 8.2-1**

**Рентгенологическая классификация ОА по Келлгрену – Лоуренсу**

| | |
|---|---|
| I стадия – сомнительные рентгенологические признаки | Сужения рентгенологической суставной щели нет, или определяется незначительное сужение, заострения или мелкие остеофиты на краях суставных поверхностей |
| II стадия – минимальные изменения | Небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты на краях суставных поверхностей |
| III стадия – умеренные проявления | Умеренное сужение суставной щели, множественные небольшие или умеренно выраженные остеофиты на краях суставных поверхностей, незначительный субхондральный остеосклероз, небольшие деформации суставных поверхностей |
| IV стадия – выраженные изменения | Резко выраженное сужение суставной щели, множественные крупные остеофиты на краях суставных поверхностей, выраженный субхондральный остеосклероз, разной степени выраженности деформации эпифизов костей, образующих сустав |

**Таблица 8.2-2**

**Нормы рентгенологической суставной щели у взрослых**

| | |
|---|---|
| Коленный сустав | 6,0–8,0 мм |
| Тазобедренный сустав | 4,0–5,0 мм |
| Грудино-ключичный сустав | 3,0–5,0 мм |
| Плечевой сустав | 2,0–4,0 мм |
| Пястно-фаланговые и межфаланговые суставы | 1,5 мм |
| Плюснефаланговые суставы | 2,0–2,5 мм |

## Клиническая картина

Симптоматика остеоартрита зависит от вовлечённых суставов и тяжести заболевания. Обязательно следует обращать внимание на характер профессиональной деятельности пациента. Например, ОА тазобедренных и коленных суставов возникает у грузчиков; ОА лучезапястных суставов — у плотников; ОА локтевых и плечевых суставов развивается у маляров, шофёров, шахтёров; ОА мелких суставов кистей возникает у доярок, гальванщиц, ткачих; ОА коленных и голеностопных суставов характерны для профессиональных футболистов, баскетболистов, волейболистов; ОА мелких суставов стопы — чаще наблюдается у балерин. Характер вовлечения суставов позволяет судить о первичном или вторичном ОА. Для первичного ОА наиболее характерно поражение дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кисти, I запястно-пястного сустава (ризартроз Форестье), I плюснефаланговых суставов, коленного и тазобедренного суставов, а также суставов позвоночника. При вторичном ОА патологические изменения возможны в любом суставе верхних и нижних конечностей.

***Стандартное клиническое обследование***

При опросе: начало болезни, как правило, незаметное. Больной обычно не может определить давность заболевания. Для остеоартрита типичен «механический» характер болей, которые усиливаются при физической нагрузке и ослабевают в покое; может быть непродолжительная утренняя скованность — до 30 минут. При прогрессировании ОА возникают «стартовые» боли, а также возможна «блокада» сустава.

При осмотре: часто болезненность поражённого сустава при пальпации, крепитация, изменение формы сустава за счёт пролиферации — развития остеофитов (узелки Гебердена — изменения в области дистальных межфаланговых суставов, узелки Бушара — изменения в области проксимальных межфаланговых суставов); и (или) синовиального выпота, который развивается при остеоартрите не часто. Осевые отклонения костей, образующих сустав: варусные (медиальные) или вальгусные деформации на поздних стадиях болезни.

План осмотра:

1. осмотр пациента в положении лёжа и стоя;
2. оценка болезненности при пальпации, наличия выпота и деформации сустава;
3. оценка боли по визуально аналоговой шкале (ВАШ) в наиболее болезненном суставе.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Проводятся общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (креатинин, глюкоза, билирубин, трансаминазы): обычно изменений нет.

Основным методом диагностики наряду с качественным опросом и осмотром до сих пор является ***рентгенологическое исследование*** (рис. 8.2–1, 2, 3). В диагностике очень помогает сравнение с рентгенограммой симметричного сустава на противоположной стороне. Типичные изменения: сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, краевые остеофиты, субхондральные кисты. Для определения стадии заболевания см. раздел «Классификация».

***УЗИ сустава*** является дополнительным неинвазивным, объективным, достаточно недорогим и простым по технике выполнения методом обследования суставов и мягких тканей, которое позволяет диагностировать их патологию, визуализировать травматические, воспалительные и дегенеративные явления суставно-мышечно-связочного аппарата человека, а также выбирать тактику локальной терапии и контролировать её результаты.

***МРТ области сустава*** позволяет получить очень чёткую картину преимущественно мягких тканей, расположенных вокруг костей, поэтому часто используется при исследовании крупных суставов (коленных, плечевых и др.), позвоночника и межпозвонковых дисков. С помощью МРТ можно диагностировать даже небольшие разрывы сухожилий, связок и мышц, а также переломы, невидимые на обычных рентгенограммах.

***Радиоизотопная сцинтиграфия:*** проводится с помощью остеотропных препаратов (пирофосфат, метилендифосфонат ), меченных 99mT. Указанные препараты накапливаются в местах активного костного и коллагенового метаболизма. Особенно интенсивно накопление происходит в воспалённых тканях суставов, что отражается в виде сцинтиграммы суставов. Методику радионуклидной сцинтиграфии используют для ранней диагностики артритов, выявления субклинических фаз поражения суставов, а также для выявления метастазов.

***Артроскопия:*** визуальное исследование полости сустава, позволяет устанавливать воспалительные, травматические или дегенеративные поражения менисков, связочного аппарата, поражений хряща, синовиальной оболочки. При этом есть возможность прицельной биопсии поражённых участков суставов.

***Биопсия синовиальной оболочки.*** Анализ синовиальной жидкости в неясных случаях: незначительное помутнение, отсутствие кристаллов, незначительный цитоз синовиальной жидкости (менее 2000 клеток/м$^3$ и менее 25% нейтрофилов). Инвазивные методики, такие как исследование синовиальной жидкости, артроскопия, биопсия синовиальной оболочки не являются первостепенными для диагностики ОА!

Инновационные направления диагностики: генетическое исследование; определение цитокинов в крови, синовиальной жидкости и оболочке сустава; анализ биохимических маркеров обмена хрящевой и костной ткани.

### *Диагностические критерии ОА*

Предложено несколько вариантов диагностических критериев. Для практического применения рекомендованы следующие ***критерии диагностики ОА коленных суставов***:

1. боль в коленном суставе большинство дней предыдущего месяца;
2. возраст старше 50 лет;
3. остеофиты и (или) сужение суставной щели на рентгенограмме.

***Критерии диагностики ОА тазобедренных суставов:***

1. боль в тазобедренном суставе;
2. сужение суставной щели и (или) наличие остеофитов.

***Критерии диагностики ОА суставов кистей:***

1. боль в кисти / суставах пальцев;
2. остеофиты с/без сужения суставной щели на рентгенограмме;
3. семейный анамнез ОА кистей.

### *Формулировка диагноза*

При формировании диагноза указать локализацию процесса: коленные и тазобедренные суставы, суставы кистей, иные суставы. Если речь идет о поражении не менее 3 групп суставов, используется термин «генерализованный остеоартрит». Необходимо уточнить рентгенологическую стадию ОА по Келлгрену — Лоуренсу, а также степень ФН по общепринятой в ревматологии классификации. Следует вносить в диагноз осложнения ОА и изменения околосуставных мягких тканей (например, наличие деформации, синовита, контрактур).

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Первичный остеоартрит правого коленного сустава 3 стадии, ФН 2. Варусная деформация правой голени. Вторичный синовит правого коленного сустава. Двустороннее поперечное плоскостопии II степени.*
2. *Первичный остеоартрит генерализованный: двусторонний остеоартрит мелких суставов кистей, узелковая форма (узелки Гебердена, Бушара), двусторонний остеоартрит тазобедренных суставов 2 стадии, двусторонний остеоартрит коленных суставов 3 стадии справа и 2 стадии слева. ФН 2–3.*



*Рисунок 8.2-1. Рентгенограмма коленных суставов в прямой проекции*
*Определяются признаки остеоартрита III стадии, с перегрузкой внутренних отделов, больше слева. Кистовидная перестройка суставных поверхностей левой бедренной и большеберцовой костей. Варусная деформация обеих большеберцовых костей, больше выраженная слева.*




*Рисунок 8.2-2. Рентгенограмма левого коленного сустава в прямой и боковой проекции*
*Определяется неравномерность суставной щели, перегрузка внутреннего отдела коленного сустава. Субхондральный склероз внутреннего мыщелка большеберцовой кости. Костные разрастания внутреннего мыщелка бедренной кости. Остеоартрит пателлофеморального сустава II–III стадии.*




*Рисунок 8.2-3. Обзорная рентгенограмма таза с захватом тазобедренных суставов*
*Определяется наличие диспластического коксартрита левого тазобедренного сустава III стадии, коксартрита правого тазобедренного сустава I–II стадии. Слева выраженное сужение суставной щели, импинджмент-синдром, Cam тип. Деформация головки бедренной кости, выраженная кистовидная перестройка головки и крыши вертлужной впадины. Экзостоз крыши вертлужной впадины.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с ревматоидным артритом, спондилоартритами, подагрой, с артритами при системных заболеваниях соединительной ткани, фибромиалгией. При моноартритах в первую очередь необходимо дифференцировать с травмой, инфекционным поражением сустава.

## Течение заболевания и исходы

Для ОА наиболее типично медленно прогрессирующее течение с постепенным нарастанием клинической и рентгенологической симптоматики, ухудшением функциональной способности суставов.

## Лечение

Современное лечение пациентов с ОА включает комбинацию нефармакологических и фармакологических методов лечения и направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на замедление прогрессирования заболевания.

### *Нефармакологические методы лечения*

Обучение больных (обязательный компонент всех терапевтических программ при ОА) включает рекомендации по изменению образа жизни, разъяснение целесообразности снижения избыточной массы тела (не менее 10% от первоначальной), занятий лечебной физкультурой (ЛФК) и рекомендации по проведению правильной разгрузки суставов.

Больным ОА необходимо регулярно заниматься ЛФК. Имеются неоспоримые данные, что упражнения в воде, силовые тренировки для нижних конечностей, аэробные нагрузки и другие упражнения обладают симптоматическим эффектом, снижают выраженность болевого синдрома в суставах. Для разгрузки суставов рекомендуется при гонартрите хождение с опорой на трость, при коксартрите — «скандинавская ходьба».

При поражении медиального отдела коленного сустава, варусной деформации или нестабильности коленного сустава могут использоваться коленные ортезы и клиновидные ортопедические стельки. При ОА 1-го запястно-пястного сустава применяются шинирование и ортезы.

Пациентам с ОА при отсутствии противопоказаний рекомендуются физиотерапевтические методы лечения: криотерапия (особенно при наличии признаков воспаления коленных суставов), тепловые процедуры, чрескожная электронейростимуляция, лазеротерапия, ультразвук. Используют также иглорефлексотерапию, массаж и бальнеотерапию.

### *Фармакологическое лечение*

Все лекарственные средства для лечения ОА классифицируют на две основных группы:

1. Симптоматические средства быстрого действия (Symptoms Modifying OsteoArthritis Drugs — SMOADs). Это препараты, влияющие на симптомы болезни, способствуют уменьшению боли и реактивного синовита (парацетамол, НПВС, опиоидные анальгетики).
2. Симптоматические лекарственные средства замедленного действия или препараты, модифицирующие симптомы (SYmptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis — SYSADOA):
   - хондроитин сульфат («Структум», «Мукосат», «Хондрогард»);
   - глюкозамин сульфат («Дона», «Сустагард Артра»);
   - глюкозамин гидрохлорид + хондроитин сульфат («Терафлекс», «Артра», «Артра МСМ Форте»);
   - диацереин («Диафлекс», «Артродарин»);
   - неомыляемые соединения авокадо/сои («Пиаскледин»);
   - препарат на основе природных компонентов («Алфлутоп»);
   - глюкозаминогликан-пептидный комплекс («Румалон»).

Данная группа лекарственных средств является основой для медикаментозной терапии ОА, оказывает не только обезболивающее и противовоспалительное действие, но и способна улучшать функциональное состояние суставов, а также замедлять прогрессирование заболевания. Наибольшая доказательная база для эффективности и безопасности среди всех SYSADOA имеется у хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата / гидрохлорида. Пациентам с диагнозом «первичный ОА» любой локализации следует назначать SYSADOA. Симптоматический эффект развивается в среднем через 8–12 недель после начала приёма, для проявления структурно-модифицирующего действия общая продолжительность лечения должна быть длительной (не менее двух лет). Инициальную терапию болевого синдрома при ОА следует начинать с назначения препаратов из группы базисной терапии SYSADOA. Парацетамол в дозе не более 3 г/сутки может применяться коротким курсом для уменьшения боли при ОА только как добавление к SYSADOA и локальным формам НПВС. При недостаточном эффекте показано назначение системных НПВС с учётом факторов риска со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и патологии почек. Дополнительно к системным НПВП для снижения их дозы и уменьшения болевого синдрома применяют местные аппликации НПВП. Если боль сохраняется, то применяется внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты. Показанием к внутрисуставному введению глюкокортикостероидных препаратов при хронической боли является сохраняющийся синовит коленного сустава (но не более двух инъекций в год). Чрезмерное использование глюкокортикостероидов с целью обезболивания ведет к асептическому некрозу костей. На следующем этапе, при сохранении болевого синдрома, показано назначение опиоидных анальгетиков (короткие курсы трамадола гидрохлорида). Для лечения нейропатической боли по строго регламентированным показаниям невролога используется

прегабалин. В качестве коррекции психогенного компонента хронической боли после консультации психотерапевта может быть применён антидепрессант дулоксетин. При наличии регионарного спазма мышц целесообразно назначение миорелаксантов (толперизон).

***Хирургическое лечение*** показано у больных ОА с длительным болевым синдромом, не поддающимся консервативному лечению, при наличии рентгенологически подтверждённого ОА с выраженным нарушением функции сустава. Наиболее распространённым видом хирургического лечения является эндопротезирование.

### Профилактика

С целью профилактики ОА показано поддержание нормальной массы тела (ИМТ < 25 кг/м$^2$). Рекомендовано уменьшение неблагоприятных механических воздействий на суставы (недопущение хронической травматизации, работ с чрезмерной нагрузкой на коленные, тазобедренные и (или) другие суставы, избыточных спортивных нагрузок). Целесообразна регулярная физическая активность и разработка индивидуального структурированного комплекса упражнений (не менее 150 минут в неделю). Проводится коррекция нарушений биомеханики и перегрузки суставов с помощью ортопедических стелек, разгрузочных ортезов и шин.

## 8.3. Анкилозирующий спондилит

### Определение

**Анкилозирующий спондилит (АС, рентгенологический аксиальный спондилоартрит, болезнь Бехтерева) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений (КПС) и (или) позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Поражение позвоночника и КПС, выявляемое рентгенологически, является обязательным для диагностики анкилозирующего спондилита.**

### Распространённость

Истинная распространённость АС неизвестна, составляет 0,1–1% и зависит в основном от частоты носительства HLA-B27. Заболеваемость АС пациентов разного пола сопоставима (женщины/мужчины = 1:1), а пик её приходится на возрастной интервал 25–35 лет.

### Этиология

Этиология АС в настоящий момент неизвестна. Установлена роль генетической предрасположенности в развитии заболевания. У больных с достоверным АС антиген HLA-B27 встречается в 96–98% случаев. Выделяется несколько теорий развития патологического процесса. ***Биомеханическая теория*** объясняет развитие АС хроническим механическим стрессом «зон интереса» АС (в первую очередь энтезисов). ***Инфекционная теория*** допускает наличие антигенной мимикрии между инфекционными агентами (вирусы, в том числе Эпштейна — Барр и др.) и тканями опорно-двигательного аппарата, приводящей к индукции аутовоспалительного процесса. Близка к инфекционной теории идея ***нарушения равновесия микробиоты «барьерных органов» (кожи и кишечника)*** как пускового фактора развития спондилоартритов (СпА). Провоцирующими агентами могут быть травма, различного рода стрессовые факторы, включающие физиологические, холодовые и психоэмоциональные стрессы.

### Патогенез

АС до конца не изучен. Предполагается, что после воздействия провоцирующего фактора на организм генетически предрасположенного человека в области энтезисов происходит увеличение концентрации провоспалительных цитокинов с запуском системной аутовоспалительной реакции в тканях опорно-двигательного аппарата. Схема прогрессирования СпА представлена на рис. 8.3–1.

### Морфология

Структурное ремоделирование происходит в различных органах и тканях, включающихся в воспаление при Сп А. Следствием избыточной репарации и формирования фиброзной и (или) костной ткани являются: формирование синдесмофитов позвонков; формирование экзостозов; анкилозирование позвонков и суставов; формирование фиброзных контрактур суставов; укорочение сухожилий; расширение корня аорты и формирование недостаточности аортального клапана, субаортального гребня как следствие аортита; синтез избыточного внеклеточного матрикса миокарда и, как следствие, формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН); синтез фиброзной ткани области проводящих путей; формирование избыточной фиброзной ткани после перенесённых увеитов с развитием синехий, спаек, заращением зрачка, развитием вторичной глаукомы, тракционных отслоек сетчатки, нарушением прозрачности сред глаза и других осложнений, приводящих к снижению или потере зрения; фиброз лёгких; ретро-

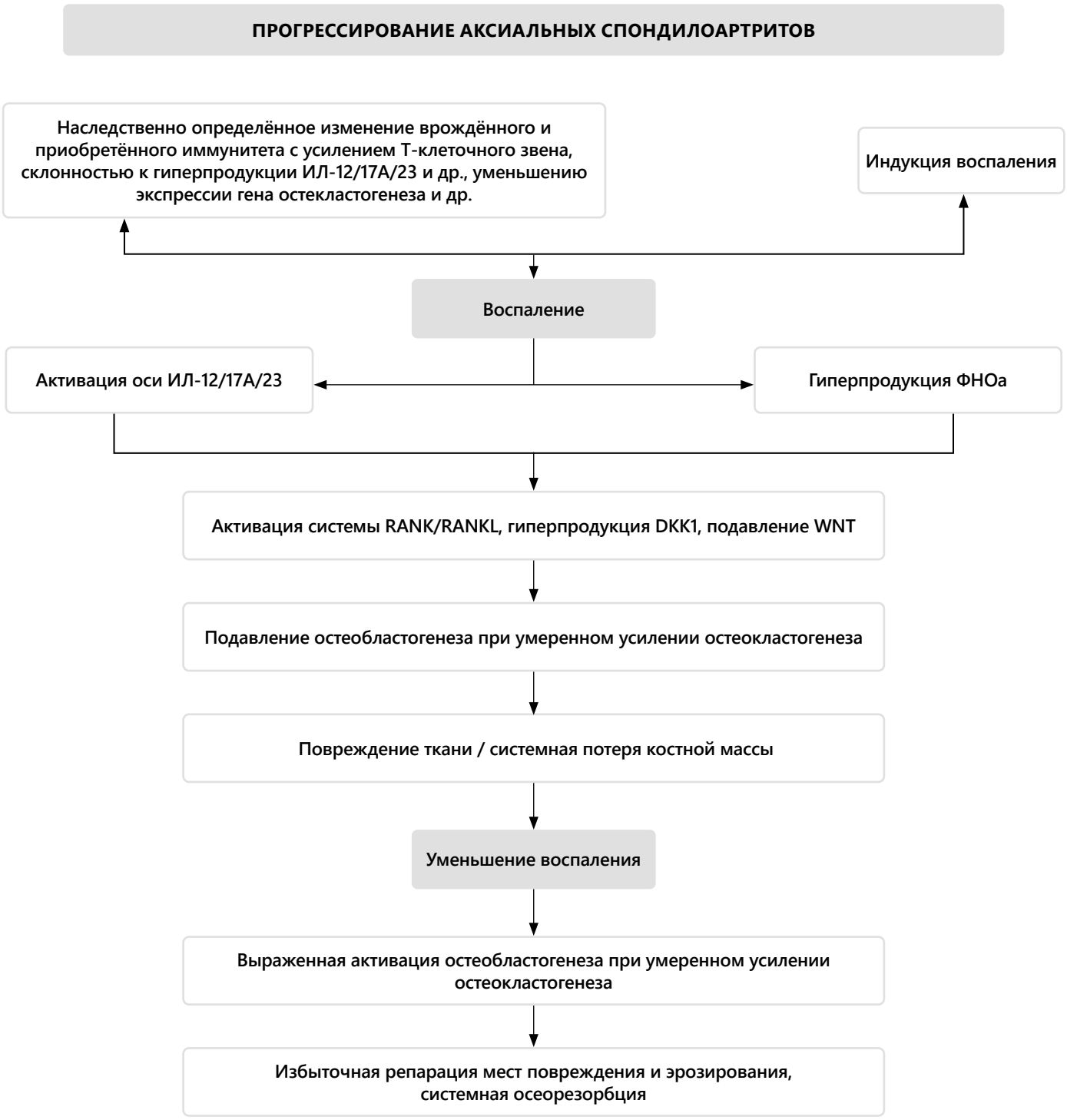



*Рисунок 8.3-1. Схема прогрессирования спондилоартритов (по Гайдуковой И.З., Мазурову В.И., 2021)*

перитонеальный фиброз, в том числе со стриктурами мочеточников и задержкой мочи; формирование стриктур кишечника при болезни Крона (БК).

## Классификация аксиальных СпА

1. По наличию достоверного рентгенологического сакроилиита:
   - нерентгенологический аксиальный СпА, имеющий сходную клиническую картину с АС при отсутствии рентгенологических признаков достоверного сакроилиита;
   - анкилозирующий спондилит (рентгенологический аксиальный СпА).

2. По длительности симптомов заболевания:
   - ранняя (нерентгенологическая) стадия — отсутствуют достоверные рентгенологические изменения в КПС (сакроилиит (СИ));
   - развёрнутая стадия — на обзорной рентгенограмме костей таза определяется достоверный СИ;
   - поздняя стадия — на обзорной рентгенограмме костей таза определяется достоверный СИ и признаки поражения позвоночника — синдесмофиты.
3. По наличию носительства антигена HLA-B27:
   - ассоциированный с носительством антигена HLA-B27;
   - не ассоциированный с носительством антигена HLA-B27.
4. По наличию внепозвоночных проявлений:
   - с внепозвоночными проявлениями (артрит (отдельно отмечается коксит), энтезит, дактилит);
   - без внепозвоночных проявлений.
5. По наличию внескелетных проявлений:
   - с внескелетными проявлениями (увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз, аортит, апикальный легочный фиброз и др.);
   - без внескелетных проявлений.
6. По наличию осложнений:
   - с осложнениями (вторичный АА-амилоидоз; нарушения проводимости и ритма; хроническая сердечная недостаточность и др.; остеопороз (системный); аортальный порок сердца; перелом синдесмофита; подвывих в атлантоаксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника, анкилозы и контрактуры периферических суставов; нарушение функции тазобедренных суставов (межлодыжечное расстояние меньше 70 см); шейно-грудной кифоз (расстояние затылок-стена больше 5 см) и др.);
   - без осложнений.
7. По степени активности:
   - клиническая ремиссия;
   - умеренная активность;
   - высокая активность;
   - очень высокая активность.
8. По функциональному классу (ФК):
   - I ФК — пациент не имеет ограничений профессиональной, непрофессиональной деятельности, самообслуживание сохранено;
   - II ФК — пациент имеет ограничения профессиональной деятельности, в непрофессиональной деятельности и самообслуживании не ограничен;
   - III ФК — пациент имеет ограничения профессиональной и непрофессиональной деятельности, в самообслуживании не ограничен;
   - IV ФК — пациент имеет ограничения профессиональной, непрофессиональной деятельности, в самообслуживании ограничен.

## Клиническая картина

Основными клиническими проявлениями являются: боль в спине воспалительного характера, боль и припухание суставов, боль в энтезисах, внескелетные проявления (поражение глаз, кожи, кишечника, сердца, почек), конституциальные проявления.

Боль в спине у больных АС носит хронический характер, длительностью более 3 месяцев, с постепенным нарастанием интенсивности, часто без чёткого указания на момент появления и провоцирующие факторы. Часто больные просыпаются из-за боли во второй половине ночи или в ранние утренние часы, так как боль усиливается после длительного периода отдыха и уменьшается после физической нагрузки и (или) приёма НПВП. Часто встречается утренняя скованность в спине и (или) суставах. Одним из ранних симптомов, характерных для воспаления в области КПС, является перемежающаяся боль в ягодицах с иррадиацией по задней поверхности бедра, которая может имитировать радикулярную боль.

Довольно часто в дебюте АС развивается артрит, который обычно носит моно- или олигоартикулярный характер, чаще асимметричный с преимущественной локализацией в суставах нижних конечностей.

Одним из основных клинических проявлений АС является воспаление энтезисов (энтезит), т.е. мест прикрепления к кости сухожилий, связок, суставных капсул. Наиболее часто поражаются энтезисы области пяток (места прикрепления ахиллова сухожилия, подошвенного апоневроза), костей таза (гребни, передние и задние ости подвздошных костей).

Нередко АС начинается с таких внескелетных проявлений как увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника.

При ***физикальном обследовании*** необходимо обратить внимание на внешний вид (телосложение, дефицит массы тела, лихорадочный румянец, потливость, состояние кожных покровов, ногтей, конъюнктив, увеличение лимфоузлов), осанку и походку больного (рис. 8.3–2). Осанка больного АС характеризуется усилением или выпрямлением физиологических изгибов позвоночника («поза просителя» или «поза гордеца»), фиксированностью грудного кифоза, наличием сколиоза, изменением состояния паравертебральных мышц (повышение тонуса, гипотрофия, болезненность при пальпации).




*Рисунок 8.3-2. Характерная поза для больного анкилозирующим спондилитом*

Часто у больных появляется хромота, «утиная походка», что обусловлено болями в области КПС, тазобедренных или периферических суставов нижних конечностей, области пяток, атрофией или слабостью мышц нижних конечностей, укорочением одной нижней конечности. При этом для передвижения пациенты используют трость или костыли.

Всем пациентам необходимо оценить состояние суставов (рис. 8.3–3) и провести осмотр и пальпацию энтезисов с определением индекса MASES (Маастрихтский индекс энтезита для анкилозирующего спондилита), включающего оценку 13 областей (рис. 8.3–4). Индекс MASES представляет собой сумму от 0 до 13. Как и при оценке периферических суставов, оценивается только наличие или отсутствие болезненности.

Для определения ограничения движений в позвоночнике проводят вычисление метрологического индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Для оценки функционального состояния используют функциональный индекс анкилозирующего спондилита BASFI (Bath AS Functional Index). В завершении проводят общетерапевтический осмотр для выявления патологии кожи, желудочно-кишечного тракта, лёгких, сердечно-сосудистой системы.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Результаты лабораторных методов исследования используются для диагностики заболевания, определения активности заболевания, анализа эффективности терапии. Специфические лабораторные тесты для диагностики АС отсутствуют.

Для оценки системных проявлений целесообразно исследовать общий анализ крови, АСТ, АЛТ, ГГТП, выполнить ФГДС, контролировать АД, функцию почек (общий анализ мочи, мочевина, креатинин с расчетом СКФ), при необходимости — коагулограмму.

Анализ крови на HLA-B27 используют для ранней диагностики АС у лиц, имеющих определённые клинические предпосылки. Для определения активности заболевания и эффективности терапии определяют уровни СОЭ и СРБ.

Инструментальное обследование рекомендуется начинать с проведения стандартной рентгенографии костей таза, позвоночника и суставов. При наличии клинических показаний (боль воспалительного ритма в нижней части спины и относительно небольшой давности заболевания — до 2–3 лет) и отсутствии достоверных признаков сакроилиита на рентгенограммах рекомендовано проведение МРТ КПС с обязательным использованием T1 и T2 FatSat (или STIR) импульсных последовательностей в полукоронарной плоскости с толщиной среза не более 4 мм. При МРТ можно выявить и такие признаки воспалительного поражения опорно-двигательного аппарата как синовит и энтезит.

Преодолеть затруднения, встречающиеся при интерпретации данных стандартной рентгенографии (ранние стадии, неполное закрытие зон роста у лиц моложе 21 года, болезнь Форестье и др.), иногда позволяет КТ.

Показано выполнение УЗИ с целью выявления энтезитов, для выявления воспалительного поражения суставов.

***Диагностических критериев*** для постановки диагноза АС в настоящий момент не существует. Диагноз устанавливается на основании наличия у пациента совокупности симптомов, характерных для АС.

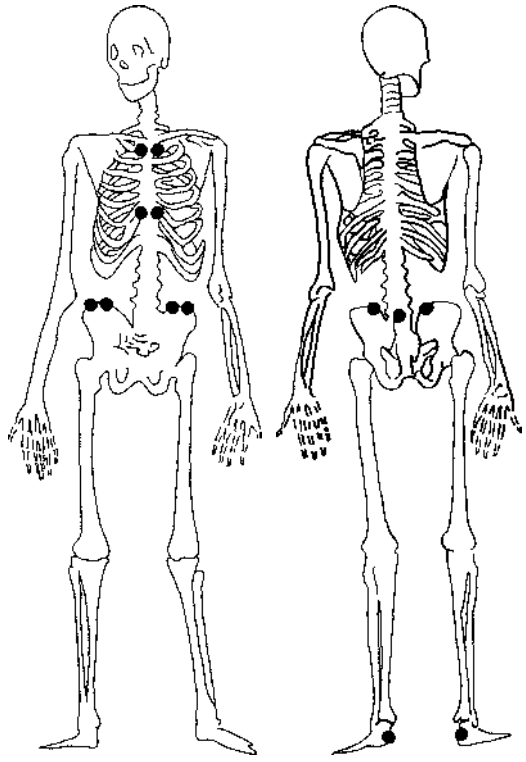


*Рисунок 8.3-3. Маастрихтский индекс энтезитов для анкилозирующего спондилита (MASES) – оценка из 13 энтезисов*

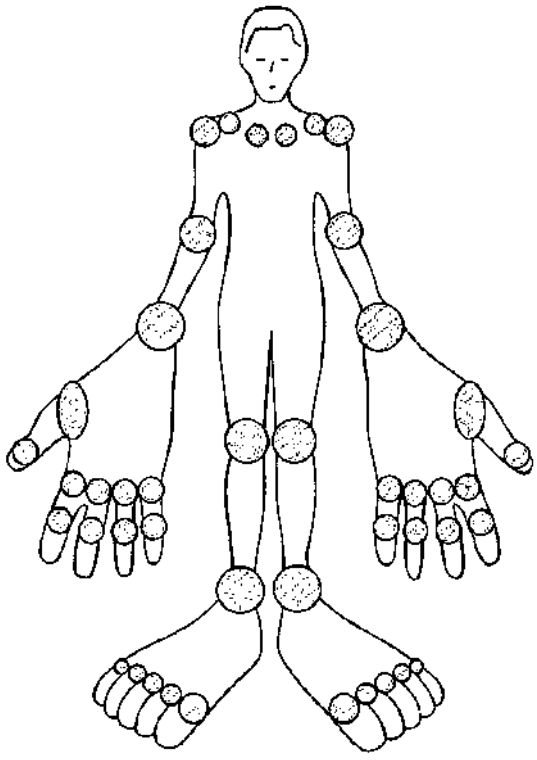


*Рисунок 8.3-4. Число болезненных и припухших суставов – оценка из 44 суставов*

***Классификационные критерии*** международного общества по изучению СпА — ASAS (2009) применимы к пациентам с болью в спине продолжительностью в 3 месяца и более, начавшейся у пациента моложе 45 лет (основной критерий).

Аксиальный СпА может быть установлен:

- при наличии сакроилиита, подтверждённого рентгенологически или с применением МРТ в сочетании с одним из перечисленных далее признаков СпА («визуализирующий» рукав критериев);
- при наличии носительства антигена HLA-B27 в сочетании с двумя нижеперечисленными признаками СпА («клинический» рукав критериев).

***Признаки СпА***: воспалительная боль в спине, артрит, энтезит, дактилит, псориаз, болезнь Крона / язвенный колит, отягощенная наследственность по СпА, хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты, повышение С-реактивного белка, HLA-B27, сакроилиит.

***Сакроилиит*** считается ***подтверждённым рентгенологически*** при наличии двустороннего сакроилиита II стадии и более или одностороннего сакроилиита III–IV стадий по классификации Kellgren с комментариями P. Bennett (1966). Сакроилиит считается ***подтверждённым при МРТ***, если в режимах с жироподавлением (STIR) установлено наличие субхондрально расположенного очага гиперинтенсивного сигнала на двух и более последовательно расположенных срезах, или на одном срезе имеется два и более субхондрально расположенных очагов гиперинтенсивного сигнала. Структурные изменения, выявленные ***посредством МРТ*** в режиме Т1 (жировая дегенерация — «fatty lesions», эрозии, субхондральный склероз, изменение ширины суставной щели в виде сужения, псевдорасширения или анкилоза), могут расцениваться как сакроилиит.

***Классификационные критерии ASAS для периферического СпА (2009)***

Артрит или энтезит или дактилит в сочетании со следующими признаками:

- ≥ 1 признака СпА из: увеит, псориаз, болезнь Крона / язвенный колит, предшествующая инфекция, HLA B27, сакроилиит по данным МРТ или рентгенографии;
- ≥ 2 других признаков СпА из: артрит, энтезит, дактилит, воспалительная боль спины, семейный анамнез Сп А.

***Критерии воспалительной боли в спине (консенсус ASAS)***

Воспалительная боль — хроническая боль, продолжительностью 3 месяца и более, имеющая 4 из 5 нижеперечисленных особенностей:

- возраст начала — до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения в покое;
- ночная боль с улучшением при пробуждении.

Применявшиеся ранее для диагностики анкилозирующего спондилита модифицированные Нью-Йоркские критерии (1984) могут использоваться и в настоящий момент. ***Модифицированные Нью-Йоркские критерии анкилозирующего спондилита*** включают сочетание одного рентгенологического признака (двусторонний сакроилиит II–IV стадий и (или) односторонний сакроилиит III–IV стадий) с одним из нижеперечисленных клинических критериев:

- боль и скованность в спине, уменьшающиеся при физической нагрузке и не уменьшающиеся в покое (в течение 3 месяцев);
- ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскостях;
- ограничение экскурсии грудной клетки.

Оценка активности или функции при АС основана на применении числовой рейтинговой шкалы, позволяющей оценить интересующий показатель от 0 до 10. К комбинированным индексам оценки активности относят индексы BASDAI и ASDAS.

Индекс активности АС ***BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)*** рассчитывают на основе самоопросника из 6 вопросов, для ответа используется числовая рейтинговая шкала от 0 («очень хорошо») до 10 («очень плохо»):

1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?
2. Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?
3. Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?
4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?
5. Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)?
6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая после пробуждения (за последнюю неделю, где «0» соответствует «отсутствию скованности», а «10» — «2 часа и более»)?

Индекс BASDAI равен сумме значений 1–4 вопросов + среднее арифметическое суммы 5 и 6 вопросов. Полученная сумма делится на 5.

BASDAI < 4 без нарушения функции соответствует низкой активности АС. BASDAI ≥ 4 без нарушения функции и BASDAI < 4 в сочетании с нарушением функции — умеренной. BASDAI ≥ 4 в сочетании с нарушением функции соответствует высокой активности.

Счет активности АС ***ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)*** рассчитывается с использованием уровней СРБ или СОЭ (ASDAS-СРБ, ASDAS-СОЭ). Значения ASDAS для оценки активности АС: ASDAS < 1,3 — неактивная болезнь; 1,3 ≤ ASDAS < 2,1 — низкая активность; 2,1 ≤ ASDAS < 3,5 — высокая активность; ASDAS ≥ 3,5 — очень высокая активность.

В клинической практике для определения активности и эффективности лечения суставного синдрома также применяются следующие показатели: число припухших суставов (ЧПС, из 66); число болезненных суставов (ЧБС, из 68); оценка боли в суставах пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); общая оценка активности заболевания пациентом (по ВАШ); общая оценка активности заболевания врачом (по ВАШ); лабораторные показатели острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ); оценка нарушения функциональных способностей больного (Health Assessment Questionnaire, HAQ). Модифицированный индекс Ричи, как и включающий его индекс DAS, или индекс DAS28, рассчитываемые при РА, могут дополнительно применяться для оценки активности периферического артрита при АС (см. тему «Ревматоидный артрит»).

Для ***оценки энтезита*** при АС разработан индекс ***MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)***, с помощью которого определяется болезненность при пальпации места прикрепления сухожилий в области I и VII грудинорёберных сочленений, гребней подвздошных костей, передних и задних верхних остей подвздошных костей, остистого отростка V поясничного позвонка, а также ахилловых сухожилий к пяточной кости. Максимальный счёт для индекса MASES — 13 баллов.

***Оценка активности и влияния терапии на дактилит***. Для оценки эффективности терапии определяют изменение числа пальцев с дактилитом в процессе наблюдения. Оценка активности и функционального состояния больных аксиальными СпА представлена в табл. 8.3–1.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Анкилозирующий спондилит, ранняя стадия, очень высокая активность (BASDAI — 7,8; ASDAS-СРБ — 3,7), с внеаксиальными (энтезиты пяток, артрит) и внескелетными (увеит) проявлениями, HLA-B27-позитивный, IIФК.*
2. *Анкилозирующий спондилит, развёрнутая стадия, активность высокая (BASDAI — 5,8; ASDAS-СРБ — 2,5), с внеаксиальными проявлениями (двусторонний коксит), HLA-B27-позитивный, IIФК.*
3. *Анкилозирующий спондилит, поздняя стадия, активность умеренная (BASDAI — 3,8; ASDAS-СРБ — 2,0), HLA-B27-позитивный, IIФК.*

**Таблица 8.3-1**

**Сводная таблица по оценке активности аксиального спондилоатрита**

| Признак | Методы оценки |
|---|---|
| Активность | Индекс BASDAI; индекс ASDAS; общая оценка активности заболевания пациентом (ЧРШ); оценка длительности утренней скованности в позвоночнике за последнюю неделю (ЧРШ); С-реактивный белок и (или) СОЭ |
| Боль | ЧРШ-оценка ночной боли в спине, связанной с АС, за последнюю неделю; оценка боли в спине, связанной с АС в целом, за последнюю неделю |
| Функция | Индекс BASFI, экскурсия грудной клетки и индекс BASMI |
| Периферические суставы и энтезисы | Число припухших суставов (оценка 44 суставов) и валидированный индекс энтезита – MASES |

## Дифференциальный диагноз

АС и другие СпА необходимо дифференцировать со следующими группами заболеваний, которые ассоциируются с болью в спине: дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника; миофасциальные синдромы; болевые синдромы, связанные с дисплазиями соединительной ткани, врождёнными аномалиями развития позвоночника и нарушением осанки врождённого или приобретённого генеза; идиопатический диффузный оссифицирующий гиперостоз скелета (болезнь Форестье); остеохондропатии (болезнь Шейермана — Мау); компремирующий (конденсирующий) остеит подвздошной кости (osteitis condensans ilii); травматические повреждения позвоночника и крестца; остеопоротические переломы крестца или позвонков; остеомаляция; костная болезнь Педжета; опухоли; инфекции; миеломная болезнь.

## Прогноз

Исходы у больных АС обычно благоприятнее, чем при ревматоидном артрите (РА), хотя частота инвалидизации примерно одинаковая. У существенной части пациентов заболевание носит хронический характер и постепенно прогрессирует, приводя к выраженной функциональной недостаточности и инвалидизации вследствие поражения осевого скелета и, не в последнюю очередь, тазобедренных суставов (коксит). Продолжительность жизни пациентов АС практически не отличается от таковой в популяции в целом, за исключением больных, у которых имеется тяжёлое течение болезни или развиваются осложнения со стороны внутренних органов — сердца, почек и других.

## Лечение

***Нефармакологические методы лечения АС***: образование пациентов (школы больных) и регулярные физические упражнения (ЛФК). Систематические занятия ЛФК улучшают течение и прогноз болезни.

***Медикаментозная терапия.*** Основными целями лекарственной терапии являются: уменьшение (купирование) воспаления, улучшение самочувствия, увеличение функциональных возможностей и замедление (предотвращение) структурных повреждений.

К лекарственным средствам, которые активно используются и рекомендованы при АС, относятся:

- ***НПВП***. АС является единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный приём НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме лечения иФНОα. НПВП рекомендованы в качестве препаратов первой линии при наличии боли и скованности у пациентов АС и назначаются сразу после установления диагноза, независимо от стадии заболевания. Перед назначением НПВП необходимо оценить риск возникновения или ухудшения течения существующей желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой или почечной патологии и учесть риск нарушений в тромбоцитарном звене гемостаза. При неэффективности или неполной эффективности первого НПВП целесообразно проводить его замену на другой.
- ***Анальгетики***, такие как парацетамол и трамадол, рекомендовано использовать в качестве дополнительного краткосрочного симптоматического лечения, особенно в тех случаях, когда терапия боли при помощи НПВП неэффективна, противопоказана, и (или) плохо переносится.
- ***Глюкокортикоиды (ГК)*** рекомендованы для локального введения при периферическом артрите, сакроилиите, энтезитах и увеитах. Не рекомендовано системное применение ГК, за исключением сочетания АС с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и беременностью.
- ***Синтетические БПВП*** такие как сульфасалазин, метотрексат или лефлуномид не рекомендованы при поражении аксиального скелета и могут использоваться только у больных с периферической формой.

- ***Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО*α)** и другие ГИБП (при отсутствии противопоказаний для их назначения) рекомендуются больным с установленным диагнозом АС в следующих случаях: при высокой активности болезни (BASDAI ≥ 4 или ASDAS ≥ 2,1) и при резистентности (или непереносимости) двух предшествующих НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью их применения в целом не менее 4 недель; у больных с периферическим артритом при резистентности (или непереносимости) к терапии сульфасалазином в дозе не менее 2000 мг/сутки в течение не менее чем 3 месяцев и внутрисуставных инъекций ГК (не менее двух). Эффективность всех разрешённых к использованию иФНОα в отношении основных клинических проявлений АС практически одинакова. При воспалительных заболеваниях кишечника назначение растворимых рецепторов противопоказано, тогда как при высоком риске активации туберкулёзной инфекции их применение более предпочтительно.
- ***Ингибиторы IL-17 (иIL-17)***. При потере эффективности одного из иФНОα ***(вторичная неэффективность)*** рекомендовано назначать другой иФНОα или иIL-17. Наибольшую эффективность от применения ингибитора IL-17A (секукинумаб) как первого ГИБП могут получить пациенты с высоким риском прогрессирования АС. Иксекизумаб показан для пациентов старше 18 лет с аксиальным СпА, включая АС и нерентгенологический аксиальный СпА с активным воспалением.

***Хирургическое лечение***. Тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов показано всем пациентам с хронической болью и нарушением функции суставов при наличии структурных изменений суставов, подтверждённых рентгенологически и резистентности к лекарственной терапии. При наличии выраженной деформации позвоночника показана корректирующая остеотомия. При наличии перелома позвоночника пациентам с АС показана консультация нейрохирурга.

### Профилактика

Первичная профилактика АС не разработана. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, травмы и др.), отказаться от курения. Можно проводить медико-генетическое консультирование, чтобы определить риск возникновения АС у ребенка, который рождён от родителей, больных этим заболеванием. Рекомендовано проводить скрининговые мероприятия в целях ранней диагностики АС среди лиц в возрасте моложе 30 лет с хроническими болями в нижней части спины, у которых имеется риск развития данного заболевания (наличие АС или других заболеваний из группы СпА у родственников первой степени родства или др.).

## 8.4. Псориатический артрит

### Определение

> **Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуно-опосредованное воспалительное заболевание костно-суставной системы, которое часто развивается у пациентов кожным псориазом (Пс). ПсА относят к подгруппе периферических спондилоартритов (СА), в клинической картине которых наблюдается главным образом воспаление периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (теносиновит, дактилит), часто в сочетании с поражением аксиального скелета (спондилит, сакроилиит).**

### Распространённость

ПсА развивается у 35–45% больных псориазом (Пс). Дебют заболевания может наблюдаться в любом возрасте, но чаще всего начало болезни приходится на возраст от 20 до 50 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто, однако псориатический спондилит наблюдается в основном у мужчин.

### Этиология

Этиология заболевания не изучена. Считают, что заболевание появляется в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды. Отмечается наследственная предрасположенность к развитию ПсА: более 40% больных ПсА имеют родственников первой степени родства, страдающих Пс. Обнаружена ассоциация псориаза с HLA антигенами B13, B16, B17, B27, B38, B39, DR4, DR7. Установлено, что HLA-B27 ассоциируется с поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений), а DR4 — с эрозивным артритом периферических суставов. К провоцирующим факторам болезни относятся: инфекционные агенты (стрептококк, стафилококк, грибковая инфекция), эндокринные факторы (пубертатный период, период менопаузы, беременность), заболевания ЖКТ (гастрит, холецистит, дисбактериоз кишечника), психоэмоциональный стресс, травма, физическая перегрузка, приём лекарственных средств (препараты лития, β-блокаторы, аминохинолиновые средства, иногда — НПВП).

## Патогенез

Пс и ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованные заболевания, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкины (IL) 1β, 6, 12, 17, 23 и хемокины. Под влиянием провоцирующих факторов у предрасположенных лиц образуются дефектные кератиноциты, представляющие собой кожный антиген и активирующие местную иммунную защиту (фагоциты, CD4, CD8 и В-лимфоциты, натуральные киллеры с выработкой провоспалительных цитокинов IL1, ФНОα, IL8, ИФН, колониестимулирующие факторы). При ПсА рано возникает поражение суставного хряща с преобладанием в нём деструктивных изменений. Исходом псориатического воспаления в суставах может быть фиброзный, а затем костный анкилоз.

## Классификация

В 1973 году J. Moll и V. Wright предложили классические критерии ПсА, которые актуальны и в настоящее время. ПсА определён как воспалительный артрит, ассоциированный с Пс и негативный по ревматоидному фактору (РФ). Выделено пять форм ПсА в зависимости от клинической картины.

***Клинические варианты ПсА***

- ***Преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов (ДМФС) кистей и стоп, дистальная форма*** — классическое изолированное поражение ДМФС кистей и (или) стоп наблюдается у 5% больных Пс А.
- ***Асимметричный моно-олигоартрит*** — встречается у большинства больных с ПсА (до 70%). Обычно вовлекаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, а также межфаланговые суставы кистей и стоп, при этом общее число воспаленных суставов не превышает 4.
- ***Симметричный полиартрит, ревматоидоподобная форма*** — наблюдается примерно у 15–20% пациентов с Пс А. Характеризуется вовлечением парных суставных областей, как при ревматоидном артрите. Часто наблюдают асимметричный полиартрит пяти или более суставов.
- ***Псориатический спондилит*** — характеризуется воспалительным поражением позвоночника, как при анкилозирующем спондилите (АС). Часто (примерно у 50%) сочетается с периферическим артритом, редко наблюдают изолированный спондилит.
- ***Мутилирующий артрит*** — наблюдается у 5% больных, характеризуется распространённой резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и (или) стоп с формированием «телескопической деформации», укорочения, разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей.

## Клиническая картина

Пациенты предъявляют жалобы на боль, припухлость суставов кистей и стоп, коленных, голеностопных, реже плечевых, локтевых и тазобедренных, или равномерную припухлость всего пальца кистей и стоп. Одновременно могут наблюдаться боли в области пяток при ходьбе, в месте прикрепления ахилловых сухожилий, а также боль в любом отделе позвоночника, преимущественно в шейном или пояснично-крестцовом, которая возникает в ночное время, уменьшается после физических упражнений или приёма НПВП, боль в грудной клетке при дыхании. У 70% больных ПсА начинается уже на фоне существующего псориаза кожи и (или) ногтей либо семейного анамнеза по псориазу, у 10% больных суставной и кожный синдромы возникают одновременно, а у остальной части (около 20%) поражение суставов опережает возникновение поражения кожи на несколько недель, месяцев и даже лет.

Начало заболевания может протекать остро, подостро или постепенно. Нередко бывает продромальный период в виде слабости, недомогания, повышенной утомляемости, нарушения сна, артралгий, миалгий, иногда лихорадки и потери массы тела.

Острое начало клинически напоминает септический артрит или острый приступ подагры. Боли носят интенсивный характер в течение всего дня, сопровождаются скованностью, которая по характеру не отличается от скованности, наблюдающейся при РА. В редких случаях боли в суставах и скованность приводят к обездвиживанию больного. Эти явления сопровождаются субфебрильной температурой тела, лабораторными признаками активности воспалительного процесса (увеличение СОЭ, лейкоцитоз и др.).

У 1/3 больных суставной синдром нарастает медленно, с преобладанием пролиферативных изменений. Длительное время движение в суставах могут быть ограничены незначительно. Возможно возникновение самопроизвольной ремиссии заболевания, когда суставной синдром исчезает на несколько месяцев или лет. Но чаще всего ПсА носит прогрессирующий характер.

Диагноз ПсА устанавливают, в первую очередь, на основании выявления характерных клинических признаков заболевания.

***Периферический артрит*** клинически проявляется болью, припухлостью, ограничением подвижности суставов. Характерные признаки — артрит дистальных межфаланговых суставов кистей/стоп и «редискообразная» деформация, осевой артрит (одновременное поражение трёх суставов одного пальца), дактилит и «сосискообразная» деформация пальцев кистей и стоп.

***Дактилит*** (синоним — воспаление пальца) возникает в результате теносиновита сухожилий сгибателей и (или) разгибателей пальцев с отёком окружающих мягких тканей и артритом межфаланговых суставов. Клинически проявляется

болью, равномерной припухлостью всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отёком всего пальца, болевым ограничением сгибания, формируется характерная для ПсА «сосискообразная» деформация пальца — осевое поражение пальцев.

***Энтезит*** — воспаление в месте прикрепления сухожилия к кости (энтезис). Энтезит выявляется у 50–60% пациентов и клинически проявляется болью, иногда припухлостью в точках энтезов. Локализация: верхний край надколенника, края (крылья) подвздошных костей, трохантеры, место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости. Энтезиты пяточных областей часто являются причиной снижения функциональных возможностей больных.

***Теносиновит*** — воспаление сухожилий сгибателей и (или) разгибателей пальцев кистей и стоп. Клинически характеризуется болью, припуханием по ходу сухожилий, а также ограничением функции (сгибание пальцев). При ПсА нередко наблюдается поражение осевого скелета — спондилит и (или) сакроилиит. У 40–50% пациентов с аксиальным поражением обнаруживают антиген HLA-B27.

***Спондилит*** — преимущественное поражение позвоночника (псориатический спондилит), часто наблюдается в сочетании с периферическим артритом. Изолированный спондилит встречается редко (до 4%). В целом поражение позвоночника при ПсА может наблюдаться при любой клинической форме заболевания и проявляется воспалительной болью в спине (ВБС) по критериям ASAS (2009).

При физикальном обследовании обращают внимание на оценку тестов для оценки позвоночника BASMI.

***Сакроилиит*** (воспаление КПС) характеризуется ВБС в нижней части спины и (или) перемежающейся болью в ягодицах. Боль может иррадиировать по задней поверхности бедра, быть кратковременной, по типу «прострела» и «радикулита». При аксиальном поражении при ПсА в 25% случаев СИ и спондилит при ПсА протекают латентно (без боли), часто асимметрично. Для ПсА характерно медленное рентгенологическое прогрессирование СИ, полный анкилоз КПС на фоне длительного течения заболевания отмечается у 6% пациентов. При ПсА возможно поражение позвоночника (рентгенологические признаки спондилита) без СИ. При ПсА синдесмофиты чаще малочисленны, расположены асимметрично, имеют больший размер и объёмную форму, встречаются паравертебральные синдесмофиты (ПВС) — особый вариант обызвествления передней продольной связки позвоночника. Также наблюдаются краевые синдесмофиты (КС) — вертебральные оссификаты, отходящие от края тела позвонка вверх. КС могут образовывать «мостики» между позвонками. КС и ПВС ориентированы вверх (сужения смежного межпозвонкового промежутка не наблюдается). Несмотря на существенные рентгенологические изменения, у больных отсутствуют заметные функциональные нарушения.

Основные клинические проявления костно-суставных поражений характеризуются: асимметричным поражением суставов; вовлечением в процесс дистальных МФС кистей и стоп, сопровождающимся изменением их формы и сочетающимся с припухлостью околосуставных мягких тканей и синюшно-багровой окраской кожи над ними, что создает картину «симптома редиски»; артритом I пальца кистей и стоп; «осевым» характером поражения суставов кистей и стоп (одновременное поражение ПФС, ПМФС, ДМФС одного и того же пальца, сопровождающееся воспалением сухожильных влагалищ сгибателей пальцев, обуславливающим припухлость околосуставных мягких тканей и своеобразную синюшно-багровую окраску кожи в области поражённых суставов с развитием так называемого «симптома сосиски»); ахиллобурситом, подпяточным бурситом; энтезопатиями; поражением малоподвижных суставов (грудино-ключичных, акромиально-ключичных); остеолизом суставов кистей и стоп с развитием мутилирующего (обезображивающего) артрита.

Поражение кожи (рис. 8.4–1, см QR-Code) при ПсА имеет ряд особенностей: расположение сыпи на коже волосистой части головы и аногенитальной области, склонность к развитию экссудативного, пустулезного псориаза, а также резистентность к терапии. Степень тяжести псориатического поражения кожи определяется по индексу площади поражения ***(BSA)***, индексу площади и тяжести поражения ***(PASI)***, дерматологическому индексу качества жизни ***(DLQI)***, а поражение ногтевых пластинок определяется по индексу ***NAPSI***.

При ПсА могут также наблюдаться ***системные проявления.*** Отмечено поражение органов зрения (конъюнктивит, иридоциклит, реже эписклерит); поражение почек с различными вариантами гломерулонефрита или неспецифических изменений клубочкового и канальцевого аппарата (без клинических признаков нефропатии) или амилоидоза почек. При тяжёлой и злокачественной формах течения ПсА возможно развитие миокардита и эндокардита с вовлечением клапанного аппарата сердца; поражение печени с формированием гепатита; возникновение генерализованной лимфоаденопатии, СР, полиневрита и др.

## Лабораторная диагностика

Специфические лабораторные тесты для диагностики ПсА отсутствуют. Рекомендуется всем пациентам для оценки активности ПсА выполнить общий (клинический) анализ крови, СОЭ, СРБ (увеличение СОЭ указывает на неблагоприятный прогноз заболевания и ассоциируется с увеличением риска смерти, повышение содержания СРБ — на риск деструкции суставов, в некоторых случаях — на активность ПсА). Исследуются РФ и АЦЦП, в случае их выявления в высоких титрах, а также выявления других нехарактерных для псориатического артрита иммунологических отклонений (например, АНФ, анти-ДНК, антитела к рибонуклеопротеинам (анти-РНП), Scl-70, волчаночный антикоагулянт, антитела к β2 гликопротеиду и т.п.), следует проводить дифференциально-диагностический поиск для исключения РА, СКВ, ССД и др. Пациентам с ПсА с признаками спондилита показано определение антигена HLA-B27; с острым артритом коленных, первых плюснефаланговых, голеностопных, лучезапястных суставов — исследовать синовиальную жидкость на кристаллы мочевой кислоты.

## Инструментальная диагностика

***Рентгенография*** кистей и стоп (прямая проекция), позвоночника (шейный, поясничный отдел с захватом нижнегрудного, в прямой и боковой проекции), таза (прямая проекция) является стандартным методом диагностики ПсА, который выявляет структурные изменения костной ткани, спондилит. Рентгенологические изменения при ПсА часто наблюдаются в ДМФС и ПМФС, ПФС, ПлФС, позвоночнике, тазу, КПС, энтезисах. По показаниям следует выполнять рентгенографические исследования других суставов и других отделов позвоночника, вовлечённых в патологический процесс. Характерные рентгенологические изменения при ПсА: сужение суставной щели; костная ремодуляция (резорбция концевых фаланг, крупные эксцентрические эрозии, остеолиз — деформация «карандаш в стакане») и пролиферации (краевые костные разрастания эпифизов и диафизов, периоститы (симптом «ручки кувшина»), энтезофиты и костные анкилозы), асимметричный двусторонний/односторонний сакроилиит, паравертебральные оссификаты и краевые синдесмофиты.

Для ранней диагностики воспалительных изменений в позвоночнике (спондилит) и илеосакральных сочленениях (сакроилиит), сухожильно-связочного аппарата (энтезит, тендинит), периферического артрита (синовит) у части больных может быть использована МРТ позвоночника в режиме Т1, Т2 и STIR (сакроилиит считается достоверным при наличии одной зоны остеита/отёка костного мозга (ОКМ) в области КПС как минимум на двух последовательных срезах или при наличии ≥ 2 зон ОКМ на одном срезе); проводятся ***ультразвуковое исследование суставов*** или ***сцинтиграфия скелета.*** При рецидивирующем псориатическим артрите коленных суставов выполняется ***диагностическая артроскопия*** для решения вопроса о необходимости хирургического лечения.

Всем пациентам необходимы консультации дерматолога, кардиолога, эндокринолога, офтальмолога, гастроэнтеролога, уролога, фтизиатра для диагностики сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на диагностику и выбор терапии Пс А.

## Диагностические критерии

Для выявления ПсА у больных Пс может использоваться опросник ***mPEST***. Диагноз ПсА устанавливают на основании критериев ***CASPAR***, которые разработаны в 2006 году W. Taylor и соавт. Эти критерии позволяют классифицировать болезнь, несмотря на положительный РФ и отсутствие Пс, при наличии типичных признаков Пс А. Согласно критериям CASPAR пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и ≥ 3 баллов из пяти категорий, представленных в табл. 8.4–1. Оценка воспалительной боли в спине проводится с использованием критериев ASAS (2009, см. выше).

Спондилит и сакроилиит могут наблюдаться при любой клинической форме Пс А. Спондилит при ПсА (синоним — псориатический спондилит, ПсСп) диагностируют при выявлении либо клинических, либо рентгенологических признаков аксиального поражения или при соответствии симптомов заболевания классификационным критериям ASAS (2009) для АС. Активный псориатический артрит устанавливается при: ≥ 1 болезненный/припухший сустав, и (или) болезненный энтезис, и (или) дактилит, и (или) ВБС (спондилит).

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся полиартрит (≥ 5 болезненных/припухших суставов), наличие эрозий (по данным рентгенологического исследования), повышение СОЭ/СРБ, дактилит, функциональные нарушения.

**Таблица 8.4-1**

**Классификационные критерии псориатического артрита CASPAR, 2006**

| Критерии | Баллы |
|---|---|
| Псориаз | |
| • Псориаз в момент осмотра | 2 |
| • Псориаз в анамнезе | 1 |
| • Семейный анамнез псориаза | 1 |
| • Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз | 1 |
| Отрицательный РФ (кроме латекс-теста) | 1 |
| Дактилит: | |
| • Припухлость всего пальца в момент осмотра | 1 |
| • Дактилит в анамнезе | 1 |
| Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп | 1 |

Диагноз спондилита при ПсА устанавливают на основании наличия 2 из представленных ниже признаков:

- наличие воспалительной боли в спине по критериям ASAS (2009), а также перемежающейся боли в ягодицах;
- ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях;
- признаки одностороннего сакроилиита II стадии и более (по Kelgren) на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофиты в позвоночнике;
- выявление МРТ-активного сакроилиита (остеит/отёк костной ткани в области илиосакральных сочленений в STIR-режиме или T1c подавлением жира).

***Методы оценки активности заболевания и эффективности терапии***

У пациентов ПсА применяются методы, направленные на оценку активности артрита, спондилита, энтезита, дактилита и псориаза. Кроме того, для оценки как активности ПсА, так и ответа на терапию используется индекс ***DAPSA***. При ПсА оценка функциональных индексов проводится с помощью индекса ***HAQ***.

Эффективность лечения при ПсА оценивается также по достижению минимальной активности заболевания ***(MDA).*** MDA ПсА признаётся при наличии любых 5 из 7 следующих критериев: ЧБС ≤ 1 (из 68); ЧПС (из 66) ≤ 1; PASI ≤ 1 балла или BSA ≤ 3%; ОБП (по ВАШ) ≤ 15 мм; ОЗП (по ВАШ) ≤ 20 мм; HAQ ≤ 0,5.

Критерии ответа на терапию оценивают по ***PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria)***, созданному специально для Пс А. Для оценки активности спондилита применяется индекс активности АС ***BASDAI***.

***Оценку дактилита*** осуществляют по количеству пальцев с дактилитом в интервале от 0 до 20, индексу **LDI** и с использованием дактилометра. ***Оценка энтезита*** при ПсА проводится по индексу энтезита LEI. ***Минимальная активность ПсА*** признается при наличии любых 5 из 7 нижеследующих критериев: ЧБС — 1; ЧПС — 1; индекс PASI — 1 балл или BSA — 3%; ОБП — 15 мм; ОЗП — 20 мм; HAQ — 0,5; число воспалённых энтезисов — 1. ***Активный ПсА*** — это 1 ЧБС/ЧПС и (или) болезненный энтезис и (или) дактилит и (или) воспалительная боль в спине (спондилит).

*Пример формулировки диагноза*

*Псориатический артрит, тяжёлая форма, спондилоартритический вариант двусторонний сакроилиит IV стадии, спондилит (синденсмофитоз поясничного и шейного отдела позвоночника) с системными проявлениями (аортит, левосторонний иридоциклит), максимальная активность, стадия IIБ, ФН III. Ладонно-подошвенный пустулёзный псориаз, прогрессирующая стадия.*

## Дифференциальный диагноз

ПсА необходимо дифференцировать с другими воспалительными и дегенеративными заболеваниями суставов: РА, реактивными артритами (РеА), АС, ОА, микрокристаллическими артритами (подагра, пирофосфатная артропатия), реже — с РПМ и СЗСТ (например, с системной склеродермией). На этапе скрининга и диагностики в крови определяют СОЭ, уровень СРБ, наличие РФ высокочувствительным методом (кроме латекс-теста); тест на наличие АЦЦП. При подозрении на микрокристаллический артрит исследуют уровень мочевой кислоты в крови и синовиальной жидкости; при подозрении на РеА — соскоб эпителия уретры на хламидии, кал на сальмонеллы, иерсинии, шигеллы; в случае наличия примеси крови в стуле проводят колоноскопию для исключения ВЗК.

## Прогноз

К предикторам возможного развития ПсА и (или) неблагоприятного течения ПсА относятся Пс волосистой части головы, инверсный Пс, ониходистрофии. Неблагоприятные прогностические факторы — полиартрит (≥ 5 ЧБС/ЧПС), выявление при рентгенологическом исследовании эрозий, повышение СОЭ/СРБ, дактилит, функциональные нарушения.

## Лечение

Основная цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности заболевания — артрита, спондилита, энтезита, дактилита, псориаза, замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний.

- ***НПВП*** рекомендуется использовать для уменьшения симптомов артрита, энтезита, дактилита и спондилита.
- ***Глюкокортикоиды*** рекомендуются, главным образом, для локальной терапии (внутрисуставно или периартикулярно). Системное лечение ГК обычно не проводится в связи с высоким риском обострения (утяжеления) псориаза, в некоторых случаях возможно использование ГК в максимально низких дозах, если другой возможности блокировать воспаление нет.
- ***БПВП*** рекомендуется назначать у больных с умеренной и высокой активностью ПсА, при наличии факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, эрозии, повышение СОЭ/СРБ и (или) клинически значимые внесуставные проявления). При наличии ПсА умеренной и высокой активности и распространённого Пс первым среди БПВП рекомендуется назначать ***метотрексат*** в начальной дозе 10–15 мг в неделю с постепенным увеличением по 5 мг каждые 2–4 недели (не более 25 мг в неделю) в зависимости от эффективности и переносимости. С метотрексатом

рекомендуется приём фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг, но не более 25 мг в неделю через 24 часа после приёма (введения) метотрексата.
- ***Лефлуномид*** рекомендуется использовать в дозе 20 мг 1 раз в день. На фоне лечения рекомендуется контроль за АД, функцией печени и показателями крови.
- ***Сульфасалазин*** рекомендуется применять, начиная с дозы 500 мг в сутки, затем еженедельно прибавлять по 500 мг до лечебной дозы 2 г в сутки. В течение всего срока терапии пациентам рекомендуется поддерживать питьевой режим 1,5–2 литра жидкости в день.
- При ПсА минимальной или умеренной активности в сочетании с тяжёлыми формами псориаза, включая пустулезный псориаз и эритродермию, препаратом выбора является ***циклоспорин*** в дозе 2,5–5 мг/кг. В случае постоянно рецидивирующего тяжелого течения псориаза и невозможности полной отмены препарата назначают минимально эффективную дозу на длительное время, но не более 2 лет, в связи с возможными кардиоваскулярными рисками и возможностью развития нефросклероза.
- ***Таргетные синтетические (тс) БПВП***. К тсБПВП относится апремиласт (АПР) — ингибитор ФДЭ-4, который является представителем нового класса малых молекул (блокаторов сигнальных путей). АПР ингибирует внутри клетки специфический фермент ФДЭ-4, что ведёт к подавлению воспалительной реакции за счёт снижения продукции ФНО-α, IL-12, IL-23, IL-17, IL-22 и других провоспалительных цитокинов, а также изменения уровней некоторых противовоспалительных цитокинов, например, IL-6, IL-10. АПР рекомендуется для пациентов с ПсА умеренной или высокой активностью, при наличии факторов неблагоприятного прогноза при неэффективности предшествующей терапии БПВП, ГИБП.
- ***Генно-инженерные биологические препараты***. В настоящее время в Российской Федерации среди ГИБП для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО-α, моноклональные антитела к IL-12/23 — ***устекинумаб*** (УСТ), к IL-17 ***секукинумаб*** (СКМ), IL-23 ***гуселькумаб*** и ***рисанкизумаб***. Лечение псориатического артрита обязательно следует дополнять ***физиотерапевтическими методами*** (магнитотерапия, индуктотермия, ультразвук, ультрафиолетовое облучение (УФО), транскутанная лазеротерапия, электро- и фонофорез с 50% раствором димексида, ГК и др.). Обязательным компонентом лечения должна быть лечебная физкультура.

### Профилактика и диспансерное наблюдение

Первичная профилактика не разработана. Вторичная направлена на снижение активности ПсА, сохранение функциональной способности суставов и позвоночника, предупреждение или замедление темпов рентгенологического прогрессирования.

### Хирургическое лечение

При рецидивирующем артрите коленных суставов проводится лечебно-диагностическая артроскопия. При необратимом повреждении и нарушении функции суставов рекомендуется оперативное лечение по их замене (эндопротезирование тазобедренных, коленных суставов, мелких суставов кистей) или артродез.

## 8.5. Реактивный артрит

### Определение

**Реактивный артрит (РеА) представляет собой воспалительное негнойное заболевание суставов, энтезисов, позвоночника, хронологически связанное с острой урогенитальной или кишечной инфекцией. Он относится к группе спондилоартритов и, как правило, ассоциируется с наличием HLA-B27-антигена.**

### Распространённость

РеА, по данным большинства авторов, составляет 4,6–13 и 5–14 случаев на 100 тыс. населения для урогенной и энтерогенной формы, соответственно. Болеют преимущественно молодые люди в возрасте 20–40 лет. Для энтерогенного РеА характерно одинаковое распределение между полами, в то время как урогенная форма наблюдается преимущественно у мужчин.

### Этиология

Этиология — инфекции мочеполовой системы, инфекции желудочно-кишечного тракта. Для возбудителей характерны тропность к слизистым оболочкам, высокая контагиозность, наличие обладающих перекрёстной реактивностью липополисахаридов в наружной мембране, а также ещё полностью не идентифицированных специфических факторов вирулентности, способствующих выживанию и диссеминации возбудителя в организме. Чаще всего РеА связан с хламидиями, которые передаются при половых контактах. Нередко инфекция не имеет никаких симптомов, а самые частые симптомы (если они присутствуют) — боли или неприятные ощущения при мочеиспускании и выделения из полового члена или влагалища. Кроме этого, РеА могут провоцировать бактерии, вызывающие кишечные инфекции: сальмонеллы, шигеллы, иерсинии

и кампилобактерии. Реактивный артрит развивается далеко не у всех людей после перенесённой инфекции. Показано, что чаще поражаются люди, имеющие ген HLA-B27.

## Патогенез

Инфекция играет роль пускового фактора, самого микроба-возбудителя в суставах нет, артрит — это реакция организма на инфекцию. Большое значение придаётся феномену молекулярной мимикрии: иммунный ответ, инициируемый компонентами клеточной стенки возбудителей РеА, может повлечь за собой развитие перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека. В суставе развивается асептическое воспаление, которое и приводит к артриту. Персистенция антигенов триггерных микробов в макроорганизме может быть причиной длительно сохраняющегося высокого уровня антител к возбудителю. Схема патогенеза условно представлена на рис. 8.5–1.

## Морфологические изменения

Морфологические изменения в синовиальной мембране напоминают таковые при инфекционном артрите и проявляются отёком, гиперемией и инфильтрацией синовии нейтрофильными лейкоцитами. При хроническом течении формируется неспецифический синовит с умеренным скоплением лимфоидных и плазматических клеток.

## Классификация

По классификации ревматических заболеваний РеА относится к Сп А. Классификация РеА включает деление по:

- Этиологии:
  - постэнтероколитические;
  - урогенитальные.
- Течению:
  - острые (длительность первичной суставной атаки до 6 мес);
  - затяжные (длительностью от 6 до 12 мес);
  - хронические (более 12 мес);
  - рецидивирующие (при развитии суставной атаки после ремиссии заболевания длительностью не менее 6 мес).
- Степени активности:
  - низкая;
  - средняя;
  - высокая;
  - ремиссия.

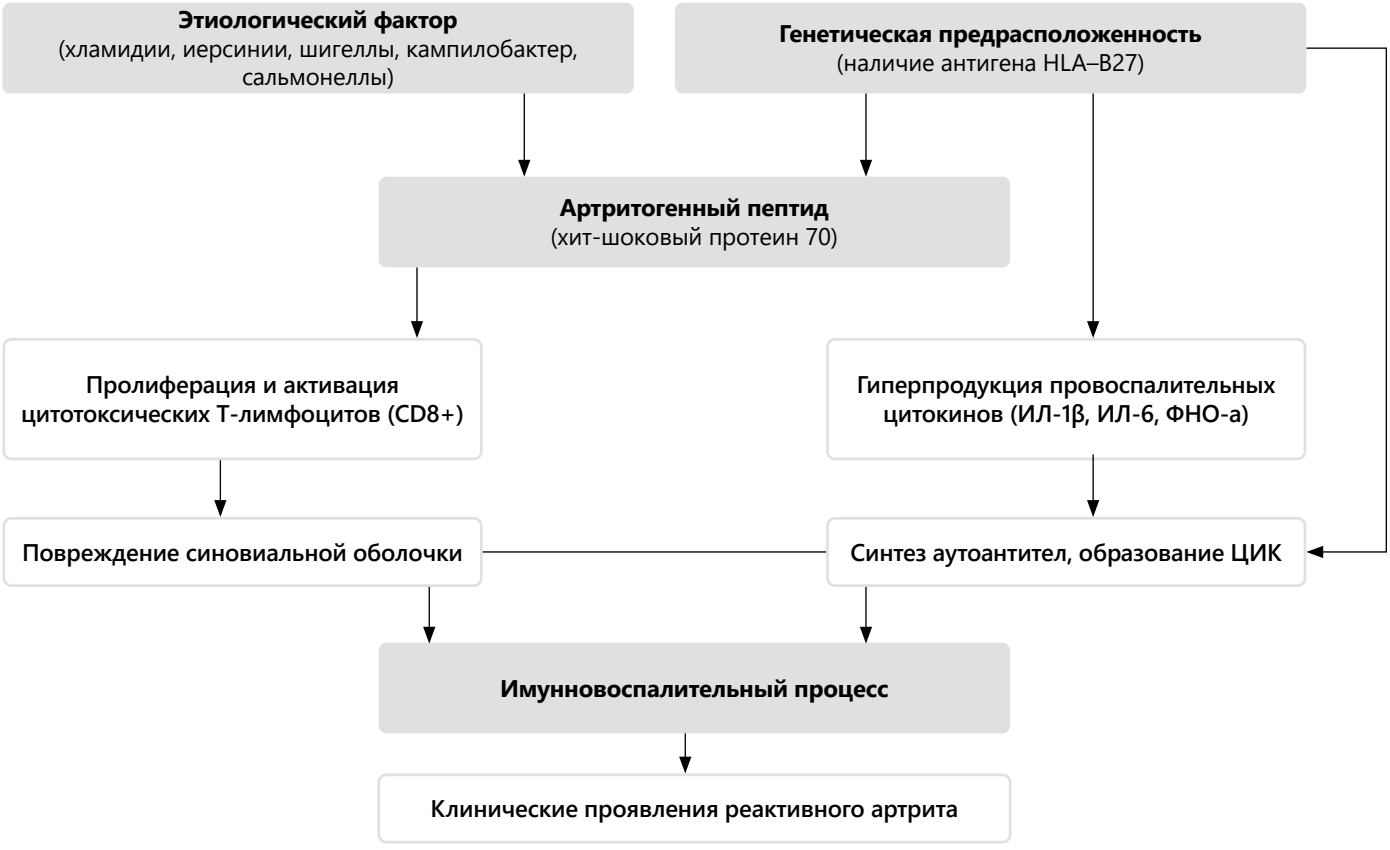



*Рисунок 8.5-1. Схема патогенеза реактивного артрита*

- Стадии:
  - инфекционная (около 2–3 мес);
  - аутоиммунная.

## Клиническая картина

Клиническая картина РеА протекает однотипно независимо от этиологических факторов. Как правило, за 1–4 недели до появления суставных изменений пациент переносит ОРЗ, кишечное расстройство или отмечает учащённое и болезненное мочеиспускание. У 50% заболевание начинается остро с появления лихорадочного синдрома. Выделяют три классических симптома реактивного артрита: ***воспаление суставов*** (артрит — боли в суставах, их покраснение, отёк, суставы горячие, подвижность ограничена), ***воспаление глаз*** (конъюнктивит — покраснение глаз, чувство жжения в глазах, слезотечение) и ***воспаление мочевыводящих путей*** (уретрит — боль, жжение или рези при мочеиспускании, при этом могут отмечаться незначительные выделения из мочеиспускательного канала; простатит — боли или неприятные ощущения в промежности, неприятные ощущения при мочеиспускании и при дефекации; цистит — частое мочеиспускание, непреодолимые позывы и ощущение жжения или болезненность в нижней части живота во время мочеиспускания, частое мочеиспускание ночью).

Артрит начинается остро, повышается температура, ухудшается общее самочувствие. Обычно воспаляются при реактивном артрите коленные, голеностопные суставы, мелкие суставы стоп, часто пациенты отмечают боль в пятках. Носит асимметричный характер, ведет к скованности, болезненности, припухлости, покраснению вовлечённых суставов. Для РеА характерно «осевое» поражение суставов кистей и стоп, сопровождающееся развитием тендовагинита, проявляющегося выраженной болью, отёчностью и специфической багрово-синюшной кожной окраской («палец-сосиска»). Артрит чаще начинается с одного сустава, и далее в течение 1–2 недель патологический процесс распространяется на другие суставы. Суставы припухают. Боли очень сильные, ограничивается функция суставов. Часто отмечаются боли в позвоночнике. В большинстве случаев симптомы конъюнктивита и уретрита выражены очень слабо, и воспалены лишь 1–2 сустава. У 30% больных наблюдается поражение энтезисов: ахиллобурситы, подошвенные апоневрозиты и трохантериты.

На ранней стадии болезни примерно в половине случаев выявляют признаки поражения позвоночника — боли в нижнем отделе и (или) в области проекции КПС, чувство скованности, спазм паравертебральных мышц; боль, как правило, имеет воспалительный ритм.

Среди внесуставных проявлений РеА наиболее типичным является поражение глаз: конъюнктивит, острый передний увеит, кератит, язвы роговицы, эписклерит, ретробульбарный неврит. Весьма специфичными для РеА являются поражения кожи и слизистых оболочек (кератодермия ладоней и подошв), поражения ногтей по типу ониходистрофии, подногтевого гиперкератоза, онихолизиса. Из других симптомов необходимо отметить кольцевидный баланит или баланопостит, безболезненные эрозии в полости рта, узловатую эритему. Симптомы со стороны урогенитального тракта (уретрит, простатит, цервицит, сальпингоофорит) и ЖКТ (колит) могут быть как отражением триггерной инфекции, так и системными проявлениями Ре А.

Одним из проявлений УРеА может быть лимфаденопатия, особенно паховая. Возможно поражение скелетных мышц по типу миозита, невриты периферических нервов. Имеются сообщения о развитии аортита с формированием недостаточности аортального клапана и миокардита с нарушениями атриовентрикулярной проводимости. При хронических формах течения РеА описаны тяжёлый системный некротический васкулит, тромбофлебит, пурпура, сетчатое ливедо и вторичный амилоидоз. При хроническом течении у носителей HLA-B27 в 40–60% случаев обнаруживают признаки одно- или двустороннего сакроилиита.

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Изменения лабораторных показателей включают анемию, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, СРБ; при УРеА обнаруживают протеинурию, лейкоцитурию, микрогематурию. Ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор не выявляются. Целесообразно исследование на ВИЧ, гепатиты В и С. Для определения персистентных форм хламидий оптимальными являются молекулярно-генетические методы на основе амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция — ПЦР, в т.ч. в режиме реального времени, ПЦР с обратной транскрипцией, амплификация с вытеснением цепи), чувствительность и специфичность которых крайне высоки и достигают 97 и 99,5% соответственно.

При ***рентгенологическом исследовании*** в случаях затяжного или хронического течения могут быть выявлены околосуставной остеопороз, изменения в области пораженных энтезисов, сужение суставных щелей и асимметричные эрозии, преимущественно в мелких суставах стоп.

***Диагностические критерии:***

- развитие заболевания у лиц молодого возраста, преимущественно мужчин;
- хронологическая связь с урогенитальной или кишечной инфекцией (во время или спустя 2–6 недель);
- негнойный артрит с выраженной асимметрией и предпочтительной локализацией в суставах нижних конечностей с частым вовлечением в процесс сухожильно-связочного аппарата и бурс;
- внесуставные проявления (поражение кожи, ротовой полости, половых органов);
- серонегативность (отсутствие в сыворотке крови ревматоидного фактора);

- частая ассоциация артрита с наличием у больных антигена HLA-B27;
- частое вовлечение в воспалительный процесс КПС и позвоночника;
- выявление бактериологическими, серологическими иммунологическими методами микроорганизмов, ответственных за развитие реактивного артрита, или их антигенов.

Для диагностики РеА используют классификационные критерии (большие и малые), принятые на IV Международном рабочем совещании по диагностике.

***Большие критерии:***

- артрит, асимметричный, поражение ограниченного числа суставов (преимущественно нижних конечностей);
- клинически выраженная инфекция (уретрит/цервицит или энтерит), предшествующая артриту в течение 1–6 недель.

***Малые критерии:***

- лабораторное подтверждение триггерных инфекций, вызванных (один из двух наиболее частых вариантов):
  1. ***Chlamydia trachomatis;***
  2. энтеробактерии.

Диагноз ***определённого РеА*** устанавливается при наличии обоих больших критериев и соответствующего малого критерия. Диагноз вероятного РеА устанавливается при наличии обоих больших критериев или при наличии первого большого критерия и малого критерия.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Реактивный артрит, постэнтероколитический, с поражением голеностопных суставов, II степень активности, ФН I.*
2. *Реактивный артрит хламидийной этиологии с поражением мелких суставов стоп, правого коленного сустава, затяжное течение, с системными проявлениями (лихорадка, анемия, лимфаденопатия, снижение массы тела), III степень активности, ФН II.*

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с инфекционным артритом, туберкулёзным артритом, ранним РА, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилоартритом, болезнью Бехчета и другими заболеваниями.

## Прогноз

В большинстве случаев прогноз РеА благоприятен, полное выздоровление в течение 6–12 месяцев наблюдается у 80% пациентов. Факторами риска неблагоприятного течения РеА являются: наличие хронической причинной инфекции; высокая активность заболевания; наличие антигена HLA-B27; позднее назначение терапии.

## Лечение

Если сохраняются признаки активной инфекции, то оправдано назначение антибиотиков, чтобы устранить бактерии и убрать первопричину воспаления. Современные данные свидетельствуют о том, что раннее лечение триггерной урогенной инфекции может предотвратить инициацию и персистенцию последующего артрита. В НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой в течение более чем 25-летнего периода времени для лечения урогенитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора применяют антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов, назначаемые в течение 28–30 дней.

В настоящее время общепризнано, что назначение антибиотиков при энтерогенном РеА является нерациональным. Для лечения применяются НПВП (диклофенак, нимесулид, мелоксикам) в стандартных суточных дозах, на максимально короткий промежуток времени. При тяжёлом воспалении суставов используются инъекции ГК непосредственно в воспалённый сустав, а при наличии выраженных прогностических неблагоприятных системных проявлений (нефрит, кардит и др.) ГК показаны внутрь в средних дозах.

Персистирующие симптомы более 3 месяцев, эрозивные повреждения суставов, тяжёлое воспаление суставов, резистентность к терапии НПВП может быть показанием для применения ***болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов*** (сульфасалазин до 2 гр в сутки, метотрексат до 25 мг в неделю) с целью предотвращения хронизации артрита. Имеются данные об успешном применении:

- ***ингибиторов ФНО-***α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) при резистентных к терапии хронических вариантах РеА;
- ***антител к рецептору IL-6*** — использование тоцилизумаба быстро улучшает симптомы РеА, который не реагирует на традиционные препараты;
- ***моноклональных антител*** IL-17A — секукинумаб использовался для лечения активного Ре А. Клинические симптомы быстро улучшились, и в течение 12-недельного исследования серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

При стихании активности артрита в лечебный план включают реабилитационные мероприятия — физиотерапию, массаж, лечебную физкультуру, санаторно-курортное лечение.

### Профилактика

Профилактика урогенитального РеА подразумевает своевременное выявление и лечение инфекции МВП, в том числе бессимптомного носительства, с обязательным лечением полового партнера. Пациентам следует рекомендовать избегание поведения, ассоциированного с реинфекцией: незащищенный половой акт при урогенитальной форме и употребление воды и пищи из непроверенных источников — при кишечной форме.

## 8.6. Артриты при воспалительных заболеваниях кишечника

### Определение

**Спондилоартрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника — хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся поражением суставов, позвоночника и энтезисов, развивающееся при БК или ЯК.**

### Распространённость

В среднем распространённость ВЗК составляет от 50 до 200 случаев на 100 тыс. населения. Первые признаки СпА, ассоциированного с ВЗК, как правило, появляются в возрасте до 45 лет, пик заболеваемости приходится на 20–30 лет. В большинстве случаев артрит диагностируется через 5–35 лет от момента появления симптомов ВЗК. В 10–15% случаев описано появление СпА, предшествовавшее признакам ВЗК.

Заболеваемость СпА, ассоциированными с ВЗК, у пациентов разного пола сопоставима (женщины/мужчины = 1:1). При этом у женщин ответ на лечение и склонность к развитию осложнений выше, а у мужчин чаще встречается рентгенологическое прогрессирование СпА с развитием анкилоза позвоночника и суставов.

Болезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее заболевание ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным сегментарным воспалением с возможным развитием местных и (или) системных поражений (см. соответствующую главу).

Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся язвенным поражением слизистой и подслизистой оболочки, не затрагивающее глубокие слои кишечной стенки (см. соответствующую главу).

### Этиология

Этиология СпА, ассоциированных с ВЗК, в настоящее время неизвестна. Роль генетической предрасположенности к развитию заболевания подтверждают случаи семейной агрегации артритов, ассоциированных с ВЗК, а также бóльшая, чем в популяции, встречаемость носительства HLA-B27 антигена (25%).

Наибольшее распространение в изучении патогенеза СпА при ВЗК получили инфекционная теория и теория эпигенома, предполагающие наличие антигенной мимикрии у генетически предрасположенных лиц между инфекционными агентами (аспергиллы, вирусы, в том числе Эпштейна — Барр и др.) и тканями опорно-двигательного аппарата, приводящей к индукции аутовоспалительного процесса за счет изменений врождённого и приобретённого иммунитета. Обсуждается теория нарушения равновесия микробиоты «барьерных» органов (кожа, ЖКТ) как пускового фактора развития СпА, ассоциированного с ВЗК.

### Патогенез

Известно, что в основе патогенеза артрита, ассоциированного с ВЗК, лежит развитие аутоиммунных и аутовоспалительных процессов в суставах и ЖКТ. Согласно данной теории, воспалительный процесс начинается с нарушения целостности и функции эпителиального барьера ЖКТ у генетически предрасположенного лица, что приводит к активации антигенпрезентирующих клеток в стенке кишки, а также транслокации микробиоты. В свою очередь, активация макрофагов и специфических мезенхимальных стромальных клеток стенки кишки через систему янус-киназ и smadl-7 приводит к локальной и системной Т-клеточной дисрегуляции с активацией Thl, Th2 и Th17. В результате активации систем врождённого и приобретённого иммунитета формируется гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, основными из которых являются ФНО-α, IL-6, IL-9, IL-12, IL-23, что приводит к острому воспалению в стенке кишки, а также системной воспалительной реакции, которые усугубляют дисфункцию эпителиального барьера, усиливают нарушения состава и качества микробиоты, а также приводят к нарушению процессов апоптоза и клеточной пролиферации, что ведёт к хронизации воспаления и определяет высокий риск осложнений ВЗК, включая малигнизацию.

Важную роль в патогенезе СпА при ВЗК играют Т-лимфоциты-киллеры, запускающие процесс аутовоспаления в позвоночнике и суставах. Известно, что у пациентов, имеющих высокую концентрацию IL-17A, в дальнейшем активно формируются синдесмофиты, внесуставное поражение и стриктуры кишки при БК.

### Классификация

- По форме поражения опорно-двигательного аппарата:
  - артрит (моно-, олиго-, полиартрит);
  - спондилоартрит (аксиальный или периферический);
  - изолированный сакроилиит.

- По форме ВЗК, с которым ассоциирован артрит: ЯК или БК.
- По условиям дебюта ВЗК отдельно выделяют ВЗК как парадоксальную реакцию при применении ГИБП (ВЗК de novo).
- По длительности симптомов заболевания:
  - длительность симптомов артрита менее 1 года;
  - развёрнутый (длительность симптомов артрита более 1 года).
- По наличию носительства антигена HLA-B27:
  - ассоциированный с носительством антигена HLA-B27;
  - не ассоциированный с носительством антигена HLA-B27.
- По наличию внепозвоночных проявлений:
  - с внепозвоночными проявлениями (артрит, энтезит, дактилит);
  - без внепозвоночных проявлений.
- По наличию внескелетных проявлений:
  - с внескелетными проявлениями (увеит, аортит, кардит, апикальный легочный фиброз, ретроперитонеальный фиброз, реактивный гепатит, IgA-ассоциированная нефропатия);
  - без внескелетных проявлений.
- По наличию осложнений СпА:
  - с осложнениями (вторичный АА-амилоидоз, нарушения проводимости и ритма, хроническая сердечная недостаточность и др.);
  - без осложнений.
- По степени активности СпА:
  - клиническая ремиссия;
  - умеренная активность;
  - высокая активность;
  - очень высокая активность.
- По функциональному классу недостаточности функции суставов (ФК):
  - ФК I — пациент не имеет ограничений профессиональной, непрофессиональной деятельности, самообслуживание сохранено;
  - ФК II — пациент имеет ограничения профессиональной деятельности, в непрофессиональной деятельности и самообслуживании не ограничен;
  - ФК III — пациент имеет ограничения профессиональной и непрофессиональной деятельности, в самообслуживании не ограничен;
  - ФК IV — пациент имеет ограничения профессиональной, непрофессиональной деятельности, в самообслуживании ограничен.

Сегодня не существует единой классификации форм поражения опорно-двигательного аппарата при ВЗК. В зависимости от локализации суставного синдрома выделяют периферический и аксиальный Сп А. Наиболее часто клиницист имеет дело с развитием периферического артрита. T. R. Orchard и соавт. выделили два типа артрита: для 1-го типа артрита оказался характерен олигоартрит с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов, в большинстве случаев связанный с обострением ВЗК; при 2-м типе артрита наблюдались симметричные артриты мелких суставов кистей (ПФС, ПМФС), при этом не отмечено связи между течением суставного синдрома и активностью ВЗК.

## Клиническая картина

Клиническая картина складывается из симптомов, обусловленных основным заболеванием, а именно ВЗК, и его внекишечными проявлениями. Внекишечные проявления имеют патогенетические механизмы развития, аналогичные таковым при формировании воспалительного процесса в кишечнике. Через 30 лет после установления диагноза у 50% пациентов с ВЗК развивается хотя бы одно внекишечное проявление. Частота встречаемости СпА, ассоциированного с ВЗК, тесно связана с давностью основного заболевания: так, при длительности БК до 10 лет СпА имелся у 6,7%, 20 лет — у 13,9% и 30 лет — у 18,6%.

Внекишечные проявления можно разделить на четыре группы:

1. Поражение опорно-двигательного аппарата (артралгии, артрит, энтезит, СпА). Чаще всего встречаются серонегативные артралгии или артриты, которые развиваются у 5–10% пациентов с ЯК и у 10–20% пациентов с БК. Частота АС у пациентов с ВЗК может достигать 10%, при этом клинические проявления неотличимы от идиопатического АС.
2. Поражение глаз (эписклерит, увеит).
3. Поражение кожи и слизистых оболочек (гангренозная пиодермия, узловатая эритема, стоматит).
4. Поражение гепатобилиарной системы (первичный склерозирующий холангит).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторная и инструментальная диагностика в первую очередь направлена на выявление ВЗК. Среди лабораторных маркеров исследуют титры аутоантител к ***Saccharomyces cerevisiae,*** антигенам цитоплазмы нейтрофилов, уровень фекального кальпротектина, проводят морфологическое исследование биоптатов слизистой ЖКТ. Частота выявления HLA-B27-антигена при ВЗК и АС составляет 40–60%.

С целью инструментального подтверждения ВЗК необходимо проведение эндоскопических методов (колоно-, илеоколоно-, энтероскопия, видеокапсульная эндоскопия), в некоторых случаях прибегают к лучевым методам (УЗИ, КТ, МРТ, гидро-МРТ). Диагноз ВЗК устанавливается гастроэнтерологом, при вовлечении прямой кишки и перианальной области также показана консультация проктолога.

Оценка активности СпА, ассоциированного с ВЗК, проводится согласно алгоритмам, применяемым при аксиальном и периферическом Сп А. При рентгенологическом исследовании периферических суставов изменения выявляются лишь у небольшого числа пациентов, преимущественно с хроническим течением периферического артрита. Обнаруживают околосуставной остеопороз, субхондральный остеосклероз, кистовидные просветления костной ткани, но даже при торпидном течении артрита обычно отсутствуют эрозии костной ткани. Рентгенологические изменения в позвоночном столбе сходны с изменениями при идиопатическом АС.

Диагностических критериев для СпА, ассоциированного с ВЗК, в настоящий момент не существует.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Болезнь Крона, илеоколит, воспалительная форма (A2L3B1), тяжёлое стероидзависимое течение, умеренная активность. Внекишечные проявления: анкилозирующий спондилит, не ассоциированный с антигеном HLA-B27, двусторонний сакроилиит III стадии, высокая активность (ASDAS — 3,2, BASDAI — 5,8), IIIФК (BASMI — 0). Афтозный стоматит.*
2. *Язвенный колит, левосторонний, среднетяжёлое течение, высокая активность. Внекишечные проявления: артрит, ассоциированный с ВЗК, олигоартрит (тип I), высокая активность, IIIФК. Узловатая эритема.*

## Дифференциальный диагноз

Периферический артрит, связанный с ВЗК, необходимо дифференцировать с остеоартритом, ревматоидным артритом, псориатическим артритом, артралгиями, которые могут развиваться вследствие отмены кортикостероидов или, в редких случаях, на фоне их приёма, а также с остеонекрозом, связанным с кортикостероидами, и со связанным с использованием инфликсимаба волчаночноподобным синдромом. Необходима дифференциальная диагностика ВЗК и с заболеваниями ЖКТ другой этиологии (синдром раздражённой кишки, целиакия, глютеновая и другие энтеропатии, туберкулёз ЖКТ, острые кишечные инфекции, дивертикулит, опухоли кишки, системные васкулиты, ишемические поражения ЖКТ, паразитарные заболевания и др.).

## Прогноз

Прогноз для жизни и здоровья пациентов с ассоциированными с ВЗК СпА благоприятный при условии раннего выявления заболевания и его раннего лечения.

## Лечение

Лечение СпА, ассоциированных с ВЗК, требуют мультидисциплинарного подхода под наблюдением ревматолога и гастроэнтеролога и включает сочетанное применение медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Краеугольным камнем в немедикаментозном лечении пациентов с ВЗК являются их обучение и регулярные физические упражнения. Пациенты с внескелетными проявлениями, такими как псориаз, увеит, должны наблюдаться ревматологом совместно с соответствующим специалистом (дерматолог, офтальмолог и др.).

- ***НПВП***. С учетом поражения ЖКТ лечение НПВП, включая коксибы, нежелательно, а для ряда НПВП противопоказано.
- ***Анальгетики***, такие как парацетамол и морфиноподобные препараты, могут быть рекомендованы в случае «потери» эффекта ранее проводимой терапии.
- ***Глюкокортикоиды*** могут быть рекомендованы для локальной терапии артрита (гидрокортизон, бетаметазон, триамцинолон) при условии наличия не более 3 зон, требующих введения глюкокортикоидов, или при наличии особых показаний к лечебной пункции сустава (напряженный синовит и др.). Показаниями к назначению системных ГК служат наличие периферического вовлечения опорно-двигательного аппарата, неэффективность или непереносимость болезнь-модифицирующей терапии, ВЗК как парадоксальная реакция на применение ГИБП по поводу артрита. Для аксиальных форм артрита, ассоциированного с ВЗК, эффективность системной терапии ГК не доказана.
- ***Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БПВП)***. Сульфасалазин в дозе 2–4 г в сутки может быть назначен пациентам с периферическими симптомами (артрит, теносиновит, энтезит). При наличии изолированных аксиальных симптомов сульфасалазин не показан. Азатиоприн в суточной дозе 2–2,5 мг/кг массы тела пациента может быть назначен при периферическом варианте (артриты, ассоциированные с ВЗК). Метотрексат при артритах, ассоциированных с ВЗК, может быть назначен в дозе 20–25 мг/нед подкожно. Циклоспорин может быть рекомендован при одновременном наличии высокой активности периферического артрита (псориатический артрит) и ЯК. Циклоспорин вводят в дозе 2–4 мг/кг в течение 7 суток 6-меркаптопурин, месалазин и антибактериальные препараты, применяемые для лечения ВЗК, не показаны для лечения артритов, ассоциированных с ВЗК.
- ***ГИБП*** могут быть назначены пациентам с персистирующей высокой активностью артрита, ассоциированного с ВЗК, при непереносимости или неэффективности ГК и (или) болезнь-модифицирующих препаратов, при наличии стероид-

резистенности. При наличии у пациента артрита, ассоциированного с БК, рекомендовано назначение моноклональных антител к ФНОα — адалимумаба, инфликсимаба, тоцилизумаба пэгол. Применение антител к растворимым рецепторам к ФНОа (этанерцепт) при артритах, ассоциированных с ВЗК, нежелательно ввиду высокого риска ухудшения течения ВЗК. Лечение моноклональными антителами к IL-12/23 (устекинумаб) рекомендовано при наличии активного псориатического артрита и БК, резистентных к противовоспалительной болезнь-модифицирующей терапии. Эффективность устекинумаба продемонстрирована для периферических форм поражения опорно-двигательного аппарата.

***Оперативное лечение.*** Тотальное эндопротезирование суставов и другие корригирующие операции показаны всем пациентам с хронической болью и нарушением функции суставов при наличии структурных изменений суставов, подтверждённых рентгенологически, и резистентности к лекарственной терапии. При наличии выраженной деформации позвоночника показана корректирующая остеотомия. При наличии перелома позвоночника пациентам показаны консультация нейрохирурга, а также обследование и лечение в центре остеопороза.

### Профилактика

Средств первичной профилактики СпА, ассоциированного с ВЗК, не разработано. С целью более ранней диагностики и предупреждения развития осложнений, у всех пациентов с СпА следует уточнять наличие симптомов ВЗК, в том числе боли в животе, хронической диареи (длящейся более 4 недель), крови в стуле, перианальных поражений и др. В свою очередь, пациентов с установленным ВЗК необходимо опрашивать на предмет хронических болей в спине (длительностью 12 недель и более), скованности, боли и припухания суставов и сухожилий.

## 8.7. Подагра

Подагра входит в группу микрокристаллических артритов, которые представляют собой воспалительные заболевания суставов, обусловленные отложением микрокристаллов различного состава: моноурата натрия, пирофосфата кальция дигидрата, гидроксиапатита кальция, оксалата кальция. Важным диагностическим признаком данных заболеваний является обнаружение соответствующих кристаллов в синовиальной жидкости, тофусах с помощью поляризационной микроскопии.

### Определение

**Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами.**

### Распространённость

Подагрой страдает не менее 1–3% взрослого населения. В различных популяциях заболеваемость подагрой составляет от 5 до 50 на 1000 мужчин и 1–9 на 1000 женщин. Соотношение мужчин и женщин составляет 7:1. Пик заболеваемости у мужчин отмечают в 40–50 лет, у женщин — старше 60 лет в связи с тем, что в постменопаузальном периоде прекращается урикозурическое действие эстрогенов.

### Этиология

Облигатным фактором риска развития подагры является гиперурикемия (ГУ) — повышенный сывороточный уровень мочевой кислоты. В Российской Федерации распространённость ГУ составляет около 17% и повышается с возрастом.

Причинами ГУ являются ожирение, артериальная гипертензия, приём лекарственных препаратов, генетические дефекты, приводящие к гиперпродукции уратов, другие сопутствующие болезни, приём алкоголя. Важная роль в развитии ГУ отводится употреблению продуктов, богатых пуриновыми основаниями. К числу лекарственных препаратов, способствующих развитию ГУ, относятся диуретики (преимущественно тиазидные и петлевые), цитостатики, циклоспорин, низкие дозы салицилатов, леводопа. Такие факторы, как злоупотребление алкоголем, голодание, гипоксемия, физическая нагрузка, врождённая непереносимость фруктозы, интоксикация свинцом также могут приводить к повышению уровня мочевой кислоты. ГУ является не только фактором риска развития подагры, но и ассоциируется с метаболическим синдромом, а также увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и хронических заболеваний почек.

Наследственно обусловленная подагра характеризуется наличием ферментативных дефектов, сопровождающихся усилением синтеза мочевой кислоты, в частности: дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы, повышение активности 5-фосфорибозил-1-синтетазы. Активность указанных ферментов контролируется генами, связанными с Х-хромосомой, поэтому этот врождённый дефект бывает лишь у мужчин, причём в данном случае подагра развивается в более молодом возрасте.

### Патогенез

Патогенез подагры обусловлен накоплением мочекислых соединений в организме за счёт нарушения их выделения почками, разрушения мочевой кислоты, повышения её образования, а также увеличенного связывания её тканями за

счёт образования менее растворимых соединений. Из перечисленных факторов решающими следует считать почечный, алиментарный, а также возможность синтеза пуриновых оснований и более простых соединений.

С учетом суточного выделения мочевой кислоты выделяют две группы больных:

1. «Гиперпродукторы» — составляют 10% больных подагрой, выделяют более 750–1000 мг мочевой кислоты в сутки при обычной диете; повышенное образование мочевой кислоты происходит при катаболизме нуклеиновых кислот.
   - Первичная причина образования мочевой кислоты связана с дефектом ферментативной системы синтеза мочевой кислоты;
   - Вторичная — с повышенным распадом клеток при злоупотреблении алкоголем, болезнях крови, проведении противоопухолевой терапии, хроническом гемолизе.
2. «Гипоэкскректоры» — составляют 90% больных подагрой, выделяют менее 700 мг мочевой кислоты в сутки.

Выделяют ***3 фазы патогенеза:***

1. гиперурикемия и накопление уратов в организме;
2. отложение уратов в тканях;
3. острое подагрическое воспаление.

В патогенезе отложений кристаллов урата натрия важное значение имеют такие факторы как повышение концентрации уратов, снижение локальной температуры и уменьшение концентрации протеогликанов, удерживающих ураты в растворённом состоянии. Снижение pH синовиальной жидкости также приводит к кристаллизации уратов.

Основным механизмом развития острого и хронического подагрического артрита является отложение кристаллов уратов в суставах и периартикулярных тканях. Кристаллы уратов взаимодействуют с различными клетками сустава, к числу которых относятся макрофаги, моноциты, синовиоциты, нейтрофилы, остеобласты. Это взаимодействие приводит к синтезу большого спектра провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), хемокинов (ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 и др.), метаболитов арахидоновой кислоты, супероксидных кислородных радикалов, протеиназ. Данные медиаторы, а также кинины, компоненты комплемента и гистамин индуцируют воспаление суставов и системные реакции, характерные для обострения подагры.

Среди многочисленных клеток, участвующих в развитии подагрического воспаления, ведущая роль отводится нейтрофилам, выраженная инфильтрация которыми синовиальной ткани рассматривается как характерный признак подагрического артрита.

Особенностью острого подагрического артрита является очень выраженный болевой синдром, что объясняется локальным синтезом чрезвычайно широкого спектра медиаторов, которые участвуют в сенситизации болевых рецепторов (ноцицепторов). К числу таким медиаторов относятся простагландины, брадикинин, субстанция Р.

Другой особенностью острого подагрического артрита является способность к самоограничению воспаления. Это обусловлено рядом факторов. Показано, что кристаллы уратов могут связывать на своей поверхности аполипопротеины В и Е, синтезируемые макрофагами. Кристаллы уратов, покрытые аполипопротеинами, теряют способность вызывать активацию нейтрофилов вследствие вытеснения аполипопротеином В «провоспалительного» IgG с поверхности кристаллов уратов. Также имеются данные о том, что кристаллы уратов индуцируют синтез не только провоспалительных, но и некоторых противовоспалительных медиаторов (рецепторные антагонисты ИЛ-1, трансформирующий фактор роста β).

Важно отметить, что у больных подагрой имеет место раннее развитие атеросклероза, сахарного диабета.

## Морфология

Подагра протекает по типу острого гиперергического воспаления и сопровождается наличием во внутрисуставной жидкости большого количества кристаллов уратов. В зоне отложения уратов имеются некрозы, окружённые перифокальным воспалением, далее идет фиброзная соединительная ткань, содержащая большое количество коллагеновых волокон и поражённых сосудов с признаками эндо-полиартериита.

## Классификация

В классификации подагры учитываются этиопатогенез, клиническое течение и другие параметры, учитываемые при формулировке диагноза.

По этиопатогенетическому признаку:

- первичная подагра (идиопатическая, генетически детерминированная);
- вторичная подагра, вызванная иным заболеванием или приёмом лекарственных препаратов.

По механизму накопления мочевой кислоты выделяют три типа подагры:

- метаболический;
- гипоэкскреторный;
- смешанный.

По клиническим проявлениям:

- рецидивирующие атаки острого артрита;
- очаговое накопление кристаллов уратов с образованием тофусов в тканях (в области суставов, мягких тканей, различных органах);

- нефролитиаз;
- подагрическая нефропатия.

По течению:
- лёгкое — приступы артрита 1–2 раза в год, моноартрит, единичные тофусы, рентгенологические изменения минимальны;
- средней тяжести — приступы артрита 3–4 в год, олигоартрит, тофусы, рентгенологические изменения отчётливые, выраженная нефропатия;
- тяжёлое — быстро развивается полиартрит, более 4 приступов в год, множественные тофусы, выражены внесуставные поражения.

По рентгенологическим стадиям:
- 1 стадия — крупные кисты в субхондральной кости и глубоких слоях, иногда уплотнения мягких тканей;
- 2 стадия — крупные кисты вблизи сустава и мелкие эрозии суставных поверхностей, уплотнение околосуставных мягких тканей, иногда с кальцификатами;
- 3 стадия — обширные эрозии (около 1/3 суставной поверхности), остеолиз эпифиза, значительное уплотнение мягких с отложением извести.

По степени функциональной недостаточности (ФН):
- ФН 0;
- ФН 1 — сохранена профдеятельность;
- ФН 2 — утрачена профдеятельность;
- ФН 3 — утрачено самообслуживание.

В развитии подагры выделяют 4 стадии:
1. бессимптомтомная гиперурикемия с отсутствием депозитов моноурата натрия;
2. бессимптомная гиперурикемия с наличием депозитов моноурата натрия, но без симптомов или анамнеза подагры (отсутствия приступов артрита и тофусов);
3. депозиты моноурата натрия с текущим (острый подагрический артрит) или предшествующим эпизодом подагрического артрита (межприступный период при отсутствии артрита на текущий момент);
4. хроническая тофусная подагра (пациенты с тофусами, хроническим артритом, эрозиями по данным радиологических методов, функциональными нарушениями).

## Клиническая картина

Основным клиническим признаком подагры является поражение суставов, что проявляется острым подагрическим артритом, интермиттирующим (рецидивирующим) артритом и хроническим артритом с формированием тофусов.

***Классический острый приступ подагры***

Провоцирующие факторы: длительная ходьба, травма, ушиб, охлаждение, употребление алкоголя и пищи, богатой пуринами, умственное перенапряжение, приём лекарственных препаратов, способствующих развитию гиперурикемии и др. Предвестники приступа (большинство больных за несколько дней могут предсказать приступ): возникают головные боли, раздражительность, снижение работоспособности, мрачные мысли, но иногда, напротив, ощущается эйфория, подъём сил («яркое солнце перед бурей» — по Сиденгаму). Время наступления приступа — чаще ночью или ближе к утру («с пением петухов» — Г. А. Захарьин). Развитие подагрической атаки в ночное время объясняется тем, что в покое уменьшается гидратация тканей и происходит повышение концентрации мочевой кислоты в суставной жидкости. Поражаемые суставы: в половине случаев или еще чаще — I ПлФС (со временем этот сустав поражается у 90% больных подагрой). Реже — голеностопный, коленный, еще реже — суставы рук. Жалобы: резчайшие боли в суставе в покое, движения невозможны, больные не могут терпеть даже прикосновения одеяла («простынная боль»). Объективные данные: опухание сустава, местная гиперемия, кожа над суставом тёмно-красная, напряжённая, блестящая, отмечается набухание местных вен, повышение температуры до 38–39 °С. Нередко данное состояние ошибочно принимают за острый гнойный артрит, рожистое воспаление, травматический артрит. Приступ продолжается обычно несколько дней, его продолжительность редко превышает двухнедельный срок. Затем все симптомы исчезают (могут оставаться шелушение и зуд кожи над суставом), функция сустава полностью восстанавливается: больные «могут брать призы на беговой дорожке» (Ослер).

У лиц пожилого возраста подагра нередко дебютирует в форме хронического полиартрита и приступы протекают менее остро по сравнению с молодыми, что значительно затрудняет диагностику заболевания.

Интермиттирующий (рецидивирующий) подагрический артрит характеризуется сокращением продолжительности бессимптомного (светлого) периода. Болевой синдром менее выражен по сравнению с острым подагрическим артритом, характеризуется полным обратным развитием и восстановлением функции сустава в межприступном периоде. Постепенно вовлекаются в патологический процесс новые суставы нижних и верхних конечностей. Повторные подагрические атаки могут возникать через несколько месяцев, хотя иногда межприступный период может продолжаться и несколько лет. Частые рецидивы подагрических атак с вовлечением многих суставов являются прогностически неблагоприятным признаком.

Хронический подагрический артрит характеризуется длительно протекающим суставным синдромом с формированием тофусов (очаговое скопление кристаллов мочевой кислоты в виде узлов размером от булавочной головки до ореха)

и поражением внутренних органов. Тофусы чаще всего возникают через 4–5 лет после дебюта заболевания. Наиболее часто тофусы локализуются в области ушных раковин, пальцев рук, локтевых суставов, стоп, коленных суставов, в области ахиллова сухожилия. Возможно отложение кристаллов на склере и роговице. Кожа над тофусом может изъязвляться с выделением содержимого, имеющего пастообразную консистенцию и белый цвет. При хроническом артрите имеет место длительно сохраняющаяся симптоматика подагры. Приступы учащаются, увеличивается их продолжительность, «светлые» промежутки укорачиваются. Хроническая подагра характеризуется практически непрерывными интенсивными приступами моно, олиго- или полиартрита с умеренно выраженной воспалительной реакцией, продолжающимися до нескольких месяцев. При многолетнем течении подагры с высокой активностью возможно развитие остеолиза эпифизов поражённых костей.

Приступ подагры может привести к развитию бурсита локтевого сустава (воспалительный процесс, возникающий при раздражении слизистой синовиальной сумки кристаллами моноурата натрия или тофусами, что приводит к увеличению количества клеток воспаления и коллагена с последующим утолщением стенок бурсы). Имеет место отёк над верхушкой локтевого отростка, может определяется флюктуация.

***Подагрическая (уратная) нефропатия имеет следующие формы:***

1. ***Уратный нефролитиаз:***
   - бессимптомное длительное течение или почечная колика;
   - артериальная гипертензия;
   - функция почек длительно может быть сохранной.
2. ***Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит:***
   - артериальная гипертензия длительно остаётся единственным признаком;
   - снижение относительной плотности мочи может дополняться тенденцией к никтурии;
   - изменения мочи минимальны (преходящая эритроцитурия, следовая непостоянная протеинурия, кристаллы уратов);
   - фильтрационная функция почек может длительно оставаться сохранной.
3. ***Острая уратная нефропатия (мочекислая блокада):***
   - может возникнуть «среди полного здоровья»;
   - провоцирующие факторы — дегидратация, употребление пищевых продуктов, содержащих большое количество пуриновых оснований, алкоголя; у онкологических пациентов — массивный распад опухолевой ткани после химиотерапии;
   - возможны преходящие боли в поясничной области;
   - олигурия, моча приобретает цвет толчёного кирпича;
   - как правило — кризовое повышение артериального давления.

Самой частой и при этом диагностируемой формой уратной нефропатии является уратный нефролитиаз, клинически проявляющийся почечной коликой. Важно отметить, что уратный нефролитиаз может развиваться у пациента с нарушением обмена МК задолго до первой атаки подагры. Ожирение — один из ключевых популяционных факторов риска уратного нефролитиаза.

Артериальная гипертензия при подагрической нефропатии — это не только частое коморбидное состояние, а один из наиболее ранних признаков уратного поражения почек.

Подагрическая нефропатия является одной из самых распространённых в общей популяции нозологических вариантов ХБП, при этом далеко не самый частый среди своевременно диагностируемых.

Таким образом, суставы и почки — главные органы-мишени подагры. При этом можно отметить, что суставная подагра ухудшает качество жизни, а подагрическая (уратная) нефропатия способствует снижению её продолжительности. Иллюстрации клинических проявлений подагры представлены на рис. 8.7–1, 2, 3 (см. QR-Code).

## Лабораторная и инструментальная диагностика

Клинический анализ крови: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, повышение СОЭ, СРБ (острый приступ).

Биохимический анализ крови: повышение содержания МК (более 0,42 мколь/л у мужчин и 0,36 мколь/л у женщин). Иногда во время острого приступа уровень МК может быть в норме, в связи с чем необходимо повторное исследование через 2 недели после стихания приступа. Креатинин, глюкоза, печёночные пробы.

Суточная экскреция МК — норма 300–600 мг (1,8–3,6 мколь/л). Исследование уровня МК и экскреции МК целесообразно проводить после трёхдневной диеты, исключающей пурины (мясо, рыба, птица, бульоны, чай, кофе, какао, бобовые, алкоголь, пиво).

Исследование синовиальной жидкости: в период острого приступа артрита — увеличение лейкоцитов (нейтрофилов) до 10–20 $\times 10^9$/л.

***Золотым стандартом*** диагностики подагры является поляризационная микроскопия синовиальной жидкости или тофусов — обнаружение кристаллов моноурата натрия (игольчатой формы, обладающие двойным лучепреломлением, расположенные вне- или внутриклеточно). Внеклеточная локализация кристаллов чаще наблюдается в синовиальной жидкости, взятой в межприступный период. Специфичность близка к 100%, чувствительность метода составляет 70%. Синовиальная жидкость может быть получена не только из воспалённого, но и из интактного на данный момент, но ранее поражавшегося

сустава (вероятность выявления кристаллов моноурата натрия превышает 70%), а также из ранее не поражённого сустава. В последнем случае вероятность выявления кристаллов моноурата натрия у пациентов, соответствующих клиническим критериям подагры, достигает 40%.

***Рентгенологическое исследование.*** В начале болезни могут выявляться неспецифические признаки: сужение суставной щели (деструкция хряща) и краевые костные эрозии — крупные, в отличие от ревматоидного артрита (деструкция суставной поверхности). Типичным признаком является симптом «пробойника» (поздний признак) — краевые костные или кистовидные образования правильной формы с чёткими, иногда склерозированными контурами — рентгенонегативный внутрикостный тофус. С течением времени выраженная деструкция формируется не только в субхондральном участке кости, но и в эпифизе и даже диафизе, образуя внутрисуставной остеолиз. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в суставах стоп, особенно в первом плюснефаланговом суставе (большой палец).

***Ультразвуковое исследование*** суставов проводится для ранней диагностики подагры. У части пациентов с ГУ типичные ультразвуковые признаки подагры — «двойной контур», вид «метели» в синовиальной жидкости, гиперэхогенные гетерогенные повреждения, окружённые анэхогенными краями (тофусы) — могут выявляться на доклинической стадии заболевания. В случае невозможности проведения исследования синовиальной жидкости данный метод может быть альтернативным инструментальным способом диагностики.

***Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография*** рекомендуется при подозрении на атипичное расположение тофусов (различные отделы позвоночника, таз и др.). Кроме того, магнитно-резонансная томография позволяет выявить выпот в полость сустава, синовиальную гипертрофию, тендиниты, энтезиты, разрывы сухожилий вследствие отложения в них кристаллов мочевой кислоты.

***Классификационные критерии острого подагрического артрита*** (разработаны Американской ассоциацией ревматологов и одобрены ВОЗ) для использования в практике:

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 нижеперечисленных признаков:

1. более одной атаки острого артрита в анамнезе;
2. воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни;
3. моноартрит;
4. гиперемия кожи над поражённым суставом;
5. припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе;
6. одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава;
7. одностороннее поражение суставов стопы;
8. подозрение на тофусы;
9. гиперурикемия;
10. асимметричный отёк суставов;
11. субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография);
12. отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Для определённого диагноза подагры достаточно выявление кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или тофусах (пункты А и Б рекомендаций); при невозможности указанных исследований диагноз должен быть обоснован наличием совокупности клинических, лабораторных и инструментальных признаков (пункт В рекомендации).

***Классификационные критерии подагры (EULAR, 2010):***

- мужской пол (2 балла);
- одна и более острых атак артрита в анамнезе (2 балла);
- максимальное воспаление сустава уже в первые сутки (0,5 балла);
- покраснение кожи над суставом (1 балл);
- поражение первого плюсне-фалангового сустава (2,5 балла);
- артериальная гипертензия (1,5 балла);
- гиперурикемия (3,5 балла).

Подозрение на подагру — не менее 2 балов. Диагноз подагры — 8 баллов.

## Диагноз

При формулировке диагноза учитываются:

- Нозология: подагра.
- Стадия заболевания: острый подагрический артрит, межприступная подагра, рецидивирующий артрит, хроническая тофусная подагра, хронический артрит.
- Характеристика суставного синдрома: моноартрит, полиартрит с указанием поражённых суставов.
- Рентгенологическая стадия поражения суставов.
- Степень функциональной недостаточности.

- Тофусы, при наличии — с указанием локализации.
- Внесуставные проявления: нефролитиаз, хронический интерстициальный нефрит с указанием функциональной способности почек.
- Сопутствующие заболевания: ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и др.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Подагра. Острый подагрический артрит первого плюснефалангового сустава слева, ФН III ст., нефролитиаз.*
2. *Подагра. Хронический подагрический полиартрит, стадия обострения с преимущественным поражением суставов правой стопы, коленных суставов, с наличием периферических тофусов в области ушных раковин, II рентгенологическая стадия, ФН II ст., хронический интерстициальный нефрит с нарушением функции почек (ХБП С3а).*
3. *Лимфопролиферативное заболевание (наименование нозологической формы). Вторичная подагра хронического течения. ФН I ст., Тубулоинтерстициальный нефрит. ХБПС1.*

## Дифференциальный диагноз

***Псевдоподагра*** (пирофосфатная артропатия, болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция дигидрата, хондрокальциноз) характеризуется образованием и отложением кристаллов пирофосфата кальция дигидрата (ПФК) в соединительной ткани, главным образом в суставном (гиалиновом) и фиброзном хрящах, а также в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях. Заболевание развивается преимущественно у лиц пожилого возраста (редко встречается у лиц моложе 55 лет), при этом распространённость с возрастом непрерывно нарастает. Острая форма в виде моноартрита чаще наблюдается у мужчин. Артропатия по типу остеоартрита специфична для лиц женского пола. По остроте клинических проявлений псевдоподагра напоминает подагру — приступообразность возникновения артрита, но в отличие от подагры более чем в половине случаев поражается коленный сустав, реже другие крупные или средние суставы. Обнаружение кристаллов ПФК при помощи поляризационной микроскопии является характерным признаком заболевания, однако они могут быть выявлены у отдельных больных подагрой, остеоартритом, а также при других заболеваниях суставов. Признаки хондрокальциноза выявляются при рентгенологическом и ультразвуковом исследованиях. Бессимптомное депонирование кристаллов ПФК не требует лечения. Острый артрит предполагает применение холодовых аппликаций, аспирации синовиальной жидкости с введением глюкокортикоидов внутрисуставно, высоких доз НПВП с учетов рисков сопутствующей патологии, колхицина в дозе 0,5 мг 3–4 раза в сутки, преднизолона 30–40 мг внутрь в течение 3–4 дней, метилпреднизолона внутривенно капельно 250–500 мг № 3 (выбор будет определяться клинической ситуацией). Хронический артрит предполагает назначение низких доз НПВП, колхицина в дозе 0,5 мг в сутки, гидроксихлорохина 200 мг в сутки. Лечение пациентов остеоартритом с кристаллами ПФК такое же, как и без них.

Дифференциальный диагноз также проводится с ревматоидным артритом, остеоартритом (часто в сочетании с подагрой), реактивным артритом, псориатическим артритом (см. соответствующие главы), рожистым воспалением, септическим артритом. Всем пациентам с подозрением на септический артрит рекомендуется выполнение окраски по Граму и исследования культуры синовиальной жидкости даже в случае идентификации кристаллов моноурата натрия. При подозрении на рожистое воспаление показана консультация хирурга.

## Течение

Как правило, при отсутствии модификации факторов риска и образа жизни, а также адекватной терапии в дебюте заболевания подагра характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, образованием тофусов, а также повышением частоты развития подагрической нефропатии, коморбидных заболеваний, сердечно-сосудистых катастроф и увеличением риска смерти. В связи с этим лечение подагры следует начинать как можно раньше и сочетать с адекватной терапией коморбидных состояний.

## Прогноз

В случае своевременной диагностики подагры и правильного лечения пациентов прогноз благоприятный, однако в 20–50% случаев развивается уролитиаз. Наличие как гиперурикемии, так и уратных камней ассоциировано с ухудшением прогноза при ХБП, особенно в сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Также при бессимптомной гиперурикемии и подагре существенно ухудшается прогноз в плане прогрессирования кардиальной патологии.

## Исходы

Причиной смерти подавляющего большинства больных подагрой (около 2/3) являются связанные с атеросклерозом сердечно-сосудистые осложнения. Патология почек с развитием почечной недостаточности приводит к фатальным последствиям у 15–18% больных подагрой.

## Лечение гиперурикемии и подагры

***Тактика ведения пациентов с бессимптомной гиперурикемией***

***Бессимптомная гиперурикемия,*** характеризующаяся повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, отсутствием клинических проявлений подагры, тофусов или уратных конкрементов в почках, требует нормализации. Прежде

всего необходима коррекция факторов риска, соблюдение диеты и модификация образа жизни, а также терапия сопутствующей патологии, включающей по показаниям применение препаратов, обладающих уратснижающим (урикозурическим) свойством (лозартан, фенофибраты). Соблюдение данных мероприятий может привести к нормоурикемии. Однако при отсутствии достижения нормоурикемии у пациентов с бессимптомной ГУ и высоком сердечно-сосудистым риском должна проводиться уратснижающая терапия в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2018) и Российского кардиологического общества (2020). В качестве терапии первой линии рассматривается назначение аллопуринола.

Уратснижающая терапия показана лицам со злокачественными новообразованиями при назначении химиотерапии для профилактики острой мочекислой нефропатии. Также медикаментозная коррекция бессимптомной ГУ рекомендована родственникам пациентов с наследственным дефицитом ферментов, регулирующих синтез МК (дефицит гипоксантин-гуанина фосфорибозилтрансферазы).

***Лечение подагры***

Цели лечения подагры:

- быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита;
- предотвращение рецидивов артрита и развития осложнений, связанных с гиперурикемией;
- профилактика и лечение сопутствующих заболеваний, осложнений лекарственной терапии.

***Немедикаментозное лечение***. Оптимальным при лечении подагры является сочетание нефармакологического и фармакологического подходов. Важно учитывать:

- специфические факторы риска (уровень МК, количество предшествующих атак, результаты инструментального обследования пациента);
- стадию болезни (острый/интермиттирующий артрит, межприступный период, хроническая тофусная подагра);
- общие факторы риска, такие как возраст, пол, злоупотребление алкоголем, приём препаратов, повышающих уровень МК, взаимодействие лекарств, сопутствующие заболевания и кардиоваскулярные факторы риска (гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение и курение).

***Обучение пациентов включает:***

- информацию о необходимости изменить образ жизни (соблюдение диеты, отказ от курения и алкоголя, снижение массы тела при ожирении);
- информацию о характере клинических проявлений и последствиях неконтролируемой ГУ;
- обучение быстрому купированию острого подагрического артрита (отказ от анальгетиков, ношение с собой эффективного НПВП, колхицина);
- предупреждение о возможных побочных эффектах лекарственной терапии.

***Диета***. Показана малопуриновая, малокалорийная (особенно при ожирении, т.к. жиры обладают гиперурикемическим действием), низкоуглеводная диета с включением полиненасыщенных жирных кислот (приводит к снижению уровня МК); исключение этанолсодержащих напитков, особенно пива (меньшей способностью повышать МК обладает сухое натуральное вино). Лечебное питание соответствует столу № 6: исключение продуктов, богатых пуринами (животные белки, жирные сорта рыбы, субпродукты — печень, почки и др., мясные подливки), ограничение натрия и жира. Следует ограничить такие овощи как горох, бобы, фасоль, шпинат, чечевица. Суммарное количество употребляемого в пищу белка должно быть нормальным, но со сниженным количеством животного белка. Желательно избегать употребления в больших количествах чая, кофе, какао и шоколада (метаболизируются в метилксантины). В пищевой рацион включаются щелочные минеральные воды, цитрусовые для усиления выведения из организма уратов. При отсутствии противопоказаний количество употребляемой жидкости увеличивается до 2,5 л. При подагрической нефропатии с развитием хронической почечной недостаточности рекомендуется диета № 7, содержащая до 75% белка растительного происхождения.

***Лечение острого подагрического артрита***

НПВП и колхицин, а также глюкокортикоиды могут быть эффективны в терапии острого приступа артрита и являются «первой линией терапии». Лечение НПВП и колхицином желательно начинать как можно раньше, лучше в течение 24 часов.

- ***Колхицин*** — препарат безвременника осеннего, один из древнейших препаратов для купирования острого подагрического артрита, эффективен у 90% больных. Рекомендуется начинать с низких доз с последующим их титрованием по схеме: 1,5 мг в первый день (1 мг и через час ещё 0,5 мг) и 1 мг со следующего дня. Механизм действия колхицина — угнетение миграции лейкоцитов, затруднение фагоцитоза кристаллов уратов, задержка дегрануляции лизосом. Колхицин не назначают больным с тяжёлым поражением почек, печени, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. Абсолютным противопоказанием для назначения колхицина является сочетание почечной и печеночной недостаточности, выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации и внепеченочная билиарная обструкция. Основные побочные эффекты — диарея, тошнота, реже рвота.
- ***Нестероидные противовоспалительные препараты*** применяются с учетом индивидуального риска побочных эффектов. Эффективность различных нестероидных противовоспалительных препаратов (как селективных, так и неселективных) сопоставима. При неэффективности монотерапии возможно использование комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина.

- ***Глюкокортикостероиды*** применяются для купирования острого приступа при неэффективности или наличии противопоказаний к НПВП и колхицину.
- ***Бетаметазон (дипроспан)*** применяется внутрисуставно или околосуставно (0,2–1 мл) в зависимости от величины сустава. При полиартрите можно использовать глюкокортикоиды парентерально (например, метилпреднизолон 50–500 мг внутривенно капельно, триамцинолона ацетонид 60 мг внутримышечно; при необходимости можно повторить через 24 часа) или перорально (преднизолон 30 мг в сутки 3–5 дней с последующей быстрой полной отменой препарата за 10–14 дней).
- Назначение ***моноклональных антител к интерлейкину-1*** (канакинумаб) рекомендуется пациентам с частыми приступами артрита, наличием абсолютных противопоказаний и (или) неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина и глюкокортикоидов. Применение канакинумаба следует избегать при наличии инфекционных заболеваний.

***Антигиперурикемическая (уратснижающая) терапия:***

- терапия должна проводиться в течение всей жизни;
- не начинать терапию до полного купирования атаки артрита;
- если приступ развился на фоне приёма антигиперурикемических препаратов, лечение следует продолжить, но уменьшить дозу.

Целью антигиперурикемической терапии является предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов моноурата натрия. Это достигается поддержанием уровня мочевой кислоты ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (< 360 мкмоль/л). У больных с тяжёлой тофусной подагрой желательно поддержание сывороточного уровня МК < 300 мкмоль/л, что обеспечивает большую скорость рассасывания тофусов. Не рекомендуется длительное (в течение нескольких лет) поддержание сывороточного уровня мочевой кислоты ниже 180 мкмоль/л. При очень низком уровне мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивается риск некоторых заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз).

Рекомендуется проведение уратснижающей терапии:

- всем пациентам со стойкой гиперурикемией и острыми атаками артрита (с частотой приступа 2 в год), хроническим артритом, наличием тофусов (независимо от локализации и метода выявления (при осмотре, методами лучевой диагностики);
- пациентам с дебютом подагры в возрасте менее 40 лет, при наличии почечной патологии, коморбидных заболеваний (терапию следует инициировать сразу после первого приступа артрита);
- проведение уратснижающей терапии в остальных случаях (при неосложнённой подагре) рекомендовано при неэффективности нефармакологических методов лечения.
- Урикодепрессивные препараты, ***подавляющие синтез мочевой кислоты***, наиболее часто применяются в отечественной клинической практике. К ним относятся аллопуринол и фебуксостат.

Аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу, в результате чего тормозится превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. Снижается уровень мочевой кислоты в крови, а также снижается урикозурия, поэтому нет риска образования уратных камней в мочевых путях. Метаболит аллопуринола оксипуринол также ингибирует ксантиноксидазу. Назначение аллопуринола рекомендуется пациентам с нормальной функцией почек в качестве препарата первой линии терапии. Препарат можно применять и при наличии почечной патологии, но без выраженной почечной недостаточности. Аллопуринол должен быть назначен в исходно низкой дозе (50–100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) по 100 мг каждые две-четыре недели, дозу доводят до 200–600 мг в зависимости от тяжести. Поддерживающая доза составляет 100 мг/сутки. Дозу более 300 мг/сутки назначают в несколько приёмов. У пациентов с нарушением функции почек рекомендуется проведение коррекции максимальной дозы аллопуринола в зависимости от скорости клубочковой фильтрации. Во время лечения аллопуринолом необходимо обеспечивать адекватный диурез (> 2 л/с) и слабощелочную реакцию мочи, чтобы избежать образования ксантиновых камней. Препарат в целом хорошо переносится, но могут быть аллергические реакции, диспепсия, повышение печёночных ферментов, редко — острый интерстициальный нефрит, лейкопения. Требуется контроль врача. Противопоказаниями для назначения аллопуринола являются выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность.

В случае развития нежелательных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении целевого уровня мочевой кислоты в сыворотки крови при применении максимально допустимых доз аллопуринола, рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат). Фебуксостат метаболизируется в печени и оказывает минимальное воздействие на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен, отличается от аллопуринола меньшей токсичностью. Фебуксостат может применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, его эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень мочевой кислоты при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола. У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат чаще, чем аллопуринол позволяет достигать целевого уровня мочевой кислоты. Фебуксостат выпускается в таблетках 80 и 120 мг, принимается один раз в день. Фебуксостат в дозе 80 мг соответствует дозе аллопуринола 300 мг. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам со значимой сердечно-сосудистой недостаточностью.

***Урикозурические препараты*** — группа препаратов, способствующих повышению экскреции мочевой кислоты с мочой вследствие снижения канальцевой реабсорбции уратов. Показаниями к назначению урикозуретиков являются: почечный

(гипоэкскреторный) тип подагры при отсутствии выраженной подагрической нефропатии, смешанный тип подагры при суточной экскреции мочевой кислоты менее 450 мг. Эти препараты противопоказаны при нефролитиазе. Сульфинпиразон можно назначать больным с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (как альтернатива аллопуринолу). Бензбромарон можно назначать при умеренной почечной недостаточности, при контроле печёночных ферментов, т.к. он обладает умеренной гепатотоксичностью. Во время лечения этими препаратами рекомендуют выпивать не менее 2 л воды в день.

***Комбинированный препарат — алломарон*** содержит 100 мг алопуринола и 20 г бензбромарона, сочетает действие обоих антиподагрических препаратов: ингибирует синтез мочевой кислоты и увеличивает её экскрецию с мочой, что позволяет уменьшить риск побочного действия урикодепрессантов и исключить риск образования камней в почках. Не требуется соблюдения мер предосторожности, таких как обильное питьё, подщелачивание мочи, необходимых при проведении терапии урикозуретиками для предупреждения образования камней.

Перспективным представляется применение новых ***блокаторов транспортеров мочевой кислоты в почках (лезинурад и веринурад)***. Лезинурад ингибирует функцию двух апикальных транспортеров, ответственных за реабсорбцию мочевой кислоты. Рекомендуется принимать лезинурад в комбинации с ингибиторами ксантиноксидазы при недостаточном ответе на монотерапию аллопуринолом или фебуксостатом, но при наличии у пациента удовлетворительной функции почек (СКФ выше 45 мл/мин).

Важно учесть, что некоторые препараты обладают урикозурическим эффектом. Доказательства наличия у отдельных препаратов (лозартан, фенофибрат и, в меньшей степени, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) дополнительного уратснижающего эффекта, позволяет применять их у больных с подагрой при имеющихся показаниях к назначению, в том числе в комбинации с ингибиторами ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат).

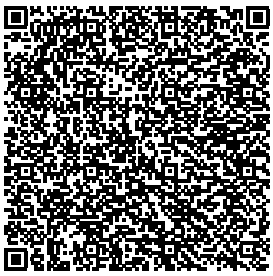
Приём диуретиков, особенно тиазидных и петлевых, способствует росту урикемии, частоте обострений артрита, что лимитирует их назначение пациентам с подагрой. Приём диуретиков у больных с подагрой по возможности отменяют, но это не касается случаев, когда диуретики назначены по жизненным показаниям. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью предпочтительно использование калийсберегающих диуретиков.

Комплексная терапия подагры включает локальное применение противовоспалительных мазей, гелей, компрессов с 50% раствором диметилсульфоксида (в среднем 10–15 процедур продолжительностью сеанса 30–40 минут).

Физиотерапевтические процедуры предполагают в остром периоде, до появления припухлости и гиперемии сустава, назначение УФО в эритемной дозе. В межприступном периоде: фонофорез гидрокортизона, тепловые процедуры (аппликации лечебных грязей, парафина, озокерита), индуктотермия. В период ремиссии — санаторно-курортное лечение.

Эфферентные методы: плазмаферез, плазмообмен аутоплазмой. Показания: резистентность к терапии острой суставной атаки, непереносимость препаратов базисной терапии, прогрессирование подагры. Процедуры проводят 1 раз в 3–4 дня, курс из 3–5 сеансов, интервал 5–6 месяцев.

# Глава IX. Аллергические заболевания



## 9.1. Общая аллергология и иммунология

Аллергические заболевания представляют собой широко распространённую медико-социальную проблему. По разным данным, те или иные заболевания аллергической природы могут встречаться с частотой 20–30 % в общей популяции. Однако ещё чаще проблемы, решить которые может в полной мере лишь аллерголог, сопровождают лечение и диагностику самого широкого круга заболеваний, которыми занимаются врачи разного профиля — терапевты, стоматологи, хирурги и другие специалисты.

Само понятие «аллергия» было введено в практику в 1906 году педиатром Клеменсом фон Пирке для обозначения изменённой реакции части его пациентов на обычные, казалось бы, факторы окружающей среды, например, на контакт с пыльцой растений. В то время как практически здоровый человек мало реагирует на пыльцу, часть людей может остро переживать её присутствие с развитием своеобразных аллергических синдромов, среди которых — астма, ринит, ангиоотёк.

Термин аллергия с того времени закрепился в медицине; им пользуются и врачи, и пациенты, обозначая разнообразные клинические симптомы и синдромы. Стало очевидно, что за понятием «изменённой реактивности организма» скрываются очень разнородные по своему патогенезу явления.

Понятие аллергия (истинная аллергия) соответствует только тем явлениям изменённой реактивности организма, которые основаны на иммунологических механизмах; там, где нет изменений со стороны иммунной системы организма, это понятие применяться не должно.

«Аллергия», следовательно, не является самым общим для всего круга явлений изменённой реактивности понятием. Таким наиболее общим термином можно считать гиперчувствительность (hypersensitivity).

Для того, чтобы явления аллергии стали возможны, в иммунной системе человека должны произойти изменения, называемые сенсибилизацией. Эти изменения происходят при взаимодействии иммунной системы с антигенами.

***Антигены (АГ)*** — это любые простые или сложные вещества, которые при попадании в организм тем или иным путем, вызывают иммунную реакцию, и способны специфически взаимодействовать с продуктами этой реакции: антителами (АТ) и Т-лимфоцитами.

***Антигенность*** — это способность молекул антигена вызывать реакцию иммунной системы у данного организма. Сила этой реакции будет зависеть от степени чужеродности АГ для организма, а чужеродность, в свою очередь, зависит от степени генетических различий между организмом-продуцентом молекул антигена и иммунизируемым организмом. Поэтому различают:

- ксеногенные (гетерологичные) антигены — биомолекулы животных при введении человеку (межвидовые различия), наиболее сильные антигены;
- аллогенные антигены или изоантигены, внутривидовые, отличающие людей и других животных друг от друга;
- аутоантигены — собственные молекулы организма, на которые из-за нарушения толерантности развивается аутоиммунная реакция.

Участок молекулы антигена, взаимодействующий с одним активным центром АТ или Т-клеточного рецептора, получил название ***антигенной детерминанты,*** или ***эпитопа.***

***Гаптены*** — низкомолекулярные вещества, которые в обычных условиях не вызывают иммунную реакцию. Однако при связывании с высокомолекулярными соединениями — «носителями» они приобретают иммуногенность. К гаптенам относятся лекарственные препараты и большинство химических веществ. Они способны запускать иммунный ответ после связывания с белками организма. В результате образуются антитела, способные взаимодействовать с гаптеном. При повторном попадании гаптена в организм возникает вторичный иммунный ответ, нередко в виде ***аллергической реакции.***

***Аллергены*** — антигены или гаптены, которые при повторном попадании в организм вызывают аллергическую реакцию. Даже поверхностный взгляд на состав предполагаемого аллергена позволяет оценить его способность вызывать аллергию, так как аллергенами являются высокомолекулярные вещества, как правило, белковой природы.

Существует два вида антигенов — источников аллергенов: ***экзогенные*** и ***эндогенные***. Экзогенные антигены попадают в организм из внешней среды. Среди них различают ***инфекционные*** и ***неинфекционные АГ.***

***Инфекционные антигены*** — это АГ бактерий, вирусов, грибов, простейших. Например, липополисахариды, входящие в состав стенки микроорганизмов или АГ белковой природы. Все они могут являться аллергенами, так как способны вызывать аллергические реакции. К ***неинфекционным антигенам*** относятся АГ растений, лекарственные препараты, химические, природные и синтетические вещества, антигены клеток животных и человека.

На сегодняшний день известно несколько механизмов иммунологически опосредованной гиперчувствительности, или аллергии. Эти механизмы рассматриваются в классификации аллергических реакций Джелла и Кумбса. Механизмов истин-

ной аллергии по Джеллу и Кумбсу известно 4 (или 5 — пятый механизм аутоиммунный). Интересно отметить, что данная классификация неоднократно менялась, что подчёркивает сложность механизмов аллергии и несовершенство наших представлений о ней. Первые четыре — это антительный, цитотоксический, иммунокомплексный и клеточный механизмы. Антительный механизм связан с выработкой антител класса Е (аллергических) и считается наиболее частой причиной аллергии вообще. Нередко можно встретить понятие атопическое заболевание. Это значит, что механизм такого заболевания истинно аллергический, но термин атопия добавляет нашему восприятию этого заболевания его наследственный компонент, то есть этот случай связан с наследуемой избыточной способностью к выработке аллергических антител. Термины «аллергический» и «атопический», в целом, равнозначны. Ранее антительный механизм аллергических реакций назывался реагиновым, от слова ***реагины***, то есть антитела.

Очень большое количество симптомов и синдромов, с которыми больные могут прийти к аллергологу, являются проявлениями так называемой псевдоаллергии. Это значит, что у этих больных нет иммунных нарушений, но дегрануляция тучных клеток и базофилов вызывается какими-то иными причинами. Наиболее известный механизм псевдоаллергии — это прямая гистаминолиберация, хотя предполагается более десятка и других механизмов псевдоаллергии.

Встречается также понятие ***«непереносимость»,*** — чаще всего, когда говорят о каких-то явлениях, связанных с последствиями применения лекарственных средств (ЛС). Говоря о нежелательных явлениях в связи с приёмом лекарств ещё до выяснения истинной природы таких явлений, недопустимо пользоваться термином «аллергия», так как это абсолютное меньшинство случаев. Необходимо использовать выражение «непереносимость такого-то лекарства» или «нежелательная реакция на такой-то препарат». Зачастую используемый термин ***«побочная реакция»*** не связан ни с аллергией, ни с псевдоаллергией, а отражает истинное действие лекарства. Например, эуфиллин купирует бронхоспазм, но у всех пациентов вызывает тахикардию в той или иной степени. Это явление нежелательное, побочное, но неотъемлемое для данного ЛС.

Одной из наиболее острых проблем современной аллергологии и иммунологии является недостаточное понимание механизмов нежелательных реакций на вспомогательные компоненты лекарств (даже на материал их оболочек, например, желатиновых капсул) и пищевых продуктов (диоксид серы, сульфиты и метабисульфиты, формальдегид, парабены и т.д.). Эти вспомогательные компоненты ЛС (красители и консерванты) способны давать как аллергические, так и псевдоаллергические реакции. Они резко затрудняют диагностику, основанную на тех или иных пробах, так как проба на аллерген может быть отрицательной, а реакция случается. Надёжных диагностических тестов на сульфиты и другие консерванты не существует. Поэтому проблема трудностей диагностики и понимания механизмов нежелательных реакций на красители и консерванты едина для пищевых аллергенов и лекарственных препаратов.

## 9.2. Аллергический ринит

### Определение

> **Аллергический ринит (АР) — заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма (БА).**

### Этиология

Основными этиологическими факторами АР являются:

I. ***Пыльца растений***. В этом случае аллергический ринит может быть проявлением ***поллиноза***. Поллиноз вызывается пыльцой различных растений. Антигенные свойства пыльцевых зерен обусловлены белками, которые сосредоточены преимущественно в спородерме. Установлено, что пыльца деревьев имеет до 3 антигенов, трав — до 5, сорняков — до 10 антигенов. Для того, чтобы вызвать развитие поллиноза, пыльца должна обладать следующими свойствами (постулаты Томмена, 1931): принадлежать к ветроопыляемым растениям, продуцирующим её в больших количествах; быть лёгкой и летучей, чтобы распространяться ветром на большие расстояния; иметь небольшие размеры (до 35 мкн); принадлежать растениям, широко представленным в данном регионе, обладать выраженной аллергенной активностью. Известно три группы растений, пыльца которых вызывает развитие поллиноза: деревья, злаковые и сорные травы.
   В центральных районах России отмечаются три пыльцевые волны:
   - весенняя (с середины апреля до конца мая) — пыление деревьев (берёза, ольха, орешник, дуб, ясень);
   - летняя (начало июня — конец июля) — пыление злаковых трав (ежа, тимофеевка, овсяница, райграс, мятлик, лисохвост, пырей, метлица, полевица, ковыль, житник, рожь, кукуруза, пшеница, ячмень, овёс);
   - летне-осенняя (август-сентябрь) — пыление сорных трав (ковыль, полынь, лебеда, крапива и т.д.).

II. ***Аллергены клещей домашней пыли*** (видов ***Dermatophagoides pteronyssinus*** и ***Dermatophagoides farinae***).

III. ***Эпидермальные аллергены*** (кошки, собаки, лошади и т.д.).

IV. ***Грибковые аллергены*** (плесневых грибов).

V. ***Другие аллергены домашней пыли*** (библиотечной пыли, тараканов).
VI. ***Пищевые аллергены.*** Пищевая аллергия редко встречается у пациентов с АР, не сопровождающимся другими симптомами.
VII. ***Профессиональные аллергены*** (мука, медикаменты, пух, перо, латекс), с которыми постоянно контактируют некоторые виды профессий, например, зоотехники, ветеринары, работники хлебозаводов, фармацевты, медицинские работники и др.

## Патогенез

АР по механизму развития относится к аллергическим реакциям немедленного типа (IgE-опосредованная реакция).

## Классификация

В зависимости от этиологического фактора выделяют сезонный (САР), круглогодичный/бытовой (КАР) или профессиональный АР.

По характеру течения:
- интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году);
- персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 недель в году).

По тяжести течения или по степени выраженности симптомов выделяют:
- лёгкую степень, зачастую не требующую лечения;
- среднюю степень тяжести или среднетяжёлую форму, при которой симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учёбе, занятиям спортом, качество жизни существенно ухудшается;
- тяжёлую степень или тяжёлую форму, когда симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или досугом в течение дня и спать ночью, если не получает лечения.

Заболевание может находиться в фазе обострения или ремиссии.

## Клиническая картина

АР проявляется следующими основными симптомами:
- заложенность носа (назальная обструкция), характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса (гнусавость);
- ринорея (водянистые выделения из носа);
- чихание (нередко приступообразное, чаще в утренние часы, пароксизмы чихания могут возникать спонтанно);
- зуд, реже чувство жжения в носу;
- снижение обоняния (на поздних стадиях ринита).

Дополнительные симптомы АР развиваются вследствие обильного выделения секрета из носа, нарушения дренирования околоносовых пазух и проходимости слуховых труб:
- раздражение, отёчность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа;
- носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания;
- боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита);
- боль и треск в ушах, особенно при глотании;
- нарушение слуха (проявления аллергического тубоотита).

## Методы аллергологического обследования

Проведение аллергообследования необходимо для подтверждения аллергической природы ринита, выявления причинозначимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения аллергенспецифической иммунотерапии. Аллергологическое обследование может проводиться методом кожного тестирования с небактериальными аллергенами (кожные тесты с аллергенами), определения уровня специфических IgE в сыворотке крови, проведения провокационных тестов.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Аллергический ринит сезонный, интермиттирующее течение, лёгкая степень тяжести, период ремиссии. Сенсибилизация к пыльце деревьев (берёза).*
2. *Поллиноз. Аллергический ринит сезонный, интермитириующее течение, лёгкой степени тяжести, фаза обострения. Аллергический конъюнктивит острый. Сенсибилизация к пыльце сорных трав.*

## Дифференциальный диагноз

В большинстве случаев диагностика АР не вызывает затруднения из-за чёткой связи возникновения симптомов с контактом с определённым аллергеном. В то же время многие состояния могут вызывать аналогичные симптомы.

## Лечение (см. табл. 9.2–1)

Лечение при поллинозах включает элиминацию аллергена, проведение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и фармакотерапию, в которой главные роли играют антигистаминные, антилейкотриеновые препараты и топические глюкокортикостероиды (ГКС).

**Таблица 9.2-1**

**Ступенчатая терапия аллергического ринита**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Иммунотерапия (АСИТ)** | | | |
| **Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)** | | | |
| **Фармакотерапия для контроля симптомов** | | | |
| **1 ступень** | **2 ступень** | **3 ступень** | **4 ступень** |
| Один из:<br>• оральные антигистаминные;<br>• интраназальные антигистаминные;<br>• интраназальные кромоны;<br>• антагонисты лейкотриеновых рецепторов | Один из:<br>• интраназальные ГКС (предпочтительно);<br>• оральные антигистаминные;<br>• интраназальные антигистаминные;<br>• антагонисты лейкотриеновых рецепторов | Комбинация интраназальных ГКС с одним или более из:<br>• оральные антигистаминные;<br>• интраназльные антигистаминные;<br>• антагонисты лейкотриеновых рецепторов | Рассмотреть терапию омализубамом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой. Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей терапии |
| **Препараты скорой помощи** | | | |
| Деконгестанты (интраназальные/оральные)<br>Антихолинергические средства | | | Оральные ГКС |
| Перепроверить диагноз или приверженность лечению, либо влияние сопутствующих заболеваний и (или) анатомических аномалий, прежде чем увеличивать (step-up) терапию | | | |

***Элиминационные мероприятия***

Пациент должен стремиться меньше проводить время на улице. Кроме того, аллерголог может посоветовать уехать на некоторое время, определяемое календарем паллинации для данного региона.

***Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)***

Впервые АСИТ была проведена в 1911 году у больного с поллинозом. При поллинозе АСИТ имеет наибольшую эффективность (до 80 %), что выражается в уменьшении клинических проявлений и потребности в лекарственных препаратах. Более того, проведение АСИТ позволяет предупредить утяжеление поллиноза и расширение спектра аллергенов.

## 9.3. Атопический дерматит

### Определение

**Дерматит атопический (dermatitis atopica) — генетически обусловленное хроническое рецидивирующее мультифакториальное заболевание кожи, проявляющееся первично возникающим зудом, воспалением, лихеноидными папулами (в младенчестве — папуловезикулами) и лихенификацией. Синонимы — диффузный нейродермит, эндогенная экзема, конституциональная экзема, диатезическое пруриго и др.**

Атопический дерматит (АтД) обычно начинается в раннем детском возрасте, но также поражает значительное число взрослых. Заболевание обычно (но не обязательно) ассоциируется с повышенным уровнем иммуноглобулина Е (IgE) и часто сочетается с иными аллергическими заболеваниями (пищевая аллергия, бронхиальная астма и аллергический ринит).

### Распространённость

Заболеваемость в разных станах существенно отличается. В европейских странах (особенно на севере Европы), Северной Америке и Японии распространённость заболевания наиболее высокая: 15–30 % в детской популяции и 2–10 % во взрослой. В Китае и Иране уровень распространённости составляет примерно 2–3 %.

## Этиология

АтД относят к генетически детерминированным мультифакториальным болезням. Показано, что в тех случаях, когда атопическими заболеваниями страдают оба родителя, АтД развивается более, чем у 80 % детей, если же больна только мать — около 60 %, и 40 %, если болен только отец.

## Патогенез

В настоящее время существует две основные гипотезы. Согласно первой, первичной является иммунная дисфункция, приводящая к аллергическому воспалению и вторичному нарушению кожного барьера. Преобладание Th2-клеток предполагает синтез большого количества цитокинов 2-го типа, таких как интерлейкин (IL)-4, IL-5 и IL-13, вызывая увеличение IgE в плазматических клетках. Также показано, что в хронической фазе АтД преобладают Th1-клетки. Относительно недавно было обнаружено повышенное содержание Th17-клеток у пациентов с Ат Д. По-видимому, в патогенезе АтД существенное участие принимают и лимфоидные клетки врождённого иммунитета, а также эозинофилы и тучные клетки. Предполагается, что эти клетки регулируются цитокинами (тимусный стромальный лимфопоэтин, IL-25 и IL-33), высвобождаемыми из повреждённых кератиноцитов. Кожный зуд, ассоциированный с АтД, обусловлен воздействием основного пруритогена — IL-31, синтезируемого Th2-клетками.

Согласно второй гипотезе, первичным является дефект кожного барьера, который приводит к вторичной иммунологической дисрегуляции и воспалению. Сделано предположение, что первично к выработке провоспалительных цитокинов приводит проникновение аллергенов через дефектный эпидермальный барьер. У большинства пациентов с АтД имеется ксероз. Показано, что 37–50 % людей с вульгарным ихтиозом страдают атопическим заболеванием, и до 37 % людей с АтД имеют клинические признаки вульгарного ихтиоза. Мутации в гене, кодирующем филаггрин (ключевой белок эпидермального барьера), вызывают вульгарный ихтиоз и являются генетическими факторами риска развития тяжёлого атопического дерматита. Так, мутации филагтрина связаны с ранним началом АтД и с заболеваниями дыхательных путей на фоне Ат Д. Недостаток филаггрина приводит к усилению трансэпидермальной потери воды и трансэпидермального проникновения аллергенов из окружающей среды.

Кожа пациентов с АтД колонизирована золотистым стафилококком. С суперантигенной активностью этого микроорганизма могут быть связаны обострения заболевания. Также обострения болезни могут провоцироваться суперинфицированием вирусом простого герпеса.

На течение АтД влияют и климатические факторы: плохо переносятся как жара, так и холод. Инсоляция обычно оказывает положительное действие, но потоотделение усиливает зуд.

Роль пищевых и аэроаллергенов до настоящего времени остается спорной. Такие пищевые реакции, как острая крапивница и анафилаксия, встречаются у детей с АтД существенно чаще, чем в популяции.

## Морфология

Гистологическая картина экзематозной реакции может быть ***острой***, ***подострой*** или ***хронической***. В острой стадии характерны спонгиоз, мелкие пузырьки в шиповатом слое эпидермиса, в дерме — расширение сосудов поверхностной сосудистой сети, отёк сосочков и лимфоидно-клеточная инфильтрация вокруг сосудов. Патогистологические изменения при хроническом процессе характеризуются наличием периваскулярного инфильтрата в дерме, состоящего из лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов, эозинофилов. В эпидермисе — акантоз, гиперкератоз, паракератоз, незначительный отёк.

## Классификация

Общепринятой классификации не существует. Принято разделение на возрастные фазы болезни: младенческую, детскую и взрослую. Однако резкой границы и скачкообразного перехода меду фазами не существует. Выделяют также фазы обострения, полной и неполной ремиссии. По распространённости поражения кожи различают ограниченный процесс — до 20 %, распространённый 20–50 %, диффузный — 50 % и эритродермию. При оценке тяжести течения АтД принято ориентироваться на наиболее распространённый в мире индекс тяжести атопического дерматита — SCORAD (рис. 9.3–1): лёгкое течение — SCORAD < 25, АД средней степени тяжести — SCORAD от 25 до 50, тяжёлый АтД — SCORAD > 50.

На основании особенностей клинических проявлений болезни у взрослых целесообразно выделять три варианта:

1. проявляющийся остро-подострой экзематозной реакцией;
2. классический, при котором сухая дисхромичная кожа лихенификация с экскориацией;
3. проявляющийся отёчными папулами, что нередко бывает у азиатов и афроамериканцев.

## Клиническая картина

Как правило, заболевание дебютирует в раннем детском возрасте.

Наиболее важным проявлением, более всего влияющим качество жизни больных атопическим дерматитом, является кожный зуд. Множественные экскориации типичны для всех фаз атопического дерматита.

В большинстве случаев атопический дерматит дебютирует в возрасте до 2 лет, чаще, (или, правильнее сказать, — можно верифицировать диагноз) в возрасте около 3 месяцев. Для заболевания характерно хроническое рецидивирующее течение. При этом причины обострений болезни не всегда удается выявить. Часто у пациентов в личном или семейном анамнезе имеются гиперчувствительность I типа, аллергический ринит и астма.

Для пациентов с атопическим дерматитом характерны ксероз, лихенификация и проявления экзематозной реакции. Как правило, выявляются экскориации, корки, нередко, особенно у пациентов тёмной кожей, — отёчные папулы. Места, где про-

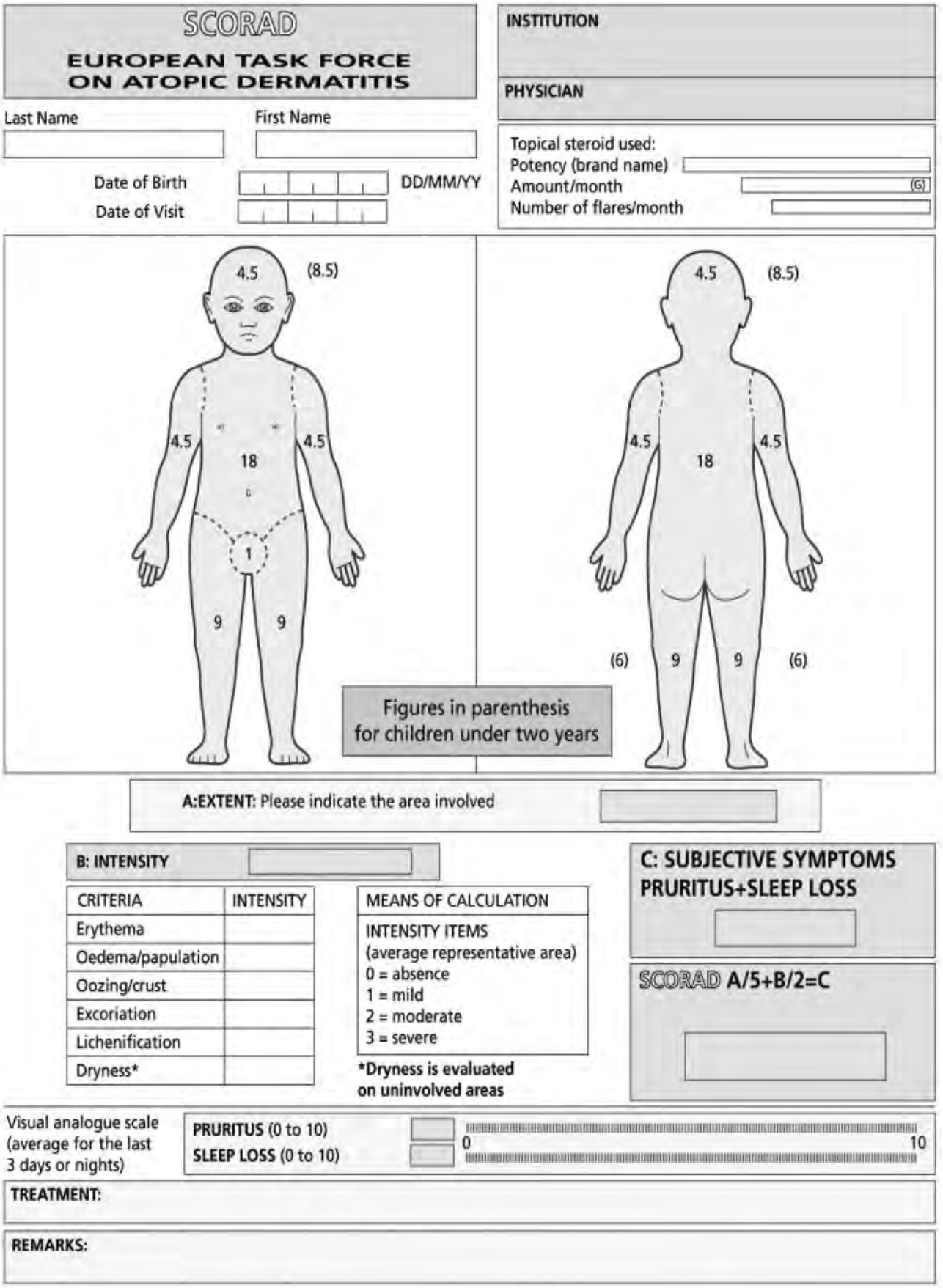



*Рисунок 9.3-1. Шкала выраженности симптомов больного с атопическим дерматитом*

является экзематозная реакция, зависят от возраста пациента: во всех возрастных группах, как правило, поражается кожа сгибательной поверхности конечностей, а у детей — кожа лица и разгибательной поверхности конечностей.

Диагностические критерии АтД также (помимо характерных клинических проявлений) включают личный или семейный атопический анамнез (проявления заболеваний атопического круга у самого пациента или его кровных родственников), повышенный уровень IgE (необязательный критерий), ксероз. Характерными являются атипичные сосудистые реакции (например, бледность лица, замедленная реакция побледнения), нередко фолликулярный гиперкератоз и гиперлинейность кожи ладоней (усиленный рисунок кожи ладоней). Типичными для пациентов также являются гиперпигментация кожи век и двойная складка на нижнем веке.

Для младенческой фазы болезни (примерно до 2 лет) характерны сухость, обезвоженность кожи (область подгузника обычно не затрагивается). Как правило, поражается кожа лица, щёк и лба, где выявляются отёчная эритема, микровезикуляция, мокнутие, а также волосистая часть головы (так называемые, молочные корки). Возможно распространённое поражение кожи (острая и подострая экзематозная реакция — нечётко очерченные эритематозные отёчные бляшки, на поверхности которых имеются микровезикулы, серозные корки). При этом кожа носа, носогубной складки и области подгузника обычно остается незаинтересованной.

Детская фаза атопического дерматита характеризуется выраженным генерализованным ксерозом. Типичным является образование лихенификаций (грубая инфильтрированная кожа с резко подчёркнутым кожным рисунком) в типичных местах: локтевые сгибы, подколенные ямки, задняя поверхность шеи. Помимо этих проявлений, часто имеются проявления острой и подострой экзематозной реакции (по типу бляшечной экземы, экземы кистей и т.п.)

Для взрослых характерно диффузное поражение кожи — той или иной степени выраженный ксероз, умеренное шелушение, лихенификация в типичных местах (локтевые сгибы, подколенные ямки, задняя поверхность шеи).

***Осложнения атопического дерматита***

В связи со слабостью противоинфекционной защиты кожи, у пациентов с атопическим дерматитом нередко развиваются осложнения, связанные как с бактериальной, так и вирусной и грибковой инфекцией: пиодермия (стафилодермия, стрептодермия), варицеллеформный пустулёз (герпетиформная экзема) Капоши (суперинфекция вируса простого герпеса) и себорейный дерматит, ассоциированный с грибами рода Малацезия.

## Лабораторная и инструментальная диагностика. Диагностические критерии

Специфических тестов для атопического дерматита не существует.

***Диагностические критерии*** были предложены в 1980 году J. M. Hanifin и G. Rajka.

Основные диагностические критерии (3 или более):

- кожный зуд;
- типичная морфология и локализация поражения кожи — у детей первых лет жизни покраснение и высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у детей более старшего возраста и взрослых лиц — лихенификация и расчёсы в области сгибов конечностей;
- хроническое рецидивирующее течение;
- наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников;

Дополнительные диагностические критерии (3 или более):

- сухость кожи (ксероз);
- гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв или фолликулярный гиперкератоз;
- повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови;
- начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2 лет);
- склонность к кожным инфекциям (***S. aureus, H. simplex***);
- локализация кожного процесса на кистях и стопах;
- экзема сосков;
- хейлит;
- рецидивирующие конъюнктивиты;
- симптом Денни — Моргана (дополнительная складка нижнего века);
- кератоконус;
- передняя субкапсулярная катаракта;
- гиперпигментация кожи периорбитальной области;
- бледность/эритема лица;
- себорейная экзема;
- складки на передней поверхности шеи;
- зуд при повышенном потоотделении;
- обострение процесса и усиление зуда под влиянием провоцирующих факторов (шерстяная одежда, мыло, аллергены, ирританты, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.);
- перифолликулярная акцентуация;
- непереносимость пищи;

- сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом);
- белый дермографизм.

### Диагноз

Диагноз основывается на данных анамнеза и клинических проявлениях заболевания.

*Пример формулировки диагноза*

*Атопический дерматит, взрослая фаза, ограниченный, средней степени тяжести, обострение (дата).*

### Дифференциальный диагноз

Младенческую фазу атипического дерматита бывает сложно отличить от младенческого себорейного дерматита. Поражение волосистой части головы (симптом «чепчика») может встречаться при обоих заболеваниях, хотя более характерен для себорейного дерматита, и при этом заболевании кожа более жирная, отсутствует выраженный ксероз. Также для себорейного дерматита типично поражение кожи крупных складок.

Дифференциальной диагностике с чесоткой помогает то факт, что при чесотке поражаются обычно и иные члены семейства. Высыпным элементом для чесотки является везикуло-папула с характерной локализацией в межпальцевых складках, лучезапястных зонах, ягодицах, около сосков молочных желез и на коже полового члена. Характерными для чесотки являются и гнойные корки на разгибательной поверхности локтевых суставов. Кожа головы при чесотке почти никогда не поражается.

Могут возникать сложности при дифференциальной диагностике АтД и аллергического контактного дерматита на никель. В этой ситуации воспалительный процесс возникает в зоне контакта с аллергеном (чаще заклепками на джинсах и пряжками ремней). Ксероз и поражение лица отсутствуют.

Младенческую фазу атопического дерматита следует также дифференцировать с синдромом Вискотта — Олдрича. У детей старшего возраста болезнь приходится дифференцировать с грибовидным микозом (форма Т-клеточной лимфомы), проявления которого весьма похожи на проявления атопического дерматита.

### Течение

Течение обычно волнообразное. Часто регистрируются сезонные обострения (весна-осень).

### Прогноз

Заболевание неизлечимое. Основная задача врача — контролировать.

### Исходы

У части пациентов к 30–40 годам развивается неполная ремиссия: сохраняются сухость и повышенная чувствительность кожи, но не наблюдается тяжёлых обострений болезни.

### Лечение

Целью лечения является регресс высыпаний, достижение длительной клинической ремиссии, повышение качества жизни пациента. Терапевтические воздействия при АД включают активное лечение в фазе обострения и постоянные мероприятия: строгое соблюдение режима и диеты, базовое общее и наружное лечение, климатотерапию. Терапия должна быть строго индивидуализирована в зависимости от возраста пациента в период заболевания, фазы рецидива, степени активности патологического процесса, клинической формы, фоновых патологических состояний и наличия осложнений. Необходимо максимально устранить воздействие провоцирующих факторов. Задачей врача является выявление и максимально возможное устранение наиболее значимых для конкретного пациента триггерных факторов: алиментарных, психогенных, метеорологических, инфекционных и др. При необходимости к лечению пациента подключаются смежные специалисты (психотерапевты, гастроэнтерологи, гинекологи-эндокринологи и др.).

В связи с генетически обусловленной повышенной проницаемостью кожного барьера, пациенты с АтД нуждаются в постоянном использовании средств базового ухода. Рекомендуются моющие средства с кислым уровнем pH, не обезжиривающие и не пересушивающие кожу, кремы и увлажняющие средства, способствующие восстановлению кожного барьера. В большинстве стран выпускаются специальные линии средств для ухода за кожей (эмолентов) при Ат Д. Особенно оправдано использование «эмолентов плюс». Например, увлажняюще-ожиривающие средства, содержащие стимулятор синтеза филаггрина или содержащие полидеканол и танин.

При лёгких обострениях заболевания обычно используются короткие курсы топических стероидов и местных ингибиторов кальциневрина. Антигистаминные препараты в большей степени оправданы в качестве профилактических средств: показан приём этой группы препаратов в случаях, если предполагается нарушение пищевого рациона.

При осложнении заболевания присоединением вторичной инфекции используются наружные формы, содержащие антибиотики.

При среднетяжёлом течении АтД возможны длительные курсы местных ингибиторов кальциневрина (при остром воспалении сначала проводится короткий — 7–10 дней курс топических стероидов): мазь такролимус назначается два раза в день

в течение 2–3 недель, далее по достижении хорошего результата терапии частота нанесения на кожу препарата снижается постепенно до 2 раз в неделю. В таком режиме препарат может использоваться в течение длительного времени. Целесообразно подключение фототерапии (не сочетается с топическими ингибиторами кальциневрина): узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия 311 нм (УФВ диапазон, длина волны 310–315 нм с максимумом эмиссии 311 нм) или селективная фототерапия (широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия, диапазон УФВ с длиной волны 280–320 нм).

При тяжёлом течении АтД у взрослых лиц и при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение циклоспорина в начальной дозе 4 мг на кг массы тела в сутки в 2 приёма с 12-часовым интервалом. При достижении положительного результата дозу необходимо постепенно снижать до полной отмены. В случаях резкого, спровоцированного чем-либо, обострения заболевания возможно использование короткодействующих стероидов в/в.

При тяжелом неконтролируемом течении атопического дерматита используется современная таргетная терапия — дупилумаб (моноклональные антитела против ИЛ4 и ИЛ13). Иными представителями таргетной терапии являются ингибиторы янус-киназ: упадацитиниб, барицитиниб, аброцитиниб.

### Профилактика

Рекомендуется приём лактобактерий в последнем триместре беременности при наличии отягощённого атопического анамнеза у будущих родителей.

## 9.4. Пищевая аллергия

### Определение

**Пищевая аллергия — это проявления повышенной чувствительности к пищевым агентам, в основе которых лежат иммунологические механизмы.**

### Распространённость

Реакции на пищу, опосредованные иммунологическими механизмами встречаются, по данным ВОЗ, в среднем у 2,5 % населения. Проблема актуальна в младенческом и раннем детском возрасте. Симптомы пищевой аллергии в анамнезе отмечаются у 17,3 % детей. Однако распространённость доказанной пищевой аллергии в развитых странах среди детей раннего детского возраста составляет 8 %, в подростковом возрасте — 4 %, у взрослых — 2,5 %.

### Этиология

Практически любой пищевой агент может привести к сенсибилизации и формированию пищевой аллергии. Считается, что высокой аллергенной активностью обладают: коровье молоко, куриное яйцо, соя, арахис, орехи, пшеница, рыба и морепродукты, кунжут.

В основе реакций на пищу могут быть разные механизмы:

- реакции, которые могут развиться у всех — токсические, микробиологические, фармакологические;
- реакции, возникающие у предрасположенных лиц — это пищевая гиперчувствительность.

Пищевая гиперчувствительность подразделяется на 2 группы:

1. пищевая аллергия IgE-опосредованная и не-IgE-опосредованная;
2. неаллергическая гиперчувствительность — метаболическая и неизвестного механизма.

Токсические реакции обусловлены токсинами, входящими в состав пищевых продуктов. Как правило, они появляются при неправильном хранении (цианид, сигуатоксин, скумбротоксин, атропин, амин, паралитический токсин ракообразных). Клинические проявления таких реакций:

1. поражение нервной системы (головные боли, судороги, галлюцинации, психическое возбуждение или заторможенность);
2. поражение желудочно-кишечного тракта (гепатиты, гастриты, энтероколиты);
3. поражение соединительной ткани (васкулиты).

Фармакологические реакции на пищевые продукты — это клинические проявления, развивающиеся при употреблении в пищу большого количества продукта и (или) содержащего биологически активные вещества (гистамин, серотонин, тирамин, фенилэтиламин). Микробиологические реакции, как следует из термина, вызваны микробными агентами (сальмонеллы и другие), которые могут появиться в продукте при неправильном хранении. Эти реакции не вызваны иммунологическим механизмом.

Неаллергическая пищевая гиперчувствительность может быть результатом метаболических нарушений, имеющихся у пациента. Это может быть лактазная недостаточность, патология желудочно-кишечного тракта, нарушения аминокислотного обмена, глютеновая энтеропатия.

Пути попадания пищевых аллергенов:

1. пероральный;
2. ингаляционный — возможен для аллергенов рыбы и злаков;
3. контактный (через кожу).

## Патогенез

В основе развития симптомов на пищевые агенты может быть: IgE-опосредованный (I тип иммунных реакций), не IgE-опосредованный (клеточный), смешанный IgE и не-IgE-опосредованный.

## Клиническая картина пищевой аллергии

***IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции***

1. Орально-аллергический синдром. Аллергическая реакция, развивающаяся при употреблении свежих фруктов и овощей у лиц, страдающих пыльцевой сенсибилизацией. Встречается у 40–70 % больных поллинозом. Характеризуется орально-фарингеальными симптомами: зуд, жжение во рту, папулезные или везикулезные высыпания на слизистой ротовой полости, отёк губ. Данная симптоматика появляется в течение секунд или минут после контакта с пищевым агентом.
2. Гастроинтестинальные реакции немедленного типа (эзофагит, гастрит, энтероколит) возникают на фоне употребления причинно-значимых пищевых аллергенов, проявляются тошнотой, рвотой, болями в животе, различного характера и диареей.

***Системные IgE-опосредованные реакции (анафилаксия)***

Самым серьёзным клиническим проявлением пищевой аллергии является системная анафилаксия, при развитии которой вовлекается целый ряд органов и систем: кожа, респираторная, гастроинтестинальная и кардиоваскулярная системы с развитием гипотензии, сосудистого коллапса, сердечной аритмии. Реакции иногда фатальны. Время развития симптомов от нескольких минут до 4 часов после употребления в пищу аллергена. Чаще всего такие тяжёлые реакции вызывают пищевые агенты «большой восьмёрки». Клинические проявления преимущественно возникают после употребления пшеницы, сельдерея, молока и рыбы.

***IgE-опосредованные респираторные реакции***

Встречаются у 25 % пациентов. Симптомы могут касаться верхних и нижних дыхательных путей: ринит, отёк гортани, бронхиальная астма. Наиболее часто симптомы бронхиальной астмы развиваются на аллерген рыбы и муки («астма пекарей»). Отёк гортани не является частым симптомом пищевой аллергии и развивается в сочетании с другими клиническими проявлениями пищевой аллергии. Существование бронхиальной астмы как изолированного самостоятельного заболевания практически не встречается.

***IgE-опосредованные кожные проявления***

Клинические проявления на коже встречаются у 45 % пациентов. Это могут быть кожный зуд, эритема, крапивница, кореподобная сыпь, атопический дерматит, контактная крапивница, у лиц определённой профессиональной занятости. В детском возрасте пищевая аллергия чаще проявляется симптомами атопического дерматита, у взрослого — крапивницей. Кожные проявления при реакциях, вызванных пищевой аллергией, как правило, сопровождаются зудом, начинаются в области лиц и губ, могут распространяться по всему телу.

***Не-IgE-опосредованные гастроинтестинальные проявления***

Энтероколит, обусловленный данным механизмом, проявляется диареей с примесью крови, рвотой, метеоризмом, потерей в весе. Симптомы появляются через 3 часа после приёма пищи. Энтероколит данной этиологии встречается у детей первого года жизни, после элиминации причинно-значимого аллергена, чаще всего это коровье молоко и соя. Колит развивается у детей, находящихся на искусственном вскармливании, и характерным симптомом является наличие крови в стуле, могут быть запоры, колики. Симптомов обезвоживания не фиксируется.

***Не IgE-опосредованные респираторные реакции***

Это редкое проявление пищевой аллергии на белки коровьего молока, получившее название синдром Гейнера (аллергический первичный гемосидероз лёгких).

## Диагностика пищевой аллергии

1. Анамнез. При сборе аллергологического анамнеза обращаем внимание на наследственность, устанавливаем факторы риска в формировании пищевой аллергии, взаимосвязь с употреблением предполагаемого причинно-значимого пищевого аллергена, уточняем эффект элиминации и провокации, выясняем характер реакций (немедленного или замедленного типа) и клинические проявления.
2. Кожные тесты. Показание к проведению — это необходимость идентификации пищевого аллергена. Диагностическая кожная проба проводится прик-тестом (prick-укол). Прик-тест проводится в стадию ремиссии, при строгом соблюдении противопоказаний и правил его проведения в аллергологическом отделении стандартизованными аллергенами.
3. Определение уровня специфических Ig E. В настоящее время для подтверждения аллергических реакций немедленного типа используется IniCAPSystems, на базе анализаторов ImmunoCAP. По результатам обследования это высокочувствительный, специфичный и воспроизводимый метод.

*Пример формулировки диагноза*

*Дерматит, вызванный съеденной пищей (data).*

### Дифференциальная диагностика

Клинические проявления, возникающие после употребления определенных пищевых агентов, требуют уточнения механизма их возникновения и постановки правильного диагноза. Для этого потребуется провести не только специфические диагностические тесты, но возможно и дополнительные методы исследования.

### Течение и лечение

Течение пищевой аллергии будет определяться правильно выявленным причинно-значимым аллергеном. Элиминация значимого аллергена полностью купирует клинические симптомы. Поэтому прогноз и исход всегда благоприятен. Лечение зависит от клинических проявлений: необходимо их купирование, нормализация общего состояния, восстановление функций поражённых органов и систем. Обосновано назначение симптоматической терапии, в зависимости от проявлений пищевой аллергии

### Профилактика

Полностью исключить из рациона питания пищевой продукт, вызывающий появление клинических проявлений.

## 9.5. Лекарственная аллергия

### Определение

**Лекарственная аллергия — это повышенная чувствительность организма к медицинским препаратам, в основе которой лежит иммунологический механизм.**

### Распространённость

Реакции, в основе которых лежит иммунологический механизм, встречаются лишь в 3–6 % случаев, хотя различные по механизмам неблагоприятные реакции при приёме лекарственных препаратов регистрируются у 15–30 % пациентов.

### Классификация реакций на лекарственные препараты

При проведении лечения могут развиться два вида реакций.

***Прогнозируемые реакции*** могут развиться у всех пациентов и не зависят от наследственности, но определяются дозой вводимого препарата. В основе нет иммунологического механизма. Клинические проявления обусловлены фармакологическим действием препарата. Данные реакции составляют 75–80 % от всех клинических проявлений при проведении медикаментозного лечения. В эту группу входят:

1. Передозировка — за счёт токсического эффекта лекарственного средства или кумуляции его в организме при приёме завышенной дозы препарата.
2. Побочные эффекты — развиваются на терапевтические дозы. Препарат может оказывать на пациента несколько фармакологических воздействий, как правило, в инструкции данные реакции описаны подробно.
3. Реакции, вызванные взаимодействием лекарств (к развитию данных симптомов часто приводит полипрагмазия).
4. Тератогенное действие лекарственных средств.

***Непрогнозируемые реакции*** — развитие клинических проявлений не зависит от дозы вводимого препарата, не связано с фармакологическим действием препарата. К этой группе относится лекарственная гиперчувствительность:

1. Аллергическая IgE-опосредованная и не-IgE-опосредованная — в основе клинических проявлений иммунологический механизм.
2. Неаллергическая врождённая гиперчувствительность, то есть врождённая повышенная гиперчувствительность к определённым лекарственным препаратам. Классическим примером является, например, развитие гемолитической анемии после использования оксидантов.
3. Неаллергические реакции, лекарственная гиперчувствительность (псевдоаллергия) — обусловлены неспецифическим высвобождением гистамина, вовлечением брадикинина, индукцией синтеза лейкотриенов, индукцией бронхоспазма. Иммунологический механизм в развитии таких симптомов отсутствует.

***Клинические проявления лекарственной аллергии (в основе иммунологический механизм):***

1. должен быть период сенсибилизации, как правило, не менее 5–7 дней приёма данного лекарственного средства;
2. введение препарата в сенсибилизированный организм приведёт к развитию клинических проявлений в короткий промежуток времени, иногда в считанные минуты;
3. лекарственная аллергия всегда воспроизводится при повторном введении причинно-значимого аллергена;
4. развитие таких реакций не зависит от дозы вводимого препарата и способа его введения;
5. лекарственная аллергия проявляется в виде типичных для неё клинических проявлений и не соответствует фармакологическому действию лечебного препарата.

***Клинические проявления лекарственной аллергии***

Клинические проявления лекарственной аллергии можно подразделить на 2 группы:

***Системные клинические проявления***

1. Анафилаксия, в том числе и анафилактический шок (реакции немедленного типа).
2. Острые тяжёлые распространённые дерматозы: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса — Джонсона, синдром Лайелла, сывороточная болезнь, лекарственная лихорадка. лекарственно-индуцированный волчаночный синдром, системный лекарственный васкулит. В основе сывороточной болезни, системного лекарственного васкулита — иммунокомплексные реакции. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивена — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз вызваны гиперчувствительностью замедленного типа. Клинические проявления лекарственной лихорадки и лекарственно-индуцированного волчаночного синдрома обусловлены сочетанием цитотоксического и иммунокомплексного механизмов.

***Клинические проявления с преимущественным поражением отдельных органов***

1. Кожные проявления.
2. Поражение органов дыхания.
3. Поражение желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы.
4. Поражение органов кроветворения.
5. Механизм поражения нервной системы.
6. Поражение мочевой системы.
7. Поражение органов кровообращения.

## Диагностика

Самое главное — правильно собранный анамнез. Необходимо изучить течение основного заболевания, уточнить сопутствующую патологию и лекарственные средства, применяемые для её коррекции.

Аллергологический анамнез при указании реакций на приём лекарственных средств потребует детального изучения фармакологического анамнеза:

1. какой препарат по мнению пациента или по данным медицинских документов явился причиной развития патологических проявлений и какие конкретно имели место симптомы;
2. на какой день приёма они появились;
3. какую дозу получал пациент и как вводилось данное средство (перорально или парентерально), производился ли одномоментный приём препаратов других фармакологических групп и в какой дозировке;
4. чем купировались и как долго сохранялись симптомы;
5. при одномоментном приёме препаратов для лечения основного и сопутствующего заболеваний необходимо ознакомиться с подробной инструкцией к препаратам и уточнить их совместимость;
6. собрать анамнез о последующих приёмах лекарственных средств, и если будут указания на благоприятное течение при лечении препаратами данной группы или химически идентичных, то ставится под сомнение иммунологический механизм имеющей место реакции.

Вопрос о назначении обследования (объём и метод, позволяющий в полной мере получить полную информацию о механизме возникновения клинических проявлений) решает врач аллерголог-иммунолог.

Проведение ***кожных тестов*** с предполагаемым причинно-значимым лекарственным средством или лекарственным препаратом, который обладает перекрёстными свойствами, не показано.

Решение о возможности проведения диагностических кожных проб с лекарственным препаратом принимается и проводится в специализированном аллергологическом отделении. Проведение кожных тестов врачами других специальностей категорически запрещено. Проведение кожных проб осложняется отсутствием стандартизованных лекарственных агентов.

В настоящее время для диагностики лекарственной аллергии замедленного типа может быть применён аппликационный (patch) тест. Тест безопасен для пациента, проводится через месяц после перенесённых клинических реакций. При заболеваниях в активной фазе проводить тест противопоказано. Перечень зарегистрированных диагностикумов для теста ограничен.

***Лабораторная диагностика*** позволяет подтвердить наличие лекарственной аллергии. Эти тесты безопасны.

Для подтверждения IgE-опосредованных реакций на лекарственный препарат можно определить уровень специфических IgE антител к виновному препарату. Тест рекомендуется проводить через месяц после аллергической реакции. В более ранние сроки специфические антитела могут быть фиксированы в шоковом органе, что выявит нормальный или низкий уровень антител и приведет к неправильной интерпретации полученных результатов. Тест проводится тест-системой ImmunoCap. К сожалению, перечень лекарственных препаратов, к которым можно определить уровень специфических IgE, ограничен.

В лабораторной диагностике может быть использован тест активации базофилов. Чувствительность данного теста варьирует, но специфичность высокая. Тест сертифицирован, проводится в федеральных медицинских центрах.

## Диагноз

Реакции на лекарственные препараты классифицируются соответственно медицинскому коду диагноза заболевания, но можно проводить кодировку и по нозологии соответствующих клинических проявлений.

*Пример формулировки диагноза*

*Лекарственная крапивница генерализованная (дата).*

### Лечение

Главное — это немедленная полная отмена предполагаемого причинно-значимого препарата. В последующем лечение проводится по стандартам, принятым для данной нозологической формы.

### Профилактика

Показано тщательно проводить сбор аллергологического и фармакологического анамнеза. Ознакомится со всеми медицинскими документами, которые описывают клинические проявления и подтверждают наличие реакций на лекарственные средства. Обязательно выяснить весь список принимаемых препаратов и способ их введения.

Обязательно подробно описывать клинические реакции, которые развиваются у пациента. Направить на консультацию к аллергологу для правильной оценки клинических проявлений и решения вопроса о тактике ведения пациента.

Не назначать лекарственные средства и комбинированные препараты, его содержащие, если имели место реакции в анамнезе, и в составе средств есть сходные антигенные детерминанты (их реакции перекрёстного реагирования).

Пациенту необходимо выдать справку о наличии реакции на лекарственный препарат с указанием химической группы, к которой относится препарат.

Категорически запрещено проводить кожные пробы с препаратами в медицинских учреждениях не аллергологического профиля. Решение о целесообразности проведения проб in vivo принимает врач аллерголог-иммунолог, иногда в составе комиссии или консилиума.

## 9.6. Сывороточная болезнь

### Определение

**Сывороточная болезнь — аллергическое иммунокомплексное заболевание, развивающееся в ответ уже на однократное парентеральное введение гетерологичных (из крови животных) или гомологичных (из крови людей-доноров) сывороток или других препаратов белковой природы и характеризующееся преимущественно воспалительным повреждением сосудистой стенки и соединительной ткани.**

Впервые термин «сывороточная болезнь» использовали C. Pirquet и B. Schick в 1905 году. Они наблюдали, как у некоторых больных через 1–3 недели после введения сыворотки появлялись крапивница, пятнисто-папулёзные высыпания, лихорадка, артралгии в области крупных суставов, иногда — увеличение лимфатических узлов. Они связали эти симптомы с вакцинацией и назвали данный симптомокомплекс «сывороточная болезнь» (СБ).

### Этиология

Аллергенами при СБ являются чужеродные белки, используемые в качестве лечебных препаратов. Это вакцины, ксеногенные профилактические и лечебные иммунные антисыворотки (противостолбнячная, противоботулиническая, противогангренозная, противодифтерийная, антилимфоцитарная, против яда змей, антирабический гамма-глобулин, противостафилококковый иммуноглобулин и др.), белковые чужеродные (ксеногенные) гормоны (АКТГ, инсулин), вакцины, анатоксины (стафилококковый, дифтерийный, столбнячный и др.), церебролизин (гидролизат мозгового вещества свиней) и др. Аллогенные сыворотки и иммуноглобулины (противостолбнячный, антистафилококковый, противогрипозный иммуноглобулин, антисафилококковая человеческая плазма), рекомбинантные цитокины тоже могут быть причиной СБ, но реже. Показано, что частота его возникновения прямо пропорциональна дозе введённого белка. В дальнейшем, у человека перенёсшего СБ возможно появление перекрёстной реакции на пищу. Так, после СБ на церебролизин возможна реакция на свинину, а после развития СБ вследствие иммунизации сыворотками, приготовленными из крови гипериммунизированных лошадей возможна реакция на употребление в пищу кумыса или продуктов из конины.

Проявления СБ могут вызывать препараты, не содержащие белок. В первую очередь это антибиотики (пенициллинового ряда, цефалоспорины, фторхинолоны, тетрациклины), сульфаниламидные препараты, фуразалидон, каптоприл, новокаинамид, хинидин, стрептокиназа, барбитураты, аллопуринол, препараты золота, препараты йода и др., яды насекомых. Этот, так называемый ***«сывороточноподобный синдром» (СПС),*** который последние годы встречается чаще, чем СБ, приобретает большое значение.

### Патогенез

Отличием сывороточной болезни от всех остальных аллергических заболеваний является способность к манифестации уже при первом введении в организм человека препаратов, содержащих белок. Это отличие обусловлено длительным

периодом циркуляции введённых белков в организме пациента. Сывороточная болезнь является самолимитирующим заболеванием, так как количество инициирующего её развитие антигена ограничено. Постепенно иммунные комплексы выводятся из организма, что сопровождается улучшением состояния пациента.

В развитии СБ принимают участие несколько иммунных механизмов, из которых ведущим является иммунокомплексный (гиперчувствительность 3-го типа).

## Морфология

Морфологической основой сывороточной болезни является гиперергический васкулит с поражением артерий, капилляров и венул. В повреждённых сосудах наблюдается отложение иммунных комплексов и комплемента. Среди клеток преобладают нейтрофилы и макрофаги.

## Классификация

По длительности сохранения симптоматики выделяют острую (до 5 дней), подострую (6–15 дней) и хроническую (более 15 дней) СБ.

## Клиническая картина

Клинические симптомы СБ могут появиться через 6–21 день (чаще через 7–12 дней) после первого введения белковых препаратов (рис. 9.6–1). Продолжительность латентного периода соответствует времени, необходимому для синтеза преципитирующих антител. При повторном назначении белковых препаратов он укорачивается до 3–5 дней и заболевание приобретает более тяжёлое течение.

В острый период заболевания появляется лихорадка, гиперемия и гиперестезия кожных покровов, увеличение регионарных лимфатических узлов, отёки, реже висцериты.

Лихорадка наблюдается у большинства больных и в 10–20 % случаев предшествует другим симптомам.

Кожная сыпь наблюдается у 85–98 % больных. Сыпь полиморфная, чаще всего обильная уртикарная, сопровождается кожным зудом. После появлении сыпи температура снижается.

Суставной синдром встречается у 10–50 % больных. Характерна припухлость и болезненность суставов, скованность движений. Чаще всего поражаются коленные, локтевые, голеностопные и лучезапястные суставы.

Лимфатические узлы увеличиваются в размере незначительно, не спаяны с кожей и между собой, мягкой консистенции, малоболезненные при пальпации. Может отмечаться также увеличение селезёнки.

Висцеральные изменения обычно наблюдаются при тяжёлом течении СБ. В первую очередь, как правило, вовлекается сердечно-сосудистая система. Больные жалуются на слабость, одышку, сердцебиение, боли в области сердца. Отмечаются снижение артериального давления, тахикардия, аускультативно — приглушённость сердечных тонов, на ЭКГ — снижение вольтажа. Нередко диагностируется миокардит, может развиться ишемия миокарда (вплоть до инфаркта). В процесс могут вовлекаться почки (очаговый или диффузный гломерулонефрит), нервная система (чаще всего в виде невритов и полиневритов и, очень редко, в виде менингоэнцефалитов с характерной симптоматикой). К наиболее редким проявлениям поражения нервной

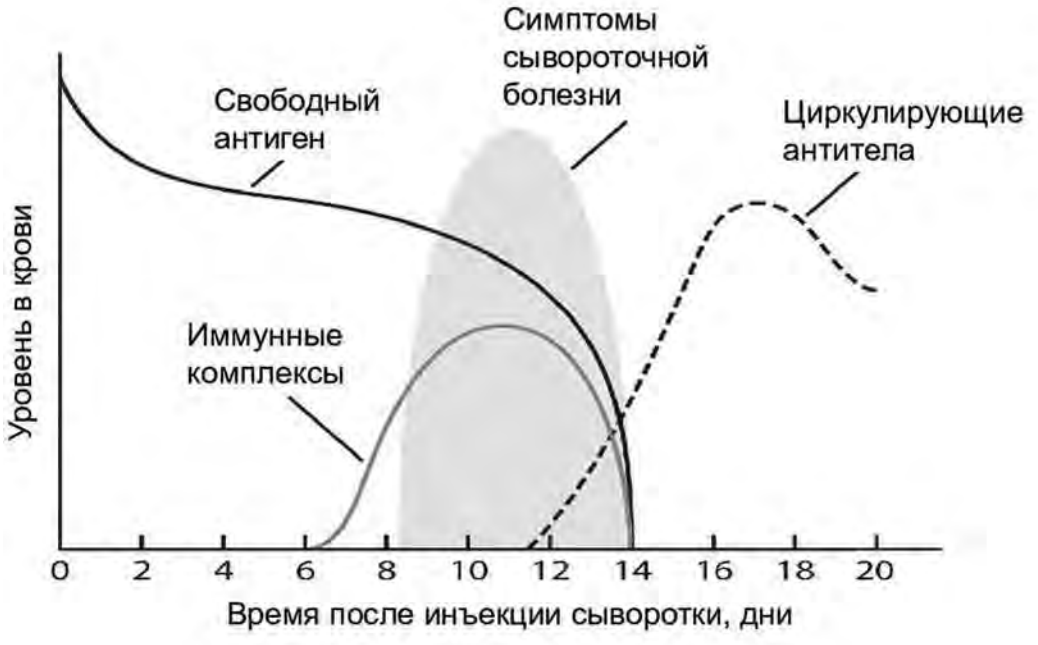



*Рисунок 9.6-1. Сроки развития симптомов сывороточной болезни*

системы при СБ относится ***синдром Гийена — Барре*** (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия) с двигательными расстройствами, исчезновением сухожильных рефлексов, вялыми парезами, параличами. В зависимости от выраженности клинической симптоматики различают лёгкое, среднетяжёлое и тяжёлое течение СБ.

## Лабораторная диагностика

В клиническом анализе крови в латентном периоде у пациентов обнаруживают незначительный лейкоцитоз, в разгар заболевания — лейкопению с относительным лимфоцитозом, нейтропению, иногда эозинофилию, повышение количества плазматических клеток, тромбоцитопению, умеренное увеличение СОЭ. Биохимическое исследование крови — гипогликемия.

В сыворотке крови отмечается снижение концентрации компонентов комплемента, особенно С3 и С4, повышение ЦИК, активация фагоцитоза.

В моче при поражении почек — протеинурия, микрогематурия, гиалиновые цилиндры.

В спинномозговой жидкости может выявляться белково-клеточная диссоциация, а в пунктате синовиальной жидкости определяется выраженный лейкоцитоз.

При биопсии поражённых участков кожи определяются явления васкулита с инфильтрацией нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами, депозиты иммунных комплексов.

Для определения причинных аллергенов при аллергических реакциях 3-го типа используются лабораторные аллергологические методы исследования, основанные на выявлении преципитирующих антител. Такими методами являются ***иммунофлуоресцентные тесты, радиоиммунный и иммуноферментный методы определения специфических IgG- и IgM-антител, реакции преципитации, методы выявления ИК, метод иммунотермистометрии.*** Однако существующие лабораторные методы диагностики лекарственной аллергии не всегда, к сожалению, имеют решающее значение для выявления причинно-значимых аллергенов, в качестве которых могут выступать не нативные препараты, а их многочисленные и часто неизвестные метаболиты.

*Примеры формулировки диагноза*

1. *Сывороточная болезнь, вызванная введением противостолбнячной сыворотки, средней степени тяжести.*
2. *Сывороточноподобный синдром после применения «Цефиксима», тяжёлое течение. Аллергический миокардит.*

## Течение

По течению различают острую (до 5 дней), подострую (6–15 дней) и хроническую (более 15 дней) СБ. При остром и подостром течении СБ, как правило, представлена отдельными клиническими синдромами. При хроническом течении у больных часто наблюдаются висцериты.

## Прогноз и исходы

При неосложнённых случаях СБ прогноз обычно благоприятный. Симптомы исчезают в течение 1–2 недель. Госпитализируют пациентов, перенёсших анафилактический шок, а также больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением СБ с развившимися осложнениями. Тяжёлое течение заболевания встречается редко и, как правило, наблюдается при повторном введении аллергена у взрослых и детей старше 15 лет.

## Лечение

Терапия сывороточной болезни во многом зависит от тяжести её течения и выраженности клинических симптомов Лечение, как правило, симптоматическое, зависит от формы заболевания и включает в себя элиминацию причинно-значимого аллергена, а также применение лекарственных средств, направленных на купирование симптомов заболевания (неседативные антигистаминные препараты ($H_1$-блокаторы) II поколения, а при среднетяжёлом течении — ГКС внутрь или парентерально).

В случае тяжёлого течения СБ парентерально используют $H_1$-блокаторы I поколения (клемастин, хлоропирамин). Системные ГКС (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) –парентерально и (или) внутрь в течение 2–3 месяцев в комбинации с симптоматическими средствами.

При развитии тяжёлой общей реакции немедленного типа — анафилактического шока — проводят схему лечения как при анафилактическом шоке любой другой этиологии.

## Профилактика

Для профилактики СБ используются следующие меры:

- улучшение качества гетерологичных и гомологичных сывороток и препаратов;
- учёт данных аллергологического анамнеза, информации о предыдущих назначениях белковых препаратов в истории болезни и амбулаторной карте;
- постановку кожных проб, прик-тестов, внутрикожных проб для выявления повышенной чувствительности к сыворотке (для этого используют её разведение 1:100);
- использование профилактических и лечебных сывороток по строгим показаниям и максимально возможная их замена на гомологичные γ-глобулины;

- дробное введение сывороток по методу Безредко (при первом в жизни назначении гетерологической сыворотки вводят 0,5 мл внутримышечно, а через 2 часа всю оставшуюся дозу), или с предварительным введением разведённых сывороток;
- у пациентов получавших сыворотки ранее, а также у больных с аллергическими заболеваниями — 0,1 мл разведения сыворотки 1:10 вводится подкожно или внутримышечно, через 30 минут осуществляется введение 0,2 мл того же разведения, а через 1,5–2,0 часа вводят всю оставшуюся дозу.

## 9.7. Инсектная аллергия (ИА)

### Определение

**Инсектная аллергия (ИА) — это аллергические реакции, возникающие при укусах и ужалениях насекомыми, при непосредственном контакте и вдыхании частиц тел насекомых и продуктов их жизнедеятельности.**

### Распространённость

В последние годы отмечается рост ИА, которая в настоящий момент встречается у 1–7 % населения во всём мире с наибольшей распространённостью среди лиц среднего и старшего возраста. ИА в основном связана с отрядами перепончатокрылых (семейства пчелиных и осиных), двукрылых (семейства комариных, слепней, мошек и др.) и тараканових. Соотношение заболеваемости между мужчинами и женщинами составляет 2:1. Местные аллергические реакции на яд перепончатокрылых наблюдают у 2–26 % взрослого населения. Бабочки тутового шелкопряда являются причиной сенсибилизации у 10–15 % рабочих шёлкоперерабатывающей промышленности, гренажного и шёлкомотального производств. В Китае среди работников шелководства респираторная аллергия выявлена у 76 % лиц, у 15 % из них доказана бронхиальная астма. У работников гидроэлектростанций ИА к ручейникам отмечают в 61 % случаев.

### Этиопатогенез

Существует несколько путей развития сенсибилизации к насекомым, в зависимости от проникновения аллергенов в организм человека. Описаны парентеральный (вместе с ядом — при ужалениях перепончатокрылыми или с секретом слюнных желёз при укусах кровососущими), ингаляционный или аэрогенный (при вдыхании продуктов жизнедеятельности или частиц тел насекомых, например, в составе домашней пыли), контактный (при соприкосновении кожи и слизистых оболочек с насекомыми и продуктами их жизнедеятельности) и алиментарный путь (при случайном проглатывании насекомых или употреблении в пищу продуктов заражённых экскрементами насекомых или блюд из насекомых и продуктов их жизнедеятельности (например, прополис, маточное молочко)).

По типу реакции, возникающей при контакте с насекомыми и их метаболитами, выделяют аллергические, псевдоаллергические, токсические реакции и прямое раздражающее действие щетинок, шипов и других частей тел насекомых.

Основным механизмом иммунологически опосредованных реакций при ИА, согласно классификации Gell и Coombs, является гиперчувствительность I типа (анафилактические реакции). Она обусловлена выработкой аллергенспецифических IgE к инсектным аллергенам. Реже наблюдаются опосредованные IgG-реакции III типа (иммунокомплексные) и реакции IV типа (гиперчувствительность замедленного типа). Иммунокомплексные реакции чаще возникают при укусах кровососущими насекомыми (москитами, клопами). Реакции IV типа обычно развиваются при контакте с продуктами жизнедеятельности насекомых и укусах кровососущими. Токсические реакции отмечены при укусах (ужалениях) большим количеством насекомых одновременно. Выявлена генетическая предрасположенность к истинной аллергии на все виды насекомых и тараканов.

***Виды реакций.*** Выделяют следующие виды реакций на ужаления/укусы насекомых:

1. нормальная;
2. местная аллергическая;
3. системная аллергическая;
4. анафилактический шок;
5. токсическая.

Нормальной считается реакция на укус в виде отёка и эритемы умеренного характера, исчезающая через 24 часа. Она обусловлена воспалительными агентами, входящими в состав яда жалоносных насекомых. По времени возникновения аллергические реакции на инсектные аллергены бывают ранние и поздние.

### Клиническая картина

Ранние реакции проявляются немедленно после ужаления (укуса) насекомым или на протяжении первого часа и могут быть местными, системными или органными с преимущественным поражением отдельных органов и тканей. Например, возможны ведущие кожные (гиперемия, зуд, генерализованная крапивница, ангиоотёки), сосудистые (часто — гипотония, тахикардия, редко — гипертензия, связанная с выработкой эндогенных симпатомиметиков), или респираторные (бронхоспазм, инспираторная одышка и стридорозное дыхание — признак отёка гортани) проявления.

При развитии ранних системных поражений различают лёгкую (слабую), средней степени (выраженную), тяжёлую степени реакции, а также анафилактический шок. Риск развития тяжёлых системных реакций на ужаления возрастает у лиц, получающих терапию НПВП, β-адреноблокаторами, и у пациентов с мастоцитозом. Системные реакции могут развиться при ужалении перепончатокрылыми в любую часть тела (при поражении области головы и шеи вероятность её появления возрастает из-за особенностей кровоснабжения).

Ранние реакции при ужалении перепончатокрылыми составляют 95–98 % случаев. Поздние реакции развиваются в течение 6–12 часов после ужаления, на них приходится 2–5 % аллергических реакций на яды перепончатокрылых. Как правило, поздние реакции являются местными и протекают в виде локальных отёков и гиперемии. Однако следует помнить, что поздние реакции таят опасность развития генерализованного васкулита с вовлечением в процесс многих систем и органов (печень, почки, сердце, суставы, нервная система). Это редкое позднее системное проявление по типу сывороточной болезни обусловлено III типом аллергических реакций. Местные реакции на ужаления могут нарастать в течение 24–48 часов, сохраняться до 10 дней и более, также осложняться присоединением вторичной инфекции, воспалительными изменениями со стороны подкожной клетчатки, регионарных лимфатических узлов.

На укусы кровососущих чаще отмечаются местные реакции. Местные реакции могут появляться либо через несколько минут после укуса в виде нарастающего плотного отёка с сильным зудом, сохраняющегося до 7–10 дней и исчезающего бесследно (IgE-опосредованные реакции), либо через 6–12 часов, сохраняться до 1–2 недель и проявляться в виде геморрагического некроза по типу феномена Артюса.

## Диагностика

Для подтверждения ИА применяются следующие методы обследования: аллергологический анамнез, опрос и осмотр пациента (общее состояние пациента, осмотр кожных покровов с оценкой характера сыпи, наличия ангиоотёка, непосредственное обследование дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем и т.д.), общеклиническое и аллергологическое обследование. Важно, что все данные обследований должны быть сопоставлены с аллергологическим анамнезом.

***Лабораторная и инструментальная диагностика.*** В клиническом анализе крови может отмечаться эозинофилия — возможный, но не обязательный признак аллергического воспаления. По показаниям проводятся исследования биохимического анализа крови, цитологических анализов секрета из полости носа, мокроты, ЭКГ, ФВД и другие исследования. Основная роль в диагностике принадлежит врачу аллергологу-иммунологу. Проводятся кожные скарификационные или prick-тесты, внутрикожные тесты и провокационные пробы. Кожные пробы нужно проводить с учетом рефрактерного периода, то есть через 3–4 недели после системной реакции. Оценивают кожную реакцию через 20 минут после теста, далее через 6, 12, 2 и 48 часов, особенно при аллергии к нежалящим насекомым. Внутрикожную пробу проводят при отрицательных prick-тестах.

Для диагностики ИА применяют аллергологические исследования in vitro: определение уровня специфических IgE с помощью радиоалергосорбентного теста; иммуноферментный метод для определения аллергенспецифических IgE, IgG; иммуноблоттинг, применяющийся для выявления сенсибилизации к отдельным аллергенам; определение уровня сывороточной триптазы через 15 минут — 3 часа после возникновения первых симптомов и после выздоровления.

*Пример формулировки диагноза*

*Острый ангиоотёк кисти правой руки на ужаление пчелы (дата).*

## Прогноз

Прогноз при анафилактическом шоке серьёзный, в других случаях — благоприятный.

## Лечение

Общие принципы лечения ИА включают элиминационные мероприятия, фармакотерапию, аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ), а также обучение пациентов и их родственников профилактическим мероприятиям и правилам оказания первой помощи при ИА. Неотложное медикаментозное лечение при появлении признаков анафилаксии заключается в незамедлительном введении следующих препаратов: 0,1 % раствор эпинефрина по 0,3 мл внутримышечно, антигистаминного препарата (например, клемастин по 2 мл) и глюкокортикоида (преднизолон ацетат по 1–2 мл (30–60 мг)) внутримышечно. Пациента необходимо быстро доставить в ближайшее медицинское учреждение.

Лечение местных аллергических реакции может проходить в амбулаторных условиях с назначением антигистаминных средств. Предпочтение следует отдавать неседативным препаратам (цетиризин 10 мг, дезлоратадин 5 мг и др.). Назначаются также топические глюкокортикоиды. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) с инсектными аллерговакцинами проводится врачом аллергологом. АСИТ рекомендуется пациентам с высоким риском ужалений или укусов. Абсолютное показание к АСИТ — неоднократные тяжёлые системные аллергические реакции в анамнезе на укусы/ужаления насекомых, подтверждённые положительными результатами диагностических кожных тестов и выявлением аллергенспецифических IgE в сыворотке крови. Продолжительность АСИТ — от 3 до 5 лет. Клиническая эффективность достигает 80–90 %. Риск развития системных аллергических реакций после пятилетней иммунотерапии снижается до 5–10 %.

Если у пациента ранее были тяжёлые проявления ИА, необходимо иметь при себе противошоковый набор, а также носить с собой информацию о своём заболевании, которая должна быть в специальном паспорте больного аллергическим заболеванием. Необходимо обучить пациента или его родственников правильному применению лекарств для неотложной помощи.

## 9.8. Крапивница. Отёк Квинке

### Определение

**Крапивница (от лат. *Urtica* — крапива) — состояние, характеризующееся развитием волдырей и (или) ангиоотёков.**

### Распространённость

Каждый пятый человек хотя бы раз в жизни переносил крапивницу. Крапивница может быть самостоятельным заболеванием, а также встречается как синдром в структуре мастоцитоза, уртикарного васкулита, анафилаксии, аутовоспалительных (группа наследственных заболеваний, возникающих в отсутствие аутоиммунных и инфекционных факторов и проявляющихся лихорадкой и ревматологической симптоматикой) и аутоиммунных заболеваний.

### Этиология

Наиболее частая причина аллергической крапивницы — пищевые аллергены (орехи, яйцо, рыба, молоко и др.) и лекарственные препараты. Неаллергенные триггеры крапивницы — это физические факторы (тепло, холод, вода, солнце, давление, вибрация, физическая нагрузка), инфекция. При спонтанной крапивнице появление волдырей не связано с воздействием внешнего фактора или аллергена.

### Патогенез

Под действием медиаторов тучных клеток (гистамин, серотонин и др.) происходит расширение сосудов и повышение проницаемости капилляров, активация чувствительных нервных волокон, выход плазмы за пределы сосудов, привлечение клеток к месту образования волдыря.

### Морфология

Волдырь — первичный бесполостной элемент сыпи, выступающий над поверхностью кожи, возникающий в результате ограниченного отёка сосочкового слоя дермы вследствие расширения сосудов и повышения проницаемости сосудистой стенки. Иных элементов сыпи, таких как пятна, папулы, узлы, петехии, пузыри при крапивнице не бывает.

Ангиоотёк (отёк Квинке) — локальный отёк, распространяющийся на всю толщу дермы, возможно, с захватом подкожной жировой клетчатки, может располагаться и на слизистых оболочках, с захватом подслизистого слоя. Развитие отёка может сопровождаться зудом. Ангиоотёк нарастает течение от нескольких минут до часа и относительно быстро проходит.

### Классификация

Крапивницу подразделяют по длительности течения на острую (менее 6 недель) и хроническую (более 6 недель). На долю острой крапивницы приходится до 80 % случаев. Хроническую крапивницу подразделяют на спонтанную, при которой причина высыпаний не определяется, и хроническую индуцированную крапивницу, при которой волдыри вызываются воздействием (холодом, давлением на кожу, водой, вибрацией и др.).

### Клиническая картина

При острой и хронической крапивнице отмечают уртикарные высыпания, которые в большинстве случаев сопровождаются зудом. Каждый из волдырей сохраняется не более 24 часов (чаще 1–6 часов). Отёки сохраняются дольше (до 48–72 часов). При осмотре больного с отёком в первую очередь выясняют, нет ли потенциально угрожающих жизни признаков: отёка слизистых оболочек дыхательных путей, полости рта и глотки, языка. Оценивают количество и размер волдырей, склонность их к слиянию, длительность существования волдырей, характер разрешения сыпи (волдыри при крапивнице проходят бесследно).

### Диагностические критерии. Лабораторная и инструментальная диагностика. Дифференциальный диагноз

Диагноз крапивницы устанавливают клинически на основании характера сыпи и её динамики.

При острой крапивнице не всегда удается проследить причину её развития. Если острая крапивница успешно купируется, углублённое обследование, как правило, не применяется. Хроническая крапивница требует дифференциально-диагностического поиска. Во многих случаях причина заболевания остаётся невыясненной. В диагностике используют, в зависимости от данных анамнеза:

- поиск очагов хронической инфекции, паразитарных инвазий;
- исключение аутоиммунного заболевания (в первую очередь — аутоиммунного тиреоидита), системных заболеваний соединительной ткани, воспалительных заболеваний кишечника;

- исключение аутовоспалительных заболеваний;
- исключение онкологического процесса.

При васкулитах, протекающих с синдромом уртикарной сыпи, уртикарии сохраняются более суток, могут разрешаться с остаточными явлениями (пигментация, геморрагии), возможны полиморфизм кожных высыпаний (наличие папул, узелков, геморрагических элементов), поражение различных органов, суставов, лихорадка, параклиническая активность.

Кожный мастоцитоз характеризуется стойкими макуло-папулёзными высыпаниями тёмной окраски. При трении элементов появляются зуд и волдыри.

При изолированных отёках исключают отёки неаллергической этиологии и наследственный ангиоотёк (НАО). При НАО в семье характерны случаи рецидивирующих отёков, в том числе случаи смерти родственников от отёков дыхательных путей с асфиксией. Отёки при НАО медленно нарастают (в течение 1–2 суток) и медленно разрешаются (более 3 суток). Не отмечается положительного эффекта от противоаллергической терапии (антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды и адреналин). Характерны случаи «острого живота» в связи с рецидивами отёка кишечника. Дебют заболевания возможен в любом возрасте.

*Пример формулировки диагноза*

*Острая аллергическая крапивница (дата).*

### Прогноз. Исходы

Острая крапивница в большинстве случаев регистрируется однократно в жизни пациента; хроническая крапивница протекает в течение нескольких лет (в основном, от 2 до 5 лет), в постоянной форме, или с ремиссиями.

### Лечение

Всем пациентам с индуцированной крапивницей следует ограничивать воздействие факторов, приводящих к обострению заболевания. Диетические ограничения обоснованы только при подтверждённой пищевой непереносимости или пищевой аллергии.

Первую линию в терапии острой крапивницы представляют неседативные антигистаминные препараты (дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин и др.). Целесообразно проводить терапию до купирования крапивницы и ещё в течение нескольких дней. При хронической крапивнице принципиально важно назначение неседативных препаратов длительными непрерывными курсами (от 4 недель), а не симптоматическое их применение. Антигистаминные препараты первого поколения (седативные) не имеют преимуществ при лечении крапивницы, и по соображениям безопасности их применение не рекомендуется. При тяжёлых обострениях крапивницы, распространённых высыпаниях, при ангиоотёке применяют системные глюкокортикостероиды в суточной дозировке 1–2 мг/кг по преднизолону на 3–7 суток, с одномоментной отменой. При недостаточной эффективности терапии первой линии, увеличивают дозу антигистаминного препарата второго поколения (до двукратной у детей, и до четырёхкратной у взрослых). Многолетний опыт применения антигистаминных препаратов в четырёхкратной дозировке говорит о высокой безопасности такого решения. При недостаточной эффективности терапии первой и второй линии при хронической спонтанной крапивнице у пациентов старше 12 лет применяют омализумаб (продолжительность терапии 6–12 месяцев).

### Профилактика

Не разработана.

## 9.9. Анафилактический шок

### Определение

**Анафилаксия — острая, потенциально жизнеугрожающая реакция, с вовлечением кожи и слизистых оболочек, органов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.**

Анафилактический шок (АШ) — острая недостаточность кровообращения в результате анафилаксии, проявляющаяся снижением систолического артериального давления, и приводящая к гипоксии и нарушению функции жизненно важных органов. Анафилаксия без шока также может быть жизнеугрожающей, за счёт отёка гортани, тяжёлого бронхоспазма.

### Распространённость

Распространённость анафилаксии по данным зарубежных ученых — до 8 случаев на 100 тыс. населения, в последнее время она увеличивается.

### Этиология

Наиболее частые причины анафилаксии — это пищевые аллергены (рыба, яйцо, молоко, арахис, орехи, кунжут, грибы, морепродукты); лекарства (местные анестетики, миорелаксанты, антибиотики, рентген-контрастные вещества); ужаления перепончатокрылыми насекомыми; латекс.

## Классификация

Клинически выделяют четыре степени тяжести шока.

- При 1-й степени тяжести АШ гемодинамические нарушения незначительные.
- При 2-й степени тяжести АД снижается менее 90–60/40 мм рт. ст. Возможна потеря сознания.
- При 3-й степени тяжести АШ наступает потеря сознания, АД 60–40/0 мм рт.ст. Могут появиться судороги, холодный липкий пот, цианоз губ, расширение зрачков.
- При 4-й степени тяжести АД не определяется, возможна остановка кровообращения и дыхания.

Чем быстрее развивается АШ, тем более вероятно развитие тяжёлого шока с возможным летальным исходом.

## Клиническая картина

Полисистемные проявления анафилаксии:

- тахикардия, нарушения ритма сердца, сжимающая боль за грудиной, шум в ушах, парестезии, остановка сердца;
- эритема, генерализованный зуд, крапивница, ангиоотёки, холодный пот, цианоз губ;
- ринорея, чихание, одышка, кашель, бронхоспазм, гиперсекреция слизи, дисфония, стридор;
- общие симптомы — головная боль, головокружение, изменение поведения, возбуждение, вялость, страх смерти, дрожь, судороги, потеря сознания, мидриаз, металлический привкус во рту, недержание мочи и кала из-за расслабления сфинктеров;
- боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метроррагия.

## Диагностические критерии

Диагноз анафилаксии устанавливают, используя один из трёх критериев:

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи и (или) слизистых (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отёк губ, языка, нёбного язычка) в сочетании с:
   - респираторными симптомами и (или)
   - снижением АД (или ассоциированными с ним симптомами поражения органов-мишеней).
2. Два или более из симптомов, возникших остро после контакта с возможным аллергеном:
   - поражение кожи и (или) слизистых;
   - респираторные проявления;
   - внезапное снижение АД и симптомы поражения органов-мишеней;
   - гастроинтестинальные нарушения (спастические боли в животе, рвота).
3. Снижение АД после контакта с известным для данного пациента аллергеном.

При наличии жизнеугрожающих нарушений дыхания и (или) кровообращения требуется немедленное применение эпинефрина у всех пациентов.

Снижение АД определяется как снижение АД на 30 % от исходного уровня. Первым признаком снижения АД может быть нарастающая тахикардия.

*Пример формулировки диагноза*

*Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу, 1-й степени (дата).*

***Лабораторная и инструментальная диагностика*** в момент развития АШ не проводится.

## Дифференциальная диагностика

АШ проводится с другими видами шока (кардиогенный, септический); с острой сердечно-сосудистой недостаточностью, инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения, синкопальными состояниями, тромбоэмболией легочной артерии, эпилепсией, солнечным и тепловым ударом, гипогликемией; с вазовагальными реакциями; с психогенными реакциями (истерия, панические атаки); с передозировкой лекарственных средств, токсических, наркотических веществ; с бронхиальной астмой, инородным телом дыхательных путей;

## Прогноз. Исходы

Несмотря на адекватные лечебные мероприятия, АШ может окончиться летальным исходом.

## Лечение

Все первоначальные действия выполняются максимально быстро и одновременно. Требуется уложить больного с приподнятыми ногами и повёрнутой на бок головой, проверить проходимость дыхательных путей. Мониторинг жизненных признаков, включающий оценку сознания, АД, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, выполняют каждые 2–5 минут. При наличии угрожающих жизни нарушений кровообращения и (или) дыхания всем пациентам показано внутримышечное (не подкожное!) введение 0,1 % раствора адреналина. Адреналин вводят в переднебоковую поверхность верхней трети бедра, при необходимости — через одежду. При внутримышечном введении адреналин не требует разведения. Доза составляет для ребенка весом 15 кг (до 6 лет) — 0,15 мл (0,15 мг), для ребенка весом 30 кг (6–12 лет) — 0,3 мл (0,3 мг), для взрослого 0,5 мл (0,5 мг). При отсутствии клинического ответа через 5 минут адреналин может быть введён

повторно в той же дозе, внутримышечно. При отсутствии клинического эффекта на 2 первых введения, проводят введение адреналина внутривенно в разведении физиологическим раствором хлорида натрия в соотношении 1:10. При отсутствии клинического эффекта от этих трёх доз адреналина, начинают инфузию адреналина внутривенно в дозе 0,1 мкг/кг/мин с титрованием дозы (до 1 мкг/кг/мин) при мониторировании сердечной деятельности.

Начинают быстрое внутривенное введение кристаллоидных растворов для компенсации объёма циркулирующей крови: подогретый 0,9 % раствор натрия хлорида или, предпочтительнее, сбалансированный кристаллоидный раствор (500–1000 мл для пациента с нормотензией и 1000–2000 мл для пациента с артериальной гипотензией); у детей — 20 мл/кг.

Третьим шагом является внутримышечное или внутривенное введение глюкокортикостероидов. Назначение антигистаминных препаратов возможно только после стабилизации показателей гемодинамики. Всем пациентам с АШ показана госпитализация в стационар с отделением интенсивной терапии и реанимации.

## Профилактика

Всем пациентам, перенёсшим анафилаксию, требуется консультация аллерголога, для определения непереносимых аллергенов. Пациента снабжают письменным планом оказания помощи при анафилаксии. Во многих странах мира применяются шприцы-аутоинъекторы адреналина. Эти наборы необходимо постоянно носить с собой для быстрейшего оказания помощи при начинающейся анафилаксии. При отсутствии аутоинъекторов, пациент собирает индивидуальную аптечку препаратов для купирования анафилаксии. У пациентов, перенёсших анафилаксию на ужаление насекомым, для профилактики повторной анафилаксии эффективна аллерген-специфическая иммунотерапия с ядом насекомого. Препараты для специфической иммунотерапии не зарегистрированы в Российской Федерации.

# Список QR-Codes

**Г л а в а I.**
**Заболевания**
**сердечно-сосудистой системы**

**Глава II.**
**Заболевания**
**органов дыхания**

**Глава III.**
**Заболевания**
**пищеварительной системы**

**Глава IV.**
**Заболевания почек**

**Глава V.**
**Заболевания**
**системы крови**

**Глава VI.**
**Заболевания эндокринной системы**



**Глава VII.**
**Системные поражения соединительной ткани**



**Глава VIII.**
**Болезни суставов**



**Глава IX.**
**Аллергические заболевания**



# Справочные материалы

## Референтные значения

### Клинический анализ крови

| Показатель | Пол | Единицы измерения | Нижняя граница | Верхняя граница |
|---|---|---|---|---|
| Эритроциты (RBC) | женский | $10^{12}$/л | 3.7 | 4.7 |
| | мужской | $10^{12}$/л | 4.1 | 5.1 |
| Лейкоциты (WBC) | общий | $10^{9}$/л | 4 | 8.8 |
| Гемоглобин (HGB) | женский | г/л | 115 | 145 |
| | мужской | г/л | 132 | 164 |
| Гематокрит (HCT) | женский | % | 36.0 | 42.0 |
| | мужской | % | 40.0 | 48.0 |
| Средн.объем эритроцита | общий | фл | 85.0 | 105.0 |
| Ср.содерж.Hb в эритроците | общий | пг | 24.0 | 33.0 |
| Ср. конц.Hb в 1 эритроц. | общий | г/л | 300 | 380 |
| Индекс распределения эритроцитов по объему (RDW) | общий | % | 11.5 | 15.5 |
| Тромбоциты (PLT) | общий | $10^{9}$/л | 150 | 400 |
| Ширина распеределения тромбоцитов по объему | общий | % | 10 | 20 |
| Средний объем тромбоцита | общий | фл | 7.4 | 10.4 |
| Лимфоциты% | общий возр.: 15-120 | % | 18 | 40 |
| Моноциты% | общий возр.: 15-120 | % | 0 | 9 |
| Эозинофилы % | общий | % | 0 | 5 |
| Базофилы% | общий | % | 0.0 | 1.0 |
| Палочкоядерные нейтрофилы % | общий | % | 1 | 6 |
| Сегментоядерные нейтрофилы % | общий | % | 45 | 70 |
| Лимфоциты# | общий возр.: 16-120 | $10^{9}$/л | 1.2 | 2.5 |
| Моноциты# | общий возр.: 15-120 | $10^{9}$/л | 0.09 | 0.6 |
| Эозинофилы # | общий возр.: 12-120 | $10^{9}$/л | 0.000 | 0.300 |
| Базофилы# | общий возр.: 15-120 | $10^{9}$/л | 0.000 | 0.065 |
| Палочкоядерные нейтрофилы # | общий | $10^{9}$/л | 0.04 | 0.30 |
| Сегментоядерные нейтрофилы # | общий | $10^{9}$/л | 2 | 5 |
| Плазматические клетки | общий | % | 0.1 | 1.8 |
| Метамиелоциты | общий | % | 0 | 4 |
| Миелоциты | общий | % | 0 | 4 |
| Промиелоциты | общий | % | 0 | 0 |
| Бласты | общий | % | 0 | 0 |
| Нейтрофилы% | общий | % | 46.0 | 72.0 |
| Нейтрофилы (#) | общий | $10^{9}$/л | 2.20 | 4.80 |
| Индекс распределения эритроцитов по объему (RDW) | мужской | фл | 33.4 | 49.2 |
| Нормобласты (на 100 клеток) | общий | | 0 | 0 |
| Шизоциты | общий | % | 0 | 1 |
| Фракция незрелых тромбоцитов | общий | $10^{9}$/л | 2.53 | 17.8 |
| Фракция незрелых тромбоцитов | общий | % | 1 | 8.99 |

| Показатель | Пол | Единицы измерения | Нижняя граница | Верхняя граница |
|---|---|---|---|---|
| Ширина распределения тромбоцитов по объему | общий | фл | 9 | 17 |
| Процент крупных тромбоцитов | мужской | % | 14.3 | 44 |
| | женский | % | 10.7 | 45 |

**Коагулограмма**

| Показатель | Пол | Единицы измерения | Нижняя граница | Верхняя граница |
|---|---|---|---|---|
| АПТВ (АЧТВ) | общий | сек. | 20 | 32 |
| Международное нормализованное отношение | общий | | 0.8 | 1.2 |
| % Протромбина по Квику | общий | % | 70 | 130 |
| Тромбиновое время | общий | сек. | 14 | 20 |
| Фибриноген FBG | общий | г/л | 1.8 | 3.5 |
| D-димер (количеств.) | общий | мкг/л (FEU) | | <500 |

**Маркеры анемий**

| Показатель | Пол | Единицы измерения | Нижняя граница | Верхняя граница |
|---|---|---|---|---|
| Железо | мужской | мкмоль/л | 12.5 | 32.2 |
| | женский | мкмоль/л | 10.7 | 32.2 |
| Коэффициент насыщения трансферрина железом | общий | % | 15 | 50 |
| Железосвязывающая способность | общий | мкмоль/л | 38.5 | 86 |
| Ненасыщенная железосвязывающая способность | общий | мкмоль/л | 27.8 | 63.6 |
| Ферритин | женский | мкг/л | 11 | 307 |
| | мужской | мкг/л | 23.9 | 336 |
| Трансферрин, колич. опр-е в сыворотке | общий | г/л | 2.00 | 3.36 |
| Гаптоглобин | общий | г/л | 0.30 | 2.10 |
| Ретикулоциты | женский | % | 0.6 | 2 |
| | мужской | % | 0.5 | 1.9 |
| Средний объем ретикулоцитов (MRV) | общий | фл | 97.5 | 122.7 |
| Фракция незрелых ретикулоцитов (IRF) | общий | | 0.3 | 0.54 |
| Среднее содержание гемоглобина в ретикулоцитах (Reticulocyte Hemoglobin Equivalent, Ret-He) | общий | пг | 30 | 37.6 |
| Витамин $B_{12}$ | общий | пмоль/л | 133 | 675 |
| Фолиевая кислота | общий | нмоль/л | >13.4 | |

**Миелограмма**

| Показатель | Единицы измерения | Нижняя граница | Верхняя граница |
|---|---|---|---|
| Индекс созревания эритроцитов | % | 0.8 | 0.9 |
| Мегакариоциты | :250 п/зр. | 8 | 30 |
| Опухолевые лимфоидные элементы | % | | 0 |
| Индекс Л/Э | | 2.1 | 4.5 |
| Индекс созревания нейтрофилов | | 0.5 | 0.9 |
| Недифференцированные бласты | % | 0.1 | 1.1 |
| Миелобласты | % | 0.2 | 1.7 |
| Промиелоциты | % | 1 | 4.1 |
| Миелоциты | % | 7 | 12.2 |
| Метамиелоциты | % | 8 | 15 |
| Палочкоядерные | % | 12.8 | 23.7 |
| Сегментоядерные | % | 13.1 | 24.1 |
| Всего нейтрофильных клеток | % | 52.7 | 68.9 |
| Миелоциты эозинофильные | % | 0 | 0.2 |
| Метамиелоциты эозинофильные | % | 0.1 | 0.4 |
| Всего эозинофильных клеток | % | 0.5 | 5.8 |
| Миелоциты базофильные | % | 0 | 0.2 |
| Базофилы | % | 0 | 0.3 |
| Всего базофильных клеток | % | 0 | 0.5 |
| Лимфобласты | % | 0 | 0.2 |
| Пролимфоциты | % | 0 | 0.2 |
| Лимфоциты | % | 4.3 | 13.3 |
| Всего лимфоидных клеток | % | 4.3 | 13.7 |
| Монобласты | % | 0 | 0.2 |
| Моноциты | % | 0.7 | 3.1 |
| Всего моноцитарных клеток | % | 0.7 | 3.1 |
| Плазмобласты | % | 0 | 0.2 |
| Проплазмоциты | % | 0.1 | 0.2 |
| Плазмоциты | % | 0.1 | 1.8 |
| Всего плазматических клеток | % | 0 | 2.5 |
| Эритробласты | % | 0.2 | 1.1 |
| Нормобласты базофильные | % | 1.4 | 5.8 |
| Нормобласты полихроматофильные | % | 8.9 | 16.9 |
| Нормобласты оксифильные | % | 0.8 | 5.6 |
| Всего эритроидных клеток | % | 14.5 | 26.5 |
| Макрофаги | % | 0.1 | 0.4 |

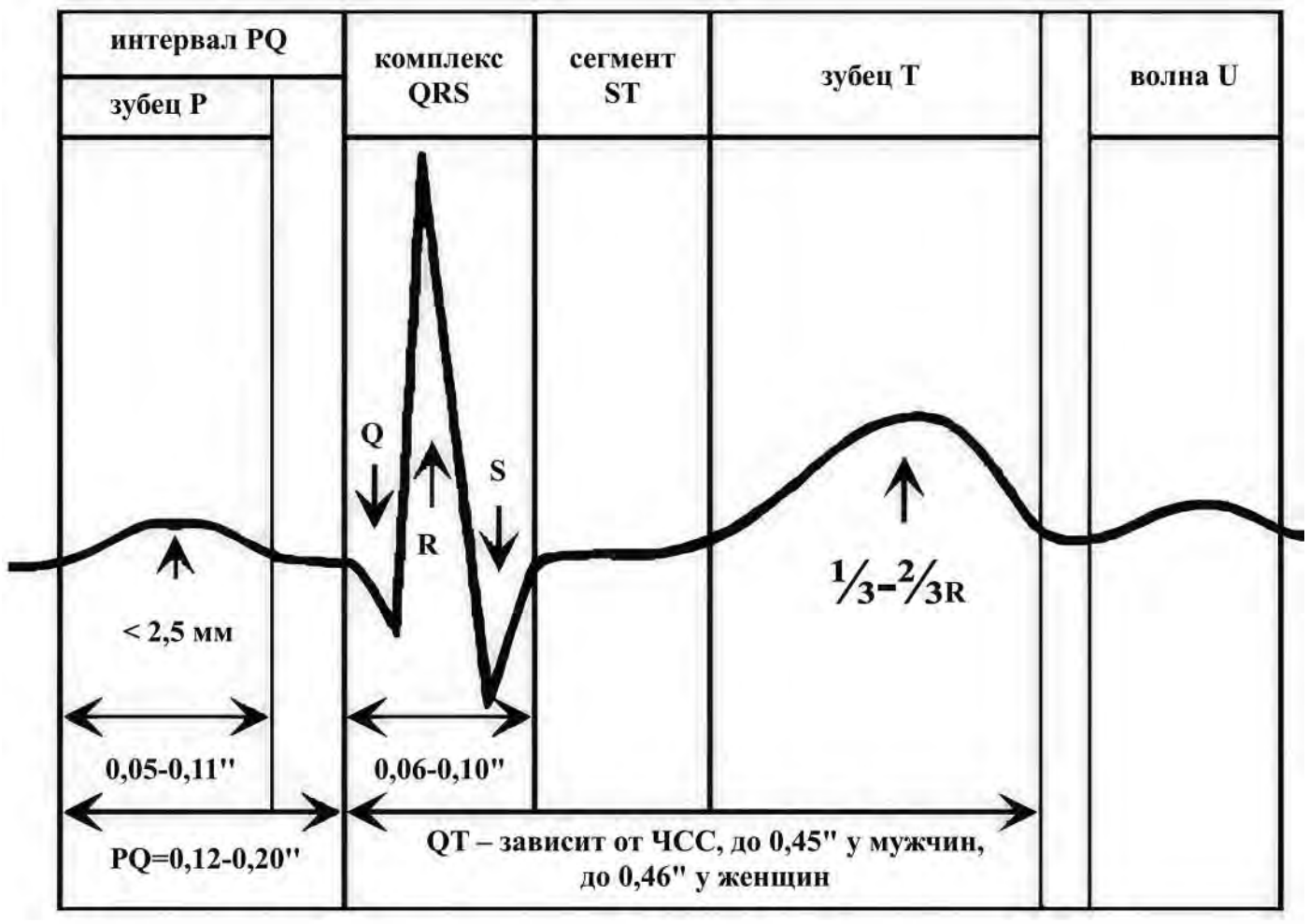



*Рисунок 1. Параметры нормальной электрокардиограммы*

## Нормальные показатели эхокардиограммы

**Размеры и объемы левого желудочка (ЛЖ)**

| Показатель | Мужчины | Женщины |
|---|---|---|
| КДР, мм | 42-58 | 38-52 |
| КДР/ППТ, мм/м$^2$ | 22-30 | 23-31 |
| КДО, мл (биплан.) | 62-150 | 46-106 |
| КДО/ППТ, мл/м$^2$ | 34-74 | 29-61 |
| КДО, мл (ВЧК) | 69-185 | 48-140 |
| КДО/ППТ, мл/м$^2$ | 37-93 | 30-82 |

*Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечнодиастолический размер, ППТ — площадь поверхности тела*

**Миокард ЛЖ**

| Показатель | Мужчины | Женщины |
|---|---|---|
| МЖП, мм | 6-10 | 6-9 |
| ЗС, мм | 6-10 | 6-9 |

| Показатель | Мужчины | Женщины |
|---|---|---|
| ММ (М-режим), г | 88-224 | 67-162 |
| ИММ (М), г/м$^2$ | 49-115 | 43-95 |
| ММ (В-режим), г | 96-200 | 76-150 |
| ИММ (В), г/м$^2$ | 50-102 | 44-88 |

*Сокращения: ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, МЖП – межжелудочковая перегородка, ТЗС – толщина задней стенки, ММ — масса миокарда, ИММ — индекс массы миокарда*

**Размеры, площади и объемы правого желудочка (ПЖ)**

| Показатель | Мужчины | Женщины |
|---|---|---|
| ПЖ баз., мм | 25-41 | 25-41 |
| ПЖ сред., мм | 19-35 | 19-35 |
| ПЖ-ВТдист. (КО), мм | 17-27 | 17-27 |
| Миокард ПЖ, мм | 1-5 | 1-5 |
| ПЖ КДПЛ., см$^2$ | 10-24 | 8-20 |
| ПЖ КДПЛ., см$^2$/м$^2$ | 5-12,6 | 4-9 |
| ПЖ КДО, мл/м$^2$ | 35-87 | 32-74 |

*Сокращения: ВТ — выносящий тракт, ПЖ – правый желудочек, КО – короткая ось, КДПЛ – конечно-диастолическая площадь, КДО – конечно-диастолический объем*

**Размеры и объемы левого предсердия (ЛП)**

| Показатель | Мужчины | Женщины |
|---|---|---|
| ЛП, мм | 30-40 | 27-38 |
| ЛП/ППТ, мм/м$^2$ | 15-23 | 15-23 |
| ЛП/ППТ, мл/м$^2$ (бипл.) | 16-34 | 16-34 |
| ЛП/ППТ, мл/м$^2$ (ВЧК) | 18-41 | 16-40 |
| ЛП/ППТ, мл/м$^2$ (ВДК) | 11-43 | 13-33 |

*Сокращения: ППТ – площадь поверхности тела, бипл. – биплановый метод, ВЧК – верхушечная четырехкамерная позиция, ВДК – верхушечная двухкамерная позиция*

**Размер и объем правого предсердия (ПП)**

| Показатель | Мужчины | Женщины |
|---|---|---|
| ПП, мм/м$^2$ | 13-25 | 13-25 |
| ПП, мл/м$^2$ (area-length) | 11-39 | 9-35 |
| ПП, мл/м$^2$ (Sympson) | 10-36 | 7-31 |

**Размеры аорты**

| Показатель | Мужчины | | Женщины | |
|---|---|---|---|---|
| | мм | мм/мм$^2$ | мм | мм/мм$^2$ |
| Кольцо | 20-32 | 11-15 | 19-27 | 11-15 |

| Показатель | Мужчины | | Женщины | |
|---|---|---|---|---|
| Синусы | 28-40 | 13-21 | 24-36 | 14-22 |
| Синотубулярная | 23-35 | 11-19 | 20-32 | 11-19 |
| Восходящая | 22-38 | 11-19 | 19-35 | 10-22 |

**Сократимость ЛЖ**

| Показатель | Мужчины | Женщины |
|---|---|---|
| ФВ (2D или 3D), % | ≥ 52 | ≥ 54 |
| GLS, % | ≥ 18 | |
| ΔP/Δt, мм рт.ст./с | ≥ 1200 | |
| Sma, см/с | ≥ 8 | |
| EPSS, мм | ≤ 8 | |

*Сокращения: ФВ – фракция выброса, GLS – глобальная продольная деформация миокарда, ΔP/Δt – изменение давления (P) за единицу времени (t), Sma – систолическая скорость движения кольца митрального клапана, EPSS – расстояние между точкой E передней створки митрального клапана и межжелудочковой перегородкой*

**Сократимость ПЖ**

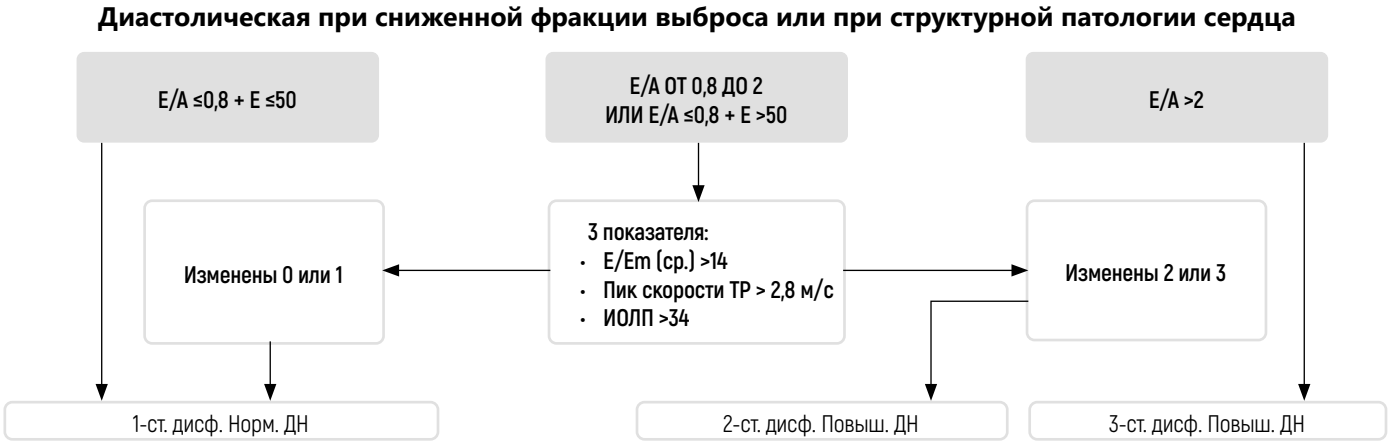
| Показатель | Норма |
|---|---|
| TAPSE, мм | ≥ 17 |
| Sta, см/с | ≥ 9,5 |
| ПЖ FAC, % | ≥ 35 |
| ПЖ GLS, % | ≥ 20 |
| ПЖ ФВ 3D, % | ≥ 45 |

*Сокращения: TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – систолическое движение плоскости кольца трикуспидального клапана, Sta – скорость движения митрального кольца в фазу предсердного сокращения, FAC (Fractional Area Change) – фракция изменения площади правого желудочка, GLS – глобальная продольная деформация миокарда, ФВ – фракция выброса*

**Диастолическая функция при нормальной фракции выброса**




*Сокращения: ДФ – диастолическая дисфункция, E/Em (ср.) – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E) к скорости движения миокарда (Em, или E'), TP – трикуспидальная регургитация, ИОЛП – индекс объёма левого предсердия*




*Сокращения: ДФ – диастолическая дисфункция, E – пиковая скорость раннего диастолического трансмитрального потока, A – пиковая скорость позднего (предсердного) наполнения, E/Em (ср.) – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E) к скорости движения миокарда (Em, или E'), TP – трикуспидальная регургитация, ИОЛП – индекс объёма левого предсердия, ДН – повышенное давление наполнения левого желудочка*

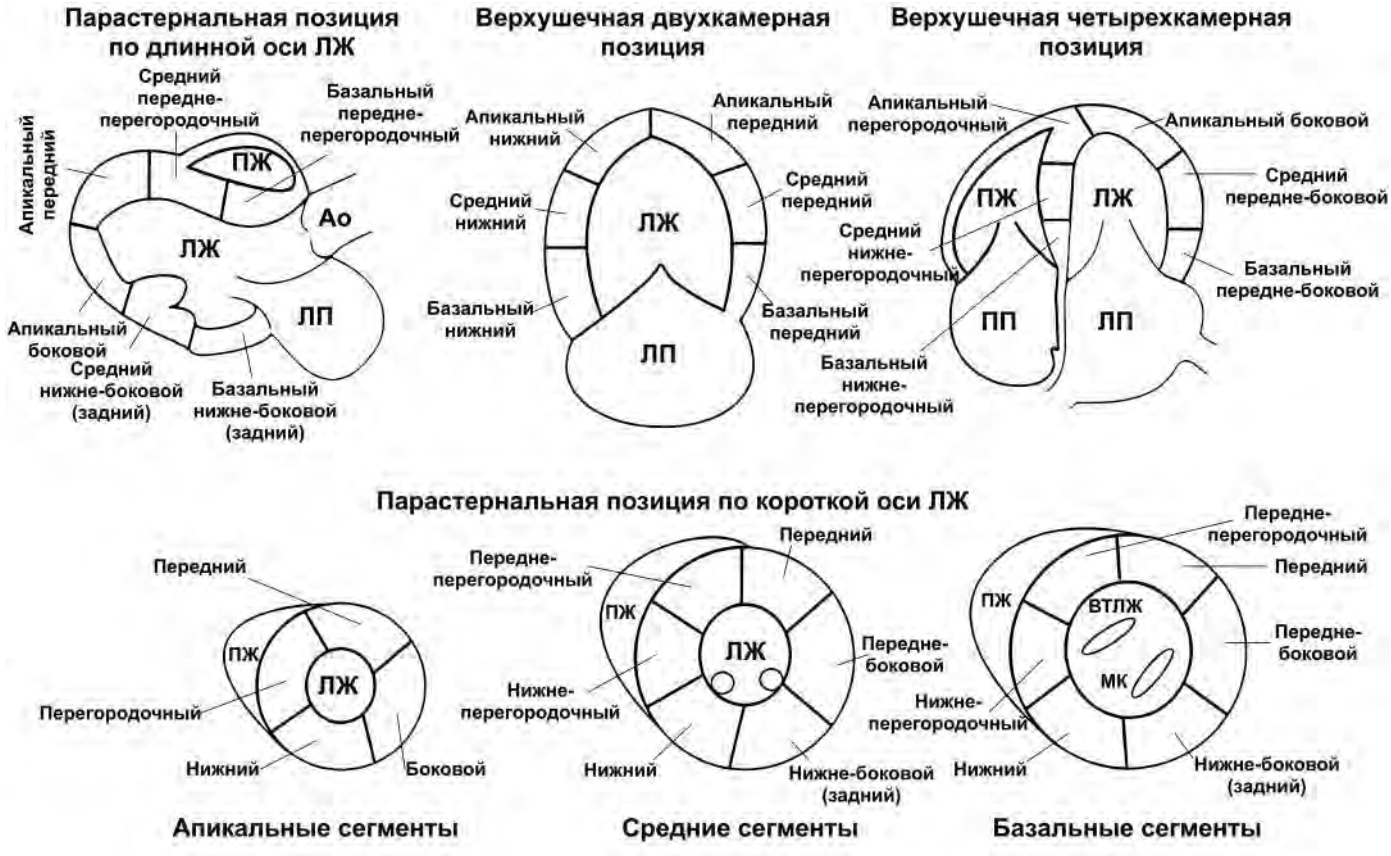



*Рисунок 2. Сегменты стенок левого желудочка в основных эхокардиографических проекциях*
*Сокращения: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, Ао – аорта, ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка, МК – митральный клапан*

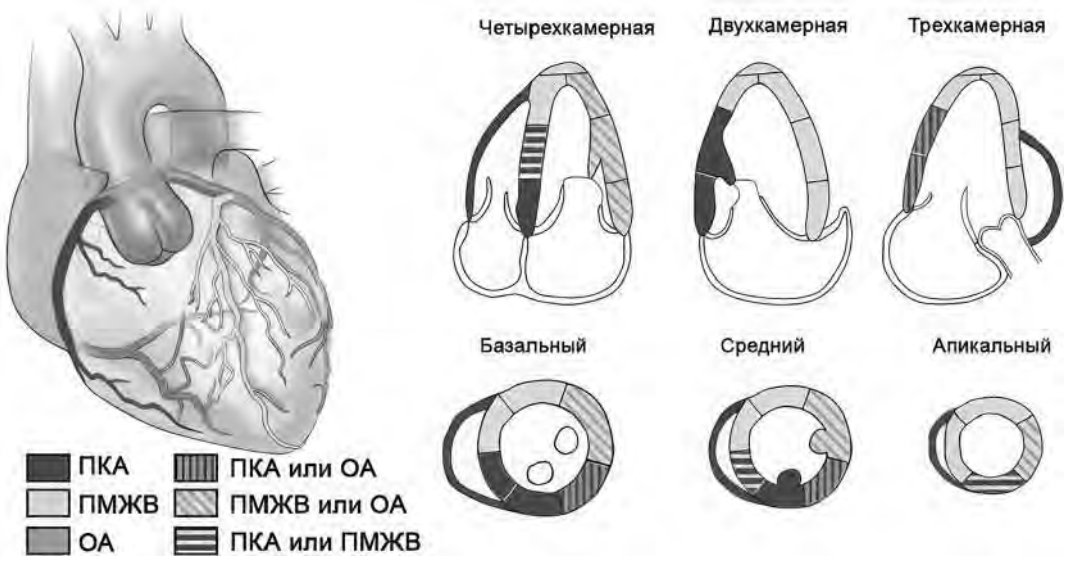



*Рисунок 3. Типичное кровоснабжение сегментов левого желудочка в основных эхокардиографических позициях (четырехкамерная, двухкамерная и трехкамерная) и в поперечных срезах левого желудочка (базальном, среднем и апикальном)*
*Сокращения: ПКА – правая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ОА – огибающая артерия*

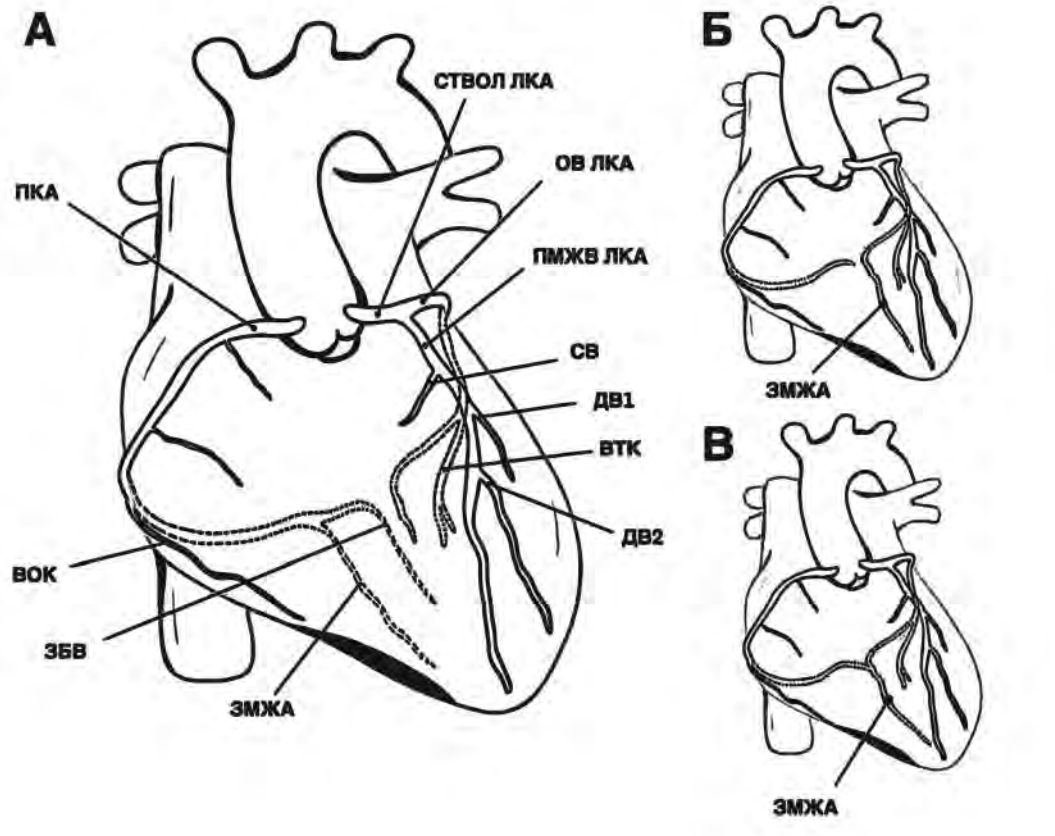



*Рисунок 4. Схема коронарного кровотока*
*Сокращения: А – правый тип коронарного кровотока (типичный), Б – левый тип коронарного кровотока, В – сбалансированный тип коронарного кровотока, ЛКА – левая коронарная артерия: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь: СВ – септальная ветвь (перегородочная), ДВ1,2 – диагональная ветвь первого, второго порядка; ОВ – огибающая ветвь: ВТК – ветвь тупого края. ПКА – правая коронарная артерия: ВОК – ветвь острого края; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия; ЗБВ – заднебоковая ветвь.*

# Список рекомендованной литературы


1. $B_{12}$- и фолиеводефицитные анемии: учебное пособие / Сост. А.Д. Кулагин [и др.]; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. — 16 с.
2. Внутренние болезни: учебник для студентов медицинских вузов: в 2 т. Т. 1 / Р.А. Александрова [и др.]; под ред. С.И. Рябова. — СПб.: СпецЛит, 2015. — 783 с.
3. Внутренние болезни: учебник для студентов медицинских вузов: в 2 т. Т. 2 / Р.А. Александрова [и др.]; под ред. С.И. Рябова. — СПб.: СпецЛит, 2015. — 575 с.
4. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024 / С.Т. Мацкеплишвили, М.А. Саидова, М.Ю. Мироненко [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2025. — Т. 30, № 2. — с. 62–71.
5. Гемолитические анемии: учебное пособие / Сост. А.Д. Кулагин, И.С. Моисеев, А.Г. Смирнова; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. — 24 с.
6. Диагностика и лечение сахарного диабета: учебно-методическое пособие / А.Р. Волкова [и др.]; под ред. Е.В. Шляхто. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. — 84 с.
7. Диагностика саркоидоза органов дыхания: учебное пособие / О.П. Баранова [и др.]; под ред. М.М. Ильковича. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2022. — 48 с.
8. Железодефицитная анемия: учебное пособие / Сост. И.С. Моисеев [и др.]; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. — 18 с.
9. Заболевания щитовидной железы. Алгоритмы диагностики и лечебной тактики: учебное пособие / А.Р. Волкова [и др.]. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2022. — 40 с.
10. Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта. Язвенная болезнь: учебно-методическое пособие / С.Н. Мехтиев [и др.]; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2024. — 44 с
11. Лимфопролиферативные заболевания: учебное пособие / Сост. А.Д. Кулагин [и др.]; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. — 41 с.
12. Острая ревматическая лихорадка: учебно-методическое пособие / В.Н. Марченко [и др.]. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2020. — 52 с.
13. Пособие по эхокардиографии (Буклет Эхотека) / Новиков В.И. — М.: МЕДпресс-информ, 2023. — 2 с.
14. Ревматоидный артрит: учебно-методическое пособие / Сост. С.Я. Батагов, М.В. Максимов, В.В. Иванова, М.А. Нёма; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. — 48 с.
15. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 4s4. — С. 1–27.
16. Симптоматические артериальные гипертензии: учебно-методическое пособие / составители: Е.И. Баранова [и др.]; под редакцией Е.В. Шляхто. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. — 56 с.
17. Системная красная волчанка: учебно-методическое пособие / М.В. Максимов [и др.]; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2023. — 56 с.
18. Системная склеродермия: учебно-методическое пособие / И.И. Нестерович, А.А. Филиппова, В.В. Иванова [и др.]; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2023. — 36 с.
19. Современные принципы диагностики и лечения дислипидемий: учебное пособие / Е.И. Баранова [и др.]; под ред. Е.В. Шляхто. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2020. — 52 с.
20. Фибрилляция предсердий: от этиологии до тактики лечения учебно-методическое пособие / В.А. Ионин (и др.); под ред. Е.В. Шляхто. — СПб.: Издательство, 2020. — с. 58
21. Хроническая болезнь почек: учебное пособие / Сост. В.А. Добронравов [и др.]; под ред. В.А. Добронравова, В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2024. — 56 с
22. Хронические гепатиты: учебно-методическое пособие / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, Т.Е. Елизарова, О.С. Андреева; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2022. — 56 с.
23. Хронический панкреатит: учебно-методическое пособие / С.Н. Мехтиев, В.И. Немцов, О.А. Мехтиева, Т.Е. Елизарова; под ред. В.И. Трофимова. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2022. — 48 с.
24. Электрокардиограмма. Клинический анализ / Нифонтов Е.М., Рудакова Т.Л., под ред. Е. В. Шляхто. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. — 96 с.

**Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова**

## Фонд управления целевым капиталом «Развитие Первого медицинского университета им. академика И.П. Павлова» (Эндаумент)

Мы создаем будущее медицины вместе! В декабре 2023 года Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова открыл новую страницу своей истории — учредил Фонд Целевого Капитала (Эндаумент), который станет мощным двигателем развития нашей alma mater. Каждый вклад в Фонд работает на благо будущих поколений врачей! Средства передаются в доверительное управление профессиональной компании, где не просто сохраняются, а преумножаются. Доходы направляются на самые значимые проекты: оснащение университета передовым оборудованием, поддержку талантливых студентов на всероссийских и международных олимпиадах, модернизацию библиотек и учебных материалов — всё то, что делает образование в нашем Университете еще более качественным и современным. Правление Фонда, включающее проректоров университета, выбирает самые перспективные направления развития, чтобы каждый вложенный рубль работал максимально эффективно.

**Станьте частью великого дела! Ваш вклад в Фонд — это инвестиция в будущее российской медицины, в развитие науки, в здоровье будущих поколений!**

**Пожертвование можно совершить,
используя прилагаемый QR-код:**

Свидетельство о постановке на учет российской организации в налоговом органе по месту ее нахождения

Устав Фонда управления целевым капиталом «Развитие Первого медицинского университета им. академика И.П. Павлова»

Свидетельство о государственной регистрации

**Реквизиты для расчётов в рублях**

Организация: ФЦК ПГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА
ИНН: 7813679470
КПП: 781301001ОГРН / ОГРНИП: 1247800041004
Счет: 40703810400000004088 БИК Банка: 044525823
Наименование Банка: БАНК ГПБ (АО) г Москва
Корреспондентский счет: 30101810200000000823


Создавай возможности для себя и других!



ISBN 978-5-00259-047-6