ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ: КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Учебное пособие для студентов 4 курса, обучающихся по специальности «Лечебное дело»

под редакцией член-корр. РАН Ж.Д. Кобалава, П.В. Лазарева

Коллектив авторов:
Е.А. Троицкая, М.А. Ефремовцева, О.С. Аришева, Г.К. Киякбаев, Ю.Л. Караулова, А.Е. Соловьева, С.А. Рачина, А.А. Шаваров, Е.К. Шаварова, Э.Р. Хасанова, Р.А. Осипянц, С.В. Авдошина, Е.О. Котова, Н.Х. Багманова, В.В. Толкачева, Н.М. Поваляев, С.В. Вельмакин, И.В. Гармаш, Л.А. Горева, Э.Л. Колесник, И.А. Колесникова, М.А. Маркова, Е.А. Терещенко, Е.Э. Школьникова, С.В. Вельмакин

Аннотация:

Настоящее пособие является результатом обобщения и систематизации содержания основных тем программы по факультетской терапии в кратком, наглядном формате. Стиль изложения в виде маркированных списков, дополненный таблицами и схемами, иллюстрирующими наиболее важные классификации, диагностические и терапевтические алгоритмы, способствует быстрому усвоению материала, а также эффективной подготовке к зачетам и экзаменам. Книга может служить дополнением к учебнику «Внутренние болезни» и отражает современные подходы к ведению пациентов с терапевтическими заболеваниями. Пособие предназначено для студентов 4 курса, обучающихся по специальности «Лечебное дело», однако может также использоваться при обучении на старших курсах.

В подготовке пособия активное участие принимали ординаторы и аспиранты С.А Бондарь, Н.Б. Ешниязов, Л. Концелидзе, В.В. Медовщиков, Д.Н. Федорова, Ю.В. Хрулева, В.С. Черноморец.

Оглавление

Пневмониии. Классификация и диагностика. 6
Этиология пневмоний. Принципы рациональной антибиотикотерапии 8
Стратификация риска пневмонии. Критерии и особенности лечения тяжелой пневмонии 10
Осложнения пневмоний: диагностика и особенности лечения 12
Терапия внебольничной пневмонии. Оценка эффективности 14
Нозокомиальная пневмония: факторы риска, этиология, принципы лечения. 16
Хроническая обструктивная болезнь легких. Факторы риска и клиническая картина. 18
Хроническая обструктивная болезнь легких. Диагностический подход. Классификация. .20
Базисная терапия хронической обструктивной болезни легких: принципы, основные препараты. 22
Лечение обострения хронической обструктивной болезни легких 24
Бронхиальная астма. Факторы риска, триггеры, клиническая картина 26
Бронхиальная астма. Классификация. Диагностика. 28
Принципы базисной терапии бронхиальной астмы. 30
Лечение обострений бронхиальной астмы. Астматический статус 32
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, возможности их модификации 34
Стенокардия напряжения: клиника, классификация. Дифференциальный диагноз с кардиалгиями. стресс-тесты. 36
Стенокардия напряжения: принципы медикаментозного лечения. Виды реваскуляризации миокарда, показания. 38
Фибрилляция предсердий. Контроль ритма и ЧСС. Профилактика тромбоэмболических осложнений 40
Внезапная сердечная смерть: определение, механизмы развития, первичная и вторичная профилактика 42
Острый коронарный синдром. Определение, классификация, дифференциальная диагностика. Нестабильная стенокардия. 44
Клинические формы инфаркта миокарда 46
Алгоритм ведения пациента с ИМпST: догоспитальное лечение, реперфузия (время, разновидности). 49
Стратификация риска при ОКСбпST. Тактика ведения пациентов, показания к проведению ангиографии 51
Долгосрочное лечение после перенесенного инфаркта миокарда. Вторичная профилактика 53
Острая сердечная недостаточность: причины, клиническая картина, классификация, лечение. 54
Артериальная гипертония. Определение. Методы диагностики. 56
Артериальная гипертония. Факторы риска. Определение степени, стадии, категории риска. Понятие о злокачественной и резистентной АГ. 58
Принципы назначения антигипертензивной терапии. Основные классы препаратов. 60
Гипертонический криз. Осложнения. Тактика лечения 62
Вторичная артериальная гипертония. Причины, методы диагностики и лечения. 64
Острая ревматическая лихорадка: этиология, клиническая картина, диагностика. Хроническая ревматическая болезнь сердца: принципы ведения пациентов. 67

Инфекционный эндокардит. Факторы риска, клиническая картина. Осложнения 69
Инфекционный эндокардит. Диагностические критерии, принципы антибактериальной терапии. Показания к хирургическому лечению.....70
Митральный стеноз. Этиология, клиническая картина, диагностика, лечение. 72
Аортальный стеноз. Этиология, клиническая картина, диагностика, лечение. 74
Митральная недостаточность. Этиология, клиническая картина, диагностика, лечение. ...76
Аортальная недостаточность. Этиология, клиническая картина, диагностика, лечение. 78
Хроническая сердечная недостаточность. Причины развития. Клинические признаки. 80
Хроническая сердечная недостаточность. Диагностика. Классификация.....82
Лечение хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса 84
Дилатационная кардиомиопатия. Этиология, клиническая картина, диагностика, лечение. 86
Гипертрофическая кардиомиопатия. Клиническая картина, диагностика, лечение.....88
Миокардиты. Этиология, клиническая картина, диагностика, лечение 90
Легочная гипертензия. Классификация, диагностика, лечение 92
Острое повреждение почек. Причины, критерии диагноза. Классификация. Принципы лечения.....94
Хроническая болезнь почек. Этиология. Определение, стадии. Принципы лечения.....96
Острый гломерулонефрит: клиническая картина, диагностика, лечение.....98
Хронические гломерулонефриты. Морфологическая классификация. Принципы лечения 100
Амилоидоз почек. Виды. Диагностика. Лечение 102
Сахарный диабет. Критерии диагностики. Отличия СД 1 и 2 типа. 104
Сахарный диабет. Макро- и микрососудистые осложнения. 106
Тактика лечения пациентов с сахарным диабетом. Немедикаментозные методы. Инсулинотерапия. 108
Принципы назначения пероральных сахароснижающих препаратов. Основные группы, показания. 110
Острые осложнения сахарного диабета. Диагностика, лечение. 112
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, пищеводные и внепищеводные симптомы. Диагностика. 115
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: классификация, лечение, осложнения. 116
Язвенная болезнь: факторы риска, клиническая картина, диагностика. 118
Лечение язвенной болезни. Осложнения. 120
Хеликобактерная инфекция. Методы диагностики и эрадикации. 122
Мальабсорбция. Клиническая картина. Основные причины, дифференциальная диагностика. 124
Хронический панкреатит: клиническая картина, диагностика, лечение. 126
Целиакия: факторы риска, клиническая картина, диагностика, лечение. 129
Болезнь Крона: факторы риска, клиническая картина, диагностика, классификация 130
Язвенный колит: факторы риска, клиническая картина, диагностика, классификация.....132
Лечение воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) 135
Синдром раздраженной кишки. Разновидности, критерии диагноза, алгоритм обследования.....137

Синдром раздраженной кишки. Тактика лечения в зависимости от варианта заболевания. 138
Хронические вирусные гепатиты. Пути передачи, клинические формы, лабораторная диагностика. 140
Хронические вирусные гепатиты. Показания и принципы противовирусной терапии. 142
Аутоиммунный гепатит. Эпидемиология, клиническая картина, диагностика, лечение...144
Основные синдромы при хронических заболеваниях печени: 146
Диагностика цирроза печени. Определение тяжести заболевания.....149
Алкогольная болезнь печени. Клинические формы. Диагностика, лечение. Маркеры хронической алкогольной интоксикации. 151
Наследственные заболевания печени 152
Холестатические заболевания печени: первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит 154
Ревматоидный артрит: определение, клиническая картина, осложнения. 156
Ревматоидный артрит: критерии диагностики, классификация. Принципы ранней диагностики ревматоидного артрита. 157
Принципы лечения ревматоидного артрита. Базисная противовоспалительная и симптоматическая терапия. Мониторинг активности заболевания. 158
Подагра: определение, клиническая картина, критерии диагностики, принципы лечения. 161
Остеоартрит: клиническая картина, диагностика, принципы лечения. 164
Анкилозирующий спондилит: клиническая картина, критерии диагностики. Ранняя диагностика. Принципы лечения. 166
Железодефицитная анемия. Причины, клиническая картина, диагностика, терапия. 168
Мегалобластные анемии. Причины развития, клиника, диагностика, заместительная терапия. 170
Признаки гемолиза. Виды гемолитических анемий, основы диагностики и лечения.....172
Гемоглобинопатии: Особенности клинической картины, диагностики и лечения 174
Острые лейкозы. Классификация, клиническая картина, диагностика, принципы лечения. 176
Хронический миелолейкоз. Клиническая картина, диагностика, принципы лечения. 178
Хронический лимфолейкоз. Клиническая картина, диагностика, принципы лечения 180
Лимфогранулематоз. Клиническая картина, диагностика, классификация, принципы лечения.....182
Миеломная болезнь. Классификация, клиническая картина, диагностика, принципы лечения.....184
Диффузный токсический зоб. Клиническая картина, диагностика, лечение. 186
Первичный гипотиреоз. Аутоиммунный тиреоидит. Клиническая картина, диагностика. Заместительная терапия. 188

ПНЕВМОНИИ. КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА.

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (чаще бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких (паренхимы) с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Внебольничная пневмония (ВП) – пневмония, развившаяся вне стационара, либо диагностированная <48 ч с момента госпитализации, либо спустя >4 недель после выписки. *Заболеваемость* внебольничной пневмонией у лиц молодого и среднего возраста – 1-11,6‰, в старших возрастных группах 25-44‰.

Принципы классификации пневмоний представлены в табл. 1.

Патогенез:

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальных возбудителей пневмонии;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции;
- распространение инфекции из соседних органов и тканей.

Клинические симптомы:

- Частые – лихорадка, острый кашель, одышка, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке, связанные с дыханием (в пожилом/старческом возрасте могут отсутствовать)
- Неспецифические – немотивированная слабость, озноб, потоотделение и др.

*Физическое обследование***:**

- отставание пораженной стороны грудной клетки при дыхании,
- усиление голосового дрожания,
- укорочение/притупление перкуторного звука над пораженным участком легкого,
- ослабление или отсутствие везикулярного дыхания, появление бронхиального дыхания,
- наличие участка (фокуса) мелкопузырчатых хрипов или крепитации,
- усиление бронхофонии.

Диагностика (табл. 2)

- Общий анализ крови - лейкоцитоз >10-12×10^9/л, увеличение доли палочкоядерных форм нейтрофилов (>10%) и/или появление “юных” форм.
- Биохимический анализ крови – повышение маркеров воспаления в сыворотке крови (С-реактивный белок, прокальцитонин и др.)
- Обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях - основной метод диагностики; при отсутствии изменений – КТ
- Бактериоскопия мазка мокроты, окрашенного по Граму и культуральное исследование (посев) мокроты или других респираторных образцов (эндотрахеальный аспират, плевральный пунктат) на питательные среды.
- Экспресс-тесты для выявления антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* первой серогруппы в моче (только при внебольничной пневмонии); реже – посев венозной крови, ПЦР-диагностика, серологические исследования.
- Пульсоксиметрия – определение сатурации кислорода (SaO_2); при снижении < 90% проводится исследование газов артериальной крови (PaO_2, $PaCO_2$).

Критерии диагноза: диагноз ВП является определенным при:

- Рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации (локального снижения воздушности легочной ткани), характерной для пневмонии.
- Не менее двух дополнительных симптомов и признаков:
  а) остро возникшая лихорадка в начале заболевания (t > 38,0°C);
  б) кашель с мокротой;
  в) фокус крепитации и/или мелкопузырчатых хрипов, бронхиальное дыхание, локальное укорочение перкуторного звука;
  г) лейкоцитоз > 10х10^9/л и/или палочкоядерный сдвиг > 10%.
- Отсутствие очевидной диагностической альтернативы.

Таблица 1. Принципы классификации пневмоний

1. Место и условия возникновения: ○ внебольничная (внегоспитальная, домашняя) ○ внутрибольничная (нозокомиальная, больничная) ○ аспирационная ○ пневмония у лиц с выраженной иммуносупрессией (первичной, вторичной)
2. Этиология: ○ пневмония, вызванная S. pneumoniae ○ пневмония, вызванная вирусом гриппа A H1N1 ○ другие (см стр. 9) ○ неуточненная
3. Тяжесть: ○ нетяжелая ○ тяжелая (см стр. 11)
4. Локализация поражения: ○ правосторонняя ○ левосторонняя ○ двусторонняя
5. Распространенность поражения: ○ очаговая ○ полисегментарная ○ долевая ○ субтотальная ○ тотальная

Таблица 2. Алгоритм обследования при подозрении на пневмонию

Амбулаторно	***Стационар***
• Анамнез • Жалобы • Физическое обследование • Общий анализ крови • Рентгенография ОГП • Установление диагноза • Оценка прогноза, выбор места лечения	• Анамнез • Жалобы • Физическое обследование • Общий анализ крови • Биохимический анализ крови, в т.ч. биомаркеры воспаления (СРБ и др.) • Рентгенография ОГП • Пульсоксиметрия • Установление диагноза • Оценка прогноза, тяжести пневмонии, выбор места лечения • Бактериоскопия, культуральное исследование мокроты, экспресс-тесты (ВП) • Коагулограмма (тяжелая пневмония) • Культуральное исследование крови (тяжелая пневмония) • Исследование газов артериальной крови (тяжелая пневмония)

ЭТИОЛОГИЯ ПНЕВМОНИЙ. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Внебольничная пневмония (ВП)

- *S. pneumoniae* (пневмококк) - наиболее частый бактериальный возбудитель, вызывает до 30-50% случаев заболевания известной этиологии.
- *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* - вторая по частоте группа возбудителей, ответственны за 20-30% ВП (называют “атипичными”, так как не растут или трудно культивируются на обычных питательных средах).
- Более редкие возбудители - *H. influenzae*, энтеробактерии (*K. pneumoniae* и др.), *S. aureus, P. aeruginosa, L. pneumophila*, частота их выявления варьируется от 3 до 10% в зависимости от определенных сопутствующих заболеваний и факторов риска (табл. 3)
- Респираторные вирусы (вирусы гриппа, коронавирусы и др.) могут быть самостоятельными возбудителями (редко) или выявляться в ассоциации с бактериями, чаще выявляются у амбулаторных больных.

У 10-30% пациентов с ВП выявляется ко-инфекция 2 и более микроорганизмами, которая может быть вызвана ассоциацией бактериальных возбудителей, либо их сочетанием с респираторными вирусами.

Нозокомиальная пневмония (НП)

- Может вызываться широким спектром возбудителей (в разных лечебно-профилактических учреждениях может быть разная этиология) и значительно чаще чем ВП имеет полимикробный характер.
- Ранняя НП по этиологии сходна с ВП – вызывается *S. pneumoniae,* энтеробактериями, *H. influenzae*, *S. aureus* (MSSA – изоляты, чувствительные к метициллину).
- В этиологии поздней и ассоциированной с ИВЛ НП наиболее значимы энтеробактерии (*E. coli, K. pneumoniae,* и др.), *P. aeruginosa, Acinetobacter* spp., золотистый стафилококк (MRSA – изоляты, устойчивые к метициллину).

Антибактериальная терапия (АБТ):

- Назначается всем пациентам в как можно более ранние сроки с момента подтверждения диагноза (в течение 1 ч при тяжелой пневмонии).
- Стартовая АБТ назначается эмпирически, при получении результатов микробиологического исследования проводится ее коррекция
- Выбор режима АБТ зависит от вида, тяжести пневмонии, наличия сопутствующих заболеваний, предшествующей АБТ. Факторы риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов представлены в табл. 4.
- Амбулаторным больным АБ назначаются внутрь, в стационаре используется ступенчатая АБТ, при тяжелом течении АБ изначально вводятся в/в.
- Критерии перехода на пероральный прием:
  - Снижение температуры тела до субфебрильных цифр (<37,8ºС) при двух измерениях с интервалом 8 ч
  - Отсутствие нарушений сознания
  - Частота дыхания <24/мин
  - Частота сердечных сокращений <100/мин
  - Систолическое АД >90 мм рт.ст.
  - SpO_2 >90% или PaO_2 >60 мм рт.ст. (артериальная кровь)
  - Отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ
- Первоначальная оценка эффективности АБТ пневмонии должна проводится через 48-72 ч; в случае неэффективности необходимо пересмотреть тактику АБТ с учетом доступных результатов микробиологического исследования.
- Продолжительность применения АБ определяется индивидуально, курс лечения в среднем составляет 7-14 дней с учетом критериев достаточности АБТ (см. стр. 14)

Таблица 3. Сопутствующие заболевания (факторы риска) инфицирования определенными возбудителями внебольничной пневмонии

Заболевание/фактор риска	***Вероятные возбудители***
ХОБЛ/курение	*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Legionella* spp., *P. aeruginosa* (тяжелая ХОБЛ)
Декомпенсированный СД	*S. pneumoniae, S. aureus,* энтеробактерии
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа*, S. pneumoniae*, S. *aureus*, *H. influenzae*
Алкоголизм	*S. pneumoniae*, анаэробы, энтеробактерии (чаще *K. pneumoniae*)
Бронхоэктазы, муковисцидоз	*P. aeruginosa, B. cepacia, S. aureus*
Использование внутривенных наркотиков	*S. aureus*, анаэробы, *S. pneumoniae*
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды, недавнее (≤2 нед) морское путешествие/проживание в гостинице	*Legionella* spp.
Тесный контакт с птицами	*C. psittaci*
Тесный контакт с домашними животными (например, работа на ферме)	*C. burnetii*
Коклюшеподобный кашель >2 недель	*B. pertussis*
Пребывание в домах престарелых	*S. pneumoniae*, энтеробактерии, *H. influenzae*, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, анаэробы
Вспышка в организованном коллективе	*S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae,* вирус гриппа

Таблица 4. Факторы риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов

• Возраст старше 65 лет
• Недавняя (<3 мес.) антимикробная терапия
• Серьезные хронические сопутствующие заболевания: ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени
• Пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.
• Алкоголизм, наркомания, истощение
• Иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия
• Тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения и с лицами, колонизированными резистентными изолятами

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПНЕВМОНИИ. КРИТЕРИИ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ

- Инфекции нижних дыхательных путей (включая пневмонию) входят в тройку ведущих причин смерти в мире. Смертность – 17,3 на 100 тыс. населения, основные причины – рефрактерная гипоксемия, септический шок и полиорганная недостаточность.

- Прогноз и тяжесть определяют выбор места лечения, объем диагностических и лечебных процедур.
- Для стратификации риска неблагоприятных исходов и выбора места лечения при ВП используются шкалы C(U)RB-65 (рис. 1) и PORT (табл. 5).
- Наличие одного «большого» или трех «малых» критериев (табл. 6) является маркером тяжелой ВП и показанием к неотложной госпитализации в ОРИТ. Тяжелая ВП ассоциируется с быстрым прогрессированием симптомов заболевания и высокой летальностью.
- При тяжелой пневмонии обязательно назначается комбинация двух и более АБ (например, цефтриаксон и кларитромицин) +/- противовирусные препараты (осельтамивир и др.). Особенности лечения зависят от присутствия факторов риска инфицирования синегнойной палочкой и аспирации (табл. 7).
- При тяжелой пневмонии дополнительно инфузионная терапия, профилактика системных тромбоэмболий (антикоагулянты) и “стрессовых” язв (антисекреторные препараты).

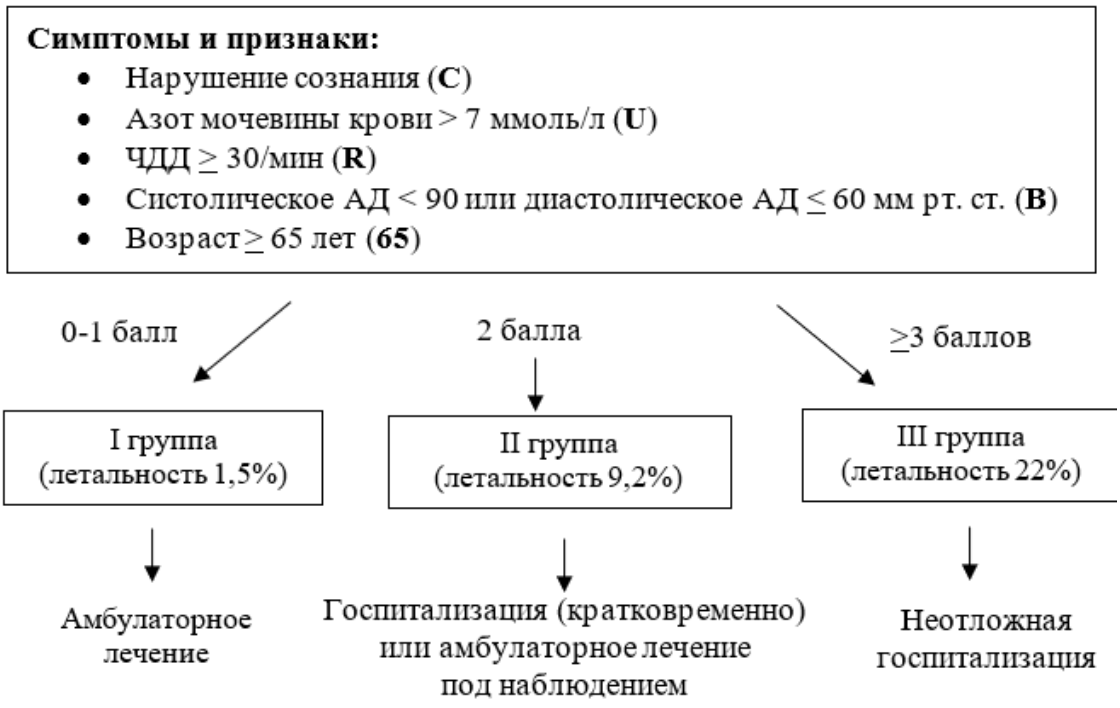


Рисунок 1. Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CURB-65

Таблица 5. Оценка факторов неблагоприятного прогноза по шкале PORT

Параметр	***Баллы***
Демографические характеристики	
Мужчина	возраст (лет)
Женщина	возраст (лет) - 10
Пребывание в доме престарелых/ учреждении длительного ухода	+ 10
Сопутствующие заболевания	
Злокачественное новообразование	+ 30
Серьезные хронические заболевания печени	+ 20
Застойная сердечная недостаточность	+ 10
Цереброваскулярные заболевания	+ 10
Серьезные хронические заболевания почек	+ 10
Данные физического обследования	
Нарушение сознания	+ 20
Частота дыхания ≥30/мин	+ 20
Систолическое АД <90 мм рт.ст.	+ 20
Температура <35°С или ≥40°С	+ 15
Пульс ≥125/мин	+ 10
Лабораторные и рентгенологические изменения	
pH артериальной крови <7,35	+ 30
Мочевина сыворотки крови >10,7 ммоль/л	+ 20
Натрий сыворотки крови <130 ммоль/л	+ 20
Глюкоза сыворотки крови >14 ммоль/л	+ 10
Гематокрит <30%	+ 10
PaO_2 < 60 мм рт.ст. или SaO_2 < 90%	+ 10
Плевральный выпот	+ 10

Класс риска	***I***	***II***	***III***	***IV***	***V***
Число баллов	-	< 70	71–90	91–130	> 130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения	Амбулаторно	Амбулаторно	Госпитализация (краткосрочно)	Стационар	Стационар (ОРИТ)

Примечание: Балльная оценка не проводится у лиц ≤50 лет без серьезных сопутствующих заболеваний и изменений при физическом обследовании

Таблица 6. Критерии тяжелой пневмонии (IDSA/ATS):

«Большие» критерии:

- Выраженная ДН, требующая ИВЛ
- Септический шок (необходимость введения вазопрессоров)

«Малые» критерии[1]:

- ЧДД ≥ 30/мин
- $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
- Мультилобарная инфильтрация
- Нарушение сознания
- Уремия (остаточный азот мочевины[2] ≥ 20 мг/дл)
- Лейкопения (лейкоциты <4 х 10^9/л)
- Тромбоцитопения (тромбоциты <100 х 10^{12}/л)
- Гипотермия (t <36^0С)
- Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

[1] Могут учитываться дополнительные критерии - гипогликемия (у пациентов без сахарного диабета), гипонатриемия, необъяснимый другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов

[2]остаточный азот мочевины = мочевина, ммоль/л/2,14

ОСЛОЖНЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ: ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Возможные осложнения – легочные и внелегочные:

а) парапневмонический плеврит и эмпиема плевры;

б) абсцесс легкого;

в) острый респираторный дистресс-синдром взрослых;

г) ателектазы;

д) вторичная бактериемия с гематогенными очагами диссеминации - менингит, абсцессы головного мозга и печени, кожи и мягких тканей, эндокардит и др.;

е) миокардит, нефрит и др.

Абсцесс легкого - патологический процесс инфекционной этиологии, характеризующийся формированием более или менее ограниченной полости в легочной ткани (> 2 см в диаметре) вследствие ее некроза и последующего гнойного расплавления. *Возбудители:* анаэробы *Bacteroides spp., F. nucleatum, Peptostreptococcus spp.* и др. – нередко в сочетании с энтеробактериями или S. aureus

Клинические признаки: выраженные явления интоксикации с фебрильной лихорадкой, иногда специфический признак – отхождение мокроты полным ртом.

Физическое обследование: отставание пораженной половины грудной клетки при дыхании, притупление перкуторного звука или тимпанит. При аускультации выслушивают бронхиальное, при больших размерах – «амфорическое» дыхание. *Рентгенологически:* округлая полость с фиброзной капсулой и горизонтальным уровнем жидкости.

Исходы: вскрытие в полость бронха или плевральную полость, персистенция с постепенным сокращением размеров или деструкцией окружающих тканей.

Особенности лечения: пролонгирование АБТ не менее 2 (в среднем 3-4) недель, при необходимости (20-30% случаев) – чрескожное или эндоскопическое дренирование.

Эмпиема плевры (гнойный плеврит) - патологический процесс, характеризующийся скоплением гноя в плевральной полости и являющийся неблагоприятным вариантом течения экссудативного плеврита

Возбудители: стрептококки, в т.ч. S. pneumoniae и анаэробы (*Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp.*); реже – *S. aureus* и энтеробактерии

Клинические признаки дыхательной недостаточности (см. ниже)

Физическое обследование: ослабление голосового дрожания, тупой перкуторный звук, ослабление/исчезновение дыхательных шумов в нижних отделах.

Рентгенологически: гомогенное затемнение в нижних отделах, начиная с реберно-диафрагмального угла, с косой верхней границей (линия Дамуазо). Дополнительно для определения объема жидкости проводится УЗИ.

Лабораторные признаки экссудативного характера плеврального выпота перечислены в табл. 8.

Особенности лечения: продолжительность АБТ определяется индивидуально, но не менее 2 нед, обязательно – диагностическая (общий, биохимический, бактериологический анализ) и терапевтическая плевральная пункция с последующим дренированием; при необходимости – торакотомическое дренирование, реже – торакоскопия и декортикация.

Дыхательная недостаточность – неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови.

Клинические признаки: жалобы на одышку, снижение переносимости физической нагрузки

Физическое обследование: тахипноэ (>20/мин), вовлечение вспомогательных дыхательных мышц, вынужденное положение тела, цианоз и др.

Инструментальные признаки (табл. 9): снижение сатурации (SpO_2) <90% (норма >95%), гипоксемия артериальной крови (PaO_2) <60 мм рт.ст. (норма >80 мм рт.ст.)

Особенности лечения: кислородотерапия, при необходимости – неинвазивная (НИВЛ) или искусственная (ИВЛ) вентиляция легких

Таблица 7. Лечение тяжелой пневмонии

Пациенты без факторов риска инфицирования *P.aeruginosa*[1] и аспирации	Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефаролин, эртапенем + азитромицин, кларитромицин *или* Моксифлоксацин, левофлоксацин + цефтриаксон, цефотаксим
Пациенты с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa*[1]	Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем + ципрофлоксацин, левофлоксацин *или* Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем + аминогликозид II-III поколения[2] + азитромицин, кларитромицин *или* Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем + аминогликозид II-III поколения[2] + моксифлоксацин, левофлоксацин
Тяжелая пневмония, пациенты с подтвержденной/ предполагаемой аспирацией	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем *или* Цефтриаксон, цефотаксим + клиндамицин, метронидазол
[1]прием глюкокортикостероидов в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, бронхоэктазы, недавний прием системных АБ; [2] гентамицин, амикацин или тобрамицин	

Таблица 8. Определение характера плеврального выпота

Признак	***Транссудат***	***Экссудат***
Прозрачность	Прозрачный	Мутный
Плотность, г/мл	1,005-1,015	>1,018
Белок, г/л	<25	>35
Соотношение белка плевральной жидкости и сывороточного белка	≤0,5	>0,5
ЛДГ плевральной жидкости	≤2/3 ВГН[1]	>2/3 ВГН[1]
Соотношение ЛДГ плевральной жидкости и сывороточной ЛДГ>	≤0,6	>0,6
[1] – верхняя граница нормы для ЛДГ сыворотки		

Таблица 9. Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести

Степень	PaO_2, мм рт.ст.	SaO_2, %
Норма	≥80	≥95
I	60-79	90-94
II	40-59	75-89
III	<40	<75

ТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Антибактериальная терапия:

- При амбулаторном лечении ВП (рис. 2) назначают амоксициллин, ингибитор-защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.), макролиды (азитромицин и др.), респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин и др.).
- При лечении нетяжелой ВП в стационаре (рис. 3) рекомендуются ингибитор-защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и др.), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и др.).
- Через 3-5 дней эффективной терапии отмечается снижение температуры тела, регресс основных клинических симптомов и признаков, лабораторных маркеров пневмонии.
- По мере разрешения пневмонии уменьшается притупление перкуторного звука, ослабевает бронхиальное дыхание, усиленное голосовое дрожание и бронхофония; крепитация может сохраняться более длительно или даже усиливаться, что отражает естественное течение воспалительного процесса.
- Длительность обратного развития рентгенологических изменений при пневмонии отстает от клинического выздоровления и обычно составляет 3-6 недель.
- Критерии достаточности АБТ:
  - стойкое снижение температуры тела <37,2ºС в течение не менее 48 ч;
  - отсутствие интоксикационного синдрома;
  - частота дыхания <20/мин (у пациентов без хронической ДН);
  - отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией);
  - количество лейкоцитов в крови <10 х 10^9/л, нейтрофилов <80%, юных форм <6%.

Другое лечение

- Парацетамол и НПВС в качестве жаропонижающих ЛС и аналгетиков (при наличии выраженного болевого синдрома), муколитики и мукорегуляторы (амброксол, ацетилцистеин и др.) при малопродуктивном кашле.



Рисунок 2. Алгоритм амбулаторного лечения внебольничной пневмонии

Примечание. [1] – при помощи шкал CURB-65, CRB-65, PORT – см. стр. 10-11; [2] – ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение; [3] – пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней; [4] – в регионах с высоким (>25%) уровнем устойчивости S. pneumoniae к макролидам (оценивается по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения респираторного фторхинолона; ЦС (цефалоспорин) III поколения – цефдиторен.

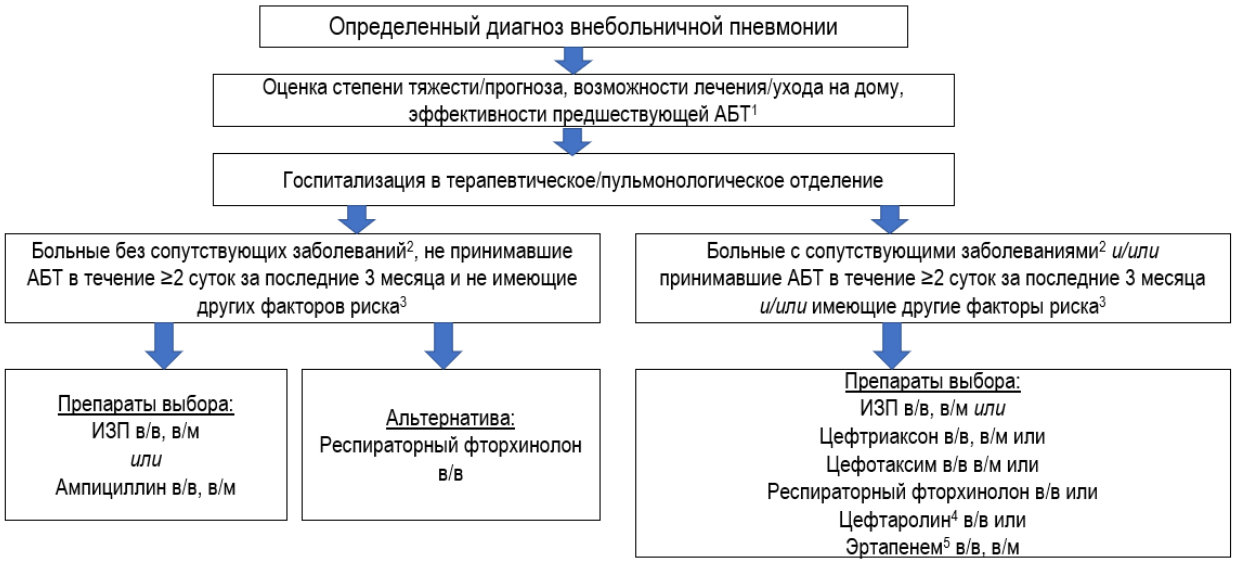


Рисунок 3. Алгоритм стационарного лечения внебольничной пневмонии

Примечание. [1] – при помощи шкал CURB-65, CRB-65, PORT – см. стр. 10-11; [2] – ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение; [3] – пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней; [4] – предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных пневмококков (ПРП) в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП; [5] – рекомендуется использовать по ограниченным показаниям - пациенты, проживающие в домах-интернатах и учреждениях длительного ухода, аспирационная пневмония/наличие факторов риска аспирации, больные пожилого и старческого возраста с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза; ИЗП – ингибитор-защищенные аминопенициллины (амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам) .

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА, ЭТИОЛОГИЯ, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Нозокомиальная пневмония (НП) – один из наиболее распространенных видов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; на 1000 госпитализаций приходится 5-15 случаев НП.

НП – пневмония, развившаяся через >48 ч с момента госпитализации (при условии исключения инфекций, которые на момент поступления в стационар находились в инкубационном периоде, критерии представлены в табл. 10):

- *ранняя* - возникает в течение 4-х дней с момента госпитализации,
- *поздняя* - развивается начиная с 5-го дня госпитализации,
- *связанная с ИВЛ (НП$_{ИВЛ}$)* – развивается спустя >48 ч с момента начала ИВЛ при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

Этиология НП (рис. 4):

- НП может вызываться широким спектром возбудителей (в разных ЛПУ может быть разная этиология) и значительно чаще чем ВП имеет полимикробный характер.
- Ранняя НП по этиологии сходна с ВП – вызывается *S. pneumoniae,* энтеробактериями, *H. influenzae*, *S. aureus* (MSSA – изоляты, чувствительные к метициллину).
- В этиологии поздней и НП$_{ИВЛ}$ наиболее значимы энтеробактерии (*E. coli, K. pneumoniae,* и др.), *P. aeruginosa, Acinetobacter* spp., золотистый стафилококк (MRSA – изоляты, устойчивые к метициллину).

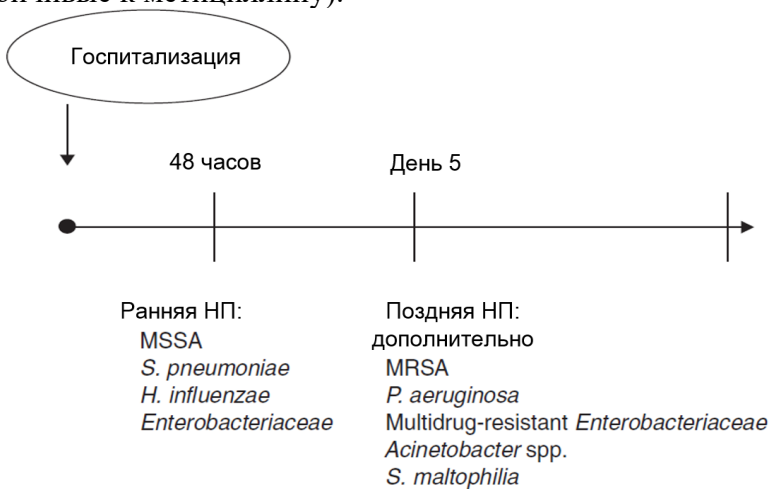


Рисунок 4. Этиология нозокомиальной пневмонии в зависимости от сроков развития

Факторы риска НП:

1. Связанные с основным заболеванием и преморбидным фоном:
   - немодифицируемые — угнетение сознания (сопор-кома), ПОН, состояние после сердечно-легочной реанимации, ОРДС, ХОБЛ, пониженное питание, пожилой возраст, иммуносупрессия (СПИД), мужской пол, алкоголизм и наркомания;
   - модифицируемые — постельный режим, необходимость проведения зондового питания, дисфагия, аспирация, выраженный болевой синдром;
2. Инвазивный характер лечебного процесса: эндотрахеальная (назотрахеальная) интубация и трахеостомия, ИВЛ более 48 ч, санация трахеобронхиального дерева, необходимость хирургического вмешательства и инвазивного мониторинга, длительное применение инвазивных методов мониторинга и лечения;
3. Недостатки организации лечебного процесса: перегруженность отделений, нехватка персонала и площадей, дефицит расходного материала, наличие «живых резервуаров» инфекции, отсутствие специальной подготовки персонала, несоблюдение правил профилактики и отсутствие системы мониторинга госпитальных инфекций с анализом резистентности штаммов к антибиотикам, дезинфектантам.

Особенности эмпирической терапии НП представлены в табл. 11.

Таблица 10. Диагностические критерии нозокомиальной пневмонии

Рентгенологические (<u>достаточно одного</u>):
o Новые, прогрессирующие или персистирующие инфильтраты в легких o Консолидация легочной ткани o Очаги деструкции в паренхиме легких
Симптомы поражения нижних дыхательных путей (<u>должно быть не менее двух</u>):
o Появление гнойной мокроты, или изменение характера мокроты, или увеличение количества секрета трахеобронхиального дерева, или увеличение потребности в аспирационной санации o Появление или усугубление кашля, диспноэ или тахипноэ o Влажные хрипы или бронхиальное дыхание o Ухудшение газообмена (дыхательный коэффициент ≤240, увеличение потребности в кислороде, увеличение зависимости от респиратора)
Системные проявления инфекции (<u>должен быть как минимум один</u>):
o Лихорадка >38^{0}C o Лейкопения (< 4,0 x 10^9/л) или лейкоцитоз (>12,0 x 10^9/л); o Нарушение сознания, которое нельзя объяснить иной причиной (для лиц >70 лет)

Таблица 11. Выбор эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии

Ранняя НП (<4 дней), нет факторов риска инфицирования ПРВ/ЭРВ[1,2]:
Ингибитор-защищенный аминопенициллин (амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам) *или* Цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим) *или* Эртапенем *или* Фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Поздняя НП (<u>≥</u>5 дней) и/или наличие факторов риска инфицирования ПРВ/ЭРВ[1,3]:
Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем) *или* Ингибитор-защищенный β-лактам с антисинегнойной активностью (пиперациллин/ тазобактам, цефоперазон/сульбактам) + линезолид, ванкомицин или телаванцин (при наличии факторов риска инфицирования MRSA[3])
Примечание: [1] – ПРВ/ЭРВ - Поли-/экстремально резистентные возбудители, факторы риска: системная АБТ (2 и более дней) в предшествующие 90 дней; высокий уровень антибиотикорезистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров; госпитализации в течение <u>≥</u>2 дней в предшествующие 90 дней; пребывание в домах длительного ухода (престарелых, инвалидов и др.); хронический диализ в предшествующие 30 дней; наличие члена семьи с инфекцией, вызванной ПРВ/ЭРВ; [2] – при высокой частоте MRSA в отделении необходимо дополнительно назначать АБ, активные против MRSA – линезолид, ванкомицин или телаванцин; [3] – при необходимости к любому из режимов терапии может быть добавлен амикацин с учетом локальных данных чувствительности возбудителей

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

ХОБЛ – это распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и постоянным ограничением скорости воздушного потока вследствие поражения воздухоносных путей и/или альвеол, вызванного длительным вдыханием вредных частиц и газов.

Факторы риска:

- Основной – активное и пассивное табакокурение:
  - Если индекс пачка/лет (= количество выкуриваемых пачек сигарет в день х стаж курения (годы)) превышает 10, то пациент является «безусловным курильщиком».
  - В этом случае необходимо заподозрить ХОБЛ в качестве возможной причины имеющихся одышки, кашля, отхождения мокроты и рекомендовать исследование функции внешнего дыхания.
- Наследственность и семейные факторы (бронхолегочные инфекции, дефицит массы тела в детском возрасте) обуславливает развитие заболевания у предрасположенных лиц;
  - Редкой генетической причиной развития ХОБЛ является недостаточность α1-антитрипсина – следует подозревать при развитии симптомов в молодом возрасте.
- К другим важным факторам риска относятся пыли:
  - производственные (шахтеры, строители, связанные с цементом, рабочие «горячих» цехов, железнодорожники, переработчики зерна, хлопка, бумаги),
  - домашние (продукты сгорания топлива),
  - загрязнение окружающей среды (низкое качество атмосферного воздуха).

Клинические проявления:

- Постоянно прогрессирующая одышка, усиливающаяся при физической нагрузке, присутствующая ежедневно, описываемая пациентом как затруднение дыхания, тяжесть, чувство нехватки воздуха;
- Хронический кашель – может быть непостоянным, может быть непродуктивным (см. дифференциальный диагноз в табл. 12);
- Хроническое отделение мокроты (характер может быть различным);

Физическое обследование: синдромы бронхиальной обструкции и гипервоздушности

Основные отличия ХОБЛ и бронхиальной астмы перечислены в табл. 13.

Фенотипы ХОБЛ:

- Бронхитический тип («синие отечники»):
  - кашель сильнее одышки;
  - гиперинфляция слабо выражена;
  - диффузный цианоз;
  - гиперсекреция мокроты;
  - диффузный пневмосклероз;
  - ранняя декомпенсация легочного сердца;
  - полицитемия;
  - гипоксемия, гиперкапния.
- *Эмфизематозный тип («розовые пыхтельщики»):*
  - одышка больше кашля;
  - гиперинфляция сильно выражена;
  - розово-серый цвет кожных покровов;
  - поздняя декомпенсация легочного сердца;
  - кахексия;
  - гипоксемия, гипокапния.

Таблица 12. Возможные причины хронического кашля

«Внутригрудные»: • Бронхиальная астма • Туберкулез • Левожелудочковая сердечная недостаточность • Интерстициальные заболевания легких • Рак легких • Бронхоэктатическая болезнь • Муковисцидоз • Идиопатический кашель
«Экстраторакальные»: • Хронический аллергический ринит • Кашлевой синдром верхних дыхательных путей • Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь • Прием лекарственных средств (например, ингибиторов АПФ)

Таблица 13. Основные отличия ХОБЛ и бронхиальной астмы

БА	**ХОБЛ**
Дебют чаще в первой половине жизни	Дебют во второй половине жизни
Курение не характерно	Табакокурение или профессиональные вредности в анамнезе
ФР: бытовые аллергены, пыльца растений, производственные факторы	ФР: курение
Наследственность по БА	Наследственность не характерна
Внелегочные проявления аллергии	Аллергические реакции не характерны
Воспаление локализуется преимущественно в периферических дыхательных путях без распространения на интерстициальную ткань и паренхиму легких	Воспаление локализуется в периферических дыхательных путях, распространяется на интерстициальную ткань и паренхиму легких, приводя к деструкции эластического каркаса альвеол и формированию эмфиземы легких

Таблица 14. Определение категории риска ХОБЛ

Категория пациентов	***Характеристики***	***Число обострений в год***	***CAT, баллы***	***mMRC, степень***
A	Низкий риск, меньше симптомов	≤1	<10	0-1
B	Низкий риск, больше симптомов	≤1	≥10	≥2
C	Высокий риск, меньше симптомов	≥2*	<10	0-1
D	Высокий риск, больше симптомов	≥2*	≥10	≥2
*При наличии 1 обострения, потребовавшего госпитализации, пациенты также относятся к группе высокого риска				

Таблица 15. Классификация ХОБЛ в соответствии со степенью тяжести (по степени ограничения скорости воздушного потока)

Степень	***Показатели спирометрии***	
	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	***Постбронходилатационный $ОФВ_1$***
I - Легкая	< 70%	≥ 80% от должных величин
II - Среднетяжелая		50-79% от должных величин
III - Тяжелая		30-49% от должных величин
IV - Очень тяжелая		< 30% от должных величин

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД. КЛАССИФИКАЦИЯ.

Критерий диагноза

Для подтверждения диагноза обязательным условием является установление обструкции по результатам спирометрии (снижение соотношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ <70%, после пробы с бронходилататором).

Оценка степени тяжести и категории риска (табл. 14) –

- Степень тяжести бронхиальной обструкции устанавливается в зависимости от степени снижения $ОФВ_1$ после применения бронходилататора (табл. 15);
- Для оценки категории риска необходимо определить:
  - Тяжесть одышки по шкале mMRC (модифицированному опроснику Британского медицинского исследовательского совета, табл. 16)
  - Выраженность симптомов (для оценки выраженности симптомов применяется один из разработанных опросников, например, тест оценки ХОБЛ (CAT, рис. 5)
  - Количество обострений за прошедший год, в том числе потребовавших госпитализаций

Фазы течения:

- Вне обострения (стабильная) – выраженность симптомов существенно не меняется с течением недель или месяцев. Прогрессирование заболевания можно обнаружить лишь при длительном наблюдении за больным.
- Обострение – острые периодически возникающие ухудшения состояния длительностью не менее 2-3 дней, требующие коррекции плановой терапии, сопровождающиеся следующими симптомами:
  - Усиление одышки
  - Появление или возрастание интенсивности кашля
  - Увеличение продукции мокроты, изменение ее цвета и вязкости
  - Повышение температуры тела (±)
  - Неспецифические симптомы (недомогание, слабость, нарушение сна и т.д.)

Осложнения:

- Эмфизема легких (розово-серый оттенок кожных покровов, бочкообразная грудная клетка, симметричное ослабление голосового дрожания, коробочный перкуторный тон, ослабленное везикулярное или жесткое дыхание, при рентгенографии органов грудной полости - уплощенная диафрагма в боковой проекции, увеличение ретростернального пространства, повышенная прозрачность легких).
- Пневмофиброз (при рентгенографии органов грудной полости – усиление и деформация легочного рисунка).
- Хроническое легочное сердце, легочная гипертония (признаки гипертрофии правых отделов сердца, симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности)
- Вторичная легочная гипертензия (как правило, невысокая)
- Дыхательная недостаточность.
- Спонтанный пневмоторакс.

Дифференциальный диагноз:

- *В первую очередь, следует отличать ХОБЛ от бронхиальной астмы (табл.13) и интерстициальных заболеваний легких.*
- Сходную с ХОБЛ клиническую симптоматику могут иметь:
  - застойная сердечная недостаточность (влажные хрипы в нижних отделах легких, по данным ФВД – рестрикция, реже смешанный тип нарушений);
  - бронхоэктатическая болезнь (отхождение гнойной мокроты полным ртом, частые респираторные инфекции, грубые разнотембровые сухие хрипы при аускультации, расширение бронхов при компьютерной томографии);
  - туберкулез (возможно начало в молодом возрасте, характерные рентгенологические признаки, выявление микобактерий туберкулеза в мокроте).

Таблица 16. Модифицированная шкала одышки mMRC

Степень	*Тяжесть*	*Описание*
0	Нет	Одышка только при интенсивной физической нагрузке
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе, небольшом подъеме
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	Тяжелая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 метров
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при одевании

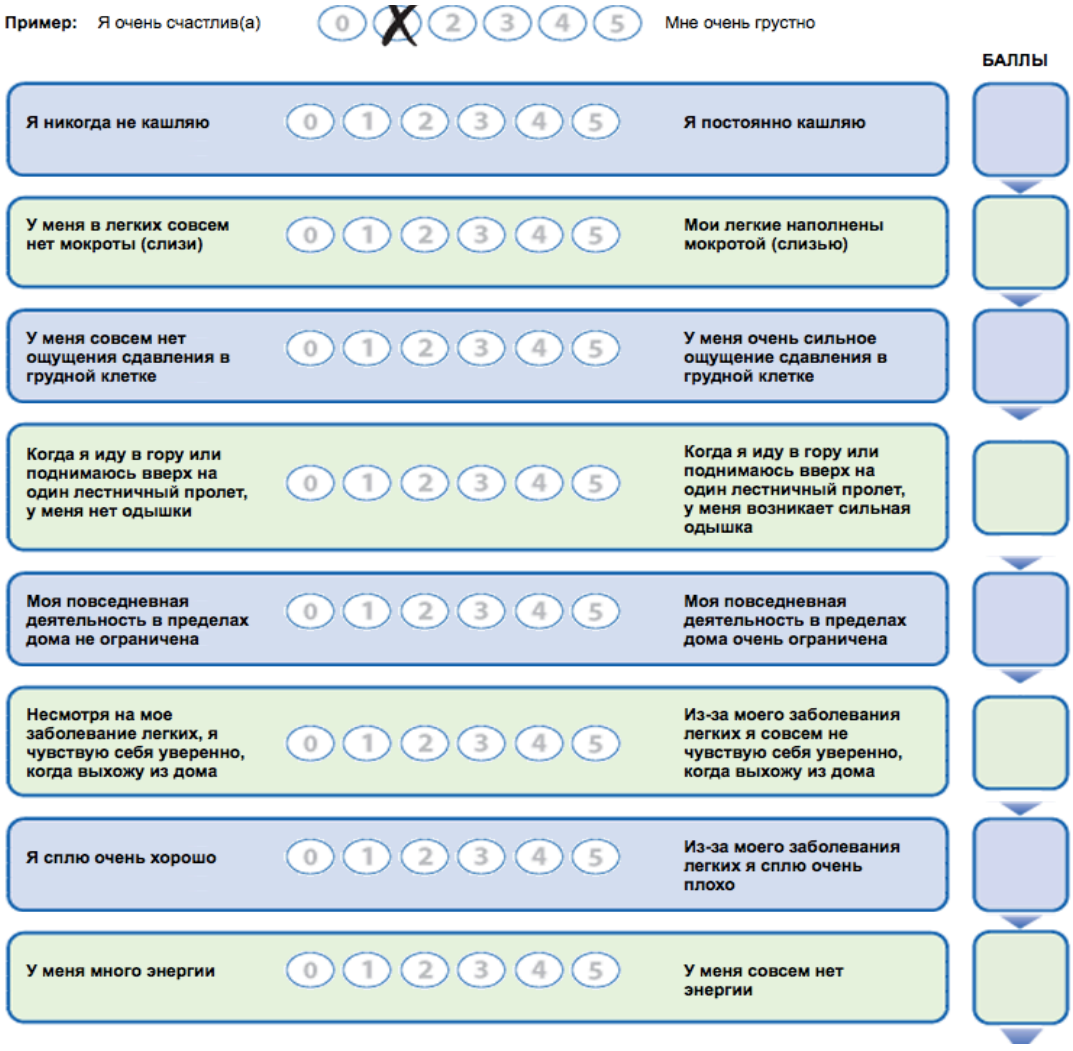


Рисунок 5. Опросник CAT (COPD Assessment Test, тест оценки ХОБЛ).

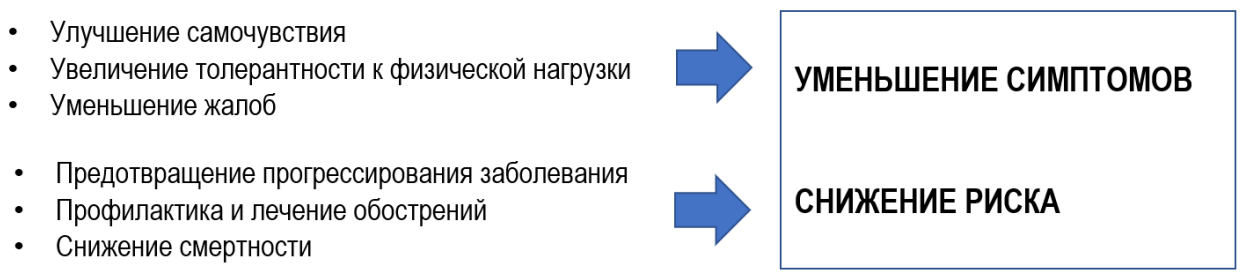


Рисунок 6. Цели лечения стабильной ХОБЛ

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ПРИНЦИПЫ, ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Цели лечения стабильной ХОБЛ изображены на рис. 6, основные препараты, используемые при данном заболевании перечислены в табл. 17.

Отказ от курения – ↓ скорости падения легочных объемов и ↑ выживаемость:

- повторные персональные консультации, привлечение поддержки родственников;
- никотин-замещающая терапия (пластыри, жвачки, назальные спреи);
- лекарственные средства: бупропион или вареиклин.

Особенности исходной фармакотерапии ХОБЛ в зависимости от категории риска и пути ее дальнейшей модификации при недостаточном ответе представлены в табл. 18 и на рис. 7.

Бронхолитики (М-холинолитики, β_2-адреномиметики, а также теофиллин)

- Предпочтительным путем введения является ингаляционный.;
- Короткодействующие БД обычно назначаются по требованию; длительнодействующие – на постоянный прием;
- Выбор между препаратами зависит от доступности, индивидуальной чувствительности к их действию и побочных эффектов. У пожилых пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания предпочтительны М-холинолитики.
- Теофиллин относится к препаратам «второго ряда» в связи с меньшей эффективностью и возможностью развития побочных эффектов, рекомендуется измерять концентрацию в крови (короткодействующие препараты не эффективны).
- Комбинация нескольких БД может повысить эффективность и снизить вероятность развития побочных эффектов по сравнению с монотерапией одним препаратом.
- Для доставки β_2-адреномиметиков и холинолитиков используются дозированные аэрозоли, порошковые ингаляторы и небулайзеры (при лечении обострений ХОБЛ, а также у пациентов с тяжелым течением болезни).

Глюкокортикостероиды (ГКС) обладают противовоспалительной активностью, хотя у больных ХОБЛ она выражена существенно меньше, чем у пациентов с астмой.

- Длительное применение системных стероидов не рекомендуется из-за опасности развития побочных эффектов (миопатия, остеопороз и др.).
- ИГКС могут повышать качество жизни пациентов и снижать частоту обострений ХОБЛ категории риска D при назначении в комбинации с одним (β_2-адреномиметик) или двумя длительнодействующими БД
- Регулярное применение ИГКС сопряжено с повышением риска развития пневмоний.
  - Дополнительные показания: анамнез госпитализаций, ≥2 среднетяжелых обострений ХОБЛ; эозинофилия >300/мкл, анамнез сопутствующей БА

Ежегодная вакцинация против гриппа снижает тяжесть обострений и смертность больных ХОБЛ примерно на 50%.

Для профилактики пневмонии при ХОБЛ: 23-/13-валентная пневмококковая вакцина

Некоторые антибактериальные препараты (азитромицин, эритромицин) способствуют удлинению межрецидивного интервала у больных с частыми инфекционными обострениями ХОБЛ, в частности, у лиц с анамнезом курения.

Муколитики (N-ацетилцистеин, карбоцистеин, препараты йода и др.) могут применяться у небольшой части больных, имеющих вязкую мокроту.

Применение *ингибитора фосфодиестеразы-4 (рофлумиласт)* у пациентов с тяжелой ХОБЛ и анамнезом обострений способствует их профилактике и улучшению функции легких при добавлении к базисной терапии.

Больные с генетически обсуловленным дефицитом α_1-антитрипсина – возможные кандидаты для *заместительной терапии* с целью профилактики эмфиземы.

При артериальной гипоксемии в покое рекомендуется *длительная кислородотерапия*. При персистирующей гиперкапнии ($PaCO_2$ >52 мм рт.ст.) показана *неинвазивная вентиляция легких* для снижения риска госпитализаций.

Изредка, при наличии осложнений проводят оперативное лечение: резекция легкого, буллэктомия, трансплантация.

Таблица 17. Препараты, используемые для лечения ХОБЛ

Фармакологический класс	***Препараты***
КДБА	Сальбутамол, фенотерол
ДДБА	Вилантерол, индакатерол, салметерол, олодатерол, формотерол
КДАХ	Ипратропия бромид
ДДАХ	Аклидиния бромид, гликопиррония бромид, тиотропия бромид, умеклидиния бромид
ИГКС	Беклометазон, будесонид, мометазон, флутиказон, флутиказона фуроат, циклесонид
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА	Гликопиррония бромид/индакатерол, тиотропия бромид/олодатерол, умеклидиния бромид/вилантерол, аклидиния бромид/формотерол
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА	Беклометазон/формотерол, будесонид/формотерол, флутиказон/салметерол, флутиказона фуроат/вилантерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

Примечание. КДБА – короткодействующие β_2-агонисты, КДАХ – короткодействующие антихолинергики, ДДБА – длительнодействующие β_2-агонисты, ДДАХ – длительнодействующие антихолинергики, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 18. Исходная терапия ХОБЛ в зависимости от категории риска

Группа C: ДДАХ	***Группа D:*** ДДАХ или ДДАХ + ДДБА* или ИКГС + ДДБА**
Группа A: Бронходилататор	***Группа B:*** Длительнодействующий бронходилататор (ДДБА или ДДАХ)
* - при большом количестве симптомов (например, >20 баллов по результатам опросника CAT) ** - при эозинофилии ≥300/мкл	

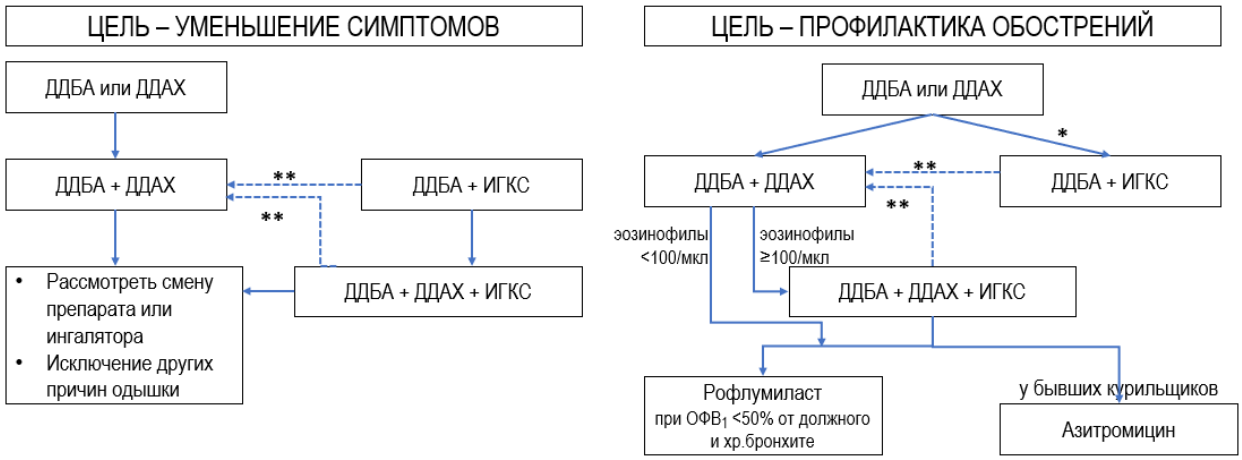


Рисунок 7. Дальнейшая модификация терапии ХОБЛ при недостаточном ответе

* Рассмотреть при эозинофилии ≥300/мкл или при эозинофилии ≥100/мкл в сочетании с анамнезом ≥2 среднетяжелых обострений / 1 госпитализации

** Рассмотреть отмену или замену ИГКС при пневмонии, исходном отсутствии показаний или отсутствии ответа на терапию

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Заболевания, требующие *дифференциальной диагностики* с обострением ХОБЛ, перечислены в табл. 19.

Использование *бронхолитиков короткого действия* (β_2-агонистов, возможно в комбинации с М-холинолитиками) предполагает увеличение их доз и кратности назначения.

- Введение с помощью компрессорных небулайзеров (предпочтительно при среднетяжелых и тяжелых обострениях) и дозированных ингаляторов со спейсером большого объема. Применение метилксантинов не рекомендуется ввиду опасности развития побочных эффектов.

Системные глюкокортикостероиды сокращают время выздоровления и обеспечивают более быстрое восстановление функции легких.

- Назначаются одновременно с бронхолитиками при обострениях, требующих госпитализации (см. показания для лечения в стационаре и ОРИТ в табл. 20, 21).
- Обычно рекомендуется 40 мг преднизолона per os до 5-7 дней.

Тип обострения определяется наличием следующих признаков: появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты; изменение характера мокроты (со слизистой на слизисто-гнойную или гнойную).

- Наличие всех трёх вышеуказанных критериев характеризует I тип, двух из них – II тип, одного – III тип обострения ХОБЛ.

Антибактериальная терапия показана в следующих клинических случаях:

- Обострение ХОБЛ I типа;
- Обострение ХОБЛ II типа при наличии гнойной мокроты;
- Тяжелое обострение ХОБЛ, требующее проведения НИВЛ или ИВЛ

Оксигенотерапия, как правило, назначается при средней тяжести и тяжелых обострениях ХОБЛ (при $PaO_2 < 55$ мм рт. ст., $SaO_2<88\%$).

- При отсутствии выраженной ДН применяются носовые катетеры или маска Вентури.
- Для оценки адекватности оксигенации и уровня $PaCO_2$ контроль газового состава крови должен осуществляться каждые 1–2 ч., при госпитализации необходимо выполнение рентгенограммы ОГП
- При сохранении у больного ацидоза или гиперкапнии *неинвазивная или инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ).*
- *НИВЛ* – вентиляционная поддержка без интубации трахеи; доставка обогащенного O_2 газа от респиратора через специальную маску (носовую или ротоносовую) или загубник (наиболее частый режим – респираторная поддержка с положительным давлением).
    - Показания: тяжелая одышка с участием вспомогательных мышц и парадоксальными движениями передней брюшной стенки; персистирующая гипоксемия; дыхательный ацидоз (pH ≤7,35) и гиперкапния ($PaCO_2$ ≥45 мм рт.ст.).
- *ИВЛ* предусматривает интубацию дыхательных путей или наложение трахеостомы, при тяжелом состоянии больного и только при неэффективности других методов лечения.
    - Показания: жизнеугрожающая гипоксемия (PaO_2 <40 мм рт. ст.); остановка дыхания и кровообращения; неэффективность или невозможность НИВЛ; нарушение сознания или психомоторное возбуждение; массивная аспирация или персистирующая рвота; невозможность удаления респираторного секрета; нестабильная гемодинамика, рефрактерная к инфузионной терапии и вазоактивным препаратам; тяжелые аритмии.

При тяжелом обострении необходимо контролировать водно-электролитный баланс, профилактировать тромбоэмболические события путем введения антикоагулянтов.

Степени тяжести обострения:

- Легкое: требуется добавление только короткодействующих бронходилататоров (КДБД)
- Среднетяжелое: КДБД + системные ГКС/ИГКС через небулайзер +/- системные АБ
- Тяжелое: КДБД + системные ГКС+ системные АБ + НИВЛ или ИВЛ

Таблица 19. Дифференциальный диагноз обострения ХОБЛ

Заболевание	***Метод диагностики***
Пневмония	• Рентгенография ОГП • Оценка уровня С-РБ, прокальцитонина
Пневмоторакс	Рентгенография ОГП или УЗИ легких
Плевральный выпот	Рентгенография ОГП или УЗИ легких
Тромбоэмболия легочной артерии	• Оценка уровня D-димера и/или УЗ-допплеровское сканирование нижних конечностей • КТ-ангиография легких • Эхокардиография
Кардиогенный отек легких	• ЭКГ и эхокардиография • Маркеры повреждения миокарда (тропонин)
Нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий)	ЭКГ

Таблица 20. Показания для госпитализации при обострении ХОБЛ П

- Выраженные симптомы (внезапное нарастание одышки в покое, тахипноэ, снижение сатурации, спутанность сознания, сонливость)
- Острая дыхательная недостаточность
- Появление новых физических признаков (например, цианоз, периферические отеки)
- Отсутствие ответа (купирования обострения) на фоне исходной терапии
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (например, сердечная недостаточность, новые нарушения ритма и др.)
- Отсутствие возможности лечения на дому

Таблица 21. Показания для нахождения в ОРИТ при обострении ХОБЛ

- Тяжелая одышка, сохраняющаяся на фоне исходной экстренной терапии
- Нарушения сознания (ступор, сопор, кома)
- Персистирующая или нарастающая гипоксемия (PaO_2 <40 мм рт.ст.) и тяжелый/нарастающий респираторный ацидоз (pH <7,25) несмотря на кислородотерапию и НИВЛ
- Потребность в проведении ИВЛ
- Нестабильная гемодинамика с необходимостью введения вазопрессоров

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА. ФАКТОРЫ РИСКА, ТРИГГЕРЫ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с вовлечением многих клеток, связанное с гиперреактивностью бронхов, приводящей к развитию повторных эпизодов свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди, кашля.

- Распространенное, непостоянное, часто обратимое ограничение воздушного потока.

Патогенез: хроническое воспаление дыхательных путей (аллергическое, неаллергическое).

- Интермиттирующая бронхиальная обструкция, которая может быть обусловлена бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки бронхов, формированием слизистых «пробок», ремоделированием бронхов. Как следствие, повышается сопротивление верхних дыхательных путей и снижается экспираторный поток.

Факторы, влияющие на развитие и проявления БА

1. Внутренние факторы (генетическая предрасположенность к атопии, к бронхиальной гиперреактивности, пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин), ожирение)).
2. Факторы окружающей среды (аллергены, инфекционные агенты (чаще вирусы), профессиональные вредности, аэрополлютанты, особенности питания).

Клиническая картина: диагноз БА зачастую устанавливается клинически, крайне важно проанализировать жалобы пациента и историю заболевания. Объективные признаки и бронхообструкция при спирометрии могут отсутствовать вне приступа.

Следует заподозрить БА при наличии следующих симптомов / признаков:

- Дистанционные свистящие хрипы на выдохе (отсутствие изменений над легочными полями при аускультации не исключает диагноз);
- Наличие в анамнезе:
  - приступообразного, мучительного, малопродуктивного кашля;
  - повторных приступов сухих свистящих хрипов
  - повторных эпизодов затруднения дыхания или тяжести в грудной клетке;
- Симптомы появляются/усугубляются по ночам, иногда заставляя пациента проснуться;
- Сопутствующие: атопический дерматит, сенная лихорадка, или семейный анамнез астмы или других атопических заболеваний;
- Симптомы появляются или усугубляются при контакте с триггером:
  - контакте с шерстью животных, домашней пылью (клещи)
  - вдыхании аэрозоля химических веществ
  - перемене температуры окружающей среды
  - приеме некоторых лекарств (аспирин, бета-блокаторы)
  - физической нагрузке
  - цветении растений
  - ОРВИ
  - курении
  - эмоциональном стрессе;
- Симптомы купируются при применении бронхолитиков;
- Со слов пациента инфекции верхних дыхательных путей обычно «опускаются в грудь» или для выздоровления требуется более 10 дней.

Аллергическая БА: наиболее легко распознаваемый фенотип, при котором БА обычно начинается в детстве, связана с наличием других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или родственников.

Кашлевой вариант БА – форма астмы, проявляющаяся, в основном или исключительно, кашлем, часто возникающим в ночные часы.

Аспириновая астма – непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов

БА физического усилия – для многих пациентов, страдающих БА, физическая активность является одним (реже единственным) из основных факторов риска.

Профессиональная астма – возникновение симптомов БА четко связано с нахождением на рабочем месте, вне стен учреждения симптомы не проявляются.

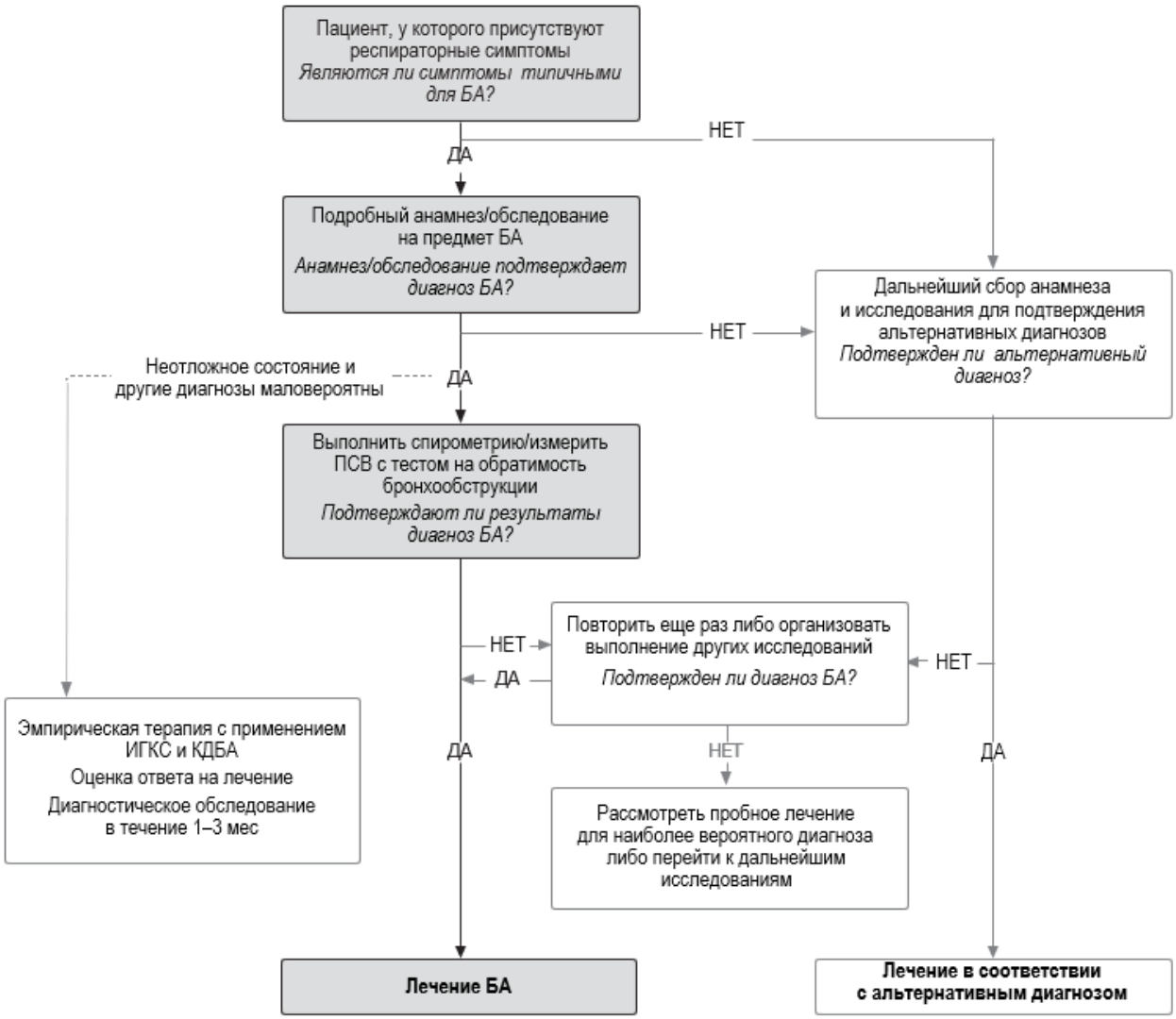


Рисунок 8. Алгоритм обследования при подозрении на бронхиальную астму.

Таблица 22. Методы оценки воспаления дыхательных путей

Тест	***Норма***		
		Чувствительность	***Специфичность***
Метахолиновая ПК20	>8 мг/мл	Высокая	Умеренная
Физическая нагрузка	↓$ОФВ_1$ >10 % от исходных значений	Умеренная	Высокая
FENO	<25 ppb	Высокая#	Средняя
Эозинофилы в мокроте	<2%	Высокая#	Средняя
Вариабельность ПСВ (% от максимума)	<8** <20%***	Низкая	Средняя

Примечание. FENO – измерение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе; ПК20 – провокационная концентрация метахолина, вызывающая ↓$ОФВ_1$ на 20%; # у нелеченных пациентов; ** - при двукратном измерении в течении суток; *** - при более чем четырехкратных измерениях

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА. КЛАССИФИКАЦИЯ. ДИАГНОСТИКА.

Алгоритм обследования при подозрении на БА изображен на рис. 8.

Физическое обследование

- В состоянии ремиссии изменения могут отсутствовать.
- При частично контролируемой БА выслушиваются ослабление везикулярного дыхания, сухие хрипы.
- При значительной бронхообструкции возможно:
  - вовлечение дополнительной дыхательной мускулатуры в акт дыхания;
  - появление «коробочного» перкуторного звука;
  - аускультативно определяются жесткое дыхание с удлиненным выдохом и разнокалиберные сухие хрипы.

Инструментальные методы

Специфическое обследование позволяет подтвердить диагноз БА, а также оценить степень тяжести, обратимость и вариабельность бронхиальной обструкции.

- *Спирометрия* является методом выбора для диагностики БА, определения степени тяжести и обратимости бронхообструкции.
  - Снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) менее 80% от должных значений для данного пола, возраста, роста и расы, а также индекса Тиффно ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ) <0,75-0,80 с приростом $ОФВ_1$ через 10-15 минут после ингаляции 200-400 мкг сальбутамола на >12% и на >200 мл подтверждает наличие и обратимость бронхиальной обструкции
  - У части пациентов отмечается повышенная вариабельность ФВД между визитами (разброс $ОФВ_1$ >12% и >200 мл)
  - Отсутствие изменений ФВД вне приступа не исключает диагноз БА.
- *Пикфлоуметрия* применяется, в основном, для мониторирования эффективности контроля заболевания, имеет вспомогательное значение в диагностике астмы.
  - Средняя ежедневная суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) более 10% предполагает наличие БА
- В сложных случаях оценивают *ответ на противоастматическое лечение* через 4 нед (при отсутствии респираторных инфекций): диагностически важным считается увеличение $ОФВ_1$ на >12% и >200 мл или ПСВ на >20% от исходного значения.
- Методы оценки воспаления дыхательных путей перечислены в табл. 22.
- Для пациентов с подозрением на БА при сохранении нормальных показателей ФВД возможно выполнение оценки реактивности бронхов в *пробе с метахолином или гистамином*: может отмечаться снижение $ОФВ_1$ на ≥20% от исходных значений. При использовании стандартизированной гипервентиляции, гипертонического раствора натрия хлорида маннитола для *провокационных тестов* значимым считается снижение $ОФВ_1$ на ≥15%.
- *Кожные пробы на аллергены и определение IgE* – выявление аллергии повышает вероятность диагноза БА и помогает определить индивидуально значимые факторы риска.
- Выполнение *6-минутного теста с ходьбой* возможно при подозрении на БА физического усилия

Структура диагноза

- Этиологическая характеристика / фенотип (при возможности уточнения – атопическая, неаллергическая, смешанная)
- Степень тяжести (при первичной диагностике и проводимом лечении может меняться)
- Уровень контроля заболевания (для оценки эффективности проводимой терапии)
- Наличие/отсутствие обострения
- Осложнения (легочные: ДН, ателектаз, пневмоторакс; внелегочные: легочное сердце)

Классификация впервые выявленной БА по степени тяжести представлена в табл. 23.

Таблица 23. Классификация впервые выявленной БА по степени тяжести

Степень	***Признаки***
Интермиттирующая астма	• Симптомы реже 1 раза в неделю • Короткие обострения (от нескольких часов до нескольких дней) • Ночные симптомы 2 раза в месяц или реже • Отсутствие симптомов или нормальная функция легких между обострениями • ПСВ или $ОФВ_1$: ○ ≥80% от нормы ○ колебания < 20%
Легкая персистирующая астма	• Симптомы 1 раз в неделю или чаще, но реже 1 раза в день • Обострения могут снижать активность или сон • Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц • ПСВ или $ОФВ_1$: ○ ≥80% от нормы ○ колебания 20-30%
Средней тяжести персистирующая астма	• Ежедневные симптомы, ежедневное использование КДБА • Обострения нарушают активность и сон • Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю • Ежедневный прием β_2-агонистов короткого действия • ПСВ или $ОФВ_1$: ○ 60-80% от нормы ○ колебания >30%
Тяжелая персистирующая астма	• Постоянные симптомы • Частые обострения • Частые ночные симптомы • Физическая активность ограничена проявлениями БА • ПСВ или $ОФВ_1$: ○ ≤ 60% от нормы ○ колебания >30%

Таблица 24. Оценка контролируемости бронхиальной астмы за 4 недели

Признак	***Контролируемая*** *(все критерии соблюдены)*	***Частично контролируемая*** *(хотя бы один признак присутствует)*	***Неконтролируемая***
Дневные симптомы	Нет (≤2 в неделю)	> 2 раз в неделю	Три и более признака, присущие частично контролируемой астме
Ограничение активности	Нет	Есть	
Ночные симптомы/пробуждение	Нет	Присутствуют	
Потребность в короткодействующих бронходилататорах	Нет (≤2 в неделю)	Чаще 2 раз в неделю	
ПСВ или $ОФВ_1$	В норме	<80% от должного или лучшего (если известно)	

ПРИНЦИПЫ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

Основным принципом лечения БА является *ступенчатый подход* (рис. 9) с увеличением объема терапии при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений и снижение объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля (табл. 24) и отсутствии факторов риска (табл. 25).

Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности.

Лечение астмы должно быть *персонализированным* и учитывать уровень симптомов, ФР обострений, фенотипические характеристики БА, эффективность, безопасность и стоимость препаратов для конкретного пациента.

Применение *ингаляционных глюкокортикостероидов* является краеугольным камнем базисной терапии БА: ИГКС снижают выраженность и частоту симптомов, а также существенно уменьшают риск обострений и смерти, связанной с БА, приводя к улучшению функцию легких в долгосрочной перспективе.

Выбор стартового объема терапии, соответствующего той или иной ступени, зависит от выраженности клинических проявлений БА:

- При интермиттирующем течении (не более 2-х эпизодов БА в неделю) – быстродействующие бета-агонисты (БДБА – сальбутамол, формотерол) в комбинации с низкодозовыми ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) по потребности;
- При персистирующем течении (более 2-х эпизодов БА в неделю) – базисная терапия низкодозовыми ИГКС в виде монотерапии и дополнительное применение короткодействующих бета-агонистов (КДБА) или фиксированной комбинации БДБА+ИГКС по потребности. При неэффективности – комбинация ИГКС с длительнодействующими бета-адреномиметиками (ДДБА) или увеличение дозы ИГКС. Назначение ДДБА без ИГКС противопоказано. При непереносимости ДДБА – длительнодействующие М-холинолитики;
- Пересмотр базисной терапии должен проводиться каждые 1-6 месяцев с повышением ступени при отсутствии контроля БА и снижением ступени при сохранении контроля БА в течение 3 месяцев.

В случае начала лечения в период обострения возможен короткий курс системных ГКС (см. стр. 32) или начало лечения с 3й-4й ступени. Неэффективность лечения на 4й ступени предполагает наличие нескольких дополнительных опций. До перехода на более высокую ступень необходимо повторно оценить правильность приема препаратов и возможность воздействия модифицируемых ФР обострений и неконтролируемого течения БА (табл. 25).

Степень тяжести у леченных пациентов определяется объемом базисной терапии*:*

- Легкая БА – это астма, которая хорошо контролируется терапией 1-й и 2-й ступеней
- Среднетяжелая БА – это астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3.
- Тяжелая БА – это астма, требующая терапии ступени 4 и 5.

Немедикаментозная терапия:

- Обязательный отказ от курения (см. стр. 22)
- Регулярная физическая активность (соблюдая методы предосторожности при БА физического усилия)
- Коррекция условий труда или смена работы при профессиональной БА
- Избегать приема НПВС при лекарственно-индуцируемой («аспириновой») БА

Оценивать *факторы риска неблагоприятных исходов БА* необходимо на момент постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями.

Измерять функцию легких необходимо в начале терапии, затем спустя 3-6 месяцев лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшего персонального $ОФВ_1$ пациента, и затем периодически для оценки риска.

Таблица 25. Факторы риска неблагоприятных исходов бронхиальной астмы

Потенциально модифицируемые независимые ФР обострений БА: • Неконтролируемые симптомы • Чрезмерное использование КДБА (>200 доз/месяц) • Неадекватная терапия ИГКС: не назначались ИГКС; плохая приверженность; неправильная техника ингаляции • Низкий $ОФВ_1$, особенно <60% от должных значений • Серьезные психологические или социально-экономические проблемы • Контакт с триггерами: курение, аллергены • Коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия • Эозинофилия мокроты или крови • Беременность ***Другие независимые ФР обострений БА:*** • Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА • ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 месяцев
ФР развития фиксированной обструкции дыхательных путей: • Отсутствие или недостаточная терапия ИГКС • Контакт с табачным дымом, вредными химическими веществами; профессиональные вредности • Низкие исходные значения $ОФВ_1$, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови
ФР развития нежелательных побочных эффектов ЛС: • Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз или применение сильнодействующих ИГКС; также применение Р450-ингибиторов • Локальные: высокие дозы или сильнодействующие ИГКС, плохая техника ингаляции

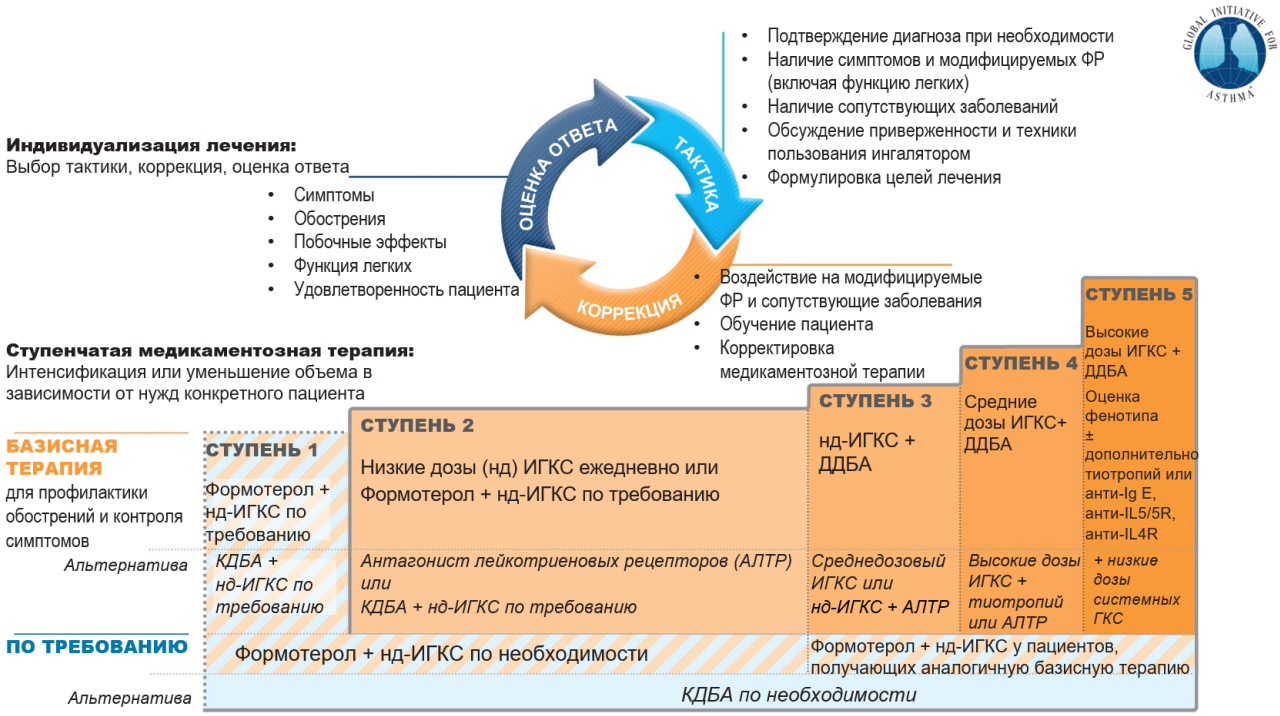


Рисунок 9. Алгоритм ступенчатой терапии бронхиальной астмы.

Примечание: Анти IgE – препараты моноклональных антител к IgE (омализумаб); анти-IL5/5R – препараты моноклональных антител к интерлейкину-5 или его рецепторам (бенрализумаб, меполизумаб, реслизумаб); анти-IL4R – препараты моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-4 (дупилумаб).

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. АСТМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС

Обострение БА диагностируется, если отмечается:

- Снижение ПСВ в течение ≥2 дней подряд;
- Субъективное ухудшение течения астмы (эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке, увеличение потребности в препаратах «по требованию»).

Алгоритмы оценки тяжести и лечения обострения БА на амбулаторном и госпитальном этапах представлено на рис. 10 и 11.

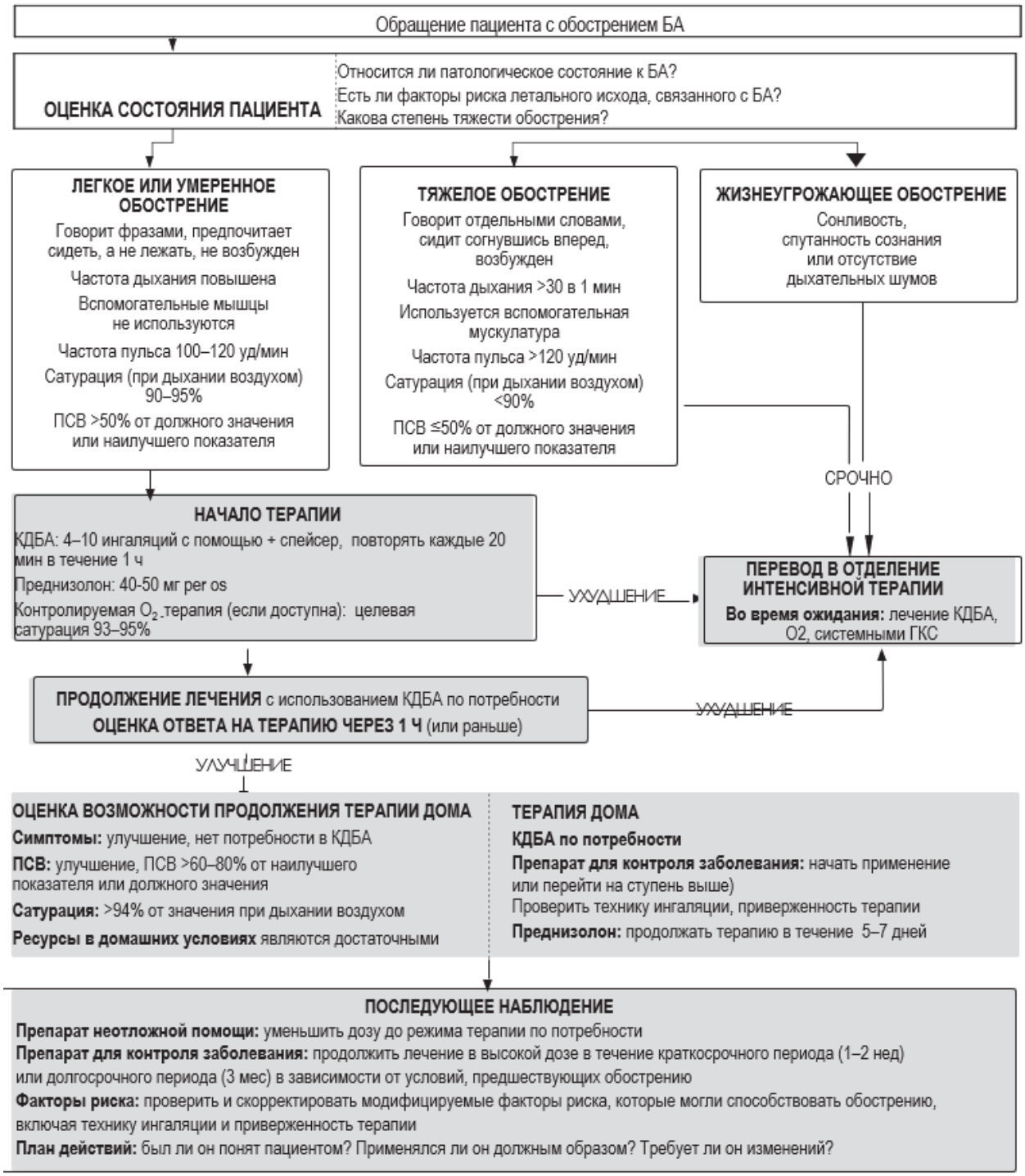


Рисунок 10. Оценка тяжести обострений БА и лечение на амбулаторном этапе

Астматический статус – это необычный по тяжести астматический приступ, резистентный к обычной для больного терапии бронходилататорами. Требует экстренной госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Пациентам с высоким риском смерти, связанной с БА, рекомендуется обращаться за медицинской помощью в начале обострения, к этой группе относятся лица, имеющие:

- Наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА;
- Наличие в анамнезе эпизодов искусственной вентиляции легких (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 приема ГКС;
- Низкая приверженность к терапии;
- Снижение восприятия одышки.

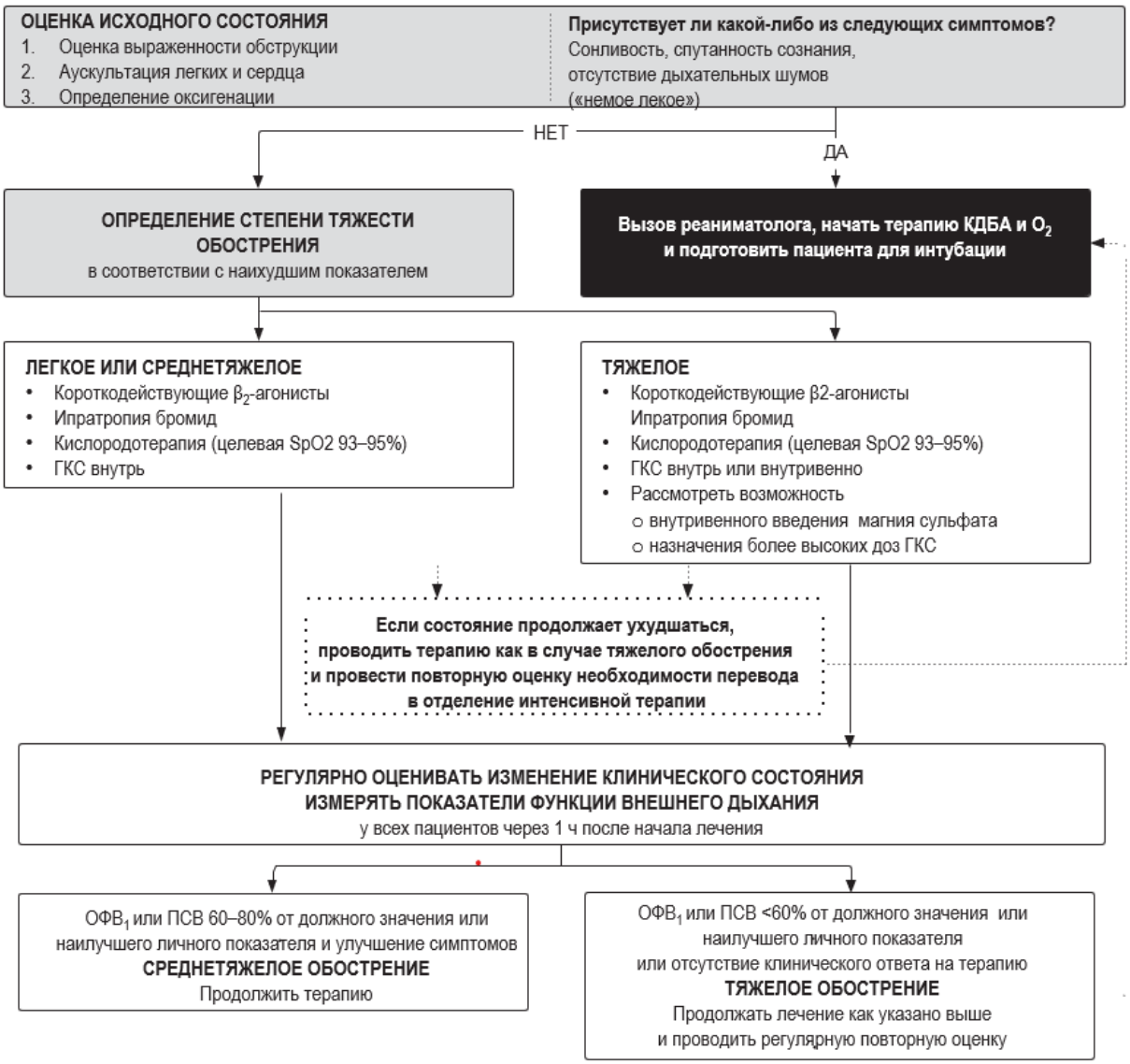


Рисунок 11. Алгоритм лечения обострений бронхиальной астмы на госпитальном этапе

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВОЗМОЖНОСТИ ИХ МОДИФИКАЦИИ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина преждевременной смерти, инвалидности и высоких затрат здравоохранения, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение артерий, вначале являющееся бессимптомным.

- Широкая распространенность ССЗ достоверно связана с образом жизни и модифицируемыми факторами риска

Формирование атеросклеротических бляшек:

- Нарушение целостности эндотелия
- Поглощение липидов макрофагами. Формирование мягкого липидного ядра бляшки
- Появление жировых полосок, состоящих из нагруженных липидами макрофагов, содержащих капельки эфиров холестерина
- Миграция в область атеромы гладкомышечных клеток под действием хемоаттрактантов и продукция коллагена и фиброзной ткани. В дальнейшем целостность фиброзной покрышки может нарушаться, что приводит к развитию острых сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Шкальные системы используют для расчета риска развития ССО у конкретного пациента.

- Фрамингемская шкала риска включает следующие переменные: возраст, курение, систолическое артериальное давление (АД), лечение АГ, общий холестерин (ОХС) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).
- Шкала SCORE (рис. 12) позволяет рассчитать 10-летний риск фатальных ССО у лиц среднего возраста (40-65) лет без клинически диагностированных атеросклеротических заболеваний, сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек.

Модификация факторов риска в рамках первичной профилактики ССЗ

- Прекращение курения.
  - Уменьшает риск СС событий на 60% в течение 3 лет.
  - Возможны поведенческие и фармакологические вмешательства (см. стр. 22) .
- Физическая активность: 30-60 мин аэробных нагрузок средней интенсивности ≥5 дней в неделю
- Антиатерогенная диета (табл. 26)
- Снижение веса
  - Поддержание идеальной массы тела и сохранение физической активности может уменьшить риск инфаркта миокарда на 50%
  - Целевой ИМТ 20-25 кг/м^2, окружность талии ≤94 см у мужчин, ≤80 см у женщин
- Контроль АД
  - Первичное целевое АД 130-139/80-89 мм рт.ст.
  - Снижение АД на 5-6 мм рт.ст. уменьшает риск ишемических исходов на 16%
- Снижение уровня холестерина
  - Целевой уровень ЛПНП определяется глобальным СС риском: <1,4 ммоль/л при очень высоком риске (≥10% по SCORE); <1,8 ммоль/л при высоком риске (5-9%); <2,5 ммоль/л при среднем (1-4%) и <3,0 ммоль/л при низком (<1%) риске
  - Изменение питания (например, средиземноморская диета)
  - Статины (аторвастатин, розувастатин) могут уменьшать риск первого ИМ, даже у лиц с умеренным повышением холестерина
  - Нестатиновые липиднижающие препараты (эзетимиб, ингибиторы PCSK9) при невозможности достижения целевых уровней ХС-ЛПНП у лиц с высоким и очень высоким риском на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов
- Лечение сахарного диабета (см. стр. 108-112)
  - СД увеличивает риск болезней сердца в 2-4 раза у мужчин и в 3-7 раз у женщин

Аспирин не рекомендуется применять в первичной профилактике в связи с отсутствием значимого влияния на риск исходов и повышением риска геморрагических осложнений.

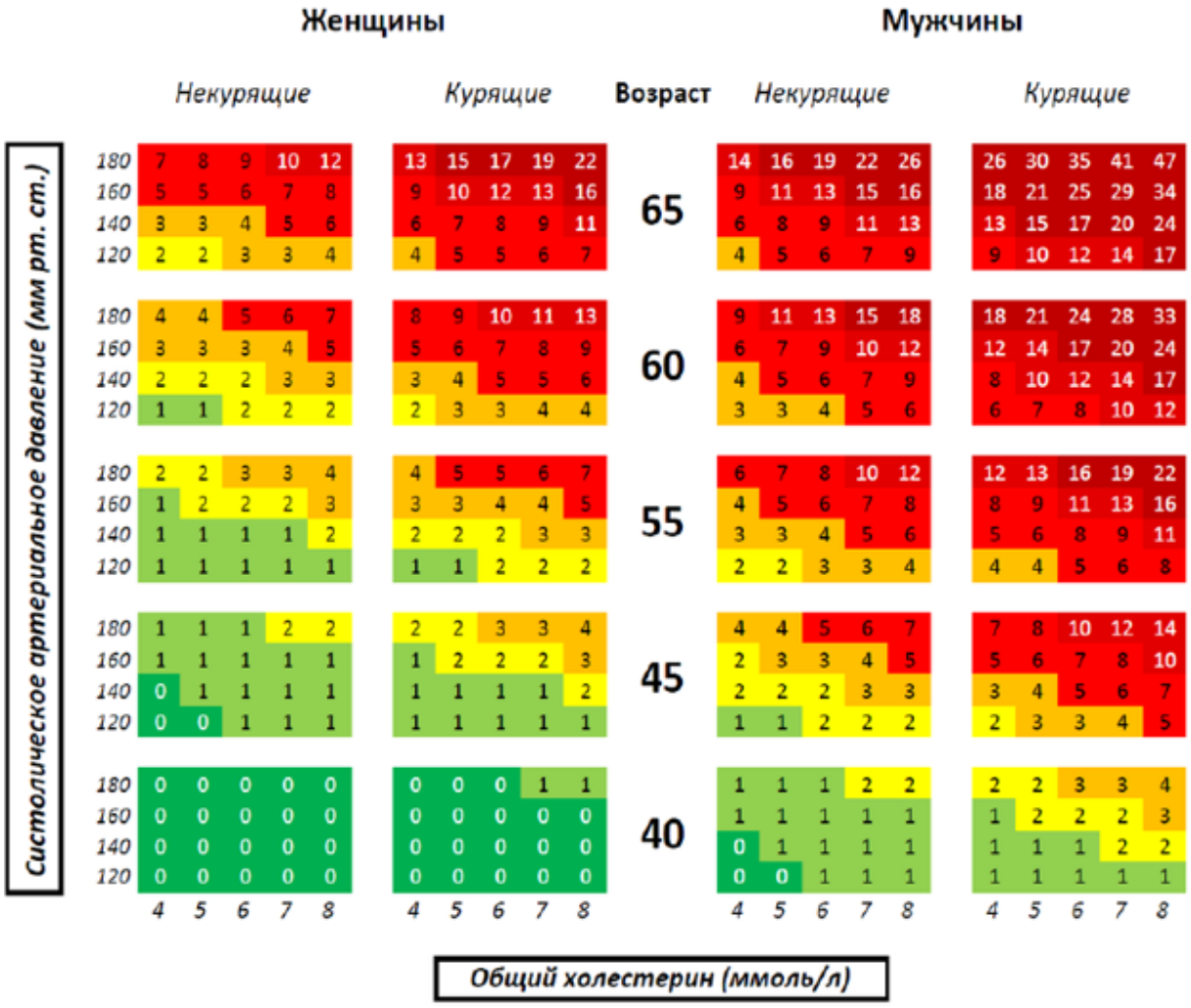


Рисунок 12. Шкала SCORE для стран с высокой заболеваемостью ССЗ

Таблица 26. Рекомендации по коррекции питания при ИБС

• Насыщенные жирные кислоты <10% от общего количества поступающей энергии путем их замены на полиненасыщенные жирные кислоты • Транс-ненасыщенные жирные кислоты должны составлять <1% от общего количества поступающей энергии • Потребление соли <5 г/сут • Потребление клетчатки: 30-45 г/сут – из цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей • Фрукты: 200 г/сут (2-3 порции) • Овощи: 200 г/сут (2-3 порции) • Рыба: минимум 2 раза в неделю, в основном, жирная рыба • Ограничение алкогольных напитков ≤100 г/нед, <15 г/сут

Таблица 27. Классификация болевого синдрома в грудной клетке

Типичная (определенная) стенокардия	Выявляются все 3 критерия
Атипичная (вероятная) стенокардия:	Выявляются 2 критерия
Боль вследствие других причин	≤1 критерия

СТЕНОКАРДИЯ НАПРЯЖЕНИЯ: КЛИНИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ С КАРДИАЛГИЯМИ. СТРЕСС-ТЕСТЫ.

Ишемическая болезнь сердца – заболевание, обусловленное несоответствием между потребностью миокарда в O_2 и его доставкой обычно вследствие недостаточности кровоснабжения; ведущая причина смерти в мире: 142,1 случая на 100000 населения в год.

- *Стенокардия напряжения* (характеристика и функциональные классы см. табл. 27, 28):
  - Сжимающая, давящая, жгучая боль за грудиной длительностью 3-5 минут; иррадиация – левое плечо, левая лопатка, нижняя челюсть, шея, эпигастрий
  - Провоцирующие факторы: физическая и эмоциональная нагрузки, холод
  - Приступ купируется приемом нитроглицерина через несколько минут или в покое
- *Эквиваленты стенокардии или атипичные симптомы (чаще у женщин, больных СД, пожилых):* одышка, дискомфорт в плече, руке, челюсти; дискомфорт в эпигастрии, тошнота; головокружение, слабость; изменения когнитивного статуса; потоотделение
- *Вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала)*
  - Основная причина – спазм коронарных артерий (КА) без выраженного стеноза;
  - Приступы ночью, в покое; сопровождаются элевацией ST ≥2 мм во время приступа
- *Микрососудистая стенокардия*
  - Типичные болевой синдром с возможным увеличением длительности приступов
  - Патологические результаты нагрузочных проб и отсутствие значимых стенозов КА

Характеристики болевого синдрома в груди при других заболеваниях приведены в табл. 29.

Стандартное обследование (определение предтестовой вероятности ИБС, рис. 13)*:*

- Лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, включая липиды)
- ЭКГ покоя, ЭХО-КГ, рентгенография ОГП
- *Оценка индекса коронарного кальция* при КТ может применяться для оценки риска

!!! ХМ-ЭКГ выполняется только для диагностики аритмий и вазоспастической стенокардии

ЭКГ с физической нагрузкой: ходьбой на беговой дорожке (тредмил-тест) или ездой на велосипеде (велоэргометрию) по протоколам с постепенным увеличением нагрузки

- Каждая стадия (ступень) выполнения теста соответствует определенному количеству затрачиваемой энергии (выражается в метаболических единицах)
- Выполняется: ЭКГ, измерение АД, учет жалоб пациента исходно в покое, по мере выполнения теста, а также по его окончании в фазу восстановления.
- Положительный результат ЭКГ-пробы: преходящая депрессия сегмента ST «ишемического» типа на ≥0,1 мВ (в смежных отведениях) или подъем ST на ≥0,1 мВ.

Визуализирующие стресс-тесты (оценка сократимости и/или перфузии миокарда)

- Стресс-ЭХО-КГ с физической нагрузкой или фармакологической пробой (добутамин)
- Перфузионная сцинтиграфия миокарда (фотонно-эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография) – изотопы ^{99}mTc и ^{201}Tl
- Стресс-МРТ с фармакологической пробой

Противопоказания к стресс-тестам: нестабильная стенокардия, тяжелый аортальный стеноз, подозрением на расслоение аорты, тахи- или брадиаритмии, ГКМП.

КТ-ангиография – самый точный неинвазивный метод для исключения ИБС.

- Позволяет оценить характеристики атеросклеротических бляшек, провести трехмерную реконструкцию КА

Коронарная ангиография (КАГ) – «золотой стандарт» диагностики атеросклероза КА.

- Показания: выраженные симптомы или высокий риск осложнений (предполагаемая польза от реваскуляризации, табл. 30); диагностика ИБС в отдельных группах (невозможность стресс-теста, типичная стенокардия и снижение ФВ ЛЖ <50%, особые профессии).
- Функциональный резерв кровотока: соотношения давления дистальнее и проксимальнее по отношению к стенозу КА на фоне введения аденозина; снижение <0,8 (<80%) характеризует физиологическую значимость стеноза
- Может дополняться методами внутрисосудистой визуализации.

Таблица 28. Функциональные классы стенокардии напряжения

I	Обычная физическая нагрузка, такая как ходьба или подъем по лестнице, не вызывает приступа стенокардии. Приступ стенокардии развивается в результате интенсивной или быстрой, или длительной нагрузки во время работы или отдыха.
II	Небольшое ограничение повседневной активности. Приступы стенокардии возникают при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, ходьбе или подъеме по лестнице после еды, либо в холодную или ветреную погоду или при эмоциональном стрессе, либо только в течение нескольких часов после пробуждения. Ходьба более двух кварталов (>200 м) по ровной местности и подъем более чем на 1 пролет по обычным ступенькам в среднем темпе и в нормальных условиях.
III	Выраженное ограничение обычной физической активности. Приступы стенокардии возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровному месту на расстояние одного-двух кварталов (т.е. 100-200 м) или подъеме на 1 пролет.
IV	Невозможность выполнить какую-либо физическую деятельность без дискомфорта. Синдром стенокардии может иметься в покое.

Таблица 29. Дифференциальный диагноз болевого синдрома в грудной клетке

Причина	Признаки
Расслаивающая аневризма аорты	Локализация боли: за грудиной, часто быстро смещается в межлопаточную область Характер боли: острая, внезапная
Острый перикардит	Локализация: за грудиной Характер боли: острая Возможна связь с дыханием, изменением положения тела
Плевральная боль	Локализация: в левой или правой половине грудной клетки Характер боли: острая, усиливается при кашле, глубоком дыхании, наклоне в здоровую сторону
Эзофагит	Локализация: за грудиной Характер боли: ноющая или жгучая Возможна связь с приемом пищи
Холецистит	Локализация: правое подреберье, правая и левая половина грудной клетки, за грудиной Лабораторные данные: лабораторно-воспалительный синдром
Межреберная невралгия	Локализация: по ходу межреберных нервов Связь с дыханием, изменением положения тела, наклоном в сторону поражения

	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Кардиалгия		Одышка	
Возраст	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Рисунок 13. Определение предтестовой вероятности ИБС

<5%: ИБС маловероятна, дальнейшее обследование не требуется
5-15%: необходимо учет факторов риска для определений показаний к дополнительному обследованию
>15%: требуется верификация диагноза ИБС с помощью анатомических и функциональных методов.

СТЕНОКАРДИЯ НАПРЯЖЕНИЯ: ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ. ВИДЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА, ПОКАЗАНИЯ.

Немедикаментозная терапия: изменение образа жизни, модификация ФР (см. стр. 34-35)
Лечение заболеваний, усугубляющих симптомы: анемия, инфекции, болезни ЩЖ и т.д.
Медикаментозная терапия –

- Купирование и профилактика симптомов стенокардии (рис. 14): нитраты короткого действия, бета-блокаторы, дигидропиридиновые БКК, препараты второй линии
- Снижение риска ИМ и смерти:

Антиагреганты:

- Аспирин 75-150 мг/сут (при непереносимости – клопидогрел 75 мг/сут) ежедневно
- дополнительно при высоком риске ССО у пациентов без высокого риска кровотечений один из препаратов: клопидогрел 75 мг 1 р/сут, тикагрелор 60 мг 2 р/сут, прасугрел 10 мг 1 р/сут (или 5 мг 1 р/сут, если масса тела <60 кг или возраст >75 лет) или ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут

Статины (аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг): всем пациентам со стабильной ИБС, независимо от уровня холестерина

- Целевой уровень ЛПНП <1,4 ммоль/л
- Эзетимиб и ингибиторы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб): добавляются при недостижении целевого ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов

Блокаторы РААС (иАПФ или БРА) при наличии других состояний (АГ, ХСН, СД)

Лечение пациентов с вазоспастической стенокардией

- Оптимальный контроль факторов риска
- Устранение возможных токсических причин (прием амфетаминов, кокаина)
- Профилактика приступов: БКК и нитраты; избегать назначения ББ

Цели реваскуляризации (показания см. табл. 31):

- Улучшение прогноза – в большей степени для КШ (см. ниже)
- Улучшение качества жизни при стенозе >50% и неэффективности медикаментозной терапии

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ):

- Баллонная ангиопластика: Раздувание баллона с раздавливанием атеросклеротической бляшки и расширением просвета артерии
- Стентирование: установка стента (металлической решетки), позволяющего поддерживать проходимость просвета артерии
  - Голометаллические стенты
  - Стенты, выделяющие лекарство: покрыты препаратом, блокирующим пролиферацию клеток и предотвращающим гиперплазию неоинтимы и рестеноз, и являются предпочтительным вариантом терапии.
  - Изучаются баллоны с лекарственным покрытием, саморассасывающиеся стенты

Профилактика тромбообразования после ЧКВ при стабильной ИБС в течение 6 месяцев:

- Двойная антитромбоцитарная терапия: аспирин + ингибитор P2Y12 (клопидогрел)

Коронарное шунтирование (КШ) – кардиохирургическое вмешательство*:*

- Создание «шунта», соединяющего участки коронарного русла, расположенные проксимальнее и дистальнее места стеноза, в обход поражения.
- В качестве шунта используются внутренняя грудная артерия, лучевая артерия, а также большая подкожная вена.
- Необходимость повторных реваскуляризаций меньше, чем при ЧКВ

Выбор метода реваскуляризации основан на подсчете баллов по шкале SYNTAX: оценка анатомической сложности имеющихся атеросклеротических поражений коронарных артерий при ангиографии, зависящий от локализации и распространенности бляшек, а также наличия СД.

- Общее правило: КШ имеет преимущество перед ЧКВ при индексе по шкале SYNTAX >22 (анатомически распространенное поражение артерий) или наличии СД.

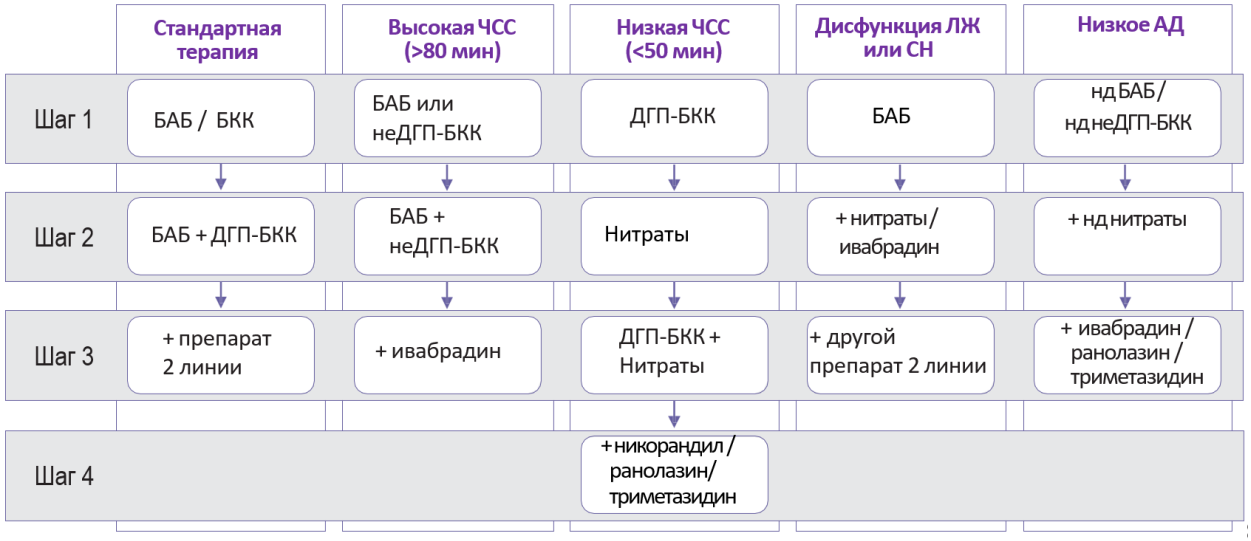


Рисунок 14. Рекомендации по антиангинальной терапии в отдельных клинических ситуациях

Примечание. БАБ – бетаадреноблокаторы; ДГП-БКК – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов; нд – низкие дозы; неДГП-БКК – недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов; препараты второй линии – ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин.

Таблица 30. Критерии высокого риска при неинвазивном обследовании лиц с ИБС

Метод	***Критерий***
Стресс ЭКГ	Вероятность СС-смерти >3%/год в соответствии с Duke Treadmill Score.
ОФЭКТ или ПЭТ	Зона ишемии ≥10% миокарда ЛЖ
Стресс ЭХОКГ	Стресс-индуцированный гипо- или акинез ≥3/16 сегментов ЛЖ
МРТ	Стресс-индуцированные нарушения перфузии ≥2/16 сегментов ЛЖ или дефекты перфузии ≥3 сегментов на фоне введения добутамина
КТА или КАГ	Многососудистое поражение с вовлечением проксимальных отделов, стенозы ствола левой коронарной артерии или проксимальной трети ПМЖВ
Инвазивная оценка	Функциональный резерв кровотока <0,8

КТА – КТ-ангиография; КАГ – коронароангиография ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

Таблица 31. Показания к реваскуляризации миокарда

Для улучшения прогноза	Стеноз ствола левой коронарной артерии >50%
	Стеноз проксимальной трети ПМЖВ >50%
	Двух- или трехсосудистое поражение со стенозами >50% и нарушением функции ЛЖ (ФВ ≤35%)
	Распространенная ишемия при функциональных тестах (> 10% миокарда ЛЖ) или снижение фракционного резерва кровотока ≤0,80 при инвазивном измерении
	Единственная функционирующая коронарная артерия со стенозом >50%
Для уменьшения симптомов	Любой стеноз коронарной артерии >50% при условии наличия стенокардии или ее эквивалента, ограничивающего повседневную активность больного и не отвечающего на консервативную терапию
Примечание. Необходимо подтверждать анатомическую значимость стенозов путем измерения функционального резерва кровотока или с помощью стресс-тестов с визуализацией. ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии.	

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ. КОНТРОЛЬ РИТМА И ЧСС. ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП) – это частые (до 600 в 1 мин) и хаотичные сокращения различных участков миокарда предсердий, не способные обеспечить активное изгнание крови из предсердий в желудочки; самая частая аритмия, приводящая к госпитализации.

- Распространенность увеличивается с возрастом, при ССЗ, ожирении, СД, ХБП
- Приводит к увеличению риска инсульта в 5 раз, общей смертности – в 2 раза

Механизмы развития и классификация ФП представлены в табл. 32 и 33, соответственно.

Клиническая картина

- Отсутствие симптомов у ≈25% (классификация по выраженности симптомов приведена в табл. 34)
- Сердцебиение, одышка, общая слабость, непереносимость физических нагрузок, головокружение; редко – пресинкопе/синкопе
- Симптомы сопутствующего ССЗ и СН
- Неправильный аритмичный пульс, дефицит пульса и вариабельная интенсивность I тона на верхушке при физическом обследовании

Инструментальная диагностика

- ЭКГ (отличия от трепетания предсердий – см. табл. 35)
- Трансторакальная ЭХОКГ: для уточнения структурных изменений сердца
- Чреспищеводная (ЧП) ЭХОКГ: при пароксизме >48 ч для исключения тромбоза ЛП
- Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) – для оценки адекватности лечения, соотнесение симптомов и эпизодов ФП

Неотложное восстановление синусового ритма (кардиоверсия) – при впервые диагностированной ФП, выраженных симптомах:

- Электрическая: быстрее, выше эффективность (при нестабильной гемодинамике)
- Фармакологическая: эффективна у 50% пациентов (в/в амиодарон, пропафенон) – эффективность снижается при увеличении длительности пароксизма
- «Таблетка в кармане»: пропафенон per os (в отдельных случаях)
  - Если давность пароксизма >48 часов или неизвестна, обязательно назначение антикоагулянтов в течение не менее 3 недель до кардиоверсии или проведение ЧП-ЭХОКГ для исключения наличия тромбов в полостях сердца
  - При отсутствии показаний для постоянной антикоагулянтной терапии необходим прием антикоагулянтов в течение 4 недель после кардиоверсии

Долгосрочное лечение (выбор тактики)

Контроль ЧСС (целевые значения в покое <110/мин)	***Контроль синусового ритма***
• Бета-блокаторы • Антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил): не рекомендованы при ФВ <40% • Сердечные гликозиды (дигоксин): при сопутствующей СН • Амиодарон: выраженные симптомы, СН с низкой ФВ (<40%) • Комбинированная терапия при нецелевой ЧСС • При неэффективности ЛС – абляция атриовентрикулярного узла с имплантацией желудочкового водителя ритма	• Антиаритмические препараты IC и III класса (амиодарон, соталол, пропафенон); главный критерий назначения – безопасность длительной терапии (контроль длительности интервала QTc, учет противопоказаний) • Катетерная абляция – успешна при пароксизмальной форме ФП (оптимальная тактика – полная изоляция легочных вен)

- Факторы, определяющие целесообразность восстановления синусового ритма в плановом порядке (при стабильной гемодинамике): симптомы, предшествующие эпизоды ФП, возраст, размер левого предсердия, анамнез приема антиаритмиков.

Профилактика тромбоэмболических осложнений (рис. 15)

Коррекция факторов риска и терапия сопутствующих ССЗ

Таблица 32. Механизмы развития фибрилляции предсердий

Факторы риска	*Кардиальные причины*	*Внесердечные причины*
Генетические факторы Пожилой возраст Ожирение Синдром обструктивного ночного апноэ Алкоголь (синдром «праздничного сердца») Кофеин	АГ и гипертрофия ЛЖ ИБС Клапанные пороки сердца Кардиомиопатии Опухоли сердца Сердечная недостаточность	Респираторные: ХОБЛ, пневмония, ТЭЛА Сахарный диабет Тиреотоксикоз Электролитные нарушения (гипокалиемия) Инфекции Прием лекарств: бронходилататоры, тироксин

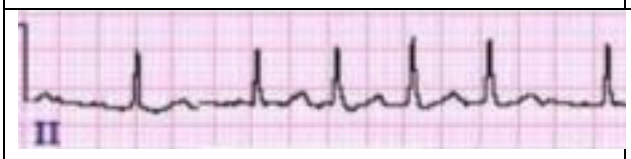
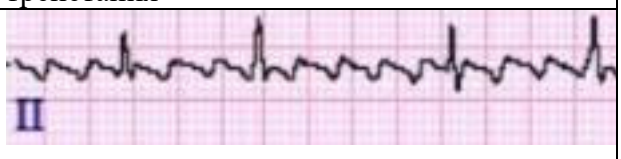
Таблица 33. Классификация фибрилляции предсердий

Форма	*Характеристика*
Впервые зарегистрированная	Ранее не диагностированная Независимо от продолжительности аритмии, наличия и тяжести симптомов
Пароксизмальная	Продолжительность до 7 дней (возможна кардиоверсия) Чаще спонтанное восстановление ритма в течение 48 ч
Персистирующая	Продолжительность более 7 дней Включает эпизоды, купированные кардиоверсией
Длительно персистирующая	Продолжительность ФП ≥1 года в случае принятии решения о восстановлении синусового ритма
Постоянная	Наличие аритмии принимается пациентом и врачом Попытки восстановить синусовый ритм не предпринимаются

Таблица 34. Шкала оценки выраженности симптомов (EHRA)

Класс	*Симптомы*	*Описание*
1	Отсутствуют	ФП не сопровождается симптомами
2а	Слабо выражены	Повседневная активность не нарушена
2в	Умеренные	Повседневная активность не нарушена, проявления аритмии ощущаются
3	Тяжелые	Повседневная активность нарушена симптомами ФП
4	Инвалидизирующие	Повседневная активность невозможна

Таблица 35. ЭКГ-характеристики фибрилляции и трепетания предсердий

Фибрилляция предсердий	*Трепетание предсердий*
Вместо зубцов Р выявляют волны f	Пилообразные волны F, особенно в нижних отведениях
Частота сокращения предсердий 350-600 уд/мин Неправильный ритм, часто с быстрым ответом желудочков.	Частота сокращения предсердий обычно около 300 уд/мин, нередко с проведением каждого 2 импульса через АВ-узел.
	Массаж каротидного синуса или аденозин замедляют проведение через АВ-узел, что может выявить ранее скрытые волны трепетания
	

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Внезапная смерть – непредвиденное смертельное событие, не связанное с травмой и возникающее в течение 1 ч с момента появления симптомов у практически здорового человека. Основные причины перечислены в табл. 36.

Внезапная сердечная смерть (ВСС):

- в случае прижизненно диагностированного врожденного или приобретенного потенциально фатальное заболевание сердца,
- при выявлении патологии сердечно-сосудистой системы, которая потенциально может быть причиной смерти на аутопсии
- наиболее вероятная причина (нарушение ритма) в отсутствие явных внесердечных причин

Частота в мире: женщины – 1,4 на 100 000 населения в год, мужчины 6,7 на 100 000 населения

Механизмы

- Желудочковые тахиаритмии (85%): 45% - желудочковая тахикардия (ЖТ): полиморфная ЖТ, тахикардия torsades de pointes; 40% - фибрилляция желудочков
- Брадиаритмии и асистолия (15%)

Методы стратификации риска (табл. 37)

- Стандартная ЭКГ: выявление признаков ишемии или перенесенного ИМ, добавочных путей возбуждения (WPW-синдром), удлинения QT, синдрома Бругада и т.п.
- ХМ-ЭКГ или имплантация петлевого регистратора
- Нагрузочные пробы
- Провокационная проба с аймалином/флекаинидом при подозрении на синдром Бругада
- Непрерывная телеметрия для мониторинга повторных событий до назначения постоянной терапии
- ЭХО-КГ – оценка структурной патологии сердца
- МРТ сердца, в т.ч. с контрастированием гадолинием – диагностика болезней миокарда
- КТ сердца и коронарных артерий
- КАГ – исключение коронарного атеросклероза или врожденных сосудистых аномалий
- Биопсия миокарда
- Биомаркеры, электролиты, концентрация лекарств, токсикологическое исследование мочи
- Медико-генетическое консультирование, генетическое тестирование
- Эндокардиальное электрофизиологическое исследование

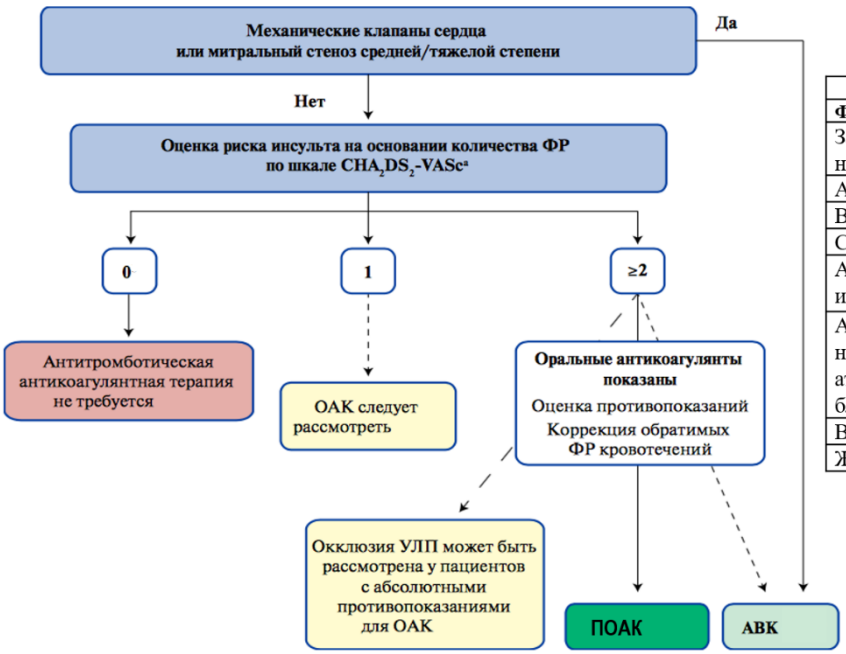
Профилактика ВСС

Первичная: у пациентов без анамнеза остановки сердца, имеющих ФР развития ВСС

- Коррекция ФР и обратимых причин нарушений ритма
- Антиаритмическая терапия:
  - Бета-блокаторы: при перенесенном ИМ, систолической дисфункции ЛЖ
  - Препараты IC класса (амиодарон, соталол)
- Другие препараты: иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антикоагулянты, антиагреганты, статины по показаниям
- Интервенционные методы
  - Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (рассматривать в т.ч. при ХСН с ФВ ЛЖ <35%)
  - Радиочастотная абляция

Вторичная: у лиц, переживших остановку сердца

- Имплантация кардиовертера-дефибриллятора



ШКАЛА CHA_2DS_2-VASc	
Фактор риска	**Балл**
Застойная сердечная недостаточность	+1
АГ	+1
Возраст ≥75 лет	+2
Сахарный диабет	+1
Анамнез инсульта, ТИА или тромбоэмболий	+2
Анамнез ИМ, ЗПА или наличие атеросклеротической бляшки	+1
Возраст 65-74 года	+1
Женский пол	+1

Рисунок 15. Оценка риска и профилактика тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий

Примечание. Данная стратификация риска применима при отсутствии ревматического порока митрального клапана (стеноза) и механического протеза клапанов сердца. АВК – антагонист витамина К; ЗПА – заболевания (атеросклероз) периферических артерий; ОАК – оральные антикоагулянты; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ТИА – транзиторная ишемическая атака; УЛП – ушко левого предсердия; ФР – фактор риска. Целевые значения МНО в случае назначения варфарина 2,0-3,0; могут быть выше для пациентов с механическими протезами клапанов.

Таблица 36. Возможные причины внезапной сердечной смерти

- ИБС (ВСС может быть первым проявлением)
- Кардиомиопатии: дилатационная, гипертрофическая, аритмогенная
- ГЛЖ
- Врожденные и приобретенные пороки сердца
- Острый миокардит
- Аномалии развития коронарных артерий
- Саркоидоз, амилоидоз
- Опухоли сердца
- Синдром WPW, синдром Бругада, синдром удлиненного /короткого интервала QT
- Прием лекарств, наркотиков (кокаин), электролитные нарушения
- Идиопатическая ЖТ

Таблица 37. Факторы риска внезапной сердечной смерти

Группы риска ВСС	***Риск развития ВСС в текущем году***
Группа умеренного риска	
ОИМ в анамнезе или ФВ ниже 40%	5%
ОИМ + ФВ <40% или ОИМ + частая ЖЭ или ФВ<40% + ЖЭ	10%
ОИМ + ФВ ниже 40% + ЖЭ	15%
Группа высокого риска	
Пациенты, пережившие ВСС	30-50%
ЖТ + синкопе	30-50%
ЖТ + минимальные клинические проявления	20-30%

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ФВ – фракция выброса левого желудочка; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ВСС – внезапная сердечная смерть; ЖТ – желудочковая тахикардия

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ.

Острый коронарный синдром (ОКС) - термин, использующийся на начальных этапах диагностики боли в грудной клетке, обозначающий различные сочетания клинических симптомов вероятной острой ишемии миокарда.

- Характеризуется длительной (>20 минут) болью за грудиной, которая как правило развивается внезапно в покое (нет связи с нагрузкой), не купируется приемом нитроглицерина, часто сопровождается затрудненным дыханием, чувством страха, потливостью, тошнотой, рвотой. Дальнейшие методы диагностики представлены в табл. 38.

*Классификация (*на основании изменений ЭКГ, принципиально для выбора тактики):

- ОКСбпST – типичная клиническая картина в отсутствие на ЭКГ подъема сегмента ST
- ОКСпST – типичная клиническая картина в сочетании с подъемом сегмента ST на ЭКГ

Патофизиология:

- В основе лежит нарушение целостности атеросклеротической бляшки, ведущее к активации и агрегации тромбоцитов и образованию внутрикоронарного тромба.
- Наличие подъема сегмента ST на ЭКГ предполагает полную тромботическую окклюзию артерии, кровоснабжающей зону инфаркта

После оценки уровня маркеров некроза миокарда предварительный диагноз ОКС трансформируется в диагноз:

- нестабильная стенокардия (НС)
- инфаркт миокарда – без подъема сегмента ST (ИМбпST) или инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Нестабильная стенокардия – ишемия миокарда в покое или при минимальной физической активности при отсутствии повышения маркеров некроза миокарда

Клинические варианты НС:

- Исход ОКС при отсутствии повышения маркеров некроза миокарда;
- Впервые возникшая стенокардия II-III функционального класса в течение <1 месяца;
- Стенокардия покоя длительностью >20 минут;
- Недавнее прогрессирование ранее стабильной стенокардии, по крайней мере, до III ФК: снижение переносимости физической нагрузки, удлинение приступов, появление боли в покое, снижение эффекта от обычной терапии (увеличение потребности в нитратах);
- Постинфарктная стенокардия - появление/возобновление приступов в течение 2 недель после перенесенного ИМ.

Дифференциальная диагностика проводится с состояниями, проявляющимися болью в грудной клетке и изменениями ЭКГ, схожими с таковыми при ОКС:

- Расслоение аорты:
  - Интенсивные боли, иррадирующие в спину, различия в пульсе и/или уровне АД на верхних конечностях, появление шума аортальной регургитации
  - Может определяться подъем ST, если в диссекцию вовлекается устье коронарных артерий
- Острый перикардит:
  - Боль в грудной клетке «плеврального» характера, уменьшается в положении сидя, шум трения перикарда
  - Подъем ST во всех или большинстве отведений и депрессия сегмента PR;
- Тромбоэмболия легочной артерии:
  - Наличие факторов риска развития ТЭ (иммобилизация, признаки тромбоза глубоких вен, травма нижних конечностей, прием оральных контрацептивов и др.); внезапное появление боли в грудной клетке и одышки
  - феномен $S_IQ_{III}T_{III}$ на ЭКГ, синусовая тахикардия; возможно также появление БПНПГ или отклонения ЭОС вправо
- Напряженный пневмоторакс

Таблица 38. Методы диагностики при остром коронарном синдроме

Физическое обследование с целью оценки: • гемодинамической и электрической нестабильности • признаков сердечной недостаточности • развития механических осложнений (например, выслушивание шума при разрыве миокарда с образованием дефекта МЖП или при острой митральной регургитации вследствие ишемической дисфункции папиллярных мышц или отрыве хорды) • признаков некоронарогенного генеза боли в грудной клетке
Стандартная ЭКГ в 12 отведениях в первые 10 мин от медицинского контакта При необходимости – запись в дополнительных отведениях: • в правых грудных ($V3_R$–$V4_R$) для исключения ИМ правого желудочка при нижнем ИМ • в левых V7-V9 для диагностики заднего ИМ (характерна депрессия ST ≥0,5 мм в V1-V3, свидетельствующая об ишемии задне-базальных отделов). При НС и ИМбпST отмечаются *разнообразные варианты ЭКГ*, включая нормальную, депрессию ST, инверсию зубцов Т, или неспецифические изменения ST-T. При ранее диагностированной БЛНПГ для улучшения диагностики ИМпST учитывают следующие признаки: • Конкордантная элевация ST ≥1 мм в отведениях с положительным QRS • Конкордантная депрессия ST ≥1 мм в отведениях V1-V3 • Дискордантная элевация ST ≥5 мм в отведениях с отрицательным комплексом QRS ЭКГ-признаки окклюзии ствола ЛКА или многососудистого поражения (эквивалент ОКСпST): • Депрессия ST ≥1 мм в ≥8 отведениях (нижнебоковая депрессия сегмента ST) + • Элевация ST в aVR и/или V1
Маркеры некроза миокарда – для первичной диагностики/исключения ИМ, при рецидиве болевого синдрома, для стратификации риска: • Тропонин Т и I – более чувствительные маркеры, чем МВ-КФК; повышаются через 4-6 ч, пик – 24-48 ч с медленным снижением; могут определяться в крови до 7-10 дней. • Оценка высокочувствительных тропонинов исходно и через 1-3 часа снижает время диагностики и сроки пребывания в отделении неотложной помощи, уменьшает стоимость лечения • МВ-КФК – повышение содержания через 6-10 ч, пик через 24 ч, нормализация через 48-72 часа.
Эхокардиография для оценки структуры и функции миокарда и выявления: • аномалий сократимости (участков сегментарного гипокинеза или акинеза), предполагающих ишемию миокарда или некроз, • осложнений ИМ • признаков других заболеваний (острого расслоения аорты, гидроперикарда и т.п.)
Стресс-тесты – пациентам с НС низкого риска для выявления ишемии (см. стр. 36)
МРТ – для дифференциальной диагностики между ИМ и миокардитом или кардиомиопатией Такоцубо
КТ-ангиография – для исключения ИБС при низкой или средней вероятности поражения коронарных артерий
Коронароангиография позволяет: • Подтвердить (или исключить) обструктивное поражение эпикардиальных артерий, определить его локализацию и выраженность; • Оценить показания для реваскуляризации и метода (ЧКВ и КШ) в зависимости от анатомии коронарных артерий; • Стратифицировать кратко- и долгосрочный риск пациента.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Инфаркт миокарда - смерть кардиомиоцитов из-за продолжительной ишемии.

Клиническое определение ИМ - острое повреждение миокарда, диагностированное по повышению маркеров некроза миокарда при установлении признаков острой ишемии.

В зависимости от клинической картины различают:

- Типичную форму ИМ – см. определение ОКС (см. стр. 44)
- Атипичные формы:
  - ИМ *с атипичной локализацией боли* (в левой руке, левой лопатке, области шеи, нижней челюсти), при этом боль за грудиной отсутствует;
  - *астматическая* форма – резкое появление одышки, вплоть до удушья, обусловленное развитием острой левожелудочковой сердечной недостаточности;
  - *абдоминальная* форма (гастралгическая) – наблюдается при диафрагмальном ИМ, сопровождается возникновением боли в животе, тошнотой, рвотой;
  - *аритмическая* форма – пароксизмальная мерцательная аритмия, желудочковая или наджелудочковая тахикардия, иногда АВ-блокада;
  - *коллаптоидная* форма – внезапное падение АД, развитие обморочного состояния, особенно у людей пожилого возраста;
  - *церебральная* форма – на первый план выступает острая очаговая неврологическая симптоматика;
  - *безболевая* форма (характерна для больных СД; может быть у женщин, пожилых, злоупотребляющих алкоголем, пациентов с хронической почечной недостаточностью и деменцией)

Осложнения ИМ перечислены в табл. 39.

Критерии диагностики различных типов ИМ представлены в табл. 40.

Таблица 39. Осложнения инфаркта миокарда

Осложнение	***Локализация ИМ***	***Время развития / симптоматика***	***Лечение***
АВ-блокада II степени типа Мобитц 1	Нижний	Обычно в первые 24-48 часов для всех типов; Отсутствие симптомов или гипотония	Отвечает на введение атропина и обычно разрешается через 2-3 дня
АВ-блокада II степени типа Мобитц 2	Передний		ВЭКС ввиду высокого риска прогрессирования до полной АВ блокады, во многих случаях требуется ПЭКС
Полная АВ-блокада (III степени)	Передний и нижний		ПЭКС при переднем ИМ; часто разрешается спонтанно при нижнем ИМ
Блокада проведения по ножкам пучка Гиса	Обычно передний	Первые 24-48 часов Отсутствие симптомов	ВЭКС при перемежающейся блокаде левой и правой ножек пучка Гиса *или* двухпучковой блокаде *или* блокаде правой ножки пучка Гиса в сочетании с АВ блокадой 1 степени
Желудочковая экстрасистолия	Любая	В первые 24-72 часа Обычно без симптомов	Обычно не требуют лечения; следует избегать применения лидокаина (может увеличивать смертность); могут использоваться бета-блокаторы

ВЭКС – временная электрокардиостимуляция; ПЭКС – постоянная электрокардиостимуляция.

Таблица 39. Осложнения инфаркта миокарда (продолжение)

Осложнение	***Локализация ИМ***	***Время развития / симптоматика***	***Лечение***
Желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ)	Любая Чаще передний	Ранняя ЖТ/ФЖ (первые 24-48 ч) обусловлена ишемией миокарда, поздняя ЖТ/ФЖ (>48 ч) связана с механизмом re-entry	Дефибрилляция при ФЖ и гемодинамически нестабильных ЖТ При гемодинамически стабильных ЖТ для купирования сначала используют ЛС (лидокаин, прокаинамид, амиодарон), затем кардиоверсию. Бета-блокаторы снижают частоту летальных ФЖ в периинфарктный период
Разрыв папиллярной мышцы	Нижний	2-10 день Внезапная ОСН и гипотония, вызванные митральной регургитацией	Механическая поддержка кровообращения для стабилизации состояния, немедленное оперативное вмешательство
Разрыв межжелудочковой перегородки	Передний и нижний	1-20 день Пансистолический шум Гипотония ОСН с признаками правожелудочковой недостаточности	Механическая поддержка кровообращения, оперативное вмешательство
Разрыв свободной стенки левого желудочка	Передний и нижний	2-14 день Внезапная электромеханическая диссоциация, тампонада (глухость сердечных тонов, набухание шейных вен, парадоксальный пульс) или смерть	Экстренное хирургическое вмешательство
Перикардит	Передний и нижний	2-14 день после ИМ «синдром Дресслера», шум трения перикарда, ЭКГ: диффузного характера элевация сегмента ST и депрессия PR	НПВС, Избегать применения антикоагулянтов

Таблица 40. Типы ИМ в зависимости от механизма и сроков развития

Типы	***Критерии диагностики***
ИМ 1 типа: разрыв, изъязвление эрозия или расслоение атеросклеротической бляшки с образованием тромба. *ИМ 2 типа:* несоответствие между потребностью в кислороде и его доставкой (без атеротромбоза): спазм, эндотелиальная дисфункция, анемия, эмболия, гипотония и т.д. *ИМ 3 типа:* сердечно-сосудистая смерть у пациента с предшествующими симптомами ишемии миокарда и предположительно свежими ишемическими ЭКГ-изменениями, до получения результатов анализа на Тн, или до повышения его концентрации.	Острое «повреждение миокарда» (повышение сердечного Тн выше 99 процентиля от верхней границы нормы с дальнейшим нарастанием или снижением) в сочетании с ≥1 клиническим доказательством ишемии миокарда: • симптомы ишемии миокарда; • новые ишемические изменения на ЭКГ; • появление патологического зубца Q*; • выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда, либо нарушения локальной сократимости предположительно ишемического генеза; • выявление тромба в КА по данным КАГ или аутопсии (для ИМ 1 типа)
ИМ 4 типа: связанный с ЧКВ (*4a*) или тромбозом стента (*4b*) или рестенозом стента (*4c*). *ИМ 5 типа:* связанный с аортокоронарным шунтированием (АКШ). *Перипроцедурный ИМ* - развившийся в течение 48 часов после операции.	Повышение Тн (5-кратное для ИМ 4 типа и 10-кратное для ИМ 5 типа или более чем на 20% от исходно повышенного уровня) ≥1 признак: • новые ишемические изменения на ЭКГ (для ИМ 4а типа); • появление патологического зубца Q (после реваскуляризации) • Появление предположительно нового участка нежизнеспособного миокарда (вероятно, ишемической природы); • Ангиографические признаки осложнений (диссекция или окклюзия КА, нарушения коллатерального кровотока, дистальная эмболизация).
Повторный ИМ - развившийся спустя 28 дней после первого ИМ	см. критерии ИМ
Рецидив ИМ – развившийся в течение 28 дней после первого или повторного ИМ	• повторный подъем ST ≥1 мм или новый патологический Q в ≥2 последовательных отведениях, в особенности в сочетании с симптомами ишемии *в сочетании с* • повышением сердечного Тн с дальнейшим снижением или повышением в случае его исходно нормального значения *или* • >20% повышением сердечного Тн через 3-6 ч при исходно повышенных уровнях (стабильных или снижавшихся)
Ранее перенесенный бессимптомный/своевременно не диагностированный ИМ	• Патологический Q ± симптомы в отсутствие причин для изменений на ЭКГ *или* • Признаки потери жизнеспособности участка миокарда, наиболее вероятно связанной с ишемией • Патологоанатомические данные

КА – коронарные артерии; Тн – тропонин. * Зубец Q в отведениях V2-V3 >0,02 с или комплекс QS в отведениях V2-V3; зубец Q ≥0,03 с и глубиной ≥1 мм или комплекс QS в отведениях I, II, avL, avF или V4-V6 в любых двух отведениях или в группах смежных отведений; зубец R >0,04 с в отведениях V1-V2 и R/S >1 с конкордантными положительными зубцами Т в отсутствие нарушений проводимости.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ИМпST: ДОГОСПИТАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, РЕПЕРФУЗИЯ (ВРЕМЯ, РАЗНОВИДНОСТИ).

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST диагностируется при повышении маркеров некроза миокарда и наличии ЭКГ-критериев, включающих:

- Подъем сегмента ST в точке J в двух смежных отведениях ≥2,5 мм у мужчин <40 лет (≥2 мм в возрасте ≥40 лет) и ≥1,5 мм у женщин в отведениях V2-V3, и/или
- Подъем ST ≥1 мм в других отведениях (при отсутствии ГЛЖ или БЛНПГ), или
- (предположительно) новая блокада ножки пучка Гиса с ишемическими нарушениями реполяризации.

Все пациенты с ОКС должны быть госпитализированы в отделение неотложной помощи.
Ключевой принцип лечения - быстрая диагностика и начало реперфузионной терапии (алгоритм представлен на рис. 16); скорейшая нормализация кровотока в окклюзированной артерии улучшает прогноз.

- Обезболивание - титруемое в/в введение наркотических анальгетиков (морфина))
- Кислородотерапия – при гипоксемии (SaO_2 <90% или PaO_2 <60 мм рт.ст.)
- Другая лекарственная терапия - см. лечение ОКСбпST (стр. 51)

Реперфузионная терапия

- Первичное ЧКВ (предпочтительно - больше вероятность реперфузии и ниже риск инсульта) – при возможности выполнения в течение 120 мин с момента постановки диагноза.
  - Показано также при более поздней госпитализации (>12 ч от начала симптомов) при кардиогенном шоке, тяжелой ОСН, жизнеугрожающих нарушениях ритма.
  - Не рекомендуется у асимптомных пациентов, если прошло >48 ч от развития ИМпST
  - Предпочтительнее радиальный доступ
  - Чаще выполняют стентирование инфаркт-ответственной коронарной артерии, предпочтительнее стентом с лекарственным покрытием
- Тромболитическая терапия (в течение 12 ч от начала симптомов при отсутствии противопоказаний, приведенных в табл. 41)
  - Выполняется при невозможности выполнения ЧКВ в течение 120 мин с момента постановки диагноза при отсутствии противопоказаний
  - Начало на догоспитальном этапе (≤10 мин с момента диагностики ОКСпST)
  - В/в введение препаратов: стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза
- Фармакоинвазивная стратегия – выполнение ЧКВ после тромболизиса – включает:
  - *Спасительное* ЧКВ - экстренное ЧКВ, выполненное как можно скорее после неэффективного тромболизиса (снижение сегмента ST <50% от исходного уровня через 60-90 мин), при наличии нарушений гемодинамики и признаках электрической нестабильности или ухудшении симптомов ишемии);
  - *Раннее* ЧКВ – ЧКВ, выполненное после эффективного тромболизиса (через 2-24 ч)

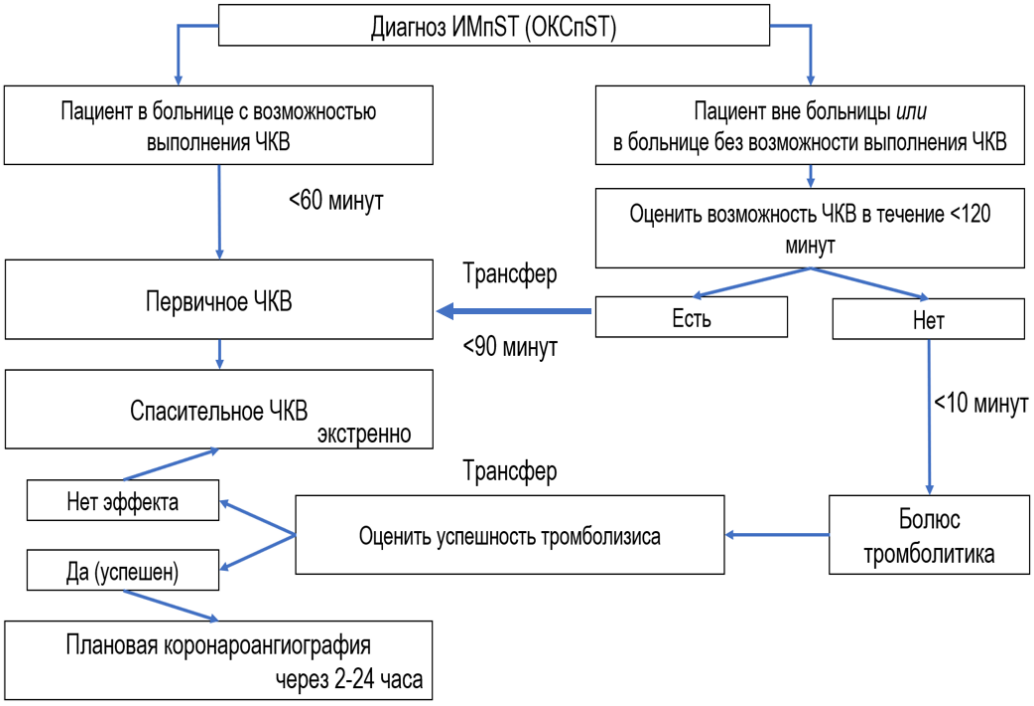


Рисунок 16. Алгоритм ведения пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST

Примечание. Алгоритм действителен в течение 12 (не более 48) часов с момента возникновения симптомов при отсутствии рецидива/осложнений.

Таблица 41. Противопоказания к тромболитической терапии

Абсолютные	***Относительные***
Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности Ишемический инсульт в предыдущие 6 мес Травма или опухоли головного мозга, артериовенозная мальформация Большая травма/ операция/ травма головы в течение предыдущего месяца Периодические кровотечения (кроме менструаций) Расслоение аорты Пункции в течение суток (биопсия печени, люмбальная)	Транзиторная ишемическая атака в предыдущие 6 мес Оральные антикоагулянты Беременность или 1 нед после родов Резистентная АГ (САД >180 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст.) Тяжелое заболевание печени Инфекционный эндокардит Обострение язвенной болезни Продолжительная или травматическая сердечно-легочная реанимация

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПРИ ОКСБПST. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АНГИОГРАФИИ

Оценка риска ишемии для выбора тактики лечения представлена в табл. 42.

- Шкала GRACE 2.0 (расчет с использованием специальных калькуляторов)
  - Оценка риска смерти в период госпитализации, в течение 6 мес, через 1 и 3 года
  - Включает возраст, САД, ЧСС, креатинин сыворотки, класс Killip на момент поступления, остановку сердца при поступлении, повышение сердечных биомаркеров и отклонение сегмента ST-
  - >140 – высокий, 109-140 – промежуточный, <109 баллов – низкий риск

Принцип выбора лечебной стратегии (рис. 17)

- при низком риске (отсутствии рецидива болевого синдрома, признаков СН, изменений на первичной и последующих ЭКГ и повышения тропонина) – тактика консервативной терапия (лекарственные терапия, неинвазивные тесты);
- при среднем и высоком риске - более агрессивная тактика (КАГ, ЧКВ)
- при повышении тропонина >ВГН выбор инвазивной тактики лечения

Цель консервативной терапии – снижение потребности миокарда в кислороде (за счет уменьшения ЧСС, АД, преднагрузки или сократимости миокарда) или увеличение доставки кислорода к миокарду (за счет кислородотерапии или вазодилататоров).

- Нитраты (предпочтительнее в/в) –купирование болевого синдрома, при АГ или СН
- Опиаты (морфин в/в или п/к) – при сохраняющемся выраженном болевом синдроме
- О2-терапия - SaO_2 <90% или PaO_2 <60 мм рт.ст. или респираторном дистресс-синдроме
- Двойная антитромбоцитарная терапия
  - Ацетилсалициловая кислота - нагрузочная доза (перорально 150-300 мг простого аспирина или в/в 150 мг), далее поддерживающая доза 75-100 мг/сут – длительно
  - Ингибитор P2Y12 – в течение 12 мес (6 мес - при высоком риске кровотечений, более длительно – после индивидуальной оценки риска ишемических/ геморрагических осложнений):

    Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая - 90 мг 2 р/сут)

    Прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, поддерживающая - 10 мг/сут) – не рекомендован пациентам с неизвестной анатомией коронарных артерий

    Клопидогрел (нагрузочная доза 300-600 мг, поддерживающая - 75 мг/сут) – при недоступности тикагрелора. Назначается также дополнительно к аспирину при ОКСпST с тромболизисом. Предпочтителен при необходимости сопутствующего приема оральных антикоагулянтов.
- ИПП пациентам с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения
- Антикоагулянты парентерально во время постановки диагноза
  - Прекращение после ЧКВ/КАГ, если нет других показаний
  - Через 8 сут – пациентам с ОКСпST, получившим тромболизис
- Бета-блокаторы (избегать при риске кардиогенного шока (ОСН Killip ≥III), подозрении на коронарный спазм, приеме кокаина)
- Статины в высокой дозе (аторвастатин 40-80 мг или розувастатин 20-40 мг)
- ИАПФ (БРА при непереносимости) - при АГ, СД, ФВ ЛЖ ≤40% или СН; затем решить вопрос о назначении антагонистов минералокортикоидных рецепторов (см. стр. 84-85)

Проведение коронароангиографии с решением вопроса о реваскуляризации необходимо всем пациентам с ОКСбпST, за исключением низкого риска.

- Предпочтение радиальному доступу
- Выбор метода реваскуляризации (ЧКВ, АКШ) в зависимости от клинической картины, поражения коронарных артерий (одно- или многососудистое поражение, при последнем оценка риска по шкале SYNTAX [< или ≥22 баллов]) и сопутствующих заболеваний (СД)

Таблица 42. Стратификация риска при ОКС без подъема сегмента ST

Риск	***Характеристика***
Очень высокий	Наличие ≥1 из нижеперечисленного: • нестабильная гемодинамика или кардиогенный шок; • рецидивирующая/ продолжающаяся боль в грудной клетке, устойчивая к медикаментозному лечению; • жизнеугрожающие аритмии или остановка сердца; • механические осложнения; • острая СН с рефрактерной стенокардией или смещением ST; • повторные динамические изменения сегмента ST/ зубца Т, особенно с преходящей элевацией сегмента ST
Высокий	Отсутствие критериев очень высокого риска Наличие ≥1 из нижеперечисленного: • подъем или снижение тропонина, связанный с ИМ; • динамические изменения ST-T (симптомные или бессимптомные); • >140 баллов по шкале GRACE.
Промежуточный	Отсутствие критериев высокого и очень высокого риска Наличие ≥1 из нижеперечисленного: • сахарный диабет; • СКФ <60 мл/мин/1,73 м2; • ФВ ЛЖ <40% или застойная СН; • ранняя постинфарктная стенокардия; • анамнез реваскуляризации КА; • 109-140 баллов по шкале GRACE; • рецидив симптомов или установленная ишемия по данным неинвазивных тестов.
Низкий	Нет критериев промежуточного, высокого и очень высокого риска

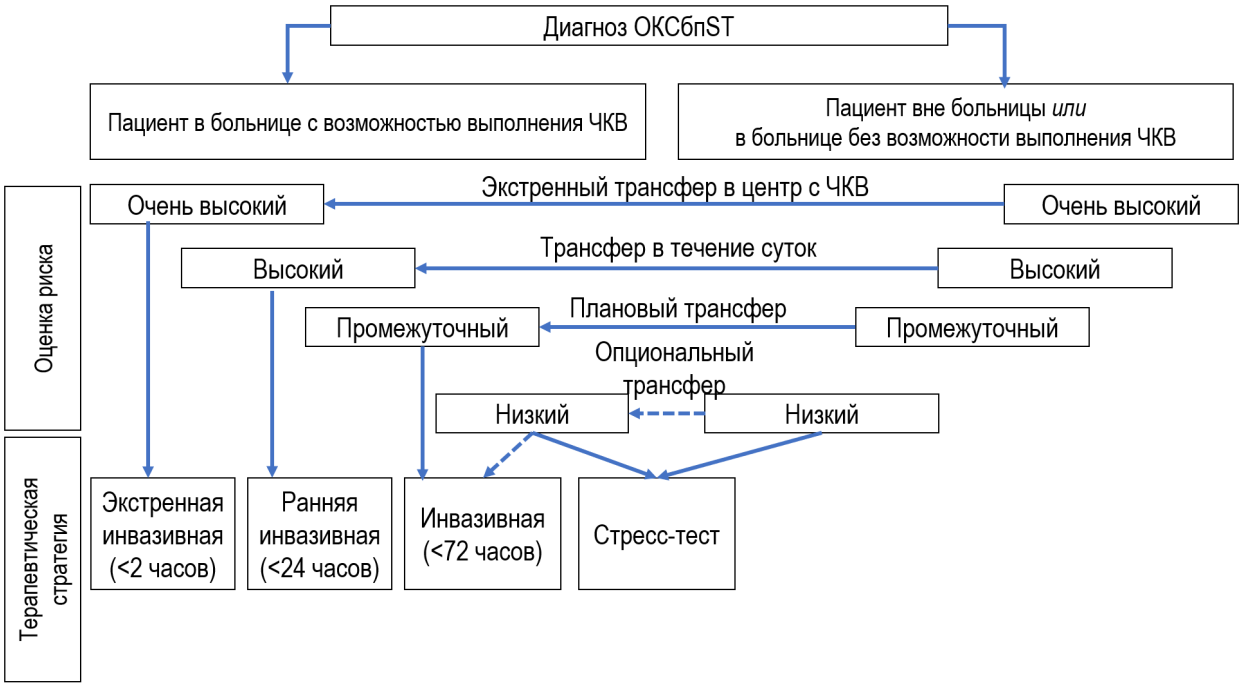


Рисунок 17. Стратегия лечения ОКС без подъема сегмента ST в зависимости от риска

ДОЛГОСРОЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Немедикаментозные методы лечения (см. стр. 34-35)

- Модификация факторов риска (диета и снижение избыточного веса, контроль АД, контроль уровня глюкозы крови, снижение липидов, прекращение курения)
- Физическая реабилитация и регулярные физические нагрузки

Длительная медикаментозная терапия

- Двойная антитромбоцитарная терапия:
  - Аспирин: снижает частоту повторного ИМ и улучшает выживаемость; продолжительность приема – неопределенно долго
  - Ингибитор P2Y12 (тикагрелор 90 мг 2 р. в сут., клопидогрел 75 мг/сут, прасугрел 10 мг/сут): обычно в течение 12 мес при отсутствии серьезного риска кровотечений, возможно продление двойной в случае высокой вероятности повторных событий
- Бета-блокаторы: улучшают выживаемость, особенно при низкой ФВ ЛЖ; неопределенно долго
- ИАПФ (БРА): снижают частоту повторного ИМ, улучшают выживаемость; неопределенно долго
- Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) рекомендуются пациентам уже получающим терапевтические дозы ИАПФ или БРА, с ФВ <40%, симптомами СН или СД, но при отсутствии значимой почечной недостаточности или гиперкалиемии;
- Статины: снижают частоту развития повторного ИМ и улучшают выживаемость; неопределенно долго, целевой уровень ЛПНП <1,4 ммоль/л (при необходимости – добавление эзетимиба, ингибиторов PCSK9);
- Оральные антикоагулянты: при ФП или тромбозе верхушки ЛЖ

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора: снижение риска ВСС при симптомной СН (NYHA II-III) и ФВ≤35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию в течение >3 мес (не менее 6 нед.) после перенесенного ИМ, при сохранном соматическом статусе и ожидаемой продолжительности жизни не <1 года.

Таблица 43. Возможные причины развития ОСН

Состояния, приводящие к быстрому появлению симптомов/ признаков	***Состояния, приводящие к более медленному появлению симптомов/ признаков***
• Тахиаритмии или тяжелые нарушения проводимости/ брадикардия • ОКС • Механические осложнения ОКС (разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв хорды митрального клапана, инфаркт правого желудочка) • ТЭЛА • Гипертонический криз • Тампонада сердца • Расслоение аорты • Хирургические и периоперационные осложнения • Перипартальная кардиомиопатия	• Инфекция (включая инфекционный эндокардит) • Ухудшение ХОБЛ/ БА • Анемия • Нарушение функции почек • Низкая приверженность к диете/ лекарственной терапии • Ятрогенные причины (назначение НПВС или ГКС, лекарственные взаимодействия) • Аритмии, блокады и нарушения проводимости, не приводящие к внезапным, тяжелым изменениям ЧСС • Неконтролируемая АГ • Гипотиреоз и тиреотоксикоз • Злоупотребление алкоголем/ наркомания

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПРИЧИНЫ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЛЕЧЕНИЕ.

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – термин для описания быстрого развития или ухудшения симптомов СН; представляет собой жизнеугрожающее состояние, требующее немедленного вмешательства и обычно неотложной госпитализации.

- В большинстве случаев – это декомпенсация ранее диагностированной ХСН (причины перечислены в табл. 43), реже - дебют СН (ОСН de novo); классификация ОСН при ИМ приведена в табл. 44.

Клиническая картина (рис. 18)

- Типичные жалобы: острое появление/ быстрое нарастание одышки до степени удушья, шумное дыхание, участие вспомогательной мускулатуры; приступы одышки в ночное время (ночная пароксизмальная одышка, т.н. «сердечная астма»)
- Физическое обследование: ортопноэ, акроцианоз, влажные незвонкие хрипы в легких, "ритм галопа", набухание шейных вен и др.

Диагностика

- Повышение BNP >100 пг/мл или NT-proBNP >300 пг/мл
- Рентгенография ОГП для оценки выраженности застоя и определения других сердечных и несердечных заболеваний, которые могут быть причиной симптомов
- ЭКГ в 12 отведениях
- ЭХО-КГ (незамедлительно при гемодинамической нестабильности)

Основной принцип лечения ОСН – терапия параллельно с диагностикой (рис. 19), уточнение причины ОСН de novo / триггеров декомпенсации

Респираторная поддержка

- Оксигенотерапия - для коррекции гипоксемии при SpO_2<90% или PaO_2<60 мм рт.ст.
- Неинвазивная вентиляция легких при отеке легких с ЧД >25/мин.
- Инвазивная вентиляция легких – редко, при невозможности контроля гипоксемии, гиперкапнии ($PaCO_2$ >50 мм рт.ст.) и ацидоза (pH<7,35) с помощью других методов.

Механическая поддержка кровообращения - как «мост к выздоровлению» у пациентов с потенциально обратимой или хирургически корригируемой причиной ОСН (напр. вирусный миокардит или разрыв МЖП) или как «мост к решению» (кратковременно) при быстром ухудшении СН до завершения полного клинико-диагностического обследования.

Ключевые группы препаратов:

- В/в опиаты (наряду с противорвотными ЛС) у тревожных, беспокойных пациентов для уменьшения этих симптомов и одышки
- Петлевые диуретики в/в - для уменьшения одышки и застоя (следует регулярно мониторировать симптомы, диурез, функцию почек, электролиты)
- Вазодилататоры (нитроглицерин, изосорбида динитрат) – для улучшения симптомов за счет оптимизации преднагрузки и снижения постнагрузки, особенно при ОСН с высоким АД. Избегать при САД <90 мм рт.ст. (симптомной гипотонии)
- Инотропы (добутамин, левосимендан, допамин) – при выраженном снижении сердечного выброса, приводящего к значимой гипоперфузии органов (часто при ОСН с низким АД)
- Вазопрессоры – при значимой гипотонии для повышения АД и перераспределения крови к жизненно важным органам
- Антикоагулянты (например, эноксапарин) у пациентов, еще не получающих антикоагулянты и без противопоказаний, для снижения риска тромбоза глубоких вен и ТЭЛА

Отдельные частые причины ОСН, требующие специфического лечения: ОКС (см. стр. 52), гипертонический криз (см. стр. 62-63), острые нарушения сердечного ритма и проводимости, механические повреждения миокарда, ТЭЛА.

Таблица 44. Классификация ОСН по Killip при ИМ

Класс	*Характеристика*
I	Нет признаков сердечной недостаточности (отсутствие хрипов в легких и "ритма галопа"
II	Влажные хрипы менее 50% поверхности легких или наличие III тона ("ритм галопа")
III	Влажные хрипы более 50% поверхности легких
IV	Кардиогенный шок

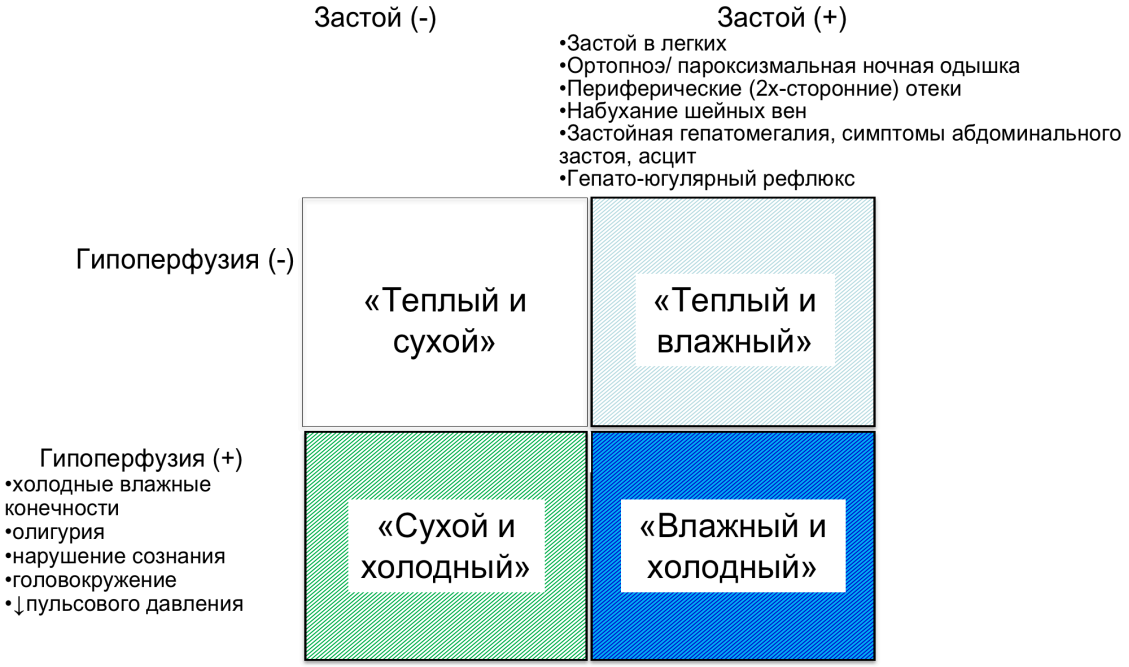


Рисунок 18. Клинические профили пациентов с ОСН

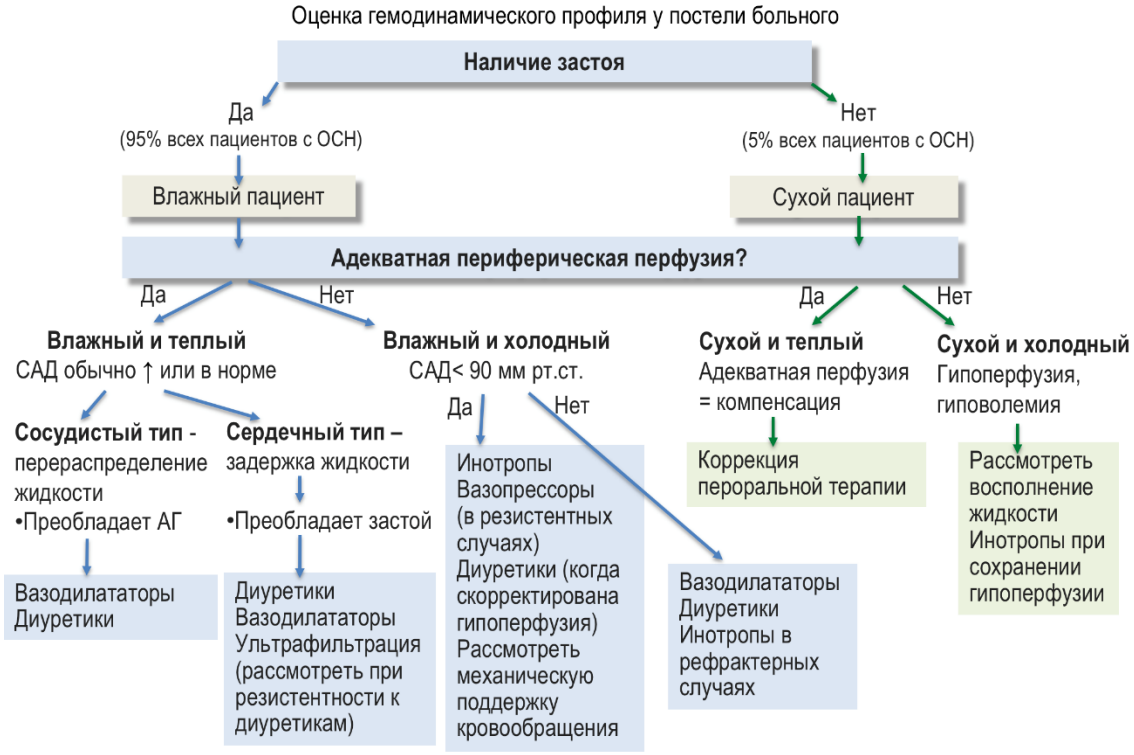


Рисунок 19. Алгоритм ведения пациентов с ОСН в зависимости от клинического профиля

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ.

Артериальная гипертония (АГ) – стойкое повышение офисных значений систолического АД (САД) ≥140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥90 мм рт.ст. (табл. 45) страдают почти 30% населения планеты.

- АГ является наиболее распространенным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; страдают 30-45% взрослого населения; строгий контроль АД приводит к значительному снижению заболеваемости и смертности.

Патогенез

- > 90% пациентов не имеют идентифицируемой причины (эссенциальная АГ).
- АД определяется тремя показателями:
  - силой сердечного сокращения (сердечным выбросом),
  - объемом циркулирующей крови (ОЦК) и
  - общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС), его повышение отмечается у большинства пациентов.
- У «чувствительных к соли» пациентов АД значительно реагирует на изменения в потреблении натрия и внеклеточной жидкости (чаще африканцы и пожилые).

Клиническая картина

- Большинство пациентов не имеют клинической симптоматики.
- У некоторых больных при обследовании обнаруживаются признаки других ССЗ
- Иногда поводом к обращению может являться гипертонический криз.

Измерение АД

- Для правильного измерения артериального давления необходимо попросить пациента присесть и отдохнуть в течение не менее 5 минут; манжета должна располагаться на уровне сердца, при этом необходимо обеспечить поддержку спины и руки пациента
- Следует произвести три измерения АД с интервалами в 1-2 мин, дополнительное измерение необходимо только в том случае, если первые два результата отличаются друг от друга на >10 мм рт.ст. Регистрируется АД, являющееся средним из двух последних измерений.
- Следует использовать стандартную манжету (12-13 см шириной и 35 см длиной) для большинства больных и специальные манжеты для полных (окружность плеча >32 см) и худых пациентов.
- При первом посещении необходимо измерять АД на обеих руках для выявления разницы. В дальнейшем следует измерять АД на той руке, на которой определяются более высокие значения.
- Необходимо измерять АД через 1 и 3 мин после вставания из положения сидя всем пациентам при первом посещении для исключения ортостатической гипотензии.
- Используется два метода оценки АД:
  - Аускультативный метод (предпочтителен при нарушениях ритма): САД определяется первым появлением (фаза I) звуков Короткова, а ДАД – их исчезновением (фаза V)
  - Осциллометрический метод (более объективен): используется электронный прибор, фиксирующий колебания давления в манжете.
- Для постановки диагноза АГ, повышенные показатели АД должны быть зарегистрированы при двух посещениях врача.

Внеофисная оценка АД включает домашнее (ДМАД, измерение АД самим пациентом) и/или суточное (СМАД, показания перечислены в табл. 46) мониторирование АД, которые могут использоваться для определения тактики терапии.

- Повышенное АД в клинике при нормальных показателях в домашних условиях расценивается как гипертония белого халата.
- Повышенные цифры АД, измеренные в домашних условиях, с нормальными его значениями при оценке в больнице трактуются как маскированная гипертония.

Таблица 45. Критерии диагностики артериальной гипертонии

Метод измерения	***САД (мм рт.ст.)***		***ДАД (мм рт.ст.)***
Офисное АД	≥140	и/или	≥90
Дневное (в период бодрствования), среднее, СМАД	≥135	и/или	≥85
Ночное (во время сна), среднее, СМАД	≥120	и/или	≥70
Среднесуточное, СМАД	≥130	и/или	≥80
Среднее при домашних измерениях (ДМАД)	≥135	и/или	≥85

Таблица 46. Клинические показания для проведения СМАД и ДМАД

Состояния, при которых наиболее часто встречается АГ “белого халата: – АГ 1-й степени по данным офисных измерений АД – Выраженное повышение офисного АД без признаков ПОМ
Состояния, при которых наиболее часто встречается маскированная АГ: – Высокое нормальное офисное АД – Нормальное офисное АД у пациентов с ПОМ, обусловленным АГ, и высоким общим сердечно-сосудистым риском
Постуральная и постпрандиальная гипотония у больных, получающих или не получающих лечение
Обследование по поводу резистентной АГ Оценка контроля АД, особенно при лечении больных высокого риска Чрезмерное повышение АД при физической нагрузке
Наличие значительной вариабельности офисного АД
Оценка симптомов возможной гипотонии на фоне лечения
Оценка ночного АД и суточного профиля АД (например, при подозрении на ночную АГ, в том числе, при синдроме ночного апноэ, при ХБП, эндокринных заболеваниях или автономной дисфункции) *
* - только для СМАД.

Таблица 47. Классификация офисных значений АД и определение степени АГ

Категория	***САД (мм рт.ст.)***		***ДАД (мм рт.ст.)***
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное (предгипертония)	130-139	и/или	85-89
АГ 1 степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ*	≥140	и	<90
*Изолированная АГ классифицируется на степени 1, 2 или 3 в зависимости от значения САД			

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ. ФАКТОРЫ РИСКА. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ, СТАДИИ, КАТЕГОРИИ РИСКА. ПОНЯТИЕ О ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ И РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ.

Рекомендуется классифицировать АД на оптимальное, нормальное, высокое нормальное или АГ 1-3-й степеней по уровню офисного АД (табл. 47)

- Классификация степени АД распространяется на пациентов, которые не принимают гипотензивные средства и не имеют острых заболеваний, способствующих повышению или понижению АД.
  - Если повышение систолического и диастолического АД соответствуют разным степеням, для определения используется более высокая из них
  - Пациенты с предгипертонией имеют высокий риск постепенного повышения АД и развития АГ.
- Изолированная систолическая гипертония распространена среди пожилых людей.

Для определения стадии гипертонической болезни используются показатели степени повышения АД, наличие других факторов риска, поражения органов-мишеней, а также подтвержденных ССЗ, ХБП или СД (табл. 48, 49).

- Пациенты, имеющие документированные ССЗ в анамнезе (например: ИМ, ОКС, реваскуляризация в анамнезе, инсульт и т.д.), сахарный диабет, ХБП 3-5 стадий расцениваются как имеющие высокий или очень высокий риск 10-летней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Для остальных пациентов следует использовать шкалу SCORE (см. стр. 34)

Злокачественная АГ – тяжелая АГ (обычно 3-й степени), которая может сопровождаться острыми изменениями на глазном дне (кровоизлияния и/или отек соска зрительного нерва), микроангиопатиями и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), а также энцефалопатией, острой СН и внезапным ухудшением функции почек.

- Термин “злокачественная” отражает крайне неблагоприятный прогноз этого состояния при отсутствии лечения

Резистентная АГ – недостижение снижения САД <140 мм рт.ст. и/или ДАД <90 мм рт.ст., подтвержденное с помощью СМАД или ДМАД у пациентов, приверженных к проводимой терапии.

- Терапия должна включать адекватные мероприятия по модификации ОЖ и применение оптимальных или максимально переносимых доз ≥3препаратов, которые включают диуретик, обычно иАПФ или БРА и БКК
- Необходимо также исключить псевдорезистентность и вторичную АГ (см. стр. 64-66)
- Причины псевдорезистентой АГ:
  - Низкая приверженность к назначенной терапии
  - Феномен “белого халата”
  - Нарушение правил измерения офисного АД
  - Выраженный кальциноз плечевой артерии
  - Назначение препаратов в неадекватных дозах или нерациональных комбинаций.

Таблица 48. Классификация стадии АГ и величины сердечно-сосудистого риска

Стадия АГ	*ФР, ПОМ или ССЗ*	*Высокое нормальное АД*	*АГ 1 степени*	*АГ 2 степени*	*АГ 3 степени*
1	Нет других ФР	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1-2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный / высокий риск	Высокий риск
	≥3 ФР	Низкий / умеренный риск	Умеренный / высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
2	ПОМ, ХБП 3 стадии или СД без поражения органов	Умеренный / высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/ очень высокий риск
3	ССЗ, ХБП ≥4 стадии или СД с поражением органов	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Таблица 49. Факторы, влияющие на сердечно-сосудистый риск при АГ

Демографические характеристики и лабораторные параметры

- Возраст
- Пол (мужчины >женщины)
- Курение (в т.ч. анамнез курения)
- Уровень общего холестерина (>5,0 ммоль/л) и ХС-ЛПНП (>3,0 ммоль/л)
- Гиперурикемия
- Сахарный диабет
- Избыточная масса тела (ИМТ >25 кг/м^2) или ожирение (окружность талии >102 см у мужчин, >88 см для женщин)
- Семейный анамнез ранних ССЗ (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)
- Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье
- Ранняя менопауза
- Малоподвижный образ жизни
- Психологические и социально-экономические факторы
- ЧСС в покое >80/мин

Бессимптомное поражение органов, опосредованное АГ

- Артериальная жесткость:
  - Пульсовое давление (у пожилых пациентов) ≥60 мм рт.ст.
  - Каротидно-феморальная скорость пульсовой волны >10 м/с
- Гипертрофия левого желудочка:
  - ЭКГ признаки (индекс Соколова-Лайона >35 мм, амплитуда зубца R в отведении avL ≥11 мм, корнельское произведение >2440 мм×мс, корнельский вольтажный индекс >28 мм для мужчин и >20 мм для женщин)
  - ИММЛЖ: у мужчин >115 г/м^2 (>50 г/м^{2,7}), у женщин >95 г/м^2 (>47 г/м^{2,7}) при ЭХОКГ
- Микроальбуминурия (30-300 мг/сут или отношение альбумин-креатинин 30-300 мг/г)
- Хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин/1,73 м2
- Лодыжечно-плечевой индекс <0,9
- Ретинопатия: геморрагическая или экссудативная, отек зрительного нерва

Диагностированные ССЗ или почечные заболевания

- Ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака
- ИБС: ИМ, стенокардия, реваскуляризация миокарда
- Наличие атеросклеротических бляшек при визуализации
- Сердечная недостаточность
- Атеросклероз периферических артерий
- Фибрилляция предсердий

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ. ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ПРЕПАРАТОВ.

- Первичной целью лечения должно быть снижение АД<140/<90 мм рт.ст. у всех пациентов, а при условии хорошей переносимости лечения <130/<80 мм рт.ст. у большинства больных.
- У пациентов <65 лет, получающих антигипертензивные препараты, рекомендуется снижать САД до диапазона АД 120–129 мм рт. ст.
- У пожилых пациентов, получающих антигипертензивную терапию? целевым САД должно быть значение 130–139 мм рт. ст.
- Целевой показатель ДАД <80 мм рт. ст. следует рассматривать для всех пациентов с АГ вне зависимости от уровня риска и сопутствующих заболеваний.
- Большинству пациентов, чтобы достичь оптимального контроля АД, требуется лекарственная терапия в дополнение к изменению образа жизни.
- Выбор терапии зависит от стадии АГ и наличия ФР или поражения органов-мишеней.

Модификация образа жизни (рекомендована всем пациентам):

- Ограничение соли до <5 г в день
- Ограничение потребление алкоголя
- Другие рекомендации по диете, физической активности и т.д. (см. стр. 34-35)

Медикаментозная терапия:

- Традиционно выделяют пять основных классов препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА),блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные (тиазидоподобные) диуретики и бета-блокаторы (ББ).
- Для большинства пациентов рекомендуется начало терапии с комбинации двух препаратов, в которую входит один ингибитор РААС (иАПФ иди БРА) с добавлением БКК или диуретика (рис. 20)
  - Исключение представляют пожилые пациенты и пациенты с низким риском ССО и гипертонией 1 степени (особенно, если САД <150 мм рт. ст.).
- Назначение ББ в дополнение к другим антигипертензивным препаратам целесообразно при наличии отдельных клинических ситуаций (например, ИБС, СН, тахиаритмии).
- Если целевое АД не достигнуто на фоне двойной терапии, целесообразно перейти к трехкомпонентной комбинации - ингибитор РААС + БКК + диуретик (тиазидный или тиазидоподобный).
- Если АД не контролируется на фоне комбинации из трех препаратов, терапию следует усилить путем добавления спиронолактона (антагонист альдостерона) или, в случае его непереносимости, других диуретиков, ББ или α1-блокаторов.
- При многокомпонентной схеме лечения назначаются фиксированные комбинации.

Сопутствующие заболевания определяют выбор терапии:

- ХБП: иАПФ или БРА.
- СН: ИАПФ или БРА, ББ, антагонист альдостерона, диуретики.
- Инфаркт миокарда: ББ, ИАПФ, антагонист альдостерона.
- Мигрень: ББ, БКК.
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: α1-блокаторы.
- Эссенциальный тремор: ББ.
- Гипертиреоз: неселективные ББ.

Противопоказания к применению некоторых антигипертензивных средств (табл. 50):

- Беременность: ИАПФ и БРА абсолютно противопоказаны.
- Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, атеросклероз периферических артерий: осторожное назначение ББ.
- Подагра: избегать или минимизировать дозу тиазидных диуретиков
- АВ-блокада: избегать назначения β-блокаторов, верапамила и дилтиазема.

Таблица 50. Противопоказания к назначению отдельных групп антигипертензивных препаратов

Препараты	***Противопоказания***	
	Абсолютные	***Относительные***
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	– Подагра	– Метаболический синдром – Нарушение толерантности к глюкозе – Беременность – Гиперкальциемия – Гипокалиемия
Бета-адреноблокаторы	– Бронхиальная астма – Синоатриальная или АВ-блокада ≥2 степени – Брадикардия (ЧСС <60 в мин)	
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК)		– Тахиаритмии – СН с низкой ФВ ЛЖ III-IV ФК – Выраженные отеки нижних конечностей
Недигидропиридиновые БКК	– Синоатриальная или АВ-блокада ≥2 степени – Дисфункция ЛЖ (ФВ <40%) – Брадикардия (ЧСС <60 в мин)	– Запоры
Ингибиторы АПФ	– Беременность – Ангионевротический отек в анамнезе – Гиперкалиемия >5,5 ммоль/л – Двусторонний стеноз почечных артерий	– Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию
Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)	– Беременность – Гиперкалиемия >5,5 ммоль/л – Двусторонний стеноз почечных артерий	– Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию

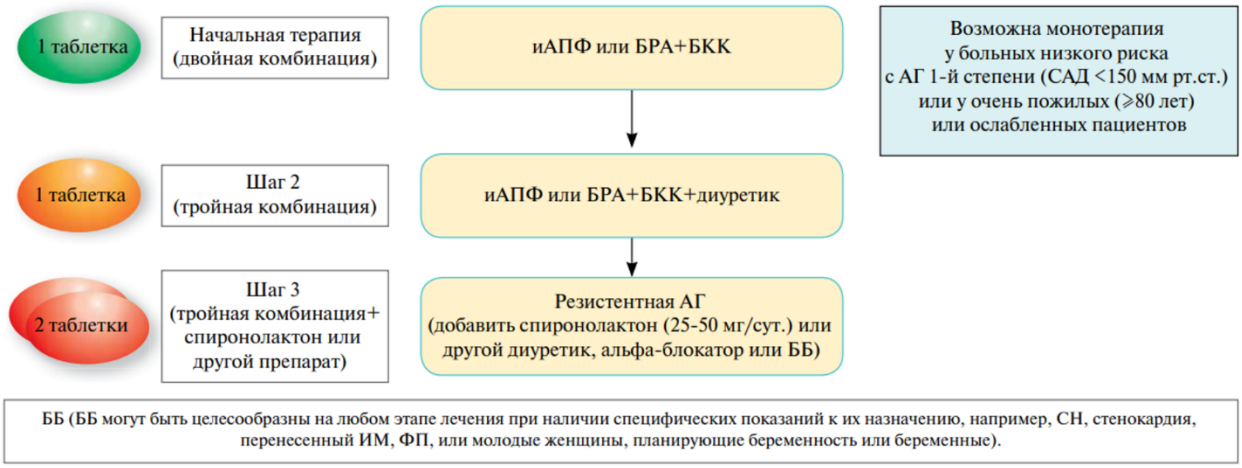


Рисунок 20. Основная стратегия лекарственной терапии у пациентов с неосложненной артериальной гипертонией

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ. ОСЛОЖНЕНИЯ. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Гипертонический криз (ГК) - внезапно возникшее повышение АД выше привычных цифр, сопровождающееся острым, клинически значимым и потенциально фатальным поражением органов-мишеней (ПОМ)

- Требует госпитализации в отделение интенсивной терапии
- Для купирования криза необходимо в/в введение препаратов

Варианты развития гипертонического криза:

- Злокачественная АГ (см. стр. 58);
- Тяжелая АГ + ПОМ, требующие экстренного снижения АД (расслоение аорты, ОКС, ОСН);
- Внезапная тяжелая АГ с ПОМ вследствие феохромоцитомы.
- Тяжелая АГ у беременных или преэклампсия.

Повышение АД, не сопровождающееся острыми нарушениям в органах-мишенях, расценивается как неконтролируемая АГ (ранее – неосложненный ГК):

- Обычно не требует госпитализации
- Снижение АД на фоне применения пероральных антигипертензивных препаратов

Тип и характер ПОМ (сердце, сетчатка, головной мозг, почки, крупные артерии) определяет выбор лечения, темп снижения АД и его целевой уровень (табл. 51).

При *инсульте* (особенно геморрагическом), ассоциированным с ГК рекомендуется более осторожный подход к снижению АД в острый период.

Методы диагностики

- Исследование глазного дна
- ЭКГ в 12-ти отведениях (ишемия, нарушения ритма, ГЛЖ)
- Гемоглобин, тромбоциты, фибриноген,
- Креатинин, СКФ, электролиты, ЛДГ, гаптоглобин
- Альбуминурия, осадок мочи
- Тест на беременность у женщин детородного возраста
- Тропонин, КФК-МБ, NT-proBNP: при подозрении на ОКС, ОСН
- Рентгенография ОГК: при наличии признаков застоя
- ЭХО-КГ: при расслоении аорты, ОСН, признаках ишемии миокарда
- КТ-ангиография: при подозрении на расслоение аорты
- КТ или МРТ головного мозга: при подозрении на вовлечение ЦНС
- УЗИ почек: при нарушении функции почек / подозрении на стеноз почечной артерии
- Скрининг мочи на наркотики: при подозрении на прием метамфетамина, кокаина

Цель лечения ГК: контролируемое снижение АД для предотвращения дальнейшего ПОМ

- Алгоритм неотложных мероприятий при ГК:
  - Установить вариант ПОМ
  - Определить объём дополнительных вмешательств и наличие предрасполагающих причин, влияющих на выбор терапии (например, беременность)
  - Определить рекомендуемые временные рамки и степень безопасного снижения АД
  - Выбрать подходящий вариант АД-снижающей терапии
- Оптимально: в/в препарат с коротким периодом полувыведения
- При злокачественной АГ может быть эффективно пероральное назначение иАПФ, БРА, или ББ в низких дозах (в стационарных условиях под тщательным контролем)
- Подходы к ведению пациента после купирования ГК
  - Обязательный скрининг на вторичную АГ
  - Выписка после достижения безопасного стабильного АД на пероральных препаратах
  - Частые (≥1 раза/мес) визиты в клинику для контроля АД и коррекции терапии до достижения целевого АД
  - Длительное наблюдение специалистом по достижении целевого АД

Таблица 51. Подходы к снижению АД при гипертоническом кризе в зависимости от поражения органов-мишеней

Клиническая картина	Скорость снижения и целевые значения АД	Терапия первой линии	Альтернативные препараты
Злокачественная АГ, сопровождающаяся острой почечной недостаточностью или без нее	Несколько часов. Снижать АДср на 20-25%	Лабеталол* Никардипин*	Нитропруссид Урапидил
Гипертоническая энцефалопатия	Немедленное снижение АДср на 20-25%	Лабеталол* Никардипин*	Нитропруссид Эналаприлат Эсмолол Нитропруссид
Острый ишемический инсульт, САД >220 мм рт.ст. и/или ДАД >120 мм рт.ст.	Снижение АДср на 15% в течение 24 ч	Урапидил Эналаприлат	
Острый ишемический инсульт с показаниями к тромболизису, САД >185 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст.	Снижение АДср до <185/110 мм рт.ст. и поддержание в течение 24 ч	Урапидил Эналаприлат Эсмолол	
Острый геморрагический инсульт, САД >220 мм рт.ст.	Постепенное снижение САД до <180 мм рт.ст.	Урапидил Эналаприлат	
Острый коронарный синдром	Немедленное снижение САД до <140 мм рт.ст.	Нитроглицерин Лабеталол*	Урапидил Метопролол
Острый кардиогенный отек легких	Немедленное снижение САД до <140 мм рт.ст.	Нитропруссид или нитроглицерин (с петлевыми диуретиками)	Урапидил (с петлевыми диуретиками) Эналаприлат
Острое расслоение аорты	Немедленное снижение САД до <120 мм рт.ст. и ЧСС до <60 в 1 мин	Эсмолол и нитропруссид *или* нитроглицерин *или* никардипин*	Лабеталол* *или* метопролол
Эклампсия и тяжелая преэклампсия/HELLP	Немедленное снижение САД до <160 мм рт.ст. и ДАД до <105 мм рт.ст.	Лабеталол* *или* никардипин* и сульфат магния	Принять решение о родоразрешении

HELLP-синдром – заболевание беременных, включающее гемолиз, повышение печеночных ферментов и тромбоцитопению. АДср – среднее АД (рассчитывается: 1/3 х САД + 2/3 х ДАД).
* - препарат не зарегистрирован в России

ВТОРИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ. ПРИЧИНЫ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

Повышение артериального давления ≥140 и/или ≥90 мм рт.ст. вследствие определенной причины, которое можно скорректировать специфическим воздействием (в ряде случаев возможно полное излечение); частота: 5-15 % от всех случаев АГ

Лекарственная АГ:

- Оральные контрацептивы (особенно эстроген-содержащие): АГ у ≈5% женщин
- Препараты для снижения веса (фенилпропаноламин, сибутрамин и др.)
- Сосудосуживающие капли в нос (фенилэфрин, нафазолин и др.)
- Стимуляторы (амфетамины, кокаин, экстази): чаще вызывают острое повышение АД
- Лакрица (механизм – имитация гиперальдостеронизма при длительном приеме)
- Иммуносупрессанты (циклоспорин А, глюкокортикоиды)
- Блокаторы ангиогенеза в химиотерапии злокачественных опухолей (ингибиторы эндотелиального фактора роста, ингибиторы тирозинкиназы)
- Другие ЛС: анаболические стероиды, эритропоэтин, НПВС, травяные, БАД (эфедра)

Признаки, свидетельствующие о возможном наличии вторичной АГ:

- АГ 2 степени у пациентов моложе 40 лет или любое повышение АД у детей
- Внезапное острое развитие АГ при ранее документированной стойкой нормотонии
- Резистентная АГ (см. стр. 58)
- АГ 3 степени или гипертонический криз
- Признаки выраженного поражения органов-мишеней
- Клинические или лабораторные признаки эндокринных причины АГ или ХБП
- Клинические симптомы синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС)
- Признаки феохромоцитомы или семейный анамнез данной опухоли.

Особенности диагностики и лечения вторичной АГ приведены в табл. 52.

Таблица 52. Особенности диагностики и лечения вторичной АГ

Клинические признаки при рутинном обследовании	***Диагностика***	***Лечение***
Синдром обструктивного апноэ сна (5-10%)		
Дневная сонливость, эпизоды затруднения дыхания во сне, храп, головная боль по утрам, раздражительность, потеря концентрации Ожирение, широкая шея, макроглоссия, отеки нижних конечностей СМАД: отсутствие ↓АД в ночное время, тахи- или брадикардия ГЛЖ, легочная гипертония, хроническое легочное сердце	Скрининг: опросник Эпворта Подтверждение диагноза: амбулаторная полисомнография: ≥5 эпизодов апноэ/гипопноэ в час	Снижение массы тела Прекращение приема алкоголя, снотворных препаратов Внутриротовые аппликаторы для увеличения передне-заднего размера глотки Хирургическая коррекция анатомических дефектов Неинвазивная вспомогательная вентиляция постоянным положительным давлением (CPAP-терапия)
Ренопаренхиматозная АГ (2-10%)		
СД, курение, распространенный атеросклероз, ХБП Чаще бессимптомное течение; утрата контроля над уровнем АД; никтурия; анемия Бледность, периферические отеки, потеря мышечной массы, пальпируемое образование в почке при поликистозе	Креатинин сыворотки, расчет СКФ Осадок мочи (белок, эритроциты, лейкоциты), оценка альбуминурии УЗИ почек	Лечение основного заболевания Контроль АД, гликемии, липидов крови

Таблица 52. Особенности диагностики и лечения вторичной АГ (продолжение)

Клинические признаки при рутинном обследовании	***Диагностика***	***Лечение***
Реноваскулярная АГ при стенозе почечной артерии ≥60% (1-10%)		
Атеросклеротическое поражение: пожилые, распространенный атеросклероз (ИБС, ЗПА, сахарный диабет, курение) Фибромускулярная дисплазия: чаще молодые женщины Неконтролируемая АГ, рецидивирующие эпизоды острой левожелудочковой СН на фоне повышения АД Ухудшение функции почек после назначения иАПФ или БРА Шум в проекции почечных артерий	Скрининг: УЗ-допплеровское сканирование почечных артерий Подтверждение диагноза: КТ- или МРТ-ангиография (при сохраненной функции почек) Цифровая субтракционная ангиография	Медикаментозная терапия с крайней осторожностью при назначении блокаторов РАС Контроль уровня липидов (статины) Антитромбоцитарная терапия Реваскуляризация по отдельным показаниям (не обладает выраженными преимуществами по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией)
Первичный гиперальдостеронизм (5-15%)		
Чаще бессимптомное течение Возможна мышечная слабость, усталость, запоры, полиурия, полидипсия Гипокалиемия (10-40% случаев)	Скрининг: повышение отношения альдостерон/ренин в плазме Подтверждение: КТ или МРТ надпочечников Пробы с пероральной нагрузкой натрием, с инфузией физиологического раствора, с подавлением флудрокортизоном, проба с каптоприлом Селективный забор крови из вен надпочечников	Односторонний процесс: адреналэктомия Двусторонний процесс: антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Феохромоцитома (<1%)		
Эпизодически: пароксизмальное и лабильное повышение АГ, головная боль, профузная потливость, сердцебиение, ортостатическая гипотония Повышение АД может провоцироваться ЛС: бета-блокаторы, метоклопрамид, симпатомиметики, опиаты, трициклические антидепрессанты	Скрининг: повышение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи Подтверждение диагноза: МРТ или КТ брюшной полости/надпочечников Сцинтиграфия с 123I-метайодбензилгуанидином ПЭТ-КТ Генетический скрининг на патологические мутации	Адреналэктомия (при надпочечниковой локализации) с обязательной предоперационной подготовкой альфа-адреноблокаторами

Таблица 52. Особенности диагностики и лечения вторичной АГ (продолжение)

Клинические признаки при рутинном обследовании	***Диагностика***	***Лечение***
Синдром Иценко-Кушинга (<1%)		
Лунообразное лицо, плетора, жировой горбик, гирсутизм, центральное ожирение, атрофия кожи, багровые стрии, синяки, СД	Скрининг: суточный свободный кортизол мочи >55 мкг/мл Подтверждение: дексаметазоновый тест	Хирургическое лечение (например, адреналэктомия)
Заболевания щитовидной железы (1-2%)		
Симптомы гипотиреоза или тиреотоксикоза При гипотиреозе преимущественно повышается ДАД, при тиреотоксикозе – САД	Скрининг: ТТГ плазмы Подтверждение – см. стр. 186-189	См. стр. 186-189
Гиперпаратиреоз (<1%)		
Симптомы гиперкальциемии: полиурия, запоры, мышечная слабость, тошнота и рвота	Скрининг: определение паратгормона, общего и ионизированного кальция	При первичном гиперпаратиреозе: фосфаты, бисфосфонаты, фуросемид, гемодиализ, хирургическое лечение При вторичном гиперпаратиреозе: ограничение фосфатов
Коарктация аорты (<1%) - сужение просвета аорты, чаще в области артериальной связки		
Головная боль, холодные конечности, боль в ногах при физических нагрузках, носовые кровотечения Ослабление пульсации на бедренных артериях, систолический шум во 2-3 межреберье слева от грудины, систоло-диастолический шум в межлопаточной области, низкий лодыжечно-плечевой индекс, разница АД между верхними/нижними конечностями и правой/левой рукой ≥20/10 мм рт.ст. Узурация задних отрезков ребер на рентгенограммах ОГП	Скрининг: ЭХОКГ, КТ или МРТ Подтверждение: аортография	Хирургическое лечение: Пластика аорты, эндоваскулярная коррекция (баллонная ангиопластика, стентирование)

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА. ХРОНИЧЕСКАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) – иммунологическое заболевание, развивающееся вследствие острой стрептококковой носоглоточной инфекции.

Этиология - Streptococcus pyogenes (β-гемолитический стрептококк группы А, БГСА)

Эпидемиология: 0,5-3% стрептококковых инфекций в развитых странах, самые высокие показатели развития хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) после ОРЛ: Африка и Океания (3-6 случаев заболеваемости на 1000 детей в возрасте 5–14 лет).

Средний латентный период после острой стрептококковой инфекции – 19 дней (1-5 нед).

Клиническая картина

- Кардит (>50%) (чаще панкардит и/или вальвулит, у детей младшего возраста)
  - Варианты течения – от бессимптомного до тяжелой застойной СН
  - Обновленные критерии Джонса включают ЭхоКГ-признаки (в т.ч. субклинические, табл. 53) – оценка (в т.ч. повторная) необходима во всех случаях подозрения на ОРЛ даже без клинических и аускультативных признаков кардита.
- Артрит (35-66%), частота развития увеличивается с возрастом
  - Как правило, мигрирующий артрит с вовлечением коленных, локтевых, голеностопных и лучезапястных суставов, без поражения мелких суставов.
  - Быстрый положительный эффект от приема НПВС, период выздоровления <4 нед.
  - Полиартралгия может быть основным проявлением, требует исключения других причин
- Хорея (10-30%), женский > мужской пол, может быть поздним проявлением:
  - Нерегулярные, резкие и относительно быстрые непроизвольные движения мышц лица, шеи, туловища и конечностей.
- Подкожные узелки (≤10%): ассоциированы с кардитом, кольцевидной эритемой.
- Кольцевидная эритема (6%) – редкое, но наиболее специфичное для ОРЛ проявление.
  - Розовая или красная кольцевая эритема, слегка приподнятая над уровнем кожи, не зудящая, на туловище и конечностях.

Диагностика – обновленные критерии Джонса (табл. 54), диагностические критерии ВОЗ (табл. 55).

Доказательства предшествующей БГСА-инфекции:

- Повышенный или нарастающий (предпочтительно) титр антистрептолизина- О (АСЛ-О) или других стрептококковых антител (анти-ДНК-аза В).
- Положительная БГСА-культура из зева.
- Определения БГСА-антигена с помощью экспресс-теста при характерной клинической картине стрептококкового тонзиллита/фарингита.

Лечение

- Антибиотики: бензилпенициллин 1.2 млн. ЕД/сут 10 дней (эритромицин 250 мг 4 раза).
- НПВС: аспирин 80-100 мг/кг/сут в 3 приема, напроксен 15-20 мг/кг/сут в 2 приема
- При наличии СН: ограничение соли, диуретики, ИАПФ/БРА.

Вторичная профилактика (ВОЗ) - постоянная антибиотикотерапия после ОРЛ или с ХРБС для предупреждения стрептококкового фарингита и повторных атак:

- Бензатинпенициллин 1.2 млн ЕД 1 раз в 3-4 нед.
  - Без кардита: до 18 лет, минимум 5 лет.
  - Кардит: до 25 лет, минимум 10 лет.
  - Порок сердца: пожизненно.

Первичная профилактика - лечение стрептококкового фарингита для предупреждения развития ревматической лихорадки:

- Бензатинпенициллин 1,2 млн ЕД в/м однократно.
- Амоксициллин 500 мг 2 раза 10 дней per os.
- Азитромицин 500 мг 1 раз 5 дней per os.

Таблица 53. Эхокардиографические критерии ревматического вальвулита

Митральная регургитация (необходимо наличие 4 критериев):	***Аортальная регургитация (необходимо наличие 4 критериев):***
Наличие в 2х позициях Длина струи ≥2 см в ≥1 позиции Пиковая скорость > 3 м/с Пансистолическая струя	Наличие в 2х позициях Длина струи ≥1 см в ≥1 позиции Пиковая скорость > 3 м/с Пандиастолическая струя

Таблица 54. Пересмотренные критерии Джонса для диагностики ОСТРОЙ ревматической лихорадки (AHA, 2015)

А. Доказательства предшествующей БГСА-инфекции глотки для всех больных (см. стр. 67)	
В. Большие критерии	
Популяции низкого риска	*Популяции умеренного или высокого риска*
Кардит клинический и/или субклинический	
Артрит	
Полиартрит	Моноартрит или полиартрит Полиартралгия
Хорея	
Кольцевидная эритема	
Ревматические узелки	
С. Малые критерии	
Популяции низкого риска	*Популяции умеренного или высокого риска*
Полиартралгия	Моноартралгия
Лихорадка (≥ 38,5С°)	Лихорадка (≥ 38С°)
СОЭ ≥ 60 мм/ч и/или С-РБ ≥ 3,0 дг/мл	СОЭ ≥ 30 мм/ч и/или С-РБ ≥ 3,0 дг/мл
Удлинение интервала PR на ЭКГ с учетом возрастных изменений (если кардит является большим критерием)	
Примечание. Для диагностики первичной ОРЛ необходимо наличие 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых критериев; для диагностики повторной ОРЛ (при наличии в анамнезе верифицированной ОРЛ или имеющейся ХРБС) необходимо наличие 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых критериев или 3 малых критериев.	

Таблица 55. Диагностические критерии ОРЛ (ВОЗ, 2004)

Большие критерии	**Малые критерии**	**Данные, подтверждающие предшествовавшую А-стрептококковую инфекцию**
Кардит; Мигрирующий полиартрит; Хорея Сиденгама (малая хорея); Кольцевидная эритема; Подкожные ревматические узелки	**Клинические:** артралгии: лихорадка	Положительная культура, выделенная из зева или положительный тест быстрого определения стрептококкового антигена
	Лабораторные: повышенное содержание острофазных реактантов: (СОЭ, СРБ); удлинение интервала PR на ЭКГ	Повышенные или нарастающие титры антистрептококковых антител

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ. ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ОСЛОЖНЕНИЯ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) - поражение клапанного аппарата сердца и эндотелия, вызванное различными патогенными и условно-патогенными возбудителями.

Классификация

- ИЭ нативного клапана (острый и подострый)
  - Подострый (>2 мес) ИЭ чаще возникает на измененных клапанах (например, при наличии врожденного порока сердца).
- Также существует деление ИЭ на правосторонний (поражение трикуспидального клапана) и левосторонний (митральный, аортальный клапаны)
- ИЭ протезированного клапана (ранний и поздний)
  - Поздний (>12 мес) ИЭ по этиологической структуре схож с ИЭ нативного клапана
- ИЭ, связанный с в/в введением наркотиков (чаще правосторонний)
- ИЭ, ассоциированный с внутрисердечными устройствами (электрод-индуцированный)

Этиология

- Стрептококки и стафилококки являются наиболее распространенными возбудителями ИЭ (S. aureus – самая частая причина)
- Энтерококковый ИЭ встречается все чаще среди пожилых, у мужчин после вмешательств на мочеполовой системе и у женщин после акушерских процедур.
- В случае отсутствия роста в посевах крови говорят о культуронегативном ИЭ
  - Обычно возникает вследствие предшествующей антибактериальной терапии. Может быть вызван грибками или бактериями, например, внутриклеточными.
- Микроорганизмы группы HACEK (Haemophilus aphrophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens и Kingella kingae) успешно культивируются на современных средах; от 3 до 5% случаев нативного ИЭ.
- Редкие возбудители (требуют специфических методов выявления): Coxiella burnetii, грибы (чаще Candida spp.), бартонеллы, хламидии, легионеллы, бруцеллы, микоплазма.
- S. aureus и коагулазонегативные стафилококки являются наиболее распространенными возбудителями ИЭ протезированного клапана.

Предрасполагающие факторы:

- Врожденные пороки сердца (особенно «синие») и состояния после паллиативных шунтирующих операций и протезирования (наиболее часто), включая пролапс МК (до 20-30% случаев ИЭ) и двустворчатый аортальный клапан.
- Наличие протезированного клапана и анамнез перенесенного ИЭ
- Имплантированные внутрисердечные устройства (ЭКС, СРТ, ИКД)
- Внутривенное введение наркотических веществ
- Гемодиализ
- ВИЧ-инфекция
- Менее значимые: болезни десен и кариес, наличие внутрисосудистого катетера, наличие очагов инфекции, возраст >60 лет, мужской пол

Клиническая картина

- Симптомы неспецифичны и включают в себя лихорадку, общую слабость, мышечные боли, ночную потливость, ознобы.
- При физическом исследовании – шумы в сердце и явления застойной СН
- Эмболический синдром наблюдается у 45% пациентов:
  - Инфаркты почек, селезенки, септическая пневмония, ИМ, инсульт
  - Микотические аневризмы — участки истончения стенки артерий, обусловленные септикопиемией; чаще возникают в головном мозге и аорте
  - Поражение позвоночника (остеомиелит, спондилодисцит)
- Иммунологические проявления (чаще при подостром ИЭ): остронефритический синдром, пятна Рота, узелки Ослера, точечные кровоизлияния (чаще в области ногтевого ложа), пятна Джейнуэя, спленомегалия.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ. ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Принципы диагностики (табл. 56)

- Посев крови: необходимо взять три образца крови из разных вен, которые должны быть разделены во времени
- Трансторакальная ЭхоКГ: ориентировочный метод диагностики при отсутствии анамнеза клапанных пороков
- Чреспищеводная ЭхоКГ: метод выбора для пациентов с протезированными клапанами, врожденными пороками сердца и анамнезом ИЭ; используется для подтверждения и уточнения результатов трансторакальной ЭхоКГ у всех пациентов
- Возможный ИЭ, при котором диагностические критерии соблюдаются не полностью, следует рассматривать как ИЭ до подтверждения альтернативного диагноза

Принципы консервативного лечения

- Предпочтительно внутривенное введение антибактериальных препаратов
- Длительность от 4 до 6 недель (возможно больше) в зависимости от этиологии
- При выборе антибиотика следует руководствоваться результатами посева и чувствительности, отдавать предпочтение бактерицидным препаратам
- Факторы, влияющие на выбор эмпирической терапии:
  - Анамнеза приема антибиотиков
  - Наличие ИЭ протезированного клапана
  - Предполагаемое место инфицирования
- При внебольничном ИЭ нативного клапана или позднем ИЭ протезированного клапана: ампициллин 12 г/сут + (флу)клоксациллин 12 г/сут + гентамицин 3 мг/кг/сут. Альтернатива: ванкомицин 30-60 мг/кг/сут в/в + гентамицин 3 мг/кг/сут.
- При раннем ИЭ протезированного клапана, нозокомиальном ИЭ или ненозокомиальном ИЭ, связанном с оказанием медицинской помощи: ванкомицин 30 мг/кг/сут + гентамицин 3 мг/кг/сут + рифампицин 900-1200 мг/сут.

Показания к хирургическому лечению:

- Отсутствие эффекта от медикаментозной терапии (т.е. персистирующая бактериемия)
- Трудно поддающиеся лечению микроорганизмы (полирезистентные или грибы)
- ИЭ протезированного клапана, вызванный стафилококками или не-HACEK грамотрицательными бактериями.
- Выраженная дисфункция клапана, особенно протезированного
- Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация)
- Эпизод эмболических событий при наличии персистирующей вегетации >10 мм
- Впервые возникшая застойная СН, особенно при умеренной или тяжелой регургитации
- Вегетация >10 мм при формировании тяжелого порока с низким операционным риском
- Изолированные очень большие вегетации >30 мм

Неспецифические профилактические меры

- Гигиена кожи и полости рта (санация ротовой полости 2 раза в год у пациентов высокого риска и 1 раз в год у остальных)
- Дезинфекция ран, эрадикация хронического бактерионосительства (кожа, моча).
- Не осуществлять пирсинг и татуирование.
- Систематическая замена периферических катетеров каждые 3-4 дня, по возможности уменьшение частоты установки центральных катетеров

Антибиотикопрофилактика (табл. 57) – у пациентов с высоким риском (наличие протезированного клапана или реконструкция с использованием искусственных материала, перенесенный ИЭ, «синие» врожденные пороки сердца) при стоматологических процедурах, требующих манипуляций в гингивальной и периапикальной зонах зуба или перфорации слизистой рта.

Таблица 56. Диагностические критерии ИЭ (модифицированные критерии Duke)

Большие критерии:
1. Положительные посевы крови: ➢ Типичные для ИЭ микроорганизмы, из 2 раздельных посевов • Viridans streptococci, S. gallolyticus (S. bovis), HACEK-группа, S. aureus • внебольничные энтерококки в отсутствие первичного очага ➢ Микроорганизмы, способные вызвать ИЭ, из положительных посевов крови: • ≥2 положительных посевов из образцов крови, собранных с интервалом >12 ч • все из 3 или большинство из ≥4 раздельных посевов (с первым и последним образцами, собранными с интервалом ≥1 ч) ➢ 1 положительный посев на Coxiella burnetii или титр антител IgG фазы 1 более 1:800
2. Критерии по визуализации ➢ Эхокардиограмма, свидетельствующая об ИЭ: • вегетация; • абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула; • перфорация клапана или аневризмы; • новая частичная несостоятельность протеза клапана. ➢ Аномальная активность вокруг места имплантации протеза клапана, обнаруженная при помощи ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (если протез был установлен >3 мес назад) или ОФЭКТ/КТ с радиомеченными лейкоцитами. ➢ Явные паравальвулярные поражения при КТ.
Малые критерии:
1. *Предрасположенность* в форме предрасполагающих особенностей сердца или использования внутривенных препаратов/наркотиков.
2. *Лихорадка* >38° С.
3. *Сосудистые феномены* (включая диагностированные с помощью методов визуализации): крупные артериальные эмболы, септические инфаркты лёгкого, микотические аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния, пятна Джейнуэя.
4. *Иммунологические феномены:* гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор
5. *Микробиологические данные:* положительный посев крови, не удовлетворяющий большим критериям, или положительные результаты серологической диагностики на активный процесс, вызванный микроорганизмом, способным вызвать ИЭ.
<u>*Определенный*</u> ИЭ диагностируется при наличии 2 больших *или* 1 большого и 3 малых *или* 5 малых критериев. <u>*Возможный*</u> ИЭ диагностируется при наличии 1 большого и 1 малого *или* 3 малых критериев. Диагноз ИЭ <u>*отвергается*</u> в случае: наличия чёткого альтернативного диагноза *или* разрешения симптомов, подозрительных на ИЭ на фоне антибактериальной терапии в течение ≤4 дней *или* отсутствия патологоанатомического доказательства ИЭ при хирургии или на вскрытии, при антибиотикотерапии в течение ≤4 дней *или* неудовлетворения критериям возможного ИЭ.

Таблица 57. Антибиотикопрофилактика инфекционного эндокардита

Отсутствие аллергии на пенициллин или ампициллин: Ампициллин или амоксициллин 2 г перорально или в/в Цефалексин 2 г в/в Цефазолин или цефтриаксон 1 г в/в
Аллергия на пенициллин или ампициллин: Клиндамицин 600 мг перорально или в/в
Примечание. Одна доза вводится за 30-60 минут до вмешательства.

МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ. ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Этиология

- Наиболее часто приобретенный стеноз митрального клапана (МК) развивается вследствие перенесенной ОРЛ и может манифестировать спустя 20-30 лет.
- Другие причины: дегенеративное повреждение, врожденный стеноз, карциноидные заболевания, миксома, тромбоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, мукополисахаридоз, болезнь Фабри

Клинические признаки

- Усиление первого тона сердца (S1) на верхушке
- Тон открытия митрального клапана (следует после второго тона S2)
- Низкочастотный диастолический шум (выслушивается на верхушке)

Усиливается в конце диастолы за счет начинающейся систолы предсердий

- Усиление второго тона над легочной артерией (P2)

Ослабление первого тона, ослабление или отсутствие тона открытия митрального клапана и продолжительный диастолический шум, а также появление кровохарканья, признаков СН указывает на тяжелый митральный стеноз.

Диагностика

- Рентгенография ОГП: расширение границ левого предсердия, правых отделов сердца, застойные явления в легких.
- ЭКГ-признаки: часто – развитие ФП; в случае синусового ритма - появление P-mitrale (>0,12 с, преобладание отрицательной фазы в V1), затем – отклонение ЭОС вправо, перегрузка правых отделов, признаки ГЛЖ – только при сочетании с митральной недостаточностью
- ЭХОКГ: структурная оценка митрального и других клапанов, определение тяжесть стеноза (измерение диаметра левого атриовентрикулярного отверстия, табл. 58)
- Чреспищеводная ЭХОКГ выполняют перед проведением чрескожной баллонной вальвулотомии, для исключения тромбоза левого предсердия

Лечение (рис. 21)

- Бессимптомные пациенты:
  - Выживаемость 80% в течение 10 лет без медикаментозной терапии.
  - Чрескожная вальвулотомия при технической возможности в случае умеренного и тяжелого МС с высоким риском тромбоэмболий и гемодинамической декомпенсации (планируемая беременность, хирургическое вмешательство, систолическое давление в легочной артерии >50 мм рт.ст.)
- Симптомные пациенты (СН, пароксизмы ФП):
  - Выживаемость 15% в течение 10 лет.
  - Медикаментозная терапия отсутствует
  - Чрескожная баллонная вальвулотомия – при условии изолированного митрального стеноза с подходящим анатомическим строением клапана, в отсутствие тромбоза левого предсердия .
  - Хирургическое лечение (протезирование или пластика митрального клапана, табл. 59) предпочтительнее при кальцифицированном митральном стенозе и отрыве хорд.
  - При ФП показана антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (целевой МНО 2,0-3,0)

Митральный стеноз и беременность.

- Часто клиническая декомпенсация, вызванная сочетанным эффектом увеличения объема крови и сердечного выброса.
- Одна из причин впервые возникшего отека легких у беременных женщин
- Требуется тщательная оценка риска развития осложнений, коррекция порока до планирования беременности.

Таблица 58. Эхокардиографическая оценка тяжести митрального стеноза

Критерий	***Незначительный МС***	***Умеренный МС***	***Тяжелый МС***
Основной			
Площадь отверстия митрального клапана ($см^2$)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
Дополнительные			
Средний градиент (мм рт.ст.)	<5	5-10	>10
Систолическое давление в легочной артерии	<30	30-50	>50

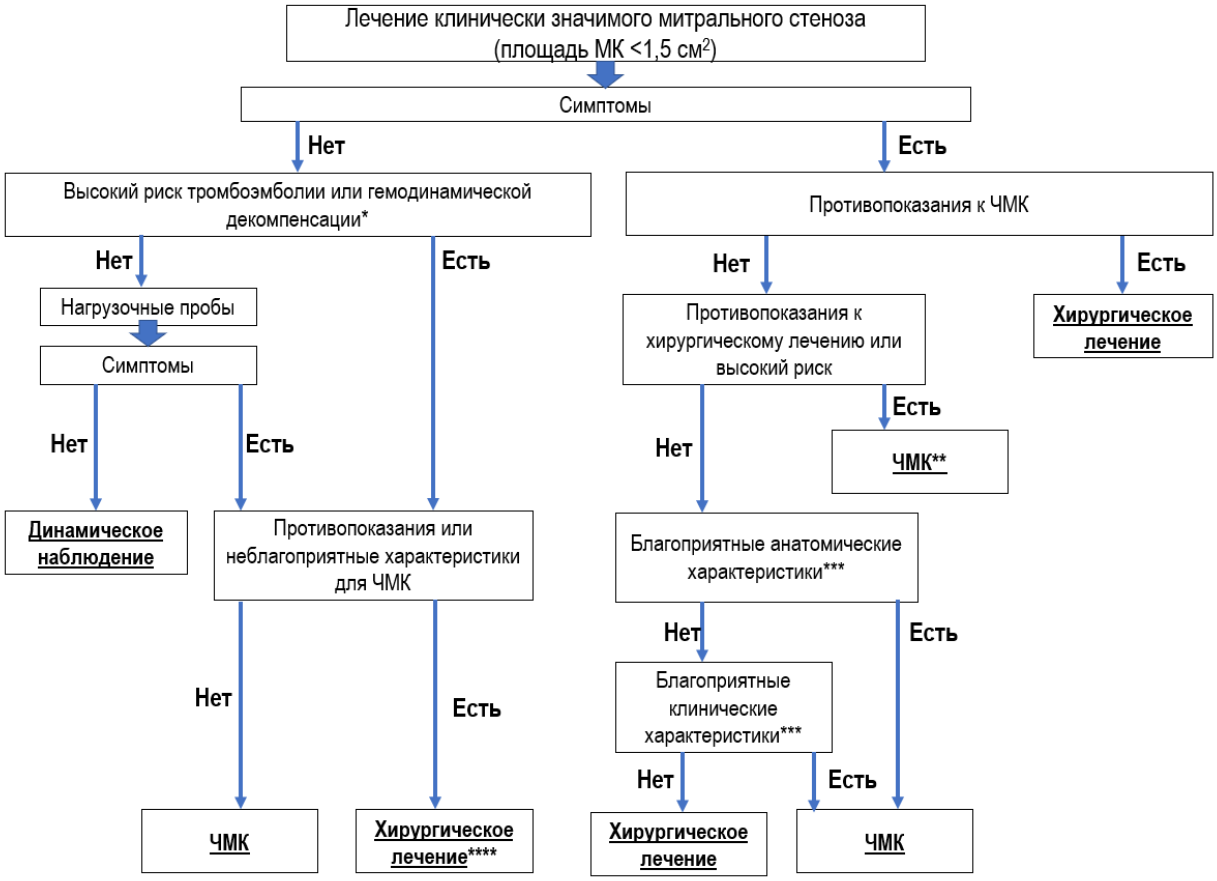


Рисунок 21. Подходы к лечению митрального стеноза

Примечание. ЧМК – чрескожная митральная комиссуротомия. * - высокий риск тромбоэмболии: тромбоэмболия в анамнезе, спонтанное контрастирование в левом предсердии, впервые возникшая ФП; высокий риск гемодинамической декомпенсации: систолическое давление в легочной артерии >50 мм рт.ст. в покое, необходимость в больших внекардиальных хирургических вмешательствах, планирование беременности; ** - хирургическая комиссуротомия может быть рассмотрена при условии выполнения опытными хирургами или у пациентов с противопоказаниями к ЧМК; *** клинические признаки: старость, комиссуротомия в анамнезе, СН IV класса по NYHA, постоянная форма ФП, тяжелая легочная гипертензия; анатомические особенности: эхокардиографические баллы >8, оценка Кормье 3(кальцификация митрального клапана любой выраженности, оценивается флюороскопически), очень малая площадь митрального клапана, тяжелая трикуспидальная недостаточность;**** — хирургическое вмешательство, если симптомы проявляются при низком уровне физических нагрузок, а оперативный риск низкий.

АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ. ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Этиологическая структура

- Двустворчатый аортальный клапан (врожденная аномалия с ранним развитием кальциноза и дегенерации)
- Дегенеративный аортальный стеноз (атеросклероз, кальциноз) – самый частый приобретенный порок сердца в развитых странах; вероятность развития у лиц, достигших 65-летнего возраста – 25%
  - Самым ранним проявлением является атеросклероз аортального клапана (утолщение створок, наличие шума и градиент менее 25 мм рт. ст.), затем (после 30-40 лет) начинается отложение кальция, приводящее к дегенерации и нарушению работы клапана в пожилом возрасте
  - У 20% пациентов с выявленным атеросклерозом аортального клапана, стеноз развивается в течение 10 лет.
  - Прогрессирование сходно с атеросклерозом артерий и связано с теми же ФР, однако прием статинов не приводят к замедлению прогрессирования стеноза.
- Редкие причины: ХРБС, врожденный порок, ИЭ, системные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Педжета, ХБП)

Клиническая картина

- Классические симптомы: ангинозные боли, одышка (СН), головокружение и обмороки
- Малый по высоте и медленный по скорости пульс на сонных артериях (parvus et tardus)
- Грубый систолический шум вскоре после I тона, увеличивающийся по интенсивности и достигающий пика к середине систолы с последующим ослаблением и исчезновением непосредственно перед II тоном (crescendo – decrescendo).
  - Лучше всего выслушивается на основании сердца, проводится на сосуды шеи.
  - При прогрессировании заболевания отмечается снижение его интенсивности с появлением мягкого тембра, смещение максимума на верхушку

Прогноз: благоприятный у бессимптомных пациентов, при наличии симптомов 3-летняя смертность достигает 50%; предиктор неблагоприятных исходов – дисфункция ЛЖ.

Диагностика

- ЭКГ – Обычно выявляются признаки гипертрофии ЛЖ.
- Эхокардиография - оценка морфологии клапана, скорости кровотока, градиента и площади отверстия клапана

Критерии тяжести аортального стеноза (табл. 60): площадь отверстия <1 см^2, средний градиент >40 мм рт.ст.

- В случае низкого градиента в сочетании с ФВ <50% показана стресс-ЭхоКГ с добутамином для выявления истинно тяжелого аортального стеноза.

Лечение

- Относительно противопоказаны нитраты и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.
- При отсутствии симптомов – динамическое наблюдение (часто в течение многих лет)
- Оперативное лечение – единственный метод терапии с доказанной эффективностью (рис. 22)
  - Некоторым бессимптомным пациентам при тяжелом стенозе (например, ФВЛЖ <50%)
  - Всем больным при тяжелом пороке и наличии симптомов
- Методы хирургического лечения (табл. 61):
  - Протезирование клапана механическим или биологическим протезом
  - Транскатетерная имплантация аортального клапана – метод выбора при высоком хирургическом риске, особенно у пожилых пациентов
  - Трансплантация клапана легочной артерии и чрескожная баллонная вальвулотомия используются редко.

Таблица 59. Хирургические методы лечения митрального стеноза

Метод	***Преимущества***	***Недостатки***
Закрытая хирургическая комиссуротомия	•Низкая стоимость •Простота выполнения •Хороший гемодинамический результат у подобранных пациентов •Благоприятные долгосрочные исходы	•Невозможность прямой визуализации клапана •Только при наличии эластичных, некальцифицированных створок •Противопоказана при умеренной/тяжелой митральной недостаточности •Хирургическое вмешательство с общей анестезией
Открытая хирургическая комиссуротомия	•Возможность визуализации клапана при выполнении операции •Возможность одновременной аннулопластики для коррекции регургитации	•Лучшие результаты при наличии эластичных, некальцифицированных створок •Хирургическое вмешательство с общей анестезией
Протезирование клапана	•Возможность выполнения у всех пациентов вне зависимости от наличия регургитации и степени кальциноза	•Хирургическое вмешательство с общей анестезией •Потеря эффекта сопряжения фиброзного кольца и сосочковых мышц на функцию ЛЖ •Протезированный клапан •Необходимость антикоагулянтной терапии
Чрескожная баллонная комиссуротомия	•Чрескожный доступ •Отсутствие общей анестезии •Хороший гемодинамический результат у подобранных пациентов •Благоприятные долгосрочные исходы	•Невозможность прямой визуализации клапана •Только при наличии эластичных некальцифицированных створок •Противопоказана при умеренной/тяжелой митральной недостаточности

Таблица 60. Оценка тяжести аортального стеноза

Характеристика	***Склероз АК***	***Незначительный АС***	***Умеренный АС***	***Тяжелый АС***
Пиковая скорость, м/с	<2,5	2,5-3	3-4	>4
Средний градиент, мм рт.ст.	Норма	<20	20-40	>40
Площадь отверстия АК, $см^2$	Норма	>1,5	1-1,5	<1

МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Этиологическая структура

- Миксоматозная дегенерация (исход пролапса МК – систолическое выпячивание створок в полость левого предсердия, распространенность 2-3%)
- Отрыв хорд МК
- Перенесенный ИЭ
- Кальциноз МК
- Вторичная (функциональная) при дилатации ЛЖ (перенесенный ИМ, дилатационная кардиомиопатия, миокардит)
- Редкие причины (например, эндокардит Либмана-Сакса при системной красной волчанке)

Клинические признаки:

- Застойная СН по малому кругу кровообращения (левожелудочковая недостаточность)
- Гиперкинетический ЛЖ (усиление верхушечного толчка)
- Пансистолический шум в I точке аускультации
    - Громкость зависит от тяжести; при острой тяжелой митральной недостаточности может быть укорочен за счет высокого давления в ЛП

Диагностика

- ЭКГ: позволяет диагностировать ФП; при синусовом ритме – P-mitrale (см. стр. 72); при первичной митральной недостаточности – признаки ГЛЖ; при вторичной – патологический зубец Q, нарушения внутрижелудочковой проводимости, снижение вольтажа в грудных отведениях
- Рентгенография ОГК: кардиомегалия с увеличением левого предсердия, застой в легких, расширение легочной артерии
- ЭХО-КГ
    - Дифференциальная диагностика функциональной и первичной митральной недостаточности
    - Определение морфологии клапана (в т.ч. выявление вегетации или перфорации)
    - Оценка размера полостей и сократительной способности ЛЖ

Лечение (рис. 23)

- Медикаментозная терапия, направленная на снижение постнагрузки, эффективная при функциональной митральной недостаточности (лечение СНнФВ, стр. 84-85)
- Хирургическое лечение является единственным доказанным эффективным видом коррекции первичной митральной недостаточности
    - При тяжелой вторичной митральной недостаточности оперативное лечение выполняется только в случае планируемой реваскуляризации или в случаях неэффективности консервативной терапии и низкого хирургического риска
- Показания и сроки оперативного лечения определяются размером ЛЖ, переносимостью физической нагрузки и наличием ФП.
- Бессимптомные пациенты могут нуждаться в хирургическом вмешательстве при следующих обстоятельствах:
    - ФВ ЛЖ <60%
    - Конечно-систолический размер ЛЖ ≥4,5 см.
    - Наличие легочной гипертонии и ФП
    - Необходимость проведения другой кардиохирургической операции.
- *Кардиохирургическая операция:* восстановление митрального клапана предпочтительнее его замены.
- *Рентгенэндоваскулярное лечение:* техника MitraClip – малоинвазивная методика, позволяющая снизить МР , которая приводит к уменьшению осложнений, улучшению качества жизни у пациентов с высоким хирургическим риском.

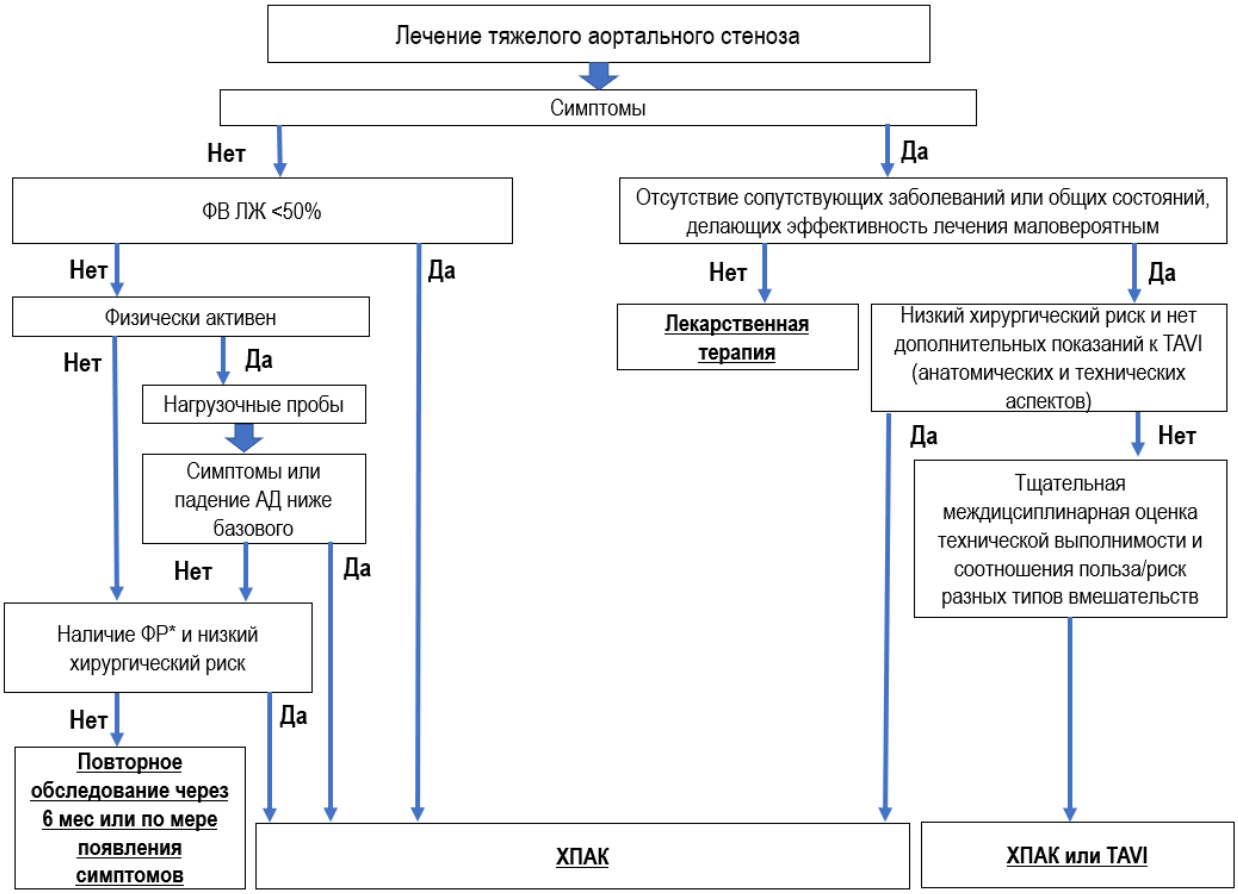


Рисунок 22. Показания к хирургическому лечению аортального стеноза

Примечание. ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана. * Один из следующих признаков: пиковая скорость >5,5 м/с, тяжёлый кальциноз клапана + прогрессирование пиковой скорости ≥0,3 м/с в год; значимый подъём уровня натрийуретических пептидов (>трехкратного увеличения порогового уровня в соответствие с полом и возрастом), не имеющий другого объяснения; тяжёлая лёгочная гипертония (систолическое давление в лёгочной артерии >60 мм рт.ст.).

Таблица 61. Выбор метода лечения тяжелого аортального стеноза

В пользу хирургического лечения:	***В пользу TAVI:***
•Низкий хирургический риск •Возраст <75 лет •Подозрение на ИЭ •Сложность чрескожного доступа •Короткое расстояние между АК и устьями КА •Отсутствие клапанов для TAVI подходящего размера •Не подходящее для TAVI строение корня аорты •Морфология клапана (двухстворчатость, выраженный кальциноз, его распределение), не подходящая для TAVI •Наличие тромба в аорте / ЛЖ •Тяжелая ИБС с показаниями к КШ •Тяжелый первичный порок МК с показаниями к оперативному лечению •Тяжелый порок трикуспидального клапана •Аневризма восходящего отдела аорты •Гипертрофия МЖП с показаниями к миэктомии	•Высокий хирургический риск (STS/Euroscore II ≥4%) •Тяжелые сопутствующие заболевания •Возраст ≥75 лет •Анамнез кардиохирургических операций •«Хрупкость» (старческая астения) •Нарушения двигательной активности •Наличие бедренного доступа •Анамнез лучевой терапии ОГП •«Фарфоровая» аорта •Наличие интактных коронарных шунтов •Ожидаемое несоответствие размеров протеза и отверстия АК •Выраженная деформация грудной клетки/сколиоз

КА – коронарные артерии. КШ – коронарное шунтирование. МЖП – межжелудочковая перегородка.

АОРТАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Этиологическая структура

- Повреждение клапана
  - Двустворчатый аортальный клапан
  - Перенесенный ИЭ
  - Хроническая ревматическая болезнь сердца
- Патология (дилатация, аневризма) корня и восходящего отдела аорты
  - Врожденная патология соединительной ткани (например, синдром Марфана);
  - Расслоение аорты
  - Аортит (болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит, сифилис)
- Заболевания с вовлечением аорты и клапанных структур – спондилоартропатии (анкилозирующий спондилит, реактивный и псориатический артрит)

Клиническая картина

- Верхушечный толчок усилен (приподнимающий), смещен влево и вниз.
- Высокочастотный дующий убывающий диастолический шум - лучше всего слышен в третьем межреберье слева от грудины (V точка)
  - Громкость и продолжительность шума (до пандиастолического) отражают тяжесть
- При острой аортальной недостаточности – кардиогенный шок, пульсация не выражена, шумы не выслушиваются
- Шум Остина Флинта - выслушиваемый на верхушке диастолический рокочущий шум, обусловленный ретроградным потоком крови, который препятствует полному открытию митрального клапана (гемодинамически неблагоприятный признак)
- Признак Квинке – появление псевдокапиллярного пульса
- «Пляска каротид» — видимая пульсация сонных артерий
- Симптом Мюссе — ритмичное покачивание головы
- Симптом Мюллера – ритмичное покраснение и побледнение покровов слизистой глотки и красной каймы губ при надавливании на них
- Шум Дюрозье – шум над бедренной артерией
- Симптом Хилла - повышение систолического артериального давления (на 80-100 мм рт.ст.) на нижних конечностях по отношению к лучевой артерии
- Двойной тон Траубе при аусультации бедренной артерии

Диагностика

- Специфическое обследование для уточнения причины
- Эхокардиография: уточнение морфологии клапана, степени стеноза, определение поражения клапана и аорты, наличия вегетаций, перфораций клапана.

Лечение (рис. 24)

- Хирургическое лечение – единственная терапия с доказанной эффективностью (объем определяется степенью вовлечения аорты)
- Неотложное хирургическое лечение при острой аортальной недостаточности, ИЭ
- Хроническая аортальная недостаточность отличается относительно благоприятным течением, но в конечном итоге приводит к необратимой дилатации и дисфункции ЛЖ.
- Показания к хирургическому лечению хронической аортальной недостаточности:
  - Наличие симптомов (одышка, сердцебиение).
  - Конечный систолический размер ЛЖ >5,0 см или конечный диастолический размер >7,0 см (особенно при нарушении функции)
  - ФВ ЛЖ ≤50%
  - Наличие аневризмы аорты (корень ≥5,5 см, при двустворчатом аортальном клапане и высоком риске расслоения ≥5,0см, при синдроме Марфана ≥4,5-5,0см).

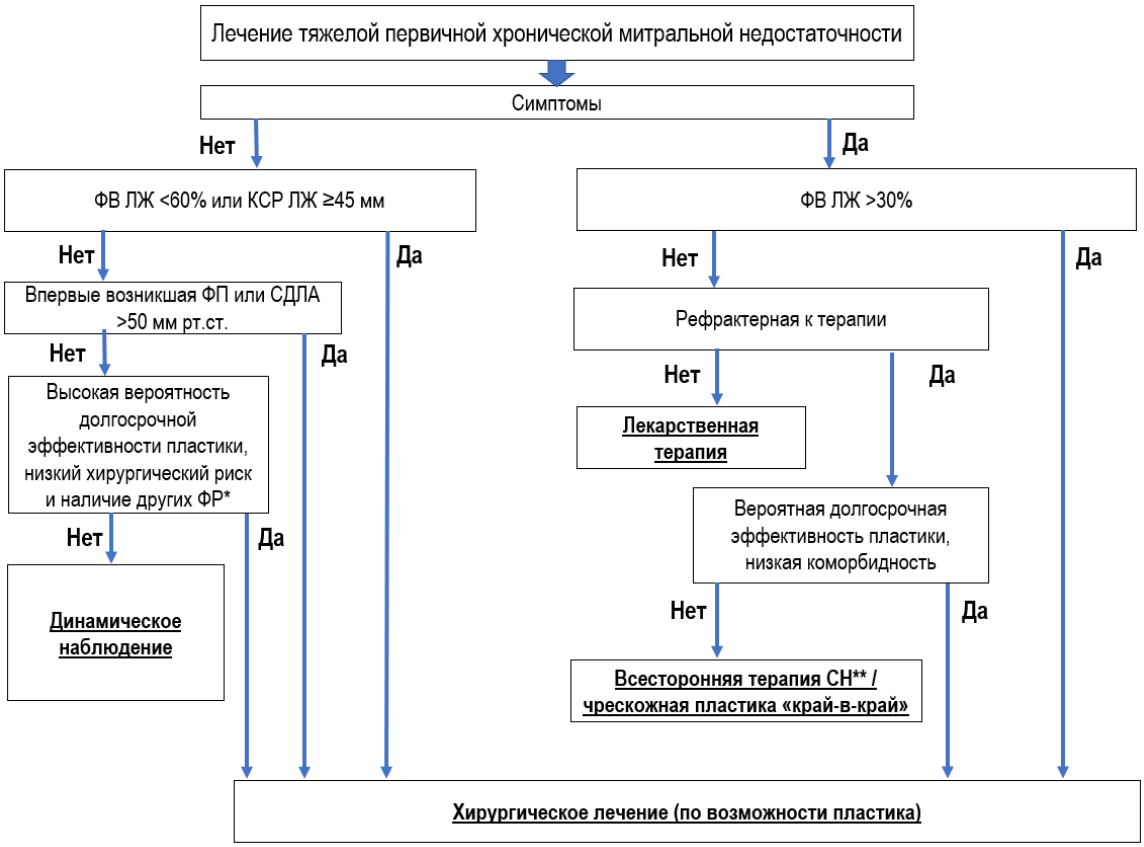


Рисунок 23. Лечение митральной недостаточности

Примечание. КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии. *- Расширение КСР ЛЖ ≥40 мм и один из следующих показателей: “молотящая” створка или индекс объема левого предсердия ≥60 мл/м^2, ** включая сердечную ресинхронизирующую терапию, механическую поддержку кровообращения и трансплантацию сердца.

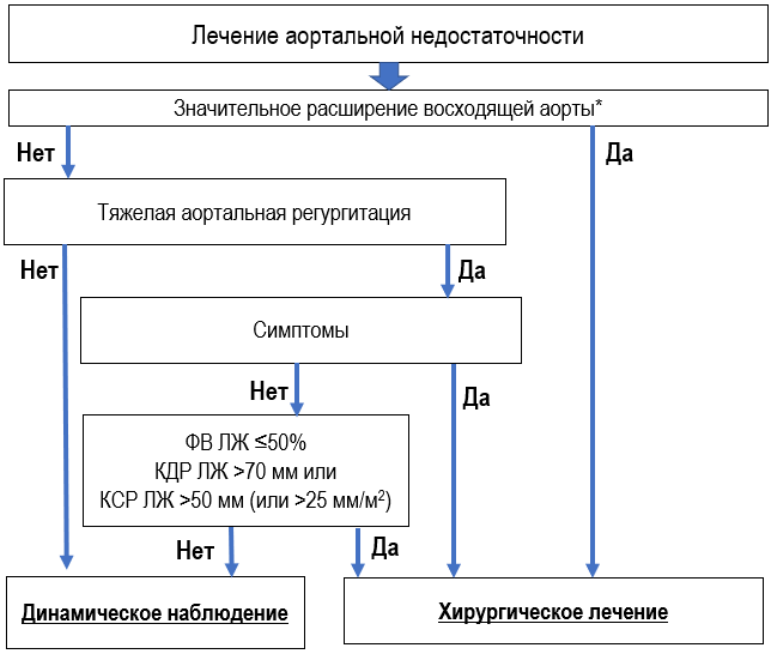


Рисунок 24. Лечение аортальной недостаточности

Примечание. КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка. * 1) расширение аорты >50 мм у пациентов с синдромом Марфана; 2) расширение аорты ≥45 мм у пациентов с синдромом Марфана и дополнительными ФР или у пациентов с мутациями в генах TGFBR1 или TGFBR2; 3) расширение аорты ≥45 мм у пациентов с двустворчатым клапаном и дополнительными ФР; 4) расширение аорты ≥55 мм у всех остальных пациентов. Дополнительные ФР: семейный анамнез расслоения аорты (или спонтанные расслоения сосудов), тяжелая аортальная или митральная недостаточность, планирование беременности, артериальная гипертония и/или прирост диаметра аорты >3 мм/год.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ.

Сердечная недостаточность (СН) –клинический синдром, при котором сердце не может обеспечить адекватное кровоснабжение органов и систем в соответствии с метаболическими запросами в результате как систолической, так и диастолической дисфункции.

- СН является распространенной (3-5% взрослого населения развитых стран) причиной заболеваемости и смертности (5-летняя смертность около 50%).

Патофизиология

- Гибель жизнеспособных кардиомиоцитов или фиброз сердечной мышцы
- Активация нейрогормональных компенсаторных механизмов, приводящих к дисфункции ЛЖ: ренин-ангиотензин-альдостероновой (вазоконстрикция, повышение системного и легочного сосудистого сопротивления, снижение почечного кровотока, задержка воды и натрия, фиброз миокарда), и симпатоадреналовой систем.
- Увеличение активности / концентрации вазопрессина, эндотелина, натрийуретических пептидов, вазопрессина, других гормонов и цитокинов.

Причины «систолической» СН – ремоделирование миокарда в результате перегрузки объемом или давлением*:*

- ИБС, особенно перенесенный ИМ
- Некоронарогенное поражение миокарда:
  - Токсины (алкоголь, кокаин)
  - Лекарства (химиотерапия)
  - Инфекция/воспаление (миокардиты)
  - Наследственные (дилатационная кардиомиопатия, миопатия, гликогеноз)
- Длительно существующие нелеченные клапанные пороки сердца, АГ, внутрисердечные шунты

Причины «несистолической» СН – повышение конечного диастолического давления ЛЖ, нарушение его наполнения:

- Диастолическая дисфункция и ригидность стенки –
  - Артериальная гипертония
  - Хроническая ИБС
  - Наследственные причины (например, гипертрофическая кардиомиопатия)
  - Метаболический синдром (сахарный диабет, абдоминальное ожирение)
  - Констриктивный перикардит
  - Болезни накопления (амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз)
  - Фиброз миокарда (склеродермия, химиотерапия, лучевая терапия)
  - Рестриктивная кардиомиопатия
- Увеличение преднагрузки и развитие гиперкинетического типа гемодинамики, вызванное метаболическими потребностями или увеличением сердечного выброса –
  - Тиреотоксикоз, болезнь Педжета, Бери-бери, заболевания печени
  - Сепсис
  - Тяжелая анемия
  - Артериовенозные фистулы
  - Тахикардии (например, фибрилляция предсердий)
- Наличие механических препятствий кровотоку:
  - Тяжелые пороки клапанов сердца (стеноз и/или регургитация)

Симптомы и проявления СН (табл. 62) возникают вследствие задержки жидкости (застоя) и/или низкого сердечного выброса (гипоперфузии органов)

Таблица 62. Характерные клинические признаки и симптомы сердечной недостаточности

Симптомы
Типичные: Одышка Ортопноэ Пароксизмальная ночная одышка Снижение толерантность к физической нагрузке Слабость, утомляемость, повышенное время восстановления после нагрузки Отеки лодыжек
Менее типичные: Ночной кашель Хрипящее/свистящее дыхание Увеличение массы тела (> 2 кг/нед.) Уменьшение массы тела (при тяжелой СН) Чувство набухания, переполнения Потеря аппетита Нарушение сознания, дезориентация (особенно у пожилых) Депрессия Сердцебиение Синкопе Бендопноэ
Клинические признаки
Более специфичные: Набухшие шейные вены Гепатоюгулярный рефлюкс Третий тон (ритм галопа) Латеральное смещение верхушечного толчка
Менее специфичные: Увеличение веса (> 2 кг/нед.) Снижение веса (при тяжелой СН) Кахексия Шумы в области сердца Периферические отеки Влажные незвучные мелкопузырчатые хрипы в легких Плевральный выпот Тахикардия Нерегулярный пульс Тахипноэ (> 16 в минуту) Дыхание Чейна–Стокса Гепатомегалия Асцит Холодные конечности Олигурия Низкое пульсовое давление

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ДИАГНОСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация СН

- По динамике развития симптомов: хроническая и острая (декомпенсация)
- По преобладанию признаков застоя (ретроградная) или гипоперфузии (антеградная)
- По первичной локализации поражения:
  - Левожелудочковая СН проявляется незвучными влажными хрипами, дилатацией ЛЖ с появлением III или IV тонов, похолоданием конечностей (при низком сердечном выбросе).
  - Правожелудочковая СН проявляется набуханием шейных вен, гепатомегалией, периферическими отеками и т.д.
- ХСН в РФ классифицируется по стадии (Стражеско-Василенко, табл. 63) и переносимости физической нагрузки (функциональные классы, табл. 64).
- Категория ФВ ЛЖ определяет возможность назначения улучшающей прогноз терапии.

Диагностика (критерии представлены в табл. 65)

- СН – клинический диагноз, требующий тщательного сбора анамнеза и физического обследования (выявление симптомов и признаков)
- ЭКГ (редко бывает нормальной): выявление перенесенного ИМ, признаков перегрузки (гипертрофии) камер сердца, нарушений ритма и проводимости
- ЭХО-КГ – основное исследование для подтверждения диагноза: оценки сократимости и ФВЛЖ с целью диагностики СНнФВ, выявления диастолической дисфункции (с использованием допплерографии), исключения других структурных и функциональных изменений
  - Нарушение диастолической функции ЛЖ диагностируется при увеличении отношения скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока (E) к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e') ≥13 или снижении e' <9 см/с.
  - Важными для диагностики СНсФВ структурными изменениями является гипертрофия ЛЖ (см. стр. 58) или дилатация левого предсердия >34 мл/м^2.
- Лабораторные тесты
  - Общий анализ крови
  - Электролиты, печеночные маркеры, расчет СКФ, анализ мочи (для оценки наличия заболевания почек или печени, которые могут вносить вклад в задержку жидкости)
  - Натрийуретический пептид (BNP) – важен для дифференциальной диагностики кардиальных и внесердечных причин одышки; низкие показатели (NT-proBNP <125 пг/мл и/или BNP <25 пг/мл) позволяют исключить СН
  - Оценка функции щитовидной железы, липидного и углеводного (включая HbA1c), ферритина.
- Рентгенография ОГП: кардиомегалия (кардиоторакальный индекс >50%), венозное полнокровие легких, у пациентов с острой декомпенсацией СН – расширение сосудов корней легких, линии Керли B-типа.
- При инвазивном исследовании гемодинамики у больных СН выявляется повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке > 16 мм рт. ст. и/или давления заклинивания легочной артерии >15 мм рт. ст.
- Для оценки переносимости физической нагрузки используют нагрузочные пробы.
  - На основании пройденной дистанции в тесте с шестиминутной ходьбой можно оценить ФК ХСН: 0 — дистанция больше 550 м; I ФК — дистанция 426–550 м; II ФК — дистанция 301–425 м; III ФК — дистанция 151–300 м; IV ФК — дистанция меньше 150 м.
- Обязательно проведение обследования, направленного на выявление причины СН (например, коронароангиография или СМАД).

Таблица 63. Классификация ХСН по стадиям (Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко)

Стадия	*Описание стадии заболевания*
I	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН. Бессимптомная дисфункция ЛЖ
II	Выраженная, длительная недостаточность кровообращения, нарушение гемодинамики (застой в малом и большом круге кровообращения), нарушения функции органов и обмена веществ выражены и в покое, трудоспособность резко ограничена.
Период А	Нарушение гемодинамики выражено умеренно, отмечается нарушение функции какого-либо отдела сердца (право- или левожелудочковая недостаточность).
Период Б	Выраженные нарушения гемодинамики, с вовлечением всей сердечно-сосудистой системы, тяжелые нарушения гемодинамики в малом и большом круге. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов
III	Конечная, дистрофическая. Тяжелая недостаточность кровообращения, стойкие изменения обмена веществ и функций органов, необратимые изменения структуры органов и тканей, выраженные дистрофические изменения, полная утрата трудоспособности.

Таблица 64. Функциональная классификация ХСН (NYHA)

ФК	**Характеристики**
I	Нет ограничений в физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки, утомляемости или сердцебиения
II	Незначительное ограничение в физической активности. Комфортное состояние в покое, но обычная физическая активность вызывает чрезмерную одышку, утомляемость или сердцебиение
III	Явное ограничение физической активности. Комфортное состояние в покое, но меньшая, чем обычно физическая активность вызывает чрезмерную одышку, утомляемость или сердцебиение
IV	Невозможность выполнять любую физическую нагрузку без дискомфорта. Симптомы могут присутствовать в покое. При любой физической активности дискомфорт усиливается

ФК – функциональный класс.

Таблица 65. Критерии диагностики сердечной недостаточности

Тип СН	**СН-нФВ**	**СН-прФВ**	**СН-сФВ**
Критерии	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки
	ФВЛЖ<40%	ФВЛЖ40-49%	ФВЛЖ≥50%
	-	Повышение уровня НУП + ≥ 1 дополнительный критерий: 1. структурные изменения (ГЛЖ и/или расширение ЛП) 2. диастолическая дисфункция	Повышение уровня НУП + ≥ 1 дополнительный критерий: 1. структурные изменения (ГЛЖ и/или расширение ЛП) 2. диастолическая дисфункция

ЛП — левое предсердие; НУП – натрийуретические пептиды (BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида). СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса. СНпрФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса. СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Немедикаментозная терапия: ограничение соли (<4-5 г/сут) и жидкости (<2 л/сут), ежедневное взвешивание, отказ от курения и алкоголя, умеренные физические нагрузки (по переносимости).

Алгоритм назначения терапии при ХСНнФВ представлен на рис. 25.

Лекарственная терапия

- Диуретики (наиболее эффективны петлевые – фуросемид, торасемид) назначаются всем пациентам с СН при перегрузке объемом для уменьшения симптомов и застоя:
  - Тиазидные диуретики оказывают синергичное действие при добавлении к петлевым в случае тяжелой СН, но могут привести к электролитным нарушениям и почечной дисфункции (не применяются при клиренсе креатинина <30 мл/мин)
- Всем пациентам с СН с низкой ФВ должны быть назначены ингибиторы РААС с целью улучшения прогноза
  - Рекомендуется применять ингибиторы АПФ (эналаприл, фозиноприл, рамиприл и др.), в случае их непереносимости – БРА (кандесартан, телмисартан и др.)
  - У стабильных пациентов, не имеющих симптомов гипотонии, иАПФ или БРА могут быть заменены на сакубитрил/валсартан (БРА + ингибитор неприлизина, тормозящий расщепление натрийуретических пептидов), обладающий более благоприятным действием на прогноз по сравнению с эналаприлом
  - Начинать лечение необходимо с минимальной дозы и постепенной титрацией до максимальной (или максимально переносимой); под контролем уровня калия и креатинина сыворотки при каждом увеличении дозы
- Всем пациентам с СН с низкой ФВ должны быть назначены β-блокаторы (ББ), улучшающие прогноз (карведилол, метопролол сукцинат, бисопролол или небиволол)
  - При острой декомпенсации СН лечение ББ не начинают; у пациентов, ранее получавших эти препараты, не увеличивают дозу до стабилизации состояния
  - Начинают лечение с минимальной дозы с последующей титрацией до максимально переносимой под контролем ЧСС
- Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон или эплеренон) назначаются при СНнФВ II-IV ФК при условии отсутствия тяжелой ХБП и гиперкалиемии для снижения риска госпитализаций и смертности
- При сохранении симптомов СНнФВ необходимо рассматривать следующие опции:
  - Дигоксин – снижает частоту госпитализаций, но не влияет на смертность; назначается в низкой дозе (0,125 мг) под контролем сывороточной интоксикации из-за опасности гликозидной интоксикации, особенно на фоне гипокалиемии
  - Гидралазин и изосорбида динитрат – для пациентов африканского происхождения
  - Ивабрадин – снижает вероятность декомпенсации СН у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС >70/мин на фоне максимально переносимой дозы ББ
- Ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 дапаглифлозин улучшает прогноз больных СНнФВ, получающих стандартную терапию, вне зависимости от наличия СД

Имплантация внутрисердечных устройств в отсутствие тяжелой внесердечной патологии*:*

- Сердечная ресинхронизирующая терапия (одновременная стимуляция левого и правого желудочков сердца): снижает заболеваемость и смертность при симптомной СН и ФВЛЖ <35% с расширением комплекса QRS >150мс (или полной блокаде левой ножки пучка Гиса).
- Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор: предотвращает внезапную сердечную смерть у пациентов с сохраняющимися ФВЛЖ <35% и II-IV ФК по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию в течение ≥3 месяцев.

Лечение поздних (терминальных) стадий СН:

- Трансплантация сердца

Механическая поддержка кровообращения (например, искусственный левый желудочек) как постоянная терапия или «мост» к трансплантации.

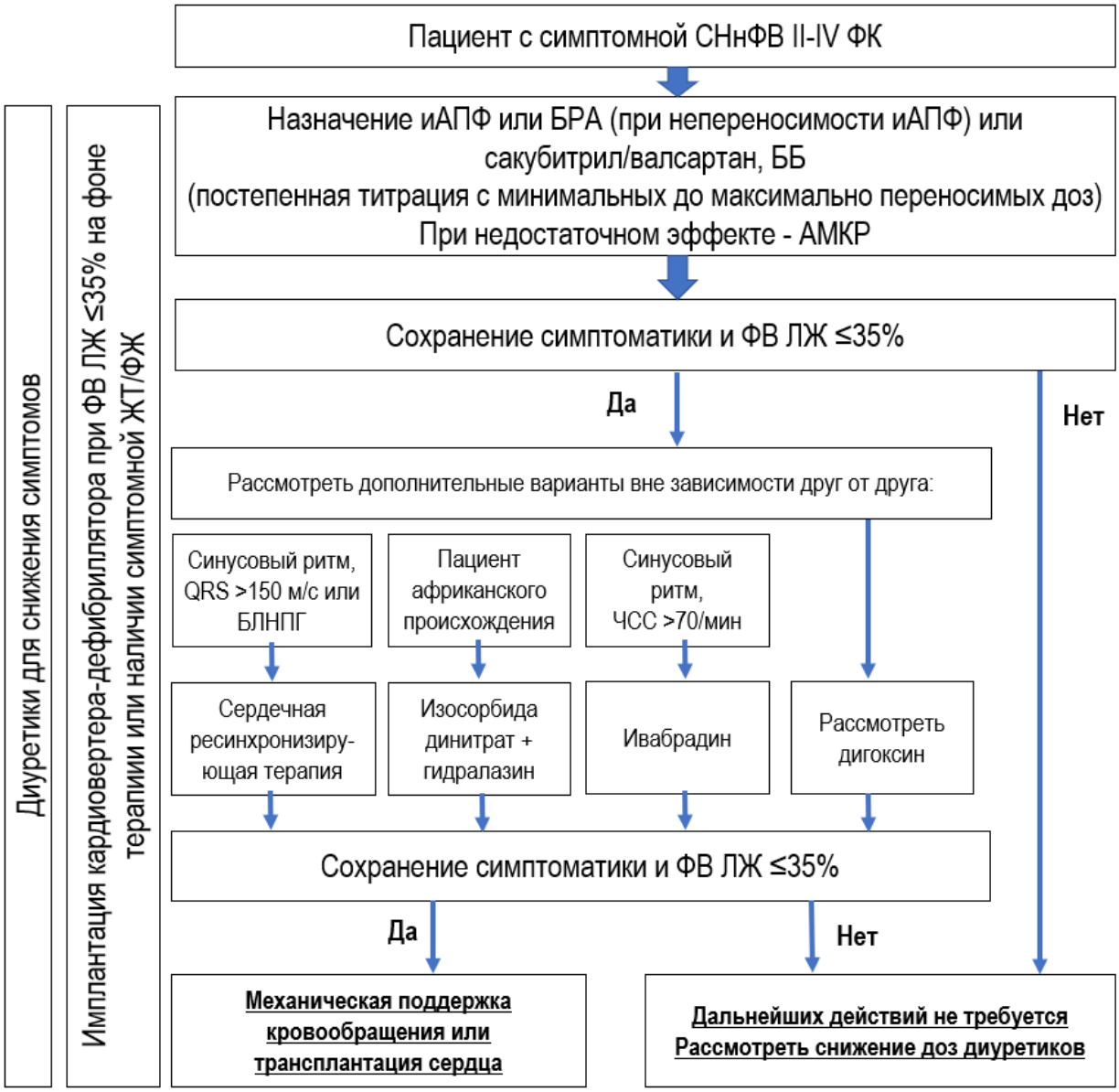


Рисунок 25. Алгоритм назначения терапии при ХСН с низкой фракцией выброса

Примечание. АМКР- антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ- бета-блокаторы, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, БРА- блокаторы рецепторов к ангиотензина, ЖТ – желудочковая тахикардия, иАПФ- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ФЖ – фибрилляция желудочков.

В сентябре 2019 года успешно завершилось исследование ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 дапаглифлозина (в двойном слепом РКИ он улучшал исходы СНнФВ при добавлении к стандартной терапии), однако его место в алгоритме лечения еще не установлено.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

В отличие от ХСНнФВ в настоящий момент при ХСНпрФВ и ХСНсФВ подходы, улучшающие прогноз жизни пациентов, не разработаны.

- Вторичная профилактика у этой категории больных ориентирована на устранение факторов риска (ожирение) и лечение заболеваний, явившихся причиной СН (АГ, ИБС, фибрилляция предсердий и т.д.).
- При наличии застойных явлений для уменьшения симптомов рекомендуется назначение диуретиков.

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Кардиомиопатии – болезни, характеризующиеся структурными и функциональными нарушениями миокарда в отсутствие любых заболеваний, которые способны самостоятельно вызвать развитие наблюдаемого патологического фенотипа (рис. 26).

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – левожелудочковая или бивентрикулярная систолическая дисфункция и дилатация, не обусловленная перегрузкой сердца объемом или ишемической болезнью сердца.

- Систолическая дисфункция – снижение ФВЛЖ, измеренное с помощью любого метода исследования и подтвержденное с использованием другой методики или при повторном исследовании.
- Дилатацией ЛЖ – увеличение конечно-диастолического объема на величину, превышающую два стандартных отклонения от среднепопуляционных с коррекцией по площади поверхности тела (ППТ) и возрасту, или ППТ и полу.

Этиология

- Генетические причины – мутации (25% случаев):
  - Нарушения синтеза саркомерных белков
  - Дефекты компонентов цитоскелета, Z- дисков
  - Дефекты структуры ядерной мембраны, вставочных дисков
  - Мышечные дистрофии
  - Митохондриальные цитопатии
  - Нарушения обмена (например, гемохроматоз)
- Негенетические причины:
  - Дефицит микроэлементов
  - Заболевания эндокринных желез
  - Кардиотоксичные ЛС, алкоголь (21-32%, частично обратимы)
  - Миокардиты и воспалительные КМП (аутоАТ, ЭМБ)
  - Перипартальная КМП (последний месяц беременности–5 месяцев после родов)
  - КМП, индуцированная тахикардией

Клинические проявления:

- СНнФВ: застой по малому и большому кругу кровообращения (см. стр. 81)
- Низкая переносимость физической нагрузки
- Желудочковые нарушения ритма
- Системная эмболия (вследствие тромбоза ЛЖ, ФП)

Диагностика (алгоритм представлен на рис. 27):

- Стандартные лабораторные и инструментальные методы диагностики СН
- Подтверждение диагноза с помощью ЭХОКГ и/или МРТ сердца
- Тщательный сбор анамнеза для диагностики конкретных причин (например, избыточное потребление алкоголя, наследственная КМП)
- Пациентам >35 лет или имеющим ФР ССЗ – коронароангиография (исключение ИБС)
- Измерение уровня антимиокардиальных антител, при необходимости – эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) для исключения миокардита
- Клинический (ЭКГ, ЭХОКГ) скрининг родственников первой линии (критерии приведены в табл. 66), при наследственной ДКМП – генетическое тестирование

Лечение:

- Медикаментозная и немедикаментозная терапия СНнФВ (см. стр. 84-85)
- В случае выявления конкретной этиологии – терапия, направленная на ее коррекцию
- Имплантация кардиовертера-дефибриллятора и/или сердечная ресинхронизирующая терапия по показаниям (перспектива персонализации лечения в зависимости от генной мутации)
- Антикоагулянты (предпочтительно варфарин) при тромбозе полости ЛЖ, ФП
- На поздних стадиях – трансплантация сердца.

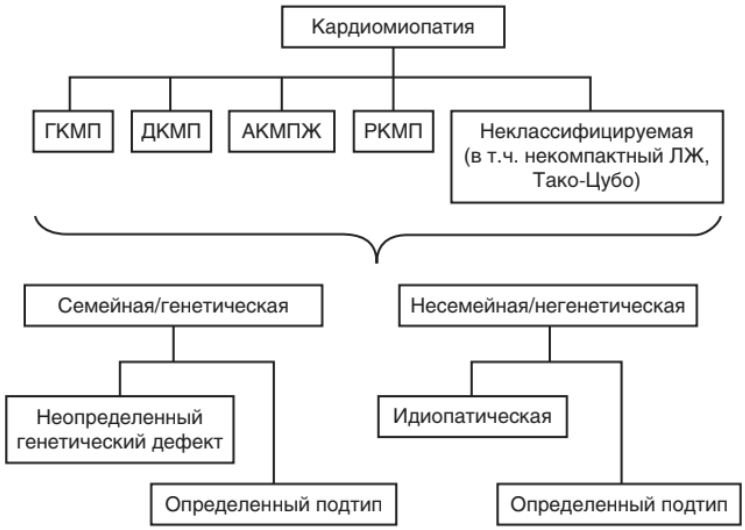


Рисунок 26. Классификация кардиомиопатий

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия, или дисплазия, правого желудочка; РКМП — рестриктивная кардиомиопатия; ЛЖ — левый желудочек.



Рисунок 27. Алгоритм обследования пациентов с ДКМП

Таблица 66. Критерии диагноза ДКМП для родственников

Большие критерии:

- Необъяснимое снижение ФВ ЛЖ ≤ 50%, но более 45%
- Необъяснимое увеличение конечно-диастолического диаметра или объема ЛЖ (на два стандартных отклонения+ 5%)

Малые критерии:

- Полная БЛНПГ или АВ блокада (PR >200 мс или блокада более высокой степени)
- Необъяснимая желудочковая аритмия: >100 желудочковых экстрасистол в час за 24 часа или неустойчивая ЖТ (≥3 комплексов с частотой ≥ 120 в минуту)
- Нарушение локальной сократимости ЛЖ без нарушений проводимости
- Наличие позднего усиления неишемического генеза при МРТ сердца с контрастированием гадолинием
- Неишемические изменения миокарда (воспаление, некроз и/или фиброз) при ЭМБ
- Наличие орган-специфичных и болезнь-специфичных антимиокардиальных антител при одном или более серологических исследованиях

Вероятная ДКМП диагностируется при наличии ≥1 большого и ≥1 малого критериев; или 1 большого критерия и патогенной мутации у пробанда. Возможная КМП диагностируется при наличии ≥2 малых критериев; или 1 малого критерия и патогенной мутации; или 1 большого критерия.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – увеличение толщины стенок ЛЖ ≥15 мм в одном или более сегментах миокарда при использовании любого метода визуализации, которое невозможно объяснить исключительно его перегрузкой; морфологически характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов и дезорганизацией мышечных волокон

Заболеваемость – 1:200-500; чаще всего манифестирует в зрелом возрасте (30-40 лет).

Алгоритм диагностики пациентов с ГКМП представлен на рис. 28.

Этиология (не может быть установлена в 25-30% случаев):

- Саркомерные формы возникают вследствие мутации генов, ответственного за синтез белков кардиомиоцитов: тяжелые цепи β-миозина (наиболее часто), тропонин Т и др.
- Вторичная ГКМП – поражение сердца в рамках системного заболевания (болезни накопления, амилоидоз, атаксия Фридрейха и др.)

Клинические проявления: часто бессимптомные формы; СН (вследствие митральной недостаточности, диастолической дисфункции ЛЖ), нарушения ритма сердца (желудочковые аритмии, ФП), синкопе (как за счет аритмий, так и при обструкции выносящего тракта (ВТ) ЛЖ), синдром стенокардии, внезапная сердечная смерть (ВСС).

- Крайне важным является уточнение семейного анамнеза с целью выявления наследственных форм и определения типа наследования

Физическое обследование:

- Усиление верхушечного толчка; редко – сердечный горб
- Патологический IV тон
- Дикротический (неравномерный толчкообразный) пульс, pulsus bifidus
- При обструктивной форме позднесистолический шум над верхушкой и в точке Боткина-Эрба с проведением вдоль левого края грудины и в подмышечную область, (характерно усиление при вставании, пробе Вальсальвы).
- "Красные флаги" (симптомы/признаки вторичной ГКМП): умственная отсталость, нейросенсорная глухота, ↓зрения, нарушение походки, парестезии/сенсорные нарушения, макроглоссия, запястный туннельный синдром, ангиокератома и др.

Инструментальная диагностика:

- ЭКГ чаще позволяет подтвердить наличие гипертрофии ЛЖ (см. стр. 59)
- Основной метод – ЭХОКГ (оценка толщины стенок ЛЖ в разных сегментах, диастолической функции, размеров левого предсердия).
  - Измерение градиента давления ВТЛЖ в покое, после проведения вагусных проб и физической нагрузки, позволяет выявить обструкцию (градиент >50 мм рт.ст.); ухудшение на фоне приема вазодилататоров
- Генетическое обследование на саркомерные мутации
- СМАД может быть необходимо для исключения маскированной АГ
- МРТ позволяет выявить участки фиброза, точно оценить распространенность гипертрофии, является ценным инструментом дифференциальной диагностики
- Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 48 ч для выявления нарушений ритма
- Генетический скрининг родственников первой линии при известной патологической мутации у пациента, при ее отсутствии – периодическое выполнение ЭКГ и ЭХОКГ

Цель лечения: уменьшить симптомы и профилактика внезапной сердечной смерти

- При наличии СН – осторожное назначение диуретиков (избегать гиповолемии), ИАПФ/БРА, препараты с отрицательным инотропным действием (ББ или верапамил);
- При обструкции ВТЛЖ: постепенная титрация дозы ББ, при сохранении симптомов – септальная миэктомия или алкогольная абляция межжелудочковой перегородки)
- Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (рис. 29) при анамнезе остановки сердца или высоком (>4%, расчет с помощью специального калькулятора) риске ВСС.

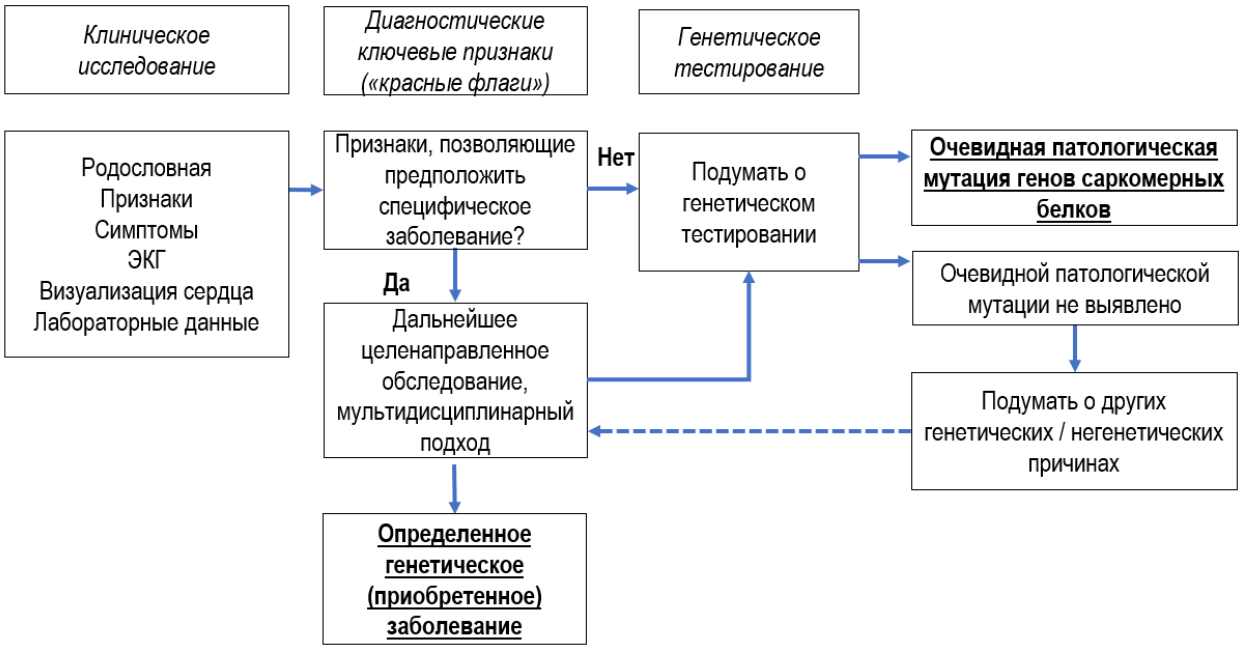


Рисунок 28. Алгоритм обследования пациентов с ГКМП

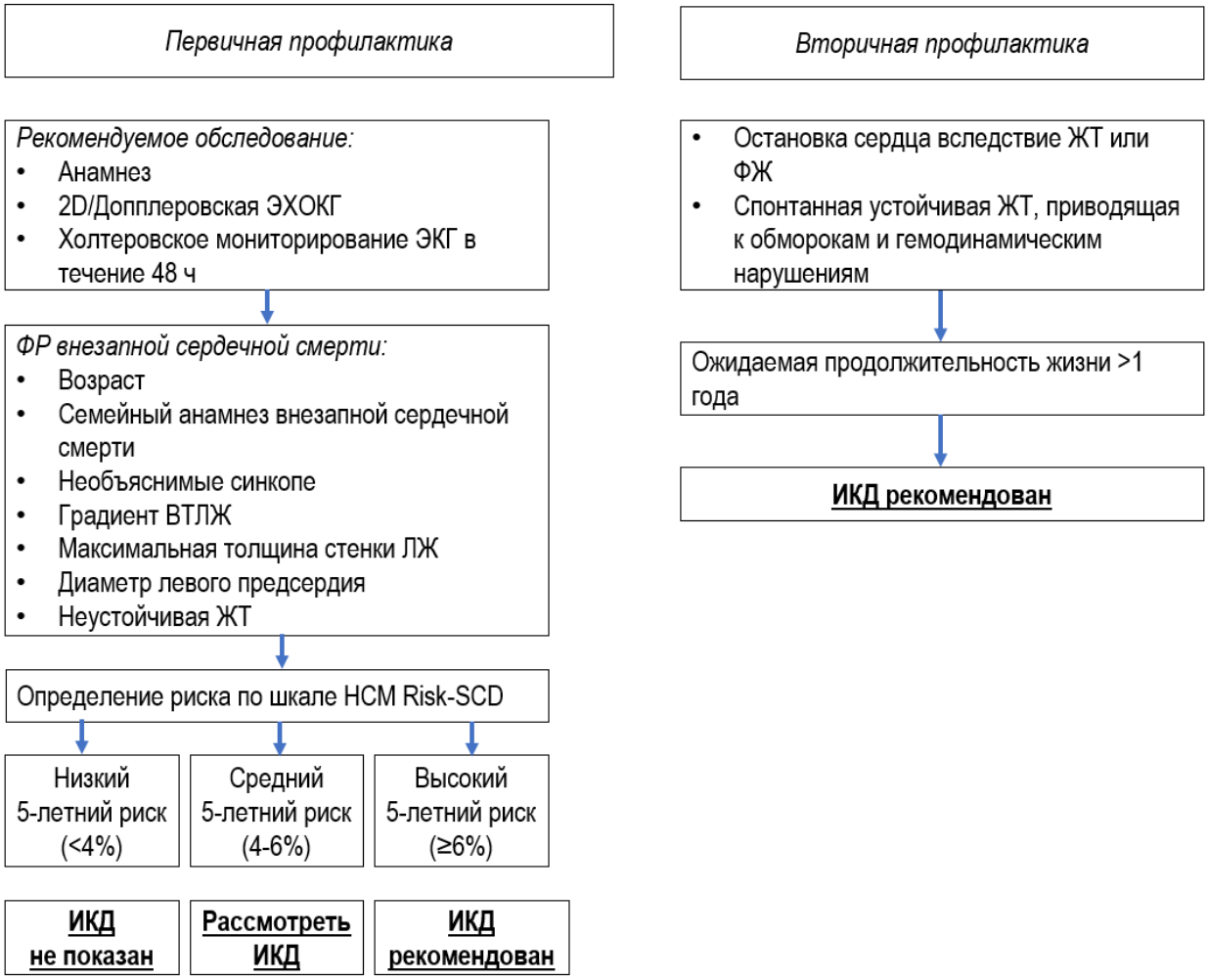


Рисунок 29. Стратификация риска внезапной сердечной смерти при ГКМП

МИОКАРДИТЫ. ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Миокардит – воспалительное заболевание миокарда инфекционной или неинфекционной этиологии, подтвержденное гистологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-биологическими методами исследования.

Заболеваемость – 22 случая на 100000 человек в год (много недиагностированных случаев).

Исходы: 50% - ремиссия через 2-4 недели; 25% - персистирующая дисфункция миокарда; 12-25% - острая декомпенсация с исходом в смерть или ДКМП.

Этиология (рис. 30):

- Инфекции:
  - Вирусы (энтеровирусы Коксаки А и В, ECHO; аденовирусы; парвовирус В19; герпесвирусы HHV6, EBV, HCMV; грипп; ВИЧ)
  - Бактерии (боррелиоз, туберкулез)
  - Грибы (аспергиллез, кандидоз)
  - Простейшие (болезнь Чагаса, токсоплазмоз)
  - Гельминты (эхинококкоз, трихинеллез)
- Неинфекционные причины:
  - Иммунные реакции (гигантоклеточный миокардит; поствирусный аутоиммунитет; гиперчувствительность к ЛС – клозапин, антибиотики, диуретики; ОРЛ; системная красная волчанка; отторжение трансплантата)
  - Воздействие кардиотоксических веществ (кокаин, катехоламины)
  - Другие (саркоидоз, болезнь Кавасаки) – требуют специфического лечения

Диагностические критерии миокардита представлены в табл. 67.

Эндомиокардиальная биопсия – золотой стандарт диагностики миокардита:

- Гистологическое исследование
  - Окраска гематоксилин-эозином – Далласские критерии
  - Специфическая окраска: трихром, конго-рот и др. – дифференциальная диагностика
  - Электронная микроскопия
- Иммуногистохимический анализ
  - Анти-CD3 (Т-клетки)
  - Анти-CD68 (макрофаги)
- Молекулярная биология
  - Качественные и количественные ПЦР
  - Секвенирование

Прогностические неблагоприятные формы, требующие иммуносупрессии (см. ниже):

- Эозинофильный
- Гигантоклеточный
- Фульминантный

Лечение

- Госпитализация
- Стандартная терапия СН
- Симптоматическое лечение
- Отказ от назначения НПВС (за исключением сочетания с острым перикардитом), антиагрегантов, антикоагулянтов
- ИКД после завершения острой фазы при сохранении дисфункции ЛЖ
- Ограничение физических нагрузок – 6 месяцев
- В случае подтверждения аутоиммунной этиологии (воспаление + / вирусы - / антимиокардиальные антитела +) и при быстропрогрессирующих формах:
  - Преднизолон 1 мг/кг/сут в течение 4 нед; затем 0,33 мг/кг/сут в течение 5 мес;
  - Азатиоприн 2 мг/кг/сут в течение 6 мес



Рисунок 30. Этиология и патогенез различных форм миокардита

Таблица 67. Диагностические критерии миокардита

Варианты клинической картины: - Острая боль в грудной клетке перикардиального или псевдоишемического характера - Появление (до 3 мес) или ухудшение одышки в покое или при нагрузке и/или слабости, утомляемости, вне зависимости от наличия признаков застойной СН - Подострое/хроническое течение (> 3 мес) или ухудшение одышки в покое или при нагрузке и/или слабости, утомляемости, вне зависимости от признаков застойной СН - Сердцебиение и/или необъяснимая другими причинами аритмия и/или синкопальные состояния и/или предотвращенная ВСС - Необъяснимый другими причинами кардиогенный шок
Лабораторно-инструментальная диагностика: - *Данные ЭКГ/Холтеровского мониторирования ЭКГ/нагрузочных проб:* возникновение ≥1 из перечисленного: АВ-блокада 1-3 степени или блокада ножки пучка Гиса, элевация или другие изменения ST, инверсия Т, sinus arrest, ЖТ, ФЖ или асистолия, ФП, снижение амплитуды R, расширение QRS, патологический Q, снижение вольтажа, частая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия. - *Маркеры повреждения миокарда:* Повышение уровня тропонинов Т или I - *Функциональные или структурные аномалии при визуализации* (ЭхоКГ/ангиография/МРТ): Впервые выявленные, не объяснимые другими причинами изменения структуры и функции ЛЖ и/или ПЖ: нарушение локальной сократимости или снижение глобальной систолической или диастолической функции вне зависимости от дилатации полости ЛЖ, утолщения стенок, перикардиального выпота и/или тромбоза полостей сердца - *Тканевые изменения при МРТ:* отек и/или признаки фиброза, типичные для миокардита
Необходимо заподозрить диагноз миокардита при наличии: - **≥ 1** клинического признака **И ≥ 1** лабораторно-инструментального критерия - В ОТСУТСТВИЕ значимого (≥50%) стеноза коронарных артерий **И** известного ССЗ или экстракардиальной причины, объясняющей клиническую картину (клапанный порок, врожденное заболевание сердца, гипертиреоз и др.)

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) – патофизиологическое состояние, заключающееся в повышении среднего давления в легочной артерии ≥25 мм рт.ст., способное возникать самостоятельно (легочная артериальная гипертензия, ЛАГ), а также являющееся возможным осложнением большинства ССЗ и хронической патологии легких.

Эпидемиология: распространенность ≈ 100 случаев на 1 млн населения, в т.ч ЛАГ (требует специфического лечения) 15-60 пациентов на 1 млн населения.

Современная классификация ЛГ представлена в табл. 68.

Диагностика (алгоритм представлен на рис. 31):

- Клинические признаки: снижение переносимости физической нагрузки, одышка, отеки, увеличение живота, кровохарканье, синдром стенокардии
- Физическое исследование: сердечный толчок, расширение границ сердца вправо, третий тон ПЖ, акцент II тона на легочной артерии, диастолический шум в III точке аускультации, пансистолический шум в IV точке, признаки правожелудочковой СН
- ЭКГ: P-pulmonale (амплитуда >0,25 мВ), БПНПГ, отклонение ЭОС вправо, признаки перегрузки ПЖ (↑R_{V1}, ↑S_{V6}), удлинение QTc, суправентрикулярные нарушения ритма
- Рентгенография ОГП: ± расширение ЛА, ↓легочного рисунка, патология легких
- Исследование ФВД: ↓ легочных объемов, выявление обструктивных заболеваний
- Определение диффузионной способности легких для монооксида углерода (DL_{CO})
- Полисомнография: исключение нарушений дыхания во сне, ночной гипоксемии
- ЭхоКГ: определение систолического давления в ЛА при измерении потока трикуспидальной регургитации (N <30 мм рт.ст.), размеров ПП и ПЖ; исключение патологии левых отделов сердца
- Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких: исключение ХТЭЛГ
- КТ ОГП, в т.ч. ангиография: диагностика заболеваний легких, перенесенной ТЭЛА
- МРТ сердца: неинвазивное исследование гемодинамики, «золотой стандарт» диагностики структурных изменений
- Катетеризация правых отделов сердца: верификация диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ, измерение давления заклинивания в ЛА (N <15 мм рт.ст., ↑), оксиметрия крови из полых вен и ЛА, измерение сердечного выброса; при идиопатической и наследственной ЛАГ – вазореактивный тест (ВРТ) с NO (положительный при снижении среднего ДЛА ≥10 мм рт.ст. до достижения значений ≤40 мм рт.ст.)
- Генетическое консультирование и тестирование при семейной и идиопатической ЛГ

Терапия ЛАГ

- Немедикаментозные методы
  - Умеренная физическая активность без чрезмерных нагрузок
  - Эффективная контрацепция для женщин детородного возраста (беременность ухудшает исходы ЛАГ)
  - Противопневмококковая и противогриппозная вакцинация
  - O_2-поддержка при авиаперелетах и в высокогорье для пациентов с тяжелой ЛГ
- Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин до 120-140 мг/сут, дилтиазем до 240-720 мг/сут, амлодипин до 20 мг/сут) – при положительном ВРТ, начало терапии с постепенной титрацией доз, мониторирование симптомов и гемодинамики
- ЛАГ-специфическая терапия: исходно в виде пероральной монотерапии или комбинированной терапии для пациентов с II-III ФК ВОЗ, начальная комбинированная терапия или внутривенное введение аналогов простациклина больным с IV ФК ВОЗ
  - Антагонисты рецепторов эндотелина: амбризентан, мацитентан, бозентан
  - Ингибиторы фосфодиэстеразы-5: тадалафил, силденафил, варденафил
  - Аналоги простациклина: илопрост, трепростинил (п/к), эпопростенол (в/в)
  - Стимулятор гуанилатциклазы: риоцигуат
  - Агонист рецепторов простациклина: селексипаг
- Хирургическое лечение – при неэффективности консервативной терапии
  - Баллонная предсердная септостомия
  - Трансплантация легких

Таблица 68. Клиническая классификация легочной гипертензии

1. Легочная артериальная гипертензия	•Идиопатическая •Наследственная (BMPR2-, EIF2AK4-и другие мутации)
1’. Легочная веноокклюзионная болезнь (ВОБЛ) и/или капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)	•Индуцированная приемом ЛС, токсинами, радиацией •Ассоциированная с коллагенозами, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, ВПС, шистосомозом
1’’. Персистирующая ЛГ новорожденных	
2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца	•Систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ •Клапанная патология •Врожденная или приобретенная обструкция входного или выводного отдела ЛЖ, стеноз ЛА, врожденные КМП
3. ЛГ, ассоциированная с болезнями дыхательной системы и/или гипоксией: ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких, заболевания со смешанными рестриктивным и обструктивным компонентами, нарушения дыхания во сне, синдром альвеолярной гиповентиляции, хроническое пребывание в высокогорье, пороки развития легких	
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) и другие виды обструкции ЛА (ангиосаркома и другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденный стеноз ЛА, эхинококкоз)	
5. ЛГ с неясным и/или множественными механизмами возникновения	•Заболевания крови: ГА, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия •Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз •Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания ЩЖ

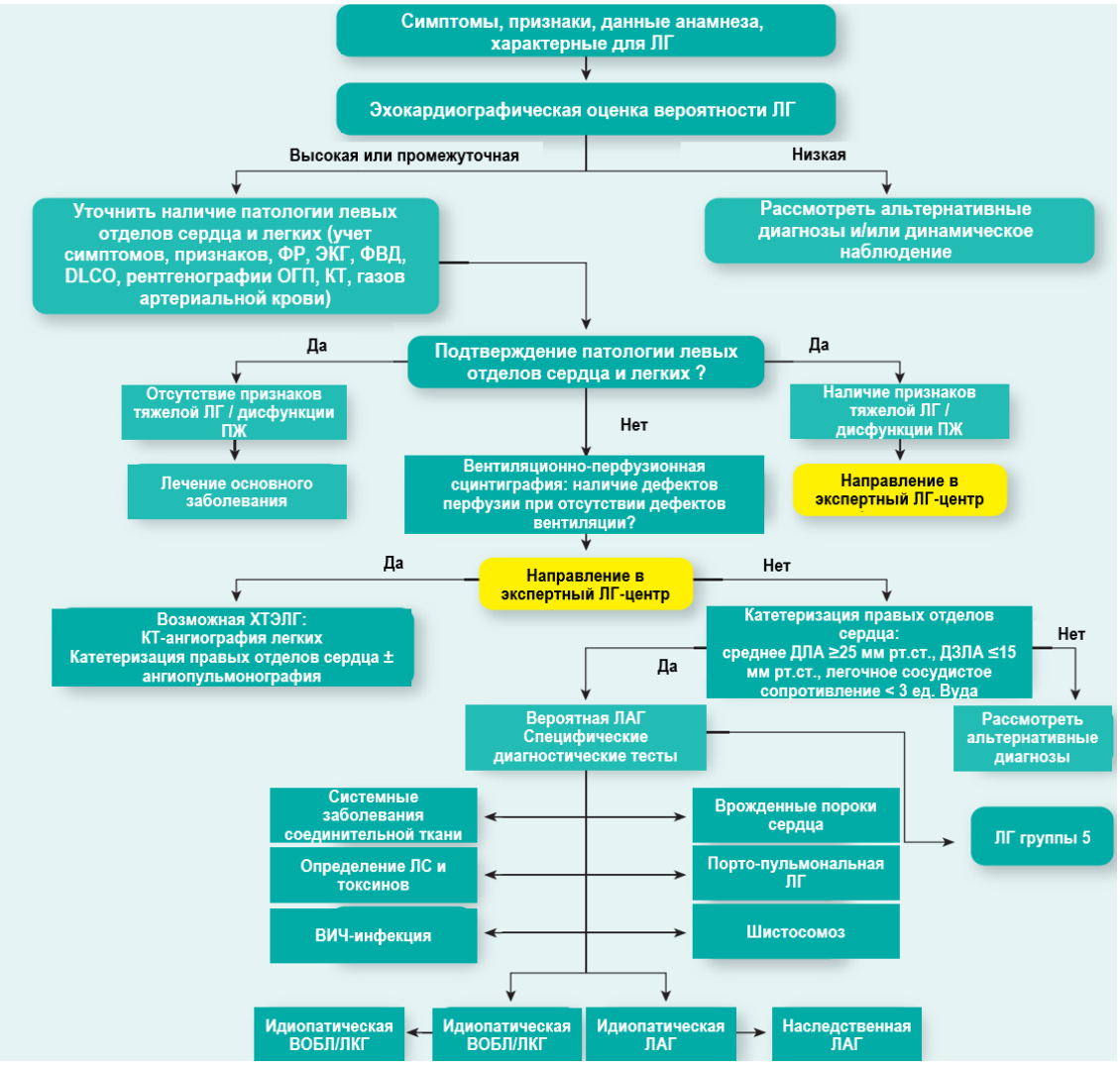


Рисунок 31. Алгоритм диагностики легочной гипертензии

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК. ПРИЧИНЫ, КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА. КЛАССИФИКАЦИЯ. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Острое повреждение почек (ОПП) – внезапное (часы, дни) нарушение функции почек с задержкой выведения азотистых шлаков и расстройством водно-электролитного и кислотно-основного баланса (основные причины перечислены на рис. 32).

Диагностика направлена на выявление и устранение причины ОПП:

- Неспецифичные симптомы: ± олигурия или анурия, появление или нарастание отеков
  - Жалобы, иногда предшествующие развитию ОПП: лихорадка, кожные высыпания, артралгии, рвота, диарея, боли в пояснице, изменение цвета мочи, дизурия и др.
- Сбор анамнеза с целью выявления *ФР ОПП* (также необходим для первичной профилактики при стационарном лечении, табл. 69):
  - *Немодифицируемые* - возраст >65 лет, мужской пол, черная раса
  - *Модифицируемые* - ятрогенная гипоперфузия почек, низконатриевая диета, АГ, применение блокаторов РААС, больших доз диуретиков, НПВС, золендроновой кислоты, рентгенконтрастных средств, злоупотребление алкоголем
  - *Ассоциированные состояния:* ХБП любой стадии, анемия, диабетическая нефропатия, АГ, симптомная СН, двусторонний стеноз почечных артерий, сепсис, системные васкулиты и заболевания соединительной ткани, множественная миелома, нарушение выделения мочи, оперативные вмешательства, тяжелые заболевания печени, трансплантация органов и тканей
- Физическое обследование
  - Изменение цвета кожи, высыпания на коже
  - Признаки гипо-и гипергидратации (наличие ортопноэ, отеков, тургор кожи, АД, ортостатическая проба, набухшие шейные вены, ЦВД и др.)
  - Признаки повреждения внутренних органов, наличие мочи в мочевом пузыре
- Лабораторно-инструментальное исследование
  - Б/х анализ крови (креатинин сыворотки - СКр, мочевина, мочевая кислота, электролиты, общий белок, альбумин, билирубин, КФК и др.), кислотно-основное состояние, клинический анализ крови, маркеры повреждения почек (NGAL и др.)
  - Общий анализ мочи, осмолярность мочи, осмотический концентрационный индекс (сооотношение осмолярности мочи и плазмы), фракционная экскреция Na и др.
  - УЗИ почек, органов малого таза, допплерография сосудов почек и др.
  - Биопсия почки: при неясной причине ренального ОПП

Критерии наличия и тяжести ОПП отражены в табл. 70.

Принципы лечения

- Устранение обратимых причин
  - Преренальная ОПП - восполнение объема циркулирующей крови (кристаллоидные растворы), вазопрессорная поддержка при гипотонии, отмена вызвавших ОПП ЛС
  - Ренальная ОПП – лечение основного заболевания
  - Постренальная ОПП – устранение обструкции мочевыводящих путей
- Отмена всех нефротоксичных препаратов
- Коррекция дозы лекарственных препаратов, выводящихся почками
- Коррекция и предупреждение осложнений ОПП
  - Гиперкалиемия - ЭКГ-мониторинг, в/в кальция хлорид 3-5 мл 10%/2 мин *или* кальция глюконат 10 мл 10%/2 мин, 100-300 мл 40% глюкозы с инсулином.
  - При тяжелой гипонатриемии (<120 ммоль/л) инфузия физиологического раствора, скорость увеличения Na сыворотки <1,5 ммоль/л/ч или 15-20 ммоль/сут
  - *Ацидоз* не требует коррекции при pH крови ≥7,2 и стандартном HCO_3^- >15 ммоль/л
  - *Гиперволемия* – ультрафильтрация, заместительная почечная терапия
- Оценить необходимость заместительной почечной терапии (ЗПТ, табл. 71)

Прогноз (смертность 28-90%) определяется тяжестью ОПП и основного заболевания:

- Возможно полное восстановление функции почек, частичное, переход в ХБП
- Необходимость наблюдения нефрологом в течение ≥3 мес



Рисунок 32. Классификация ОПП по патогенетическому механизму

Таблица 69. Стратификация риска развития ОПП

	Нет ХБП	***ХБП С1-С2 стадии***	***ХБП С3-С5 стадии***
Нет ФР и АС	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1-2 ФР	Средний риск	Средний риск	Очень высокий риск
3 и более ФР	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
АС	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Таблица 70. Критерии диагноза и оценка тяжести ОПП

Стадия	***Креатинин сыворотки крови***	***Диурез***
1	в 1,5-1,9 раза выше исходного* *или* повышение на ≥26,5 мкмоль/л**	<0,5 мл/кг/час за 6-12 ч
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/час за ≥12 ч
3	в 3,0 раза выше исходного *или* повышение ≥353,6 мкмоль/л *или* начало ЗПТ***	<0,3 мл/кг/час за ≥24 часа или анурия в течение ≥12 ч
Примечание. * известное или предполагаемое увеличение СКр в течение 7 суток. ** повышение СКр в течение 48 часов; ***дополнительно у больных <18 лет: снижение рСКФ <35мл/мин на 1,73 м^2		

Таблица 71. Абсолютные показания к началу ЗПТ при ОПП

Азотемия: уровень мочевины в плазме ≥36 ммоль/л
Осложнения уремии: энцефалопатия, перикардит
Гиперкалиемия ≥6,5 ммоль/л *и/или* изменения на ЭКГ
Гипермагниемия ≥4 ммоль/л *и/или* анурия/ отсутствие глубоких сухожильных рефлексов
Ацидоз (pH≤7,15)
Олигурия <200 мл/12 час *или анурия*
Гиперволемия/ гипергидратация: резистентные к диуретикам отеки
Экзогенные отравления (элиминация диализируемого яда)
Тяжелое и/или быстро прогрессирующее ОПП (3 стадии)
«Внепочечные» показания: тяжелый сепсис, тяжелый острый панкреатит, тяжелые ожоги, ОРДС, кардиохирургические вмешательства, тяжелая сочетанная травма, гепаторенальный синдром, полиорганная недостаточность, рабдомиолиз

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК. ЭТИОЛОГИЯ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, СТАДИИ. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Хроническая болезнь почек (ХБП) - поражение почек, независимо от характера и природы, способное прогрессировать вплоть до терминальной почечной недостаточности, проявления которого сохраняются ≥3 месяцев; распространенность в популяции 10-15%.
Понятие ХБП не отменяет необходимость верификации нозологического диагноза.
ФР риска развития ХБП:

- Немодифицируемые: пожилой возраст, мужской пол, низкая масса тела при рождении (олигонефрония), расовые и этнические особенности, наследственные факторы
- Модифицируемые: СД, АГ, аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания, системные инфекции, мочевая инфекция/конкременты, токсичность ЛС, ожирение и метаболический синдром, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, осложнения беременности, высокое потребление белка и соли, курение

Диагностические критерии и классификация ХБП приведены в табл. 72, 73 и 74.
Прогрессирование ХБП – снижение рСКФ на ≥1категорию или на ≥25%

- Быстрое прогрессирование - снижение рСКФ более, чем на 5 мл/мин/1.73 м2/год
- Требует коррекции и выявления обратимых причин ухудшения функции почек

Немедикаментозное лечение

- Коррекция массы тела (поддержание ИМТ 20-25 кг/м2)
- Аэробные нагрузки (30 минут 4-5 раз в неделю)
- Ограничение поваренной соли <6,0 г/сут, употребления алкоголя и отказ от курения
- Малобелковая диета от 0,8 до 0,3 г/кг/сут в зависимости от стадии
  - При протеинурии >3 г/сут потребление 1 г белка на каждый грамм протеинурии
- Со стадии ХБП С3b – незаменимые аминокислоты и их кетоаналоги

Медикаментозная терапия

- Лечение заболевания, приведшего к развитию ХБП
- Избегать назначения нефротоксичных препаратов
- Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ или БРА) с постепенной титрацией дозы под контролем уровня калия и креатинина – нефропротекция
- Снижение АД до целевых значений (120-129/70-79 мм рт. ст.)
- Статины – для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 75)
  - Целевые значения ХС-ЛПНП: <1,4-1,8 ммоль/л в зависимости от стадии и риска
- Контроль уровня гликемии для профилактики прогрессирования микроангиопатий
- Препараты эритропоэтина (целевые значения Hb 100-120 г/л) после исключения других причин анемии и нормализации обмена железа
- Коррекция фосфорно-кальциевого обмена (препараты Ca, витамина D, бисфосфонаты)

Показания к ЗПТ (обычно при рСКФ 5-10 мл/мин/1,73 м^2):

- Уремии: серозит, ацидоз, нарушения электролитного баланса, кожный зуд
- Невозможность коррекции статус гидратации и/или АД консервативными методами
- Прогрессирующее ухудшение статуса питания, рефрактерное к диете
- Энцефалопатия и когнитивные нарушения почечного генеза

Гемодиализ - экстракорпоральный полуселективный мембранный метод с использованием аппаратов «искусственная почка»; основан на принципе переноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных молекул за счет градиентов концентрации и давления;

- Проводится ≥3 раз/нед (продолжительность сеанса ≥4ч)

Перитонеальный диализ - интракорпоральный метод очищения крови, основанный на принципе уравновешивания концентраций веществ в растворе, вводимом в полость брюшины, и кровью, притекающей и оттекающей от брюшины
Трансплантация почки – предпочтительный метод ЗПТ для больных с терминальной ХБП

- Виды: от живого родственного донора (5-летняя выживаемость 90%), от живого неродственного донора (85%), трансплантация трупной почки (80%)
- Требует длительной иммуносупрессивной терапии, контроля реакции отторжения

Таблица 72. Диагностические критерии ХБП

Маркеры повреждения почек (≥1)	- Альбуминурия/протеинурия - Изменения мочевого осадка (эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия) - Канальцевые дисфункции (снижение удельного веса, глюкозурия без СД, нарушения кислотно-основного или электролитного баланса) - Необратимые структурные изменения почек при визуализации - Морфологические изменения (по данным биопсии почки) - Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	- СКФ <60 мл/мин/1,73 м2 (стадии СКФ 3а-5)

Таблица 73. Классификация ХБП по уровню СКФ

Стадия	***СКФ (мл/мин/1,73 м^2)***	***Описание***
С1	>90	Высокая или оптимальная
С2	60-89	Незначительно сниженная
С3а	45-59	Умеренно сниженная
С3б	30-44	Существенно сниженная
С4	15-29	Резко сниженная
С5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)

Примечание: при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 возможно использование термина «хроническая почечная недостаточность». В отсутствие клинико-лабораторных или структурно-морфологических признаков поражения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП. Если пациент получает заместительную почечную терапию, следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т)

Таблица 74. Классификация ХБП по уровню альбуминурии

	Норма или незначительно повышен (А1)	***Умеренно повышен (А2)***	***Значительно повышен* (А3)***
Альбумин в моче			
СЭА (мг/сут)	<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/г)	<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/ммоль)	<3	3-30	>30
Общий белок в моче			
СЭБ (мг/сут)	<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/г)	<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/ммоль)	<15	15-50	>50

Примечание: СЭА - суточная экскреции альбумина, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин, СЭБ- суточная экскреция белка, Об/Кр – отношение общий белок/креатинин.

Таблица 75. Риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений

1		***Альбуминурия*****		
		А1	***А2***	***А3***
Категории СКФ	***С1***	Низкий*	Умеренный	Высокий
	С2	Низкий*	Умеренный	Высокий
	С3а	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	С3б	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	С4	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	С5	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание: * - низкий риск – сравним с общей популяцией, в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП; ** - альбуминурия – определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле CKD-EPI.

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Острый гломерулонефрит (ОГН) - постинфекционный гломерулонефрит, в типичных случаях манифестирует остронефритическим синдромом и разрешается в течение 3 мес.

Инфекционные агенты, ассоциированные с развитием ОГН

- Бактерии (стрептококки, стафилококки, сальмонеллы, микобактерии, трепонема и др.)
- Вирусы (вирусы гепатитов В и С, Коксаки, Эпштейна-Барр, краснухи, ВИЧ и др.)
- Грибы (кандида альбиканс, гистоплазма и др.)
- Простейшие (плазмодиум малярии, токсоплазма, лейшмания и др.)
- Гельминты (шистосома, бругия и др.)

Факторы риска постинфекционного ОГН у взрослых: возраст >60 лет, СД, злоупотребление алкоголем, наркомания.

Варианты бактериального постинфекционного ГН

- Острый постстрептококковый гломерулонефрит ОПГСН
- Гломерулонефрит при инфекционном эндокардите
- Шунт-нефрит - ГН у пациентов с инфицированными вентрикулоатриальными или вентрикуло-югулярными шунтами, используемыми для лечения окклюзионной гидроцефалии (положительные посевы спинномозговой жидкости)

Этиология **ОПСГН**: нефритогенные М штаммы стрептококков группы А:1, 4, 12 (при фарингитах) и 2, 49, 55, 57, 60 (при кожных инфекциях)

Патогенез: образование иммунных комплексов in situ и активация системы комплемента (антигены стрептококков+аутоАТ) в клубочках почек)

Симптомы через 1-3 нед после фарингита и через 3-6 нед после кожной инфекции:

- Остронефритический синдром (гематурия разной выраженности, отеки, олигурия, АГ, протеинурия субнефротическая, снижение СКФ без повышения уровня креатинина или с небольшим повышением) – в настоящее время встречается редко
- Возможно латентное течение с бессимптомной микрогематурией

Морфология: диффузный пролиферативный гломерулонефрит с депозитами IgG и С3-комплемента при иммунофлюоресцентном исследовании и субэпителиальными плотными депозитами в виде «горбов» при электронной микроскопии

Критерии диагноза:

- Изменения в анализах мочи (протеинурия, гематурия, лейкоцитурия)
- Подтвержденная стрептококковая инфекция *и/или*
- Динамика титра антистрептококковых антител (АСЛ-О, анти-ДНК-азы и др.): повышение через 1 нед после начала инфекции, пик через 1 месяц, постепенное возвращение к исходному уровню в течение нескольких месяцев
- Снижение С3- или общей гемолитической активности комплемента – СН50
- Биопсия почки показана при нетипичном течении ОПСГН (НС, прогрессирующее течение, мочевой синдром при персистирующем более 3-х месяцев низком уровне С3

Лечение:

- Устранение очага инфекции (пенициллины или макролиды не влияют на течение ОГН)
- Постельный режим
- Ограничение в острый период соли до 1-2 г/сут и жидкости, а также белка до 0,5 г/кг/сут при СКФ <60 мл/мин до нормализации функции почек ≤2-4 нед.
- Петлевые диуретики при выраженных отеках и тяжелой АГ
- АГ – диуретики, при необходимости – недигидропиридиновые БКК
- Антикоагулянты при гиперкоагуляции
- ГКС при высокой активности ОПСГН (нефротический синдром, быстропрогрессирующая почечная недостаточность, более 30% полулуний в биоптате)
- При шунт-нефрите удаление инфицированного шунта и антибиотикотерапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя, лечение ГН.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) - остронефритический синдром с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (удвоение СКр в течение ≤3 мес), морфологически - экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями в ≥50% клубочков неотложных диагностических и лечебных мероприятий.

Диагностика

- Иммунологические исследования (иммуноглобулины A, M и G, комплемент, АНЦА, анти-БМК-антитела, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ)
- Всем больным БПГН показана биопсия почки

Лечение

- ГКС до получения результатов исследований (внутрь ± пульс-терапия)
- Цитостатики (внутрь±пульс-терапия) назначаются после уточнения природы БПГН
- При СКр >500 мкмоль/л - перевод на гемодиализ перед началом активной терапии

Прогноз БПГН: без лечения – терминальная ХБП в 100% случаев в течение ≤1 года. При активной иммуносупрессивной терапии – ремиссия у 80% пациентов.

Основные клинические признаки, причины развития и осложнения **нефротического синдрома** представлены в табл. 76, 77 и 78.

Таблица 76. Клиническая картина нефротического синдрома (НС)

- Протеинурия >3,5 г/сут или >0,5 г/кг/сут у больных с малым или избыточным весом
- Гипопротеинемия (<60 г/л) и гипоальбуминемия (<35 г/л)
- Диспротеинемия (гипер-α2 или гипер-γ-глобулинемия)
- Дислипидемия
- Гиперфибриногенемия
- Отеки (снижение онкотического давления плазмы, задержка натрия и воды)

Таблица 77. Основные причины развития НС

- Идиопатические гломерулопатии (БМИ, ФСГС, МН, МПГН, МБПГН)
- Системные заболевания (системная красная волчанка, васкулиты и др.)
- Инфекции (ИЭ, сепсис, гепатиты В и С, ВИЧ, туберкулез и др.)
- Лекарства (антибиотики, НПВС, D-пеницилламин, каптоприл и др.)
- Сахарный диабет
- Амилоидоз почек (см. стр. 102)
- Опухоли (паранеопластический синдром)

Таблица 78. Осложнения НС

- Тромбозы и эмболии
- Инфекции (пневмонии, мочевая инфекция, пневмококковый перитонит, сепсис)
- Гиповолемический шок («нефротический криз») – боли в животе, эритема на коже
- ОПП (тромбоз почечных вен, гиповолемический шок, сепсис, избыточная терапия диуретиками, рентген-контрастные препараты)
- Прогрессирование атеросклероза

Таблица 79. Показания к проведению биопсии почки

Показания к биопсии	***Противопоказания к биопсии***
• Нефротический синдром* • ОПП неясного генеза • Хроническая почечная недостаточность с нормальными размерами почек • Быстро нарастающая почечная недостаточность • Почечная гематурия неуточненного генеза	*Абсолютные* • Единственная почка • Кома, психоз *Относительные* • Нарушения свертываемости крови • Тяжелая АГ, резистентная к многокомпонентной терапии

Примечание. * за исключением случаев СД длительностью >10 лет при наличии ретинопатии и отсутствии других причин, а также ранее диагностированного амилоидоза по данным биопсии другого органа

ХРОНИЧЕСКИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Гломерулонефрит (ГН) – иммунное воспаление клубочков почек ± поражение тубулоинтерстициального аппарата почки.

Пролиферативные формы

- Диффузный пролиферативный ГН (острый гломерулонефрит - ОГН) (см. стр. 98)
- Экстракапиллярный ГН (ЭКГН)
- Мезангиопролиферативный ГН (МПГН), IgA-нефропатия – иммунокомплексный гломерулонефрит, характеризующийся преимущественным отложением в мезангии иммуноглобулина А (IgA), при классическом течении - мезангиальной пролиферацией.
  - Самая распространенная форма первичного (идиопатического) ГН в мире
  - Виды: классический (30-50%) с повторными эпизодами макрогематурии, бессимптомный (30-40% больных), атипичные формы (наиболее тяжелые)
  - Повышение IgA сыворотки у 35-60% больных, не коррелирует с тяжестью болезни
- Мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) ГН (МБПГН) - группа гломерулопатий, морфологически схожих при световой микроскопии биоптатов, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным изменениям
  - В 50% случаев анамнез недавняя (до 1 нед) инфекция верхних дыхательных путей
  - АГ в дебюте у 30% , затем у всех больных, иногда – злокачественное течение
  - Макро-, микрогематурия, высокая протеинурия, прогрессирующее снижение СКФ

Непролиферативные формы

- Болезнь минимальных изменений (БМИ) – непролиферативная гломерулопатия, не имеющая морфологических изменений при световой микроскопии, обусловленная повреждением подоцитов, диагностируемым при электронной микроскопии
  - Характерен НС с быстрым ответом на терапию ГКС и развитием полной ремиссии
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) - гломерулопатия со склерозированием (вследствие повреждения подоцитов) части клубочков, в которых повреждаются отдельные петли сосудистого пучка.
  - АГ у >50% больных; у 25–50% - нарушение функции почек в дебюте заболевания
- Мембранозная нефропатия (МН) – иммуноопосредованная гломерулопатия с диффузным утолщением базальной мембраны вследствие субэпителиальных и интрамембранозных депозитов иммунных комплексов и отложения матриксного материала, который продуцируют пораженные подоциты.
  - самая частая причина тромботических осложнений, которые у больных МН с НС развиваются чаще, чем при других вариантах ГН; возможны спонтанные ремиссии.
- Фибропластический ГН (конечная стадия развития всех других нефропатий)

По этиологии ГН разделяют на:

- Первичные (идиопатические)
- Вторичные – на фоне опухолей, различных инфекций, системных заболеваний, лекарственного и токсического воздействия

Биопсия почки – «золотой стандарт» диагностики ГН (табл. 79)

- Определение морфологического типа ГН (световая, иммунофлюоресцентная, электронная микроскопия)
- Оценка прогноза на основании определения «активности» (острое повреждение, высокая вероятность ответа на терапию) и «хронизации» (необратимые изменения) с учетом клинической картины

На высокую активность ГН указывает развитие нефротического и/или остронефритического синдромов, неконтролируемое повышение АД, нарастание протеинурии и/или гематурии, впервые выявленное нарушение функции почек или быстрое нарастание креатинина крови, значимое снижение СКФ за короткий период, увеличение СОЭ, ДВС-синдром.

Задачи лечения ГН

- Выявить, по возможности, этиологический фактор и добиться его элиминации
- Подавить активность, купировать обострение ГН (табл. 80).
- Ослабить тяжело переносимые и потенциально опасные проявления болезни
- Стабилизировать ГН или замедлить прогрессирование (оптимально обратное развитие)

Немедикаментозное лечение – модификация образа жизни

- Питьевой режим (потребление жидкости в объеме 1,0-1,2 л/сутки)
- Адекватное потребление белка при массивной протеинурии (0.8–1.0 г/кг/день)
- Ограничение соли до 1.5–2 г (60–80 ммоль натрия в сутки)

Воздействие на неиммунные механизмы прогрессирования ГН – лечение ХБП (см. стр. 96)

Таблица 80. Правила патогенетической терапии ГН

Терапия глюкокортикостероидами	***Терапия цитостатиками***
Показания	
•Нефротический синдром •Быстропрогрессирующий ГН •Нефриты при системных заболеваниях •Острый ГН затянувшегося течения с НС и повышением СКр •Лекарственный ГН или интерстициальный нефрит	•Быстропрогрессирующий ГН •Нефриты при системных заболеваниях •Высокая активность ГН •Рецидивирующий / персистирующий НС •Стероидная зависимость или резистентность
Режимы терапии	
•Ежедневно преднизолон (ПЗ) per os 1 мг/кг, но не более 80 мг/сут - утром или в два приема (1-4 мес) - постепенное ↓дозы в течение 3-4 мес - поддерживающие дозы 10-15 мг/сут в течение 6 мес - Прием ПЗ через день в двойной дозе (альтернирующий режим) снижает риск недостаточности надпочечников и инфекционных осложнений •Пульс терапия - в/в введение сверхвысоких доз метилпреднизолона в течение 3 дней (500-1200 мг) 1 р/мес	• Неселективные - алкилирующие: циклофосфамид - внутрь 2-2,5 мг/кг/сут (100-200 мг/сут) 8-12 нед или пульс-терапия 10-15 мг/кг в/в капельно 1р/3-4 нед, №3-6 • Селективные - циклоспорин А – 2,5-5 мг/кг/сут (под контролем концентрации) - такролимус - 0,1–0,2 мкг/кг/сут - микофенолата мофетил - 2 г/сутки - ЛС в указанных дозах назначаются до достижения ремиссии с последующим уменьшением до поддерживающей дозы • Моноклональные антитела: ритуксимаб 375 мг/1,73 м^2/нед 4-6 недель
Возможные осложнения	
•Инфекции •Остеопороз •АГ (натрий-зависимая) •Нарушения ритма и проводимости •Дислипидемия, стероидный диабет •Пептические язвы ЖКТ •Жировая дистрофия печени •Вторичная аменорея •Психические расстройства	•Цитопенический синдром •Инфекции •Желудочно-кишечные расстройства, •Поражение печени •Нефротоксичность •Гонадотоксичность (аменорея, азооспермия) •Алопеция •Геморрагический цистит •Тератогенность, канцерогенез
Оценка эффективности терапии: •Полная ремиссия: протеинурия <0,3 г/сут (белок/креатинин мочи <300 мг/г) •Частичная ремиссия: протеинурия <3,5 г/сут, но >0,3 г/сут или ↓ на ≥50% от исходной •Ухудшение: удвоение креатинина, ↓клиренса креатинина или рСКФ на 50% •«Точка невозврата»: необратимое повреждение (патогенетическая терапия бесполезна)	

АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК. ВИДЫ. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида.

Классификация

- Выделяют системные (генерализованные) и локальные формы
- В основу современной классификации амилоидоза (ВОЗ, 2003) положен принцип специфичности основного фибриллярного белка амилоида (>20 видов, табл. 81)
  - AA-амилоид образуется из сывороточного острофазового белка-предшественника SAA, продуцируемого в ответ на воспаление и коррелирующего с уровнем С-РБ
  - AL-амилоидоз развивается при появлении аномального клона плазматических клеток в костном мозге, предшественники AL-амилоида - являются легкие цепи моноклонального иммуноглобулина (Ig) λ- и κ-типов
  - ATTR – транстиретиновый амилоидоз, дикий (старческого) и наследственный

Поражение почек – чаще изолированная протеинурия без изменений осадка мочи

- Характерно неуклонно прогрессирующее течение с последовательной сменой стадий (особенно при AA-амилоидозе): протеинурическая, нефротическая (редко без протеинурии или в виде нефротического синдрома), ХБП с сохранением нормальных (или больших) размеров почек

Поражение сердца - у большинства больных с AL-амилоидозом и у части больных с ATTR-типом (рестриктивная КМП)

Группы риска:

- AA-амилоидоз: при ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, подагре, псориазе, хронических нагноительных процессах (остеомиелит, бронхоэктазы, парапроктит), туберкулезе, воспалительных заболеваниях кишечника, солидных опухолях, лимфогранулематозе, наследственных периодических лихорадках
- AL-амилоидоз: лица >50 лет с НС, признаками КМП, ортостатической гипотонией, быстрой потерей массы тела, больные с плазмаклеточными дискразиями и лимфопролиферативными заболеваниями

Методы диагностики амилоидоза представлены в табл. 82.

Лечение AA типа амилоидоза

- Борьба с причиной воспаления – терапия основного заболевания вне зависимости от клинической активности до нормализации маркеров острой фазы воспаления – СРБ (лучше – высокочувствительный СРБ) и/или SAA с

*Лечение AL типа амилоидоза: о*сновная цель – элиминация амилоидогенного клона плазматических клеток костного мозга

- Терапией первой линии являются комбинированные схемы, содержащие бортезомиб (трехкомпонентная схема терапии: бортезомиб, мелфалан (возможна замена на циклофосфан), дексаметазон)
- При низком риске прогрессирования - мелфалан+дексаметазон каждые 4-6 недели
- Оценка эффективности:
  - Снижение NTproBNP на ≥30% или на ≥300нг/л при исходном уровне >650нг/л
  - Снижение протеинурии на ≥75%, повышение сывороточного креатинина <25%
  - Снижение общего содержания амилоида в тканях при сцинтиграфии
  - Оценка гематологического ответа (полный - исчезновение моноклональных амилоидогенных Ig по данным иммунофиксации крови и суточной мочи; частичный - при снижении уровня свободных легких цепей на 50%)
- После достижения гематологической ремиссии – противорецидивное лечение ≥12 мес (возможна химиотерапия высоких доз с поддержкой аутологичными стволовыми клетками)
- Противопоказано назначение сердечных гликозидов, недигидропиридиновых БКК, требует осторожности назначение ББ и ИАПФ (возможна аккумуляция амилоидом препаратов в токсической дозе с развитием парадоксальных реакций).

Таблица 81. Основные отличия АА- и AL-амилоидоза

Признак	***AL-амилоидоз***	***АА-амилоидоз***
Средний возраст к началу болезни	65 лет	40 лет
Снижение веса	да	нет
АД	Ортостатическая гипотония у 11%	Иногда ↑АД при почечной недостаточности
Макроглоссия*	20%	Нет
Параорбитальные геморрагии*	Характерно	Нет
Псевдогипертрофия мышц*	Характерно	Нет
Поражение кожи	40%	Нет
Поражение сердца	Характерно	Нет
Поражение ЖКТ	70%	70%
Поражение печени, селезенки	Характерно	Характерно
Поражение почек	80-90%	100%
Эндокринные поражения	Чаще щитовидная железа	Чаще надпочечники
Периферическая нейропатия	Характерно	Нет
Синдром запястного канала	20%	Нет

Примечание. * патогномоничные симптомы AL-амилоидоза

Таблица 82. Диагностика амилоидоза

Обязательное морфологическое подтверждение: •Биопсия почки, слизистой и подслизистой прямой кишки, десны, кожи и т.д. Наиболее информативна биопсия пораженного органа (окраска конго-рот с микроскопией в поляризованном свете, тиофлавином Т) •Иммуногистохимическое исследование с применением панели антисывороток к основным типам амилоидного белка (возможно типирование амилоида с перманганатом калия или щелочным гуанидином для АА-типа)
Дополнительно при подозрении на AL-тип: •Иммуноэлектрофорез белков крови и мочи (выявление легких цепей Ig λ- и к-типов) •Трепанобиопсия: подсчёт плазматических клеток, окраска на амилоид
Количественная оценка накопления амилоида в тканях: •Сцинтиграфия с Р-компонентом амилоида, меченным I123 •Сцинтиграфия с β_2-Микроглобулином, меченным I123 •Сцинтиграфии миокарда с ^{99}mTc-пирофосфатом и ^{99}mTcDPD при ATTR-амилоидозе

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ. ОТЛИЧИЯ СД 1 И 2 ТИПА.

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Эпидемиология: СД – одна из важнейших проблем здоровья человечества. (численность больных за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза, до ≈500 млн человек в мире).

Классификация и патогенез СД:

- 1 тип – деструкция β-клеток, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности)
- 2 тип (инсулинорезистентность, приводящая к увеличению продукции глюкозы печенью и снижению ее периферической утилизации); основные различия между СД 1 и 2 типа перечислены в табл. 83.
- Гестационный диабет (развивается во время беременности)
- Другие специфические типы СД при определенными состояниях и синдромах:
  - генетические дефекты функции β-клеток, действия инсулина
  - болезни экзокринной части поджелудочной железы (панкреатит, опухоли и др.)
  - эндокринопатии (болезнь Иценко-Кушинга, акромегалия, глюкагонома, феохромоцитома, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома)
  - СД, вызванный приемом лекарственных препаратов или химических веществ
  - СД, связанный с инфекциями (вирусы Коксаки, краснухи, паротита, гриппа и др.)
  - другие генетические синдромы, с сопутствующим СД

Клинические проявления

- Основные симптомы: полидипсия, полиурия, слабость, похудание
- Острые осложнения: кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, лактатацидоз, гипогликемическая кома (см. стр. 112-114)
- Хронические (поздние) осложнения СД (макро- (атеросклеротические заболевания) и микроангиопатии – нефропатия, ретинопатия, нейропатия, синдром диабетической стопы
- Кожные проявления
  - Гнойничковые поражения кожи (фурункулез, карбункул)
  - Acanthosis nigricans – папилломатозная гиперплазия кожи черного цвета в области подмышечных впадин, шеи, затылка, паховых складок, подколенных ямок, под грудными железами
  - Липоидный некробиоз кожи – воспаление кожи неясной этиологии; наиболее частая локализация на голени в виде малоболезненных, плотных бляшек овальной формы с центральными участками атрофии, восковидно-желтоватого цвета с мелкой сетью телеангиэктазий

Основные критерии диагностики СД

- Симптомы СД (полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса) и случайное повышение концентрации глюкозы в плазме крови ≥ 11,1 ммоль/л, *или*
- Уровень глюкозы в плазме крови натощак ≥ 7,0 ммоль/л, или случайное повторное повышение концентрации глюкозы в плазме крови ≥ 11,1 ммоль/л, *или*
- Уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после пероральной нагрузки 75 г глюкозы ≥ 11,1 ммоль/л, *или*
- Гликированный гемоглобин (HbA1C) ≥6,5%

Диагностические критерии для "преддиабета"

- Нарушенная толерантность к глюкозе: уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после пероральной нагрузки 75г глюкозы ≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л
- Нарушенная гликемия натощак: глюкоза плазмы крови натощак ≥ 5,6 и <6,1 ммоль/л
- HbA1C от 5,7% до 6,4% (повышенный риск развития СД 2 типа)

Таблица 83. Основные различия сахарного диабета 1 и 2 типа

Признак	***Тип 1***	***Тип 2***
Масса тела	Дефицит или нормальная, в анамнезе снижение веса	В большинстве случаев ожирение
Семейный анамнез	Частота диабета у родственников первой степени родства <20%	Наследственная предрасположенность (высокая частота СД у родственников первой линии)
Другие аутоиммунные болезни	Могут быть: тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, пернициозная анемия, надпочечниковая недостаточность, витилиго	Отсутствуют
Глюкоза	Значительная вариабельность гликемии в течение дня	Более стабильный уровень гликемии в течении дня
Лечение	Инсулинотерапия, диета	Диета (низкокалорийная), пероральные сахароснижающие препараты (реже инсулин)
Чувствительность к инсулину	нормальная	низкая
Наличие аутоантител к клеткам островков поджелудочной железы и/или глутамат-декарбоксилазе (GAD)	Обнаруживаются почти в 80% случаев	Отсутствуют
С-пептид	Низкий или не определяется	В норме или повышен

Таблица 84. Классификация диабетической ретинопатии

Стадия	***Характеристика изменений сосудов сетчатки***
Непролиферативная	•Микроаневризмы, мелкие интраретинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги •Диабетический макулярный отек*
Препролиферативная	•Венозные аномалии •Множество мягких и твердых экссудатов •Интраретинальные микрососудистые аномалии (ИРМА) •Более крупные ретинальные геморрагии
Пролиферативная	•Неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки •Ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм) •Образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации
Терминальная	•Неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к вторичной рубеозной глаукоме. •Образование витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящее к отслойке сетчатки

Примечание. * - встречается на любой стадии диабетической ретинопатии, может быть ишемическим, тракционным и без тракционного синдрома.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. МАКРО- И МИКРОСОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.

Диабетическая нефропатия – специфическое поражение почек с формированием узелкового гломерулосклероза, постепенно приводящего к развитию терминальной ХБП.

- Распространенность: 20-40%; частая причина смерти больных СД 1 типа. При СД 2 типа – более редкая встречаемость и более медленное прогрессирование.
- Клинические признаки: вначале – отсутствие симптомов, далее – клиника ХБП.
- Диагностика: ежегодное исследование микроальбуминурии после 5 лет с момента диагностики СД 1 типа и сразу же при выявлении СД 2 типа, далее 1 р/год (см. стр. 97)
- Лечение: осуществляется по общим принципам терапии ХБП (см. стр. 96)

Диабетическая ретинопатия – одна из основных причин слепоты в возрасте 20-74 лет.

- ФР: неконтролируемая гипергликемия, наличие нефропатии, высокий уровень АД, беременность у больных с СД 1 типа
- Клинические проявления: бессимптомное течение до развития кровоизлияний в стекловидное тело или сетчатку (причина снижения зрения)
- Классификация приведена в табл. 84.
- Диагностика: осмотр офтальмолога через ≤5 лет с момента диагностики СД 1 типа и при выявлении СД 2 типа; далее при отсутствии ретинопатии не реже 1 раза в 2 года
- Лечение
  - Лазерная коагуляция сетчатки
  - Интравитреальное введение ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов (ранибизумаб))
  - Витрэктомия с эндолазеркоагуляцией

Классификация **диабетической полинейропатии:**

- Симметричная нейропатия: дистальная сенсомоторная нейропатия (наиболее часто), диабетическая нейропатия длинных нервных волокон, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия
- Асимметричная нейропатия: мононейропатия, множественная мононейропатия, радикулопатия, поясничная плексопатия или радикулоплексопатия, проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия)
- Автономная (вегетативная): кардиальная, гастроинтестинальная, мочеполовая формы

Дистальная симметричная полинейропатия (ДПН)

- Клиническая картина: до 50% - бессимптомное течение (риск безболевых повреждений стоп); жгучие, тупые или ноющие боли в стопах, ощущение «электрических разрядов», судороги в икроножных мышцах, парестезии, гиперестезии; особенно ночью.
- ФР возникновения нейропатических язв стопы: длительность СД >10 лет, мужской пол, неконтролируемая гипергликемия, нефропатия и ретинопатия, ССЗ, нарушение биомеханики стопы и ее костная деформация, сосудистые заболевания нижних конечностей, наличие язв или ампутаций в анамнезе, тяжелая патология ногтей
- Диагностика: снижение вибрационной, тактильной, температурной, болевой чувствительности и отсутствие рефлексов; симптомы автономной дисфункции: (горячие/холодные стопы, сухая кожа, участки гиперкератоза в местах давления); обследование стоп на предмет язв, мозолей, костных деформаций; осмотр обуви.
- Лечение
  - Оптимизация гликемического контроля
  - Трициклические антидепрессанты: амитриптилин, имипрамин
  - Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: сертралин, циталопрам
  - Антиконвульсанты: габапентин, прегабалин, карбамазепин
  - Опиоиды: трамадол
  - Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: дулоксетин
  - Подиатрический уход для снижения риска язвообразования

Мононевропатии – поражение одного нерва (чаще малоберцового, срединного (5,8%), локтевого (2,1%), лучевого (0,6%), черепно-мозговых нервов (0,05%)).

- Туннельные синдромы срединного, локтевого, малоберцового и др. нервов
- Диагноз: неврологическое и электрофизиологическое исследование
- Обычно разрешаются спонтанно

Диабетическая амиотрофия – нейропатическая боль, проксимальная атрофия мышц, одно- или двусторонняя мышечная слабость; обычно у пожилых пациентов с СД 2 типа; требует дифференциальной диагностики с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией.

Кардиоваскулярная автономная нейропатия - ограничивает переносимость физической нагрузки и повышает риск возникновения сердечно-сосудистых событий; может проявиться ВСС или «немой» ишемией миокарда.

- Клиника: тахикардия покоя > 100 уд/мин, утомляемость, ортостатическая гипотония (снижение САД при вставании > 20 мм рт.ст.)
- Диагноз: вариабельность интервала R-R, проба Вальсальвы, ортостатическая проба
- Лечение: физические нагрузки, ИАПФ, ББ, клонидин, мидодрин, октреотид

Гастроинтестинальная автономная нейропатия

- Клиника: гастропарез (тошнота, рвота, раннее насыщение, эпигастральная боль, потеря веса), дисфагией, энтеропатия (ночная диарея), и дисфункция сфинктеров (запоры)
- Диагноз: замедления перистальтики и эвакуации пищи при контрастных и эндоскопических методах исследования ЖКТ, электрогастрография, УЗИ
- Лечение
  - гастропарезы: дробное употребление легкоусвояемой пищи, прокинетики (метоклопрамид, домперидон)
  - боли в животе, диарея, тошнота, чувство раннего насыщения: антибиотики, противорвотные средства, трициклические антидепрессанты, ферментные препараты, энтеральное питание
  - запор: диета, богатая клетчаткой, слабительные, клизмы
  - диарея: ограничение употребления пищи богатой глютеном и лактозой, антихолинергические средства, антибиотики, клонидин, ферментные препараты.

Урогенитальная автономная нейропатия

- Клиника: эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция, нарушение функции опорожнения мочевого пузыря (задержка мочеиспускания, гидронефроз, восходящая инфекция мочевых путей, пиелонефрит)
- Диагноз: анамнез; уровень гонадотропинов и тестостерона в крови; цистоскопия, цистометрия; УЗИ; внутривенная пиелография; мониторинг эрекций во время ночного сна, исследование вызванных потенциалов с поверхности половых органов.
- Лечение:
  - эректильная дисфункция: психотерапия, простагландин Е1, силденафил, тадалафил, варденафил
  - нарушение мочеиспускания: ацеклидин; курсы прозерина, убретида, антибиотикотерапия;
  - электростимуляция мышц тазового дна, строгий режим мочеиспусканий, мануальные приемы опорожнения мочевого пузыря, его катетеризация.

Макрососудистые осложнения в виде атеросклероза – причина 80% случаев смерти при СД, 2 типа. Более 50% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа уже имеют ИБС.

- Клинические проявления:
  - ИБС – ИМ, стенокардия напряжения и нестабильная, безболевая ишемия
  - Атеросклероз периферических артерий – перемежающаяся хромота или незаживающие поверхностные язвы
  - Цереброваскулярная болезнь - транзиторные ишемические атаки или инсульты
- Диагностика: ежегодное определение липидного профиля и АД, вероятности ИБС
- Лечение: немедикаментозные и медикаментозные методы, реваскуляризация (см. стр. 38-39)

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ. ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ.

Цель лечения –оптимальный контроль гликемии (снижает риск возникновения поздних осложнений диабета (нефропатия, ретинопатия, нейропатия)) при СД 1 и 2 типа.

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста больного, осложнений, риска тяжелой гипогликемии, ожидаемой продолжительности жизни (табл. 85, 86). Правила выбора целевых значений ХС-ЛПНП представлены в табл. 87.

- При лечении СД 1 типа необходима пожизненная инсулинотерапия
- При лечении СД 2 типа используются пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и/или инсулины

Методы контроля СД:

- Измерение уровня HbA1c 1 раз в 3 месяца
- Использование глюкометров для самоконтроля, в т.ч. с удаленным мониторингом
- Системы непрерывного мониторирования глюкозы – непрерывное измерение глюкозы в интерстициальной жидкости с помощью устанавливаемых подкожно датчиков.

Немедикаментозное лечение СД 1 типа:

- Потребление белков, жиров и углеводов не должно отличаться от здоровых лиц.
- Физическая активность: основная задача – профилактика гипогликемии (особенно при длительной нагрузке >2 ч)

Немедикаментозное лечение СД 2 типа:

- Питание: ограничение калорийности (без голодания), быстроусвояемых углеводов
- Аэробные физические нагрузки продолжительностью 30–60 минут, не менее 3 раз в неделю. Суммарная продолжительность – не менее 150 минут в неделю

Инсулинотерапия (табл. 88)

- Общая суточная доза инсулина зависит от типа СД, диеты, физических нагрузок и степени инсулинорезистентности
  - СД 1 типа: 0,5 ЕД/кг/день
  - СД 2 типа: от 0,4 до 1,0 ЕД/кг/день для пациентов, не принимающих ПССП
- Определение дозы базального инсулина – 40-50% от суточной дозы. Возможности введения:
  - непрерывное подкожное введение инсулина (например, инсулиновая помпа)
  - аналог инсулина длительного или сверхдлительного действия: однократное введение в утренние часы или перед сном
  - инсулины средней продолжительности действия (НПХ): введение дважды в день, утром и перед сном
- Для определения дозы прандиального инсулина требуется
  - определить разницу между суточной дозой и дозой базального инсулина
  - полученную дозу распределить на три инъекции (до завтрака, до обеда и до ужина) для того, чтобы покрыть приемы пищи
  - инсулины короткого действия вводить за 15-30 минут до приема пищи
  - инсулины ультракороткого действия можно вводить непосредственно перед приемом пищи, во время или сразу после еды
  - При СД 1 типа следует вычислить углеводной коэффициент - количество единиц инсулина на 1 хлебную единицу (количество пищи, содержащие 10-12 г углеводов)
- Коррекция или дополнительное введение инсулина
  - устранение гипергликемии перед едой или между приемами пищи
  - коррекция гипергликемии у пациентов, не получающих пероральное питание, или у пациентов, находящихся на парентеральном питании и на базальном инсулине
  - проводится на основании препрандиальной гликемии (если >10 ммоль/л): 1 ЕД на каждые 2,75 ммоль/л при СД 1 типа, на каждые 1,65 ммоль/л при СД 2 типа.
- Устройства для введения инсулина: инсулиновые шприцы, шприц-ручки, инсулиновые помпы

Таблица 85. Алгоритм выбора индивидуального целевого HbA1c

Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функцио-нально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических ССЗ и риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемии и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические ССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

Примечание. Атеросклеротические ССЗ: ИБС (ИМ, реваскуляризация коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; симптомные заболевания артерий нижних конечностей. Риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

Таблица 86. Соответствие целевых уровней гликемии индивидуальному целевому HbA1c

HbA1c, %	***Глюкоза натощак /перед едой / на ночь / ночью, ммоль/л***	***Глюкоза через 2 часа после еды, ммоль/л***
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0
<8,5	<8,5	<12,0

Таблица 87. Целевые уровни показателей липидного обмена

Категория риска	***Характеристика больных***	***Целевые значения ХС-ЛПНП***
Очень высокий	Пациенты с атеросклеротическими ССЗ или поражением других органов-мишеней* или с ≥3 большими ФР** или раннее начало СД 1 типа длительностью >20 лет	<1,4 ммоль/л
Высокий	СД длительностью ≥10 лет без поражения органов-мишеней + любой другой дополнительный ФР	<1,8 ммоль/л
Средний	Молодые пациенты (СД 1 типа < 35 лет, 2 типа <50 лет) с СД длительностью <10 лет без иных ФР	<2,5 ммоль/л

*протеинурия, СКФ < 30 мл/мин, ГЛЖ или ретинопатия.**возраст, АГ, дислипидемия, курение, ожирение.

Таблица 88. Виды инсулинов

Инсулины	**Начало действия**	**Максимальное действие**	**Длительность действия**
Ультракороткого действия (аналоги)	5-15 мин	1-2 ч	3-5 ч
Короткого действия (человека)	30-60 мин	2-3 ч	6-8 ч
Средней продолжительности (НПХ)	1,5-2,5 ч	5-7 ч	12- 16ч
Продленного действия	1,0-2,0 ч	нет	16-30 ч
Сверхдлительного действия (аналоги)	1,0-1,5 ч	нет	до 36-42 ч

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ, ПОКАЗАНИЯ.

- При выборе ПССП необходимо учитывать степень снижения HbA1c и уровень гликемии натощак
  - Препараты сульфонилмочевины, бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы (ТЗД) в качестве монотерапии снижают уровень HbA1C в среднем на 1-2%
  - Препараты, уменьшающие постпрандиальную гликемию (глиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы дипептидилпептилазы-4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2)), в монотерапии, снижают HbA1c на 0,5-1%
- Рекомендуется использование метформина в качестве приоритетного препарата при инициации сахароснижающей терапии
- В составе любой комбинации ≥2 сахароснижающих препаратов следует использовать метформин при отсутствии противопоказаний:
- В некоторых ситуациях определенные классы или отдельные ПССП имеют преимущества (табл. 89):
  - Больным с атеросклеротическими ССЗ или наличием ФР их развития рекомендуется использование иНГЛТ-2 или агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), снижающих риск сердечно-сосудистых событий.
  - У больных с ХБП рекомендуется использование иНГЛТ-2 или аГПП-1 для замедления прогрессирования
  - У больных с ХСН или с высоким риском развития СН рекомендуется использование иНГЛТ-2.
  - У больных с высоким риском гипогликемий рекомендуются ПССП, характеризующиеся низким риском гипогликемии: метформин, иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2, ТЗД, акарбоза.
- иНГЛТ-2 оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не используются при выраженной инсулиновой недостаточности

Комбинированная терапия (применение нескольких препаратов) часто необходима даже на ранних стадиях для достижения нормогликемии

- При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний ПССП
- ПССП могут применяться в комбинированной терапии и/или с инсулинами для улучшения контроля гликемии; способы добавления инсулинов к ПССП:
  - НПХ, гларгин (Лантус), детемир (Левемир) перед сном
  - Готовые смеси инсулинов короткого и продленного действия (70/30) перед завтраком и ужином
  - Доза рассчитывается с учетом массы тела и уровня глюкозы, но стартовая доза в большинстве случаев 10-12 ЕД в день

Таблица 89. Сравнительные преимущества и недостатки ПССП

Преимущества	***Недостатки***	***Противопоказания***
Бигуаниды (метформин)		
Низкий риск гипогликемии. Не повышает массу тела. Улучшает липидный профиль. Доступен в фиксированных комбинациях (с СМ и ДПП-4, иНГЛТ-2). Снижает риск ИМ у больных СД 2 типа и ожирением. Снижает риск развития СД 2 типа у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) Низкая цена	Желудочно-кишечный дискомфорт. Риск развития лактат-ацидоза (редко).	СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, печеночная недостаточность, ОКС; заболевания, сопровождающиеся гипоксией; алкоголизм, ацидоз любого генеза, беременность и лактация. Отмена препарата в течение 2 суток до и после рентген-контрастных процедур.

Таблица 89. Сравнительные преимущества и недостатки ПССП (Продолжение)

Преимущества	***Недостатки***	***Противопоказания***
Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон)		
Низкий риск гипогликемии. Улучшает липидный профиль. Снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон). Потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток. Снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ.	Рост массы тела Периферические отеки . Увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин. Медленное начало действия. Высокая цена.	Заболевания печени; отеки любого генеза; СН; ИБС в сочетании с приемом нитратов; кетоацидозе; в комбинации с инсулином (за исключением случаев выраженной инсулинорезистентности); беременность и лактация
Препараты сульфонилмочевины: гликлазид (МВ), глимепирид, гликвидон, глипизид и др.		
Быстрое достижение эффекта Опосредованно ↓риск микроангиопатий. Нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ). Низкая цена	Риск гипогликемии. Прибавка массы тела. Быстрое развитие резистентности. Нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности.	Почечная (кроме гликлазида, гликвидона и глимепирида) и печеночная недостаточность; кетоацидоз; беременность и лактация
Меглитиниды (репаглинид, натеглинид)		
Контроль постпрандиальной гипергликемии Быстрое начало действия Могут использоваться при нерегулярном режиме питания	Риск гипогликемии Прибавка массы тела Применение кратно количеству приемов пищи Высокая цена	Почечная (кроме репаглинида) и печеночная недостаточность; кетоацидоз; беременность и лактация
иДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и др.		
Низкий риск гипогликемий Не влияют на массу тела Доступны в фиксированных комбинациях с метформином Потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	Потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден) Высокая цена	Кетоацидоз, беременность и лактация. С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина),ХСН
аГПП-1: эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид		
Низкий риск гипогликемии Снижение массы тела и АД Потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток Доступны в фиксированных комбинациях с базальными инсулинами Вторичная профилактика ССЗ (лираглутид, семаглутид, дулаглутид) Возможно эффективны в качестве первичной профилактики у лиц с ФР ССЗ Нефропротекция (лираглутид, семаглутид)	Желудочно-кишечный дискомфорт Формирование антител (преимущественно на эксенатиде) Потенциальный риск панкреатита (не подтвержден) Инъекционная форма введения Высокая цена	Тяжелая почечная и печеночная недостаточность; кетоацидоз; беременность и лактация.

Таблица 89. Сравнительные преимущества и недостатки ПССП (Продолжение)

Преимущества	***Недостатки***	***Противопоказания***
Ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза)		
Не влияют на массу тела Низкий риск гипогликемии Снижают риск СД при НТГ	Желудочно-кишечный дискомфорт. Низкая эффективность Прием 3 раза в сутки	Заболевания ЖКТ; почечная и печеночная недостаточность; беременность и лактация.
иНГЛТ-2: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, этруглифлозин и др.		
Низкий риск гипогликемии Снижение массы тела Эффект не зависит от наличия инсулина в крови Умеренное снижение АД Значительное снижение риска госпитализаций по поводу ХСН Нефропротекция Доступны в фиксированных комбинациях с метформином Вторичная профилактика ССЗ Возможно эффективны в качестве первичной профилактики у лиц с ФР ССЗ	Риск урогенитальных инфекций (низкий) Риск гиповолемии Риск кетоацидоза Риск ампутаций нижних конечностей и переломов (канаглифлозин) Высокая цена	Кетоацидоз, беременность, лактация, снижение СКФ < 30-45 мл/мин /1,73 м2. С осторожностью в пожилом возрасте, при хронических урогенитальных инфекциях, приеме диуретиков. Отмена в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, оперативных вмешательств.

ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Гипогликемическая кома (ГК) - кома вследствие резкого снижения уровня глюкозы в крови и острого энергетического дефицита в головном мозге.

Гипогликемия – уровень глюкозы плазмы крови < 2,8 ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой или < 2,2 ммоль/л вне зависимости от симптомов.

Патогенез: снижение утилизации глюкозы ЦНС, повышение уровня контринсулярных гормонов (глюкагон, СТГ, кортизол), активация симпатоадреналовой системы.

Клиническая картина

- Вегетативные симптомы: сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, мидриаз, тошнота, саливация, сильный голод, внутренняя дрожь, тремор
- Нейрогликопенические симптомы: головная боль, головокружение, парестезии (губы, язык), беспокойство, сонливость, апатия, снижение концентрации внимания, чувство страха, дезориентация, галлюцинации; речевые, зрительные и поведенческие нарушения; неадекватность речи и поступков, спутанность сознания, судороги, преходящие параличи, кома
- Наиболее опасное осложнение – отек мозга (менингеальные симптомы, рвота, нарушение дыхания, гипертермия)

Лечение

- Легкая гипогликемия:
  - Прием быстроусвояемых углеводов (3-5 кусков сахара растворить в воде и др.).
- Тяжелая гипогликемия:
  - Уложить больного на бок, освободить полость рта, не вливать в рот растворы
  - В/в струйно 40-100 мл 40% глюкозы до восстановления сознания (v=10 мл/мин)
  - Глюкагон 1 мг п/к или в/м
  - Если сознание не восстановлено после 100мл 40% глюкозы, продолжить в/в капельное введение 5% глюкозы
  - При затянувшейся ГК преднизолон 30-60 мг (4-8 мг дексаметазона) в/в, другие мероприятия по предупреждению отека мозга (15-20% маннитол в/в капельно, фуросемид 60-80 мг в/в струйно)

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острая декомпенсация СД, требующая экстренной госпитализации, сопровождается: гипергликемией (>13 ммоль/л), гиперкетонемией (>5 ммоль/л), кетонурией (≥ ++), метаболическим ацидозом (pH <7,3), различной степенью нарушения сознания или без нее; может быть дебютом СД 1 типа (1/3 случаев).

Основной механизм - абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность.

Клиническая картина (развивается постепенно в течение нескольких дней):

- Симптомы дегидратации: полиурия, жажда; слабость и утомляемость; отсутствие аппетита и ↓веса; сухость кожи и слизистых; ↓тургора кожи и глазных яблок; гипотония; возможна олиго- и анурия, тахикардия.
- Симптомы ацидоза: тошнота, рвота; запах ацетона в выдыхаемом воздухе; одышка (в терминальном состоянии дыхание Куссмауля); нарушения сознания (сонливость, заторможенность, сопор, кома), абдоминальный синдром (боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, уменьшение перистальтики)
- Симптомы гипокалиемии (нарушения ритма, судороги, парез перистальтики)

Правила определения тяжести ДКА представлены в табл. 90.

Основные принципы лечения ДКА:

- Устранение инсулиновой недостаточности
- Борьба с дегидратацией и гиповолемией
- Восстановление электролитного баланса и КЩС
- Выявление и лечение сопутствующих заболеваний

На догоспитальном этапе: экспресс-анализ гликемии и определение порции мочи на ацетон; инсулин короткого действия (ИКД) 20 ЕД в/м, 0,9% NaCl в/в капельно (v=1,0 л/ч).

Лечение средних и тяжелых форм в ОРИТ

- В/в режим инсулинотерапии (капельно; через инфузомат)
  - При гликемии > 19 ммоль/л – 0,15 ЕД/кг/час (8-10 ЕД/час)
  - При гликемии > 14 ммоль/л – 0,1 ЕД/кг/час (6-8 ЕД/час)
  - При гликемии < 14 ммоль/л – 4-6 ЕД/час и регидратация 5% раствором глюкозы
  - В/м инсулинотерапия – при невозможности в/в доступа и легких формах ДКА
  - Скорость снижения глюкозы плазмы – ≤4 ммоль/л/ч; в 1 сутки до 13–15 ммоль/л
  - Перевод на подкожное введение ИКД: регресс симптомов, стабильная гемодинамика, гликемия <11-12 ммоль/л; pH > 7,3.
- Регидратация:
  - 0,9% NaCl (при уровне скорректированного Na^+ <145 ммоль/л)
  - При гликемии <13,0 ммоль/л – 5% глюкоза (+ 3-4 ЕД ИКД на каждые 20 г)
  - Коллоидные плазмозаменители – возможно при гиповолемии (САД <80 мм рт.ст. или ЦВД <4 мм вод.ст.).
  - Скорость: за 1-й час – 1 литр, по 0,5 л во 2-й и 3-й часы, далее 0,25-0,5 л/ч.
  - Общий объем инфузии за первые 12 ч – не более 10% массы тела; объем растворов за час не должен превышать часовой диурез на >500-1000 мл
  - При СН: v=7 мл/кг/ч в первые 4 ч, 3,5 мл/кг/ч в последующие 4 ч.
- В/в инфузия калия – одновременно с введением инсулина
- Показания к введению $NaHCO_3$ (4-8 г за 1-2 часа в/в медленно): pH ≤6,9 или уровень стандартного HCO_3^- <5 ммоль/л.
- Критерии разрешения ДКА: гликемия плазмы <11,0 ммоль/л + 2 или 3 показателя КЩС: pH венозной крови > 7,3, HCO_3^- >18 ммоль/л, анионная разница >12 ммоль/л/.

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) – острая декомпенсация СД, сопровождающаяся резко выраженной гипергликемией (> 33 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы (330-500 мосм/л), резко выраженной дегидратацией, отсутствием кетоза и ацидоза; встречается в 10 раз реже кетоацидотической комы (летальность 40-60%).
Причина: выраженная относительная инсулиновая недостаточность, резкая дегидратация.
Клиническая картина:

- выраженная полиурия (впоследствии олиго- и анурия), выраженная жажда (у пожилых может отсутствовать); слабость, головные боли, сонливость
- симптомы дегидратации и гиповолемии (↓тургора кожи, мягкость глазных яблок, тахикардия, позже - гипотония, СН вплоть до коллапса и гиповолемического шока)
- Особенность клиники – полиморфная неврологическая симптоматика (судороги, дизартрия, спонтанный нистагм, гипер- или гипотонус мышц, парезы и параличи; гемианопсия, вестибулярные нарушения); дифференциальный диагноз с отеком мозга.

Общие принципы лечения ГГС: борьба с дегидратацией и гиповолемией, устранение инсулиновой недостаточности, восстановление электролитного баланса и КЩС, лечение сопутствующих заболеваний
Гиперлактацидотическая кома - метаболический ацидоз вследствие повышенного образования лактата, развивающийся при заболеваниях, сопровождающихся тканевой гипоксией (летальность 50-90%).
Клиническая картина: нет специфических симптомов; кома развивается в течение нескольких часов, дисметаболический шок, олиго- и анурия без признаков дегидратации.
Лабораторно: увеличение в крови пирувата и лактата >4,0 ммоль/л; снижение pH крови, содержания бикарбоната, резервной щелочности; нормальная гликемия или незначительная гипергликемия, без кетонемии и кетонурии
Лечение:

- Уменьшение образования лактата (ИКД 2+5 ЕД/час в/в, 5% глюкоза 100-150 мл/ч)
- Выведение из организма избытка лактата (гемодиализ с безлактатным буфером) и метформина, если применялся (активированный уголь или энтеросорбент)
- Восстановление КЩС – ИВЛ в режиме гипервентиляции для устранения избытка CO2 (цель - pCO2 25-30 мм рт.ст); введение $NaHCO_3$ – только при pH < 7,0 крайне осторожно ≤100 мл 4% раствора однократно в/в медленно
- Борьба с шоком и гиповолемией – по общим принципам интенсивной терапии.

Таблица 90. Определение степени тяжести диабетического кетоацидоза

Показатели	Степень тяжести ДКА		
	легкая	**умеренная**	**тяжелая**
Глюкоза плазмы (ммоль/л)	> 13	> 13	> 13
Калий сыворотки	> 3,5	> 3,5	<3,5 до начала лечения
pH артериальной крови[1]	<7.3	<7.25	< 7.0
Бикарбонат сыворотки (мэкв/л)	15 – 18	10 – 15	< 10
Кетоновые тела в моче	+	+++	++++
Кетоновые тела в сыворотке	↑↑	↑↑	↑↑↑↑↑↑
Эффективная осмолярность сыворотки (мосмоль/кг)[2]	Вариабельна	Вариабельна	Вариабельна
Анионная разница[3]	> 10	> 12	> 14
САД, мм рт. ст.			<90
ЧСС			>100 или < 60
Нарушение сознания	Ясное	Ясное или ступор	Сопор или кома

[1] - Если pH определяется в капиллярной или венозной крови, следует учесть, что он на 0?05 – 0.1 ниже, чем в артериальной. [2] - Расчет осмолярности плазмы (норма 285-295 мосмоль/л): 2x(Na+, ммоль/л + K+, ммоль/л) + глюкоза, ммоль/л [3] - Анионная разница = $(Na^+) – (Cl^- + HCO3^-)$ (ммоль/л).

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПИЩЕВОДНЫЕ И ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ СИМПТОМЫ. ДИАГНОСТИКА.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросом в пищевод, ротоглотку или дыхательные пути желудочного и/или дуоденального содержимого.

Эпидемиология: диагностически значимая изжога у 13,3% населения; заболеваемость тяжелым эзофагитом – 5 случаев на 100 000 населения в год.

Патогенез:

- снижение моторики пищевода и антрального отдела желудка (замедление опорожнения), слюновыделения;
- снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- заброс в пищевод кислоты, пепсина и желчных кислот
- воздействие некоторых лекарственных средств (табл. 91).

Симптомы (имеют связь с приемом пищи, положением лёжа, наклонами вниз):

- изжога – ведущий симптом (83%);
- регургитация – отрыжка воздухом, пищей, кислым содержимым, горечь во рту (52%);
- дисфагия и одинофагия (19%);
- боли в груди и по ходу пищевода.

Критерии предварительного диагноза ГЭРБ:

- Изжога и/или регургитация ≥1 раз/нед в течение последних 12 мес.

Клиническая картина:

- Пищеводные симптомы:
  - типичные - рефлюксный синдром (изжога, регургитация), гиперсаливация;
  - атипичные - синдром рефлюксной боли в грудной клетке, дисфагия и др.
- Внепищеводные симптомы:
  - симптомы, связь которых с ГЭРБ установлена (кашель, ларингит, бронхиальная астма, эрозии зубной эмали),
  - симптомы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит).

Диагностика (алгоритм представлен на рис. 33)

- Типичные клинические признаки ГЭРБ могут быть достаточны для предварительного диагноза, (подтверждается получением эффекта от назначения ингибиторов протонной помпы)
- Инструментальные исследования показаны при внепищеводных проявлениях и нетипичной картине течения болезни (например, дисфагии и болях в грудной клетке).
  - Манометрия высокого разрешения - исследование двигательной функции пищевода, чаще проводится перед хирургическим вмешательством
  - pH-метрия – основной метод диагностики ГЭРБ: разовая во время ЭГДС; суточная - в течение суток (24 ч) с помощью катетера, чувствительность от 79% до 95%, специфичность от 86 до 100%.
  - Импедансная pH-метрия – метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое желудка, попадающее в просвет пищевода, метод выбора при проведении исследования на фоне антисекреторной терапии. Патологические значения: время воздействия кислоты >6%, >80 эпизодов рефлюкса/сут.
  - Эндоскопия и биопсия служат для определения воспаления пищевода, дифференциальной диагностики; повторно – при пищеводе Барретта и появлении новых симптомов.
  - Рентгеноскопия с бариевой взвесью для первичной диагностики неэрозивного эзофагита – применяется редко, имеет низкую чувствительность и специфичность.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ОСЛОЖНЕНИЯ.

Классификация

- Клинико-эндоскопическая (фенотипы ГЭРБ):
  - неэрозивная
  - эрозивная (табл. 92)
  - пищевод Барретта (8% больных) – предраковое состояние, характеризующееся трансформацией (метаплазией) плоскоклеточного эпителия дистальной трети пищевода в цилиндрический; требует периодического выполнения ЭГДС для оценки наличия дисплазия и злокачественного перерождения

Осложнения

- Стриктура пищевода (10%) – проявляется дисфагией, постепенной потерей массы тела
- Аденокарциома пищевода
- Язвы пищевода, с возможным кровотечением и перфорацией

Цели терапии:

- краткосрочные: быстрое купирование симптомов и заживление эрозивно-язвенных изменений слизистой пищевода (если имеются);
- долгосрочные: профилактика рецидивов и осложнений ГЭРБ

Немедикаментозное лечение – изменение образа жизни

- Отказ от курения, употребления алкоголя
- Снижение избыточной массы тела
- Подъём головного конца кровати
- Прием пищи за несколько часов до сна, физической нагрузки
- Ограничение продуктов, вызывающих рефлюкс (шоколад, кофеин, кислая / сладкая пища, сахаросодержащие напитки)
- Избегать употребления лекарств, снижающих тонус нижнего сфинктера пищевода, например: антихолинергические средства, седативные, нитраты, БКК, теофиллин

Медикаментозное лечение (требуется значительно большее подавление секреции кислотности по сравнению с лечением язв желудка и двенадцатиперстной кишки):

- Ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол, рабепразол, лансопразол, эзомепразол) 1 раз в сутки за 30–60 минут до приема пищи. Длительность основного курса терапии составляет, как правило, не менее 8 недель (при тяжелых эрозивных формах – под контролем ЭГДС)
  - При необходимости длительного приема (эрозивная форма ГЭРБ, пищевод Барретта, рецидив симптомов) назначать в минимально эффективной дозе
  - При отсутствии ответа на стандартную терапию: рассмотреть двукратный прием ИПП, изменение времени приема, замену на другой препарат, альтернативный диагноз, верификацию ГЭРБ или хирургическое лечение.
- Антациды и альгинаты (купирование симптомов).
- Прокинетики повышают тонус нижнего сфинктера пищевода или ускоряют эвакуацию пищи из желудка (назначаются только после верификации диагноза).
- Антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов короткими курсами, в случае купирования изжоги (могут быть использованы в дополнение к ИПП).
- Баклофен (агонист ГАМК-В рецепторов) при рефрактерной верифицированной ГЭРБ.

Оперативное лечение после мониторирования pH, манометрии – при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии.

- Фундопликация - подшивание желудка к диафрагме вокруг пищеводного отверстия.
- Бариатрическая хирургия для пациентов с ожирением.
- Баллонная дилатация при наличии стриктур.
- Эндоскопическая резекция слизистой или абляция – при дисплазии у пациентов с пищеводом Барретта.

Таблица 91. Препараты, способствующие развитию ГЭРБ

Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера:	***Прямое повреждающее действие на слизистую оболочку:***
•β-адреномиметики •α-адреноблокаторы •Антихолинергические средства •Блокаторы кальциевых каналов •Диазепам •Эстрогены •Наркотические средства •Прогестерон •Теофиллин •Трициклические антидепресанты	•Алендронат •НПВС, в т.ч. аспирин •Соли железа •Калия хлорид •Хинидин •Тетрациклин

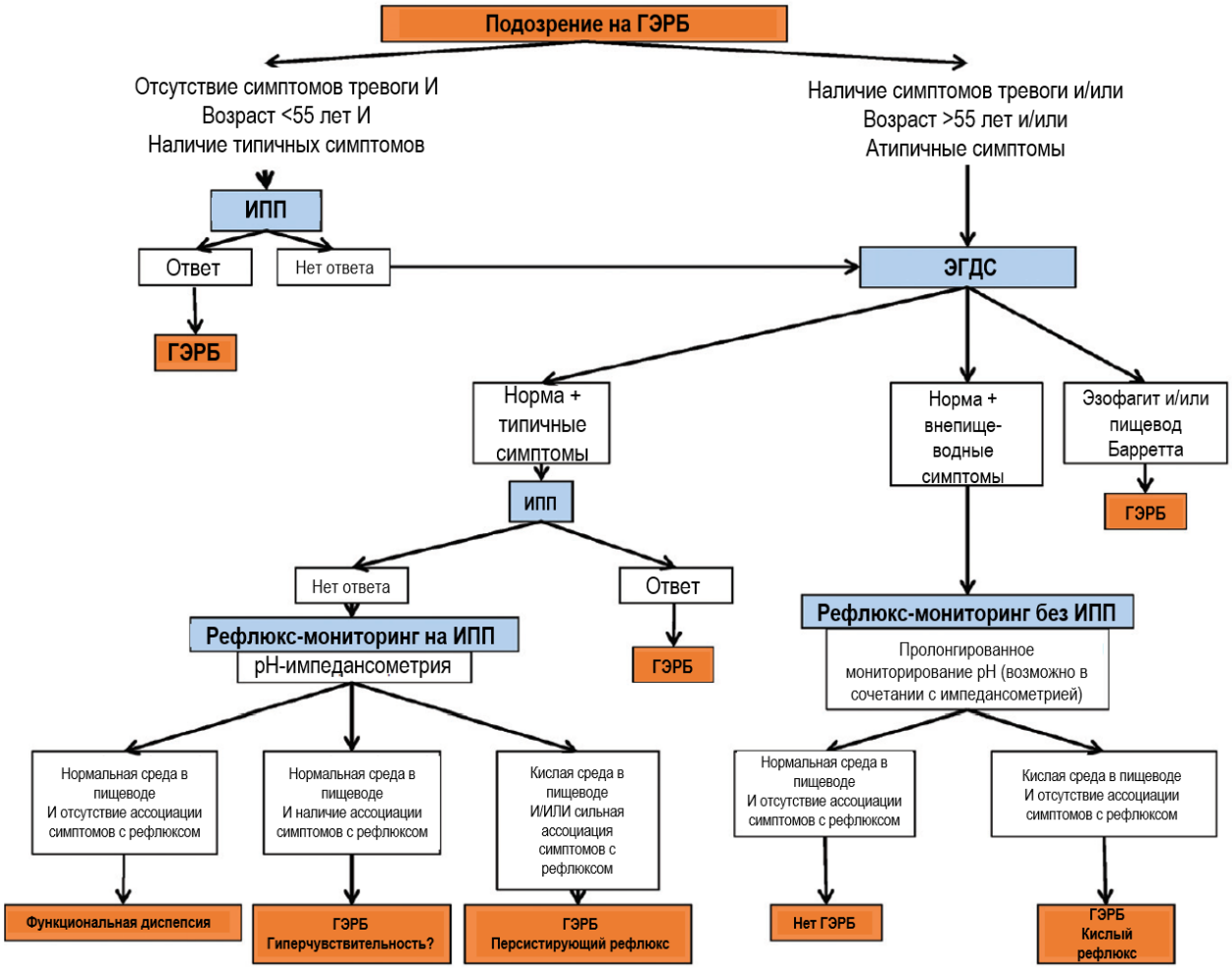


Рисунок 33. Примерный алгоритм диагностики ГЭРБ

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА.

Язвенная болезнь (ЯБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, основным морфологическим проявлением которого является язва желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), как правило, развивающаяся на фоне хронического гастрита, ассоциированного с Helicobacter pylori, или приема НПВС**.**

Эпидемиология:

- распространенность в общей популяции 10-15 %;
- дуоденальная локализация чаще, чем желудочная (4:1);
- язвы ДПК чаще у мужчин; язвы желудка: соотношение мужчин и женщин одинаково.
- современные особенности:
  - снижение числа госпитализаций с неосложненной язвенной болезнью;
  - увеличение частоты бессимптомных форм.

Патогенез – нарушение баланса между факторами агрессии и защиты в сторону преимущественного преобладания агрессии за счет повышения секреции соляной кислоты и пепсина по действие факторов окружающей среды (факторов риска, см. табл. 93).

- Факторы защиты: бикарбонатный слой, простагландины, слизистый слой, расширенная капиллярная сеть
- Факторы агрессии: H. pylori; соляная кислота; пепсин;
- Факторы риска: инфекция H. pylori, прием НПВС (в т.ч., аспирина, особенно при язве желудка), наследственная предрасположенность, пожилой возраст, стресс, курение, нерегулярное питание, сопутствующие заболевания, другие ЛС (калия хлорид, ГКС, бисфосфонаты и др.), критические состояния (травмы головы, тяжелые ожоги и др.), алкоголь.

Классификация: по локализации, числу язвенных поражений (одиночные и множественные), размерам язвенного дефекта (малые, до 0,5 см; средние, 0,6-1,9 см; большие, 2,0-3,0 см; гигантские, >3,0 см), наличию осложнений, стадии течения (обострение, рубцевание, ремиссия), характеру оперативных вмешательств (если проводились).

Клинические проявления (возможно бессимптомное течение)

- Болевой синдром в эпигастральной области:
  - локализация в подложечной области слева от срединной линии (при язвах тела желудка) или справа от нее (при язвах пилорического отдела и луковицы ДПК);
  - иррадиация в левую половину грудной клетки и левую лопатку (при язвах желудка), грудной или поясничный отдел позвоночника (при язвах ДПК);
  - связь с приемом пищи: после еды (при язвах кардиального и субкардиального отдела), через 0,5-1 ч после приема пищи (при язвах тела желудка). При язвах пилорического отдела и луковицы ДПК: поздние (через 2-3 час после еды), голодные (натощак, купируются приемом пищи), ночные боли;
  - купирование приемом антацидов, антисекреторных и спазмолитических препаратов, применением тепла.
- Диспептический синдром (вздутие живота, метеоризм, отрыжка), «симптомы тревоги», требующие проведения эндоскопического обследования, перечислены в табл. 94;
- Снижение аппетита; тошнота/рвота; снижение массы тела (причина – страх приема пищи из-за эпигастральных болей).

Методы диагностики:

- Эндоскопический: при язве желудка в обязательном порядке для исключения малигнизации – прицельная биопсия (5–7 фрагментов) дна и краев язвы.
- Рентгенологический (рентгеноскопия) – для выявления осложнений
- Исследование на H. pylori с помощью 2 методов - при условии отсутствия приема антибиотиков и ингибиторов протонной помпы

Таблица 92. Эндоскопическая Лос-Анджелесская классификация эзофагита

Стадия	*Характеристика*
A	≥1 участок поврежденной слизистой оболочки (СО) размером ≤5 мм, который не захватывает СО между складками (расположен на вершине складки)
B	≥1 участок поврежденной СО размером >5 мм, который не захватывает СО между складками (расположен на вершине складки)
C	≥1 участок поврежденной СО, который распространяется на СО между ≥2 складками, но захватывает <75% окружности пищевода
D	≥1 участок поврежденной СО, который захватывает >75% окружности пищевода

Примечание. Выявление стадий C и D наиболее специфично для диагностики ГЭРБ.

Таблица 93. Факторы риска развития язв желудка или двенадцатиперстной кишки

•Инфекция Helicobacter pylori •Онкологические заболевания •Синдром гиперсекреции кислоты •Гиперпаратиреоз •Болезнь Крона •Саркоидоз •Системный мастоцитоз •Критические состояния (тяжелые ожоги, травма головы, полиорганная недостаточность)	•Прием НПВС, в т.ч. аспирина •Прием других ЛС (калия хлорид, дополнительное назначение ГКС, бисфосфонаты, сиролимус, микофенолата мофетил, фтоурацил) •Миелопролиферативные заболевания •Редкие инфекции (цитомегаловирус, туберкулез, простой герпес)

Таблица 94. «Симптомы тревоги» у пациентов с диспепсией

•Вновь возникшая диспепсия в возрасте >55 лет •Семейный анамнез рака верхних отделов ЖКТ •Острое или хроническое желудочно-кишечное кровотечение, включая железодефицит неясного генеза •Желтуха •Левая надключичная лимфаденопатия •Пальпируемое образование в животе •Персистирующая рвота •Прогрессирующая дисфагия •Непреднамеренная потеря массы тела
Дополнительные показания к ЭГДС у пациентов с ГЭРБ: •Одинофагия (болезненное глотание) •Рецидивирующие бронхиальные симптомы, аспирационная пневмония •Дисфония •Рецидивирующий или постоянный кашель •Персистирующая боль •Лимфоаденопатия •Образование в эпигастральной области •Впервые возникшие атипичные симптомы в возрасте 45–55 лет

ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ. ОСЛОЖНЕНИЯ.

Цели лечения:

- облегчение боли;
- предотвращение осложнений;
- снижение частоты рецидивов;
- эрадикация H. Pylori.

Медикаментозное лечение (длительность курса лечения до заживления язвы 4-8 недель):

- Антациды – симптоматические лечение, для быстрого купирования боли.
- H_2-блокаторы (циметидин 400-1600 мг/сут, ранитидин 150-300 мг/сут, фамотидин 20-40 мг/сут):
  - блокируют H_2-гистаминовые рецепторы на париетальных клетках;
  - ингибируют метаболизм препарата цитохрома Р-450 (особенно циметидин), могут изменять концентрацию некоторых препаратов (варфарин, фенитоин, теофиллин);
  - в настоящее время используются редко.
- Ингибиторы протонной помпы (омепразол 20-40 мг/сут, лансопразол 15-30 мг/сут, рабепразол 20 мг/сут, пантопразол 20-40 мг/сут, эзомепразол 20-40 мг/сут) – препараты выбора:
  - блокируют H^+/K^+-АТФазу; три дня достаточно для блокирования 90% ионных каналов;
  - эффективны при желудочной и дуоденальной локализации язв;
  - могут помешать усвоению других препаратов (кетоконазол, ампициллин, железо, дигоксин);
  - назначаются 1 раз в сутки за 30-40 мин до приема пищи.
- Цитопротекторы (мизопростол 800 мкг/сут, ребамипид 300 мг/сут):
  - аналоги и стимуляторы секреции эндогенных простагландинов, усиливают защиту и репарацию слизистой, ускоряют заживление язвенных дефектов.

В случаев наличия НПВС-ассоциированной ЯБ:

- Повторный пересмотр показаний, назначение в наименьшей эффективной дозе
- Выбор препаратов с наименьшим риском ульцерогенности (неселективные: ибупрофен, мелоксикам, напроксен; селективные ингибиторы ЦОГ-2, например, целекоксиб)
- Профилактический прием ИПП или цитопротекторов
- Коррекция других факторов риска

Хирургическое лечение – при наличии осложнений:

- Кровотечение - у 15-20 % пациентов (рвота кофейной гущей, кровавая рвота, мелена); особенности лечения отражены в табл. 95.
- Перфорация – у 5-10 % («острый живот»).
- Пилоростеноз (симптом плеска в эпигастрии, мальабсорбция, запах тухлых яиц).
- Пенетрация (в поджелудочную железу – повышение амилазы, липазы, глюкозы; в малый сальник, желчный пузырь, общий желчный проток).
- Малигнизация (биопсия для диагностики рака)

Синдром Золлингера-Эллисона – гиперсекреция соляной кислоты, приводящая к образованию множественных и/или резистентных терапии и/или рецидивирующих язв.

- Вызван автономной секрецией гастрина нейроэндокринной опухолью (чаще локализуется в ДПК или поджелудочной железе).
- Проявляется клинически болью в животе и диареей.
- Диагностика: гипергастринемия, гиперкальциемия, повышение хромогранина А в плазме, измерение pH желудка (для дифференциальной диагностики с физиологической гиперсекрецией гастрина); секретиновый тест; в дальнейшем – визуализация.
- Лечение: массивные дозы ИПП, хирургическое лечение (ваготомия, резекция желудка, удаление опухоли); на поздних стадиях – специфическое онкологическое лечение.

Таблица 95. Особенности ведения пациентов с язвенным кровотечением

До эндоскопии:

- Стратификация риска с помощью существующих шкал (например, Glasgow-Blatchford)
- Рестриктивная тактика гемотрансфузии (при Hb <70 г/л)
- Коррекция гипокоагуляции (если имеется): целевое МНО ≈1,5
- Использование прокинетиков (метоклопрамид) для улучшения условий эндоскопии
- Раннее начало терапии ИПП (уменьшает вероятность осложнений, потребность в эндоскопическом лечении)

Эндоскопия:

- Проводится в течение 24 часов с момента появления симптомов
- Комбинированное лечение: инъекции эпинефрина + другой метод (клипирование или термокоагуляция)

После эндоскопии:

- Продолжение терапии ИПП (высокая доза в/в при наличии эндоскопических признаков высокого риска повторных кровотечений, в т.ч. инфузия до 72 ч)
- При повторных кровотечениях – использование эндоскопических или хирургических методов, в т.ч. ангиографическая эмболизация артерий, кровоснабжающих желудок

Таблица 96. Показания к обследованию на H. pylori

- Обострение или анамнез ЯБ, за исключением случаев документированной эрадикации H. pylori
- Низкодифференцированная лимфома, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой желудка (MALT-ома) или анамнез эндоскопической резекции рака желудка ранней стадии
- Вновь развившаяся диспепсия у пациентов <55-60 лет без симптомов тревоги
- Долгосрочный прием аспирина и/или НПВС
- Необъяснимая железодефицитная анемия после тщательного исключения других причин
- Иммунная тромбоцитопения у взрослых
- Подтверждение эрадикации после окончания курса лечения (через ≥30 суток)

Таблица 97. Методы диагностики хеликобактерной инфекции

Название	***Чувствительность (%)***	***Специфичность (%)***	***Примечания***
Неинвазивные			
Серологическое исследование	85	79	Для определения текущей или леченной инфекции
Уреазный дыхательный тест	95-100	91-98	Ложноотрицательные результаты при проведении на фоне терапии ИПП и антибиотиками
Определение антигена в стуле	91-98	94-99	
Инвазивные			
Гистологический метод	>95	95-98	Увеличение чувствительности путем забора трех образов
Быстрый уреазный тест	93-97	95-100	Низкая точность при желудочно-кишечном кровотечении
Бактериологический метод	70-80	100	Технически сложен

ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ИНФЕКЦИЯ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЭРАДИКАЦИИ.

Характеристика Helicobacter pylori:

- основной этиопатогенетический фактор развития язвенной болезни;
- условно-патогенный кислотоустойчивый микроорганизм, входящий в состав нормальной микробиоты желудка, обычно локализуется в антральном отделе;
- имеет жгутики, способна передвигаться в слизистом слое;
- канцероген I класса.

Ассоциированные заболевания:

- ЯБ (у 70% больных с язвой желудка, до 100% случаев язвы ДПК).
- Аденокарцинома и MALT-лимфома желудка
- Идиопатическая железодефицитная анемия
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Дефицит витамина B12.

Методы диагностики (показания перечислены в табл. 96, сравнительная характеристика приведена в табл. 97)

- Биохимические методы:
  - быстрый уреазный тест (при ЭГДС);
  - уреазный дыхательный тест с 13С-мочевиной;
- Морфологические методы:
  - гистологический метод - выявление H. pylori в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка;
  - цитологический метод - выявление H. pylori в слое пристеночной слизи желудка.
- Бактериологический метод с выделением чистой культуры и определением чувствительности к антибиотикам.
- Иммунологические методы:
  - выявление антигена H. pylori в кале (слюне, зубном налете, моче);
  - выявление антител к H. pylori в крови с помощью иммуноферментного анализа.
- Молекулярно-генетические методы: - ПЦР биоптатов слизистой оболочки желудка.

Правила диагностики Helicobacter pylori

- Первичная диагностика:
  - любой метод при отсутствии лечения антибиотиками или препаратами висмута в течение месяца ИПП, H_2-блокаторами в течение 2 нед перед проведением теста;
  - необходимо использовать минимум 2 метода.
- Контроль эффективности эрадикации Helicobacter pylori:
  - не ранее, чем через месяц после завершения приема ЛС
  - любой метод, кроме определения антител к Helicobacter pylori в крови

Эрадикационная терапия - при язвенной болезни ускоряет рубцевания язвенного дефекта, снижает частоту рецидивов (табл. 98). Основные принципы:

- 2 или 3 антибактериальных препарата
- обязательное 2-х кратное назначение ИПП
- длительность 10 или 14 (предпочтительно) дней.

Меры преодоления антибиотикорезистентности к антибактериальным препаратам:

- удлинение эрадикационной терапии до 14 дней;
- назначение последовательной схемы;
- добавление препаратов висмута (висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 р/сут);
- увеличение дозы ИПП;
- увеличение кратности приема антибактериальных препаратов;
- дополнительное назначение пробиотиков и цитопротекторов (изучается)
- определение чувствительности H.pylori к назначаемым препаратам

Таблица 98. Некоторые схемы эрадикационной терапии H. pylori

Название протокола*	***Компоненты протокола***	***Показания и характеристика***
Оптимизированная тройная терапия: частота эрадикации – 64-86%	ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 р/сут + кларитромицин 500 мг 2 р/сут + амоксициллин 1000 мг 2 р/сут	Первая линия лечения в регионах с низкой (<15%) резистентностью H. pylori к кларитромицину
Квадротерапия без препаратов висмута: частота эрадикации 81-96%	ИПП в стандартной дозе 2 р/сут + амоксициллин 1000 мг 2 р/сут + кларитромицин 500 мг 2 р/сут + метронидазол 500 мг 2 р/сут	Один из вариантов первой линии эрадикации или второй-третьей линии при неэффективности предшествующих схем в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину
Стандартная висмут-содержащая квадротерапия: частота эрадикации 75-90%	ИПП в стандартной дозе 2 р/сут + коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 р/сут + тетрациклин 500 мг 4 р/сут + метронидазол 500 мг 3 р/сут	Вторая линия лечения в регионах с низкой (<15%) резистентностью H. pylori к кларитромицину или один из вариантов первой линии эрадикации в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину
Левофлоксацин-содержащая тройная терапия: частота эрадикации 60-83%	ИПП в стандартной дозе 2 р/сут + левофлоксацин 500 мг 1 или 2 р/сут + амоксициллин 1000 мг 2 р/сут	Вторая или третья линия эрадикации.
Тройная терапия с рифабутином	ИПП в стандартной или удвоенной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 р/сут + рифабутин 150 мг 2 р/сут	Финишный вариант при безуспешности предшествующих линий эрадикации (хотя бы трех)

Примечание. Длительность лечения для всех протоколов составляет 14 дней. Для квадротерапии допустима продолжительность, равная 10 дней.

МАЛЬАБСОРБЦИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.

Синдром нарушенного всасывания (мальабсорбция) – нарушение усвоения пищи в тонкой кишке, которое может сопровождаться снижением массы тела, гиповитаминозом, анемией и гипопротеинемией.

Этиология

- Недостаточность пищеварения: снижение функции поджелудочной железы, недостаток желчных кислот, гастрэктомия, гастроэнтеростомия.
- Собственно нарушение всасывания: уменьшение площади всасывающей поверхности (резекция кишки), инфильтрация кишечной стенки (болезнь Крона, амилоидоз), повреждение слизистой оболочки (целиакия, тропическое спру).
- Нарушение кровоснабжения и лимфооттока: атеросклеротическое поражение брыжеечных артерий, лимфома, туберкулез брыжеечных лимфатических узлов.
- Повышенная экссудация белка в просвет ЖКТ: экссудативная энтеропатия, болезни желудка (гипертрофический гастрит, рак, синдром Золлингера–Эллисона).

Клинические проявления:

- осмотическая диарея – главный синдром (табл. 99); полифекалия – ↑ объема кала кашицеобразной или водянистой консистенции ± неприятный запах, маслянистый вид;
- боли в животе, снижение массы тела;
- симптомы дефицита макро- и микроэлементов, витаминов (табл. 100).

Диагностика

- нарушение трофологического статуса – ИМТ <18,5кг/м^2 или потеря веса >10% (или >5% в течение последних 3 мес) в сочетании с низким ИМТ (<20 кг/м^2, если возраст до 70 лет и <22 кг/м^2, если возраст более 70 лет) или ИМТ без жира (FFMI) <15 кг/м^2 у женщин и <17 кг/м^2 у мужчин
- биохимическое исследование крови – ↓содержания (пре-) альбумина, холестерина, железа (ферритина), Ca, Mg, витаминов (например, ретинол-связывающего белка).
- исследование кала
  - выявление креатореи, стеатореи, амилореи;
  - общая масса кала >500 г/сут с уменьшением на фоне голодания
  - среднесуточная экскреция жира (N<15 г/сут)
- D-ксилозный тест – оценка всасывательной функции тонкой кишки (измерение D-ксилозы в сыворотке (N >20 мг/дл) через 1 ч и моче (N ≥5 г) через 5 ч после приема 25 мг.
- определение клиренса α1-антитрипсина (N <27мл/сут) при потере эндогенного белка
- тест с ^{75}Se-гомотаурохолевой кислотой - диагностика хологенной диареи (снижение всасывания желчных кислот в терминальном отделе подвздошной кишки)
- тест с ^{51}Cr-альбумином для выявления повышенной потери белка через кишечник (при болезни Уиппла, злокачественной лимфоме, лучевой энтеропатии)
- тест Шиллинга - для оценки всасывания витамина B12
- эндоскопическое исследование тонкой кишки с биопсией из ее проксимальных отделов (диагностика болезни Уиппла, лимфомы тонкой кишки, эозинофильного гастроэнтерита, целиакии, тропической спру, системного мастоцитоза, амилоидоза)
- рентгенологическое исследование тонкой кишки
- водородный дыхательный тест с лактулозой или глюкозой – диагностика синдрома избыточного бактериального роста
- дополнительные методы исследования для диагностики основного заболевания, послужившего причиной развития синдрома мальабсорбции.

Принципы лечения

- Терапия основного заболевания (диета, заместительная ферментная терапия; препараты, нормализующие нарушенные функции кишечника и др.)
- Восполнение дефицита витаминов, макро- и микроэлементов

Таблица 99. Дифференциальная диагностика типов диареи

Характеристика	***Осмотическая диарея***	***Секреторная диарея***
Суточное количество стула	Более 1 л (полифекалия)	Менее 1 л
Эффект голодания	Прекращение диареи	Продолжение диареи
Осмотический интервал	> 100 мОсм/кг	< 50 мОсм/кг
Стеаторея, амилорея, креаторея	Да	Нет

Осмотический интервал (мОсм/л) = осмоляльность стула – 2 × [$Na_{стул}$ + $K_{стул}$]
Осмотический интервал (мОсм/л) ≈ 280 – 2 × [$Na_{стул}$ + $K_{стул}$]

Таблица 100. Системные проявления дефицита некоторых макро- и микроэлементов при синдроме мальабсорбции

Компонент пищи	***Признаки дефицита***
Углеводы	Общая слабость, быстрая утомляемость, снижение внимания Гипогликемия (нечасто)
Жиры	Потеря веса, гипогонадизм, недомогание. Гипохолестеринемия, снижение уровня кортизола в суточной моче, гипоэстрогенемия, гипотестостеронемия
Белки	Отечный синдром, асцит, саркопения, кахексия. Гипоальбуминемия, снижение Ig (кроме IgE)
Витамин B12	Общеанемический, циркуляторно-гипоксический синдромы; деменция, двигательные расстройства (атаксия, хорея), нарушение проприоцепции и вибрационной чувствительности, парестезии, потеря вкуса, глоссит, анорексия. Мегалобластная анемия, ↑ гомоцистеина и метилмалоновой кислоты.
Фолиевая кислота	Мегалобластная анемия, дефекты развития нервной трубки у новорожденных
Витамин C	Гингивит, петехиально-папулезная сыпь, анемия
Витамин B1	Периферическая нейропатия, мозжечковые нарушения, энцефалопатия Вернике; редко – КМП, СН
Витамин B2	Ангулярный стоматит, хейлит, глоссит, себорейный дерматит, периферическая нейропатия, нарушения зрения
Витамин B3	Дерматит, глоссит, хейлит, себорея, ангулярный стоматит, деменция, диарея
Витамин B6	Ангулярный стоматит, хейлит, глоссит, себорейный дерматит; периферическая нейропатия, судороги; сидеробластная анемия
Витамин A	Сумеречная слепота, ксерофтальмия; фолликулярный гиперкератоз; нарушения вкуса и обоняния; боли в мышцах и костях
Витамин D	Остеопения, остеопороз (риск переломов), остеомаляция
Витамин E	Полинейропатия, нарушение чувствительности, атаксия, поражение черепно-мозговых нервов; снижение зрения; гемолитическая анемия
Витамин K	Повышенная кровоточивость, экхимозы, геморрагии Удлинение протромбинового времени, повышение МНЛ
Железо	Микроцитарная анемия, ± циркуляторно-гипоксический синдром; атрофический глоссит; ангулярный стоматит, алопеция, койлонихия Снижение ферритина, насыщения трансферрина железом
Медь	Микроцитарная анемия, нейтропения; неврологические нарушения; гипопигментация кожи и волос
Цинк	Плохое заживление ран
Кальций	Остеомаляция, боли в костях, парестезии, мышечные судороги
Магний	Парестезии, тетании

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Хронический панкреатит (ХП) – воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями и приводящее к развитию как эндокринной (нарушение синтеза гормонов – инсулина, глюкагона), так и экзокринной недостаточности (нарушение синтеза ферментов – липазы, амилазы, трипсина, химотрипсина).

Эпидемиология: 25-50 случаев на 100 тыс. населения (10-летняя летальность 20%).

Классификация:

- по этиологии (классификация TIGAR-O, табл. 101)
- по клиническим проявлениям: болевой; диспепсический; сочетанный; латентный
- по морфологическим признакам: интерстициально-отечный; паренхиматозный; фиброзно-склеротический; гиперпластический; кистозный
- по течению: редко и часто рецидивирующий; с постоянной симптоматикой
- по наличию осложнений (табл. 102) и тяжести течения (Манчестерская классификация, табл. 103).

Клиническая картина

- Абдоминальная боль (у 80–90% случаев): схваткообразная или непрерывная, может усиливаться после приема пищи, при сотрясении тела, в положении лежа на спине; локализация зависит от пораженной части поджелудочной железы; может носить опоясывающий характер
- Стеаторея (при ↓функциональной активности на ≥90%) – пенистый, плавающий в воде зловонный кал с остатками непереваренной пищи, диарея, вздутие живота, отрыжка
- Симптомы полигиповитаминоза (особенно жирорастворимых витаминов), дефицита микроэлементов, саркопения, уменьшение массы тела
- Нарушение углеводного обмена (СД, риск гипогликемии, меньше частота кетоацидоза)
- Снижение или полное отсутствие аппетита, отвращение к жирной пище
- Астено-невротический синдром: слабость, утомляемость, нарушение сна, адинамия.

Диагностика

- Повышение амилазы и липазы в сыворотке крови (только при обострениях).
- Оценка экзокринной функции поджелудочной железы:
  - зондовые методы определения объема панкреатического сока, концентрации ферментов и бикарбонатов (секретиновый стимулирующий тест).
  - количественное определение стеатореи в 3-дневном кале на фоне приема 100 г жира /сут с пищей (экскреция жира в норме <15 г/сут)
  - определение химотрипсина, активности эластазы-1 в кале (N >100-200 мкг/г),
- Определение IgG4 с целью диагностики аутоиммунного панкреатита.
- Визуализация:
  - УЗИ – в случае тяжелого ХП с выраженными структурными изменениями (кальцификация), исключения других причин боли в животе,
  - КТ с контрастированием (атрофия, конкременты в протоках или их дилатация, интра- или перипанкреатические кисты)
  - Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ) – для визуализации поджелудочного протока (предпочтительна стимуляция секретином)
  - Эндоскопическая ультрасонография (± стимуляция секретином) – выявление заболевания на ранних стадиях (мелкие конкременты <3 мм) – критерии Rosemont (табл. 104).
  - Морфологическая диагностика – тонкоигольная аспирация (воспаление долек, снижение объема паренхимы, воспалительные изменения протоков)
- Диагностика СД (см. стр. 104)

Лечение хронического панкреатита

- Диетотерапия и коррекция образа жизни
  - соблюдение принципов рационального питания с достаточным потреблением продуктов, содержащих кальций, жирорастворимые витамины
  - дробный прием пищи небольшими порциями (до 6 или более раз) без ограничения жиров (около 30% от общего рациона)
  - отказ от курения и употребления алкоголя
- Пожизненная заместительная ферментная терапия (после купирования острой фазы панкреатита) во время еды: рекомендуемая минимальная доза составляет 25000 ЕД липазы на основной прием пищи с возможным добавлением ИПП
- При аутоиммунном панкреатите – преднизолон 30-40 мг/сут
- Купирование болевого синдрома: НПВС, агонисты ГАМК-рецепторов, в тяжелых случаях – наркотические анальгетики
- Эндоскопическое лечение: сфинктеротомия, дилатация стриктур, литоэкстракция, стентирование панкреатического протока
- Резекция поджелудочной железы (при непереносимой боли, осложнениях)
- Инсулинотерапия при наличии СД

Таблица 101. Классификация причин хронического панкреатита TIGAR-O

Токсический/ метаболический	•Алкоголь, курение •Гиперкальциемия •Гиперпаратиреоз •Терминальная хроническая болезнь почек •Медикаменты (глюкокортикоиды, эстрогены, тетрациклины и др.) •Токсины •Органические соединения
Генетический	•Аутосомно-доминантный •Аутосомно-рецессивный
Аутоиммунный	•Изолированный •Ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями (синдромом Шегрена, ВЗК, первичным билиарным холангитом)
Следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита	• Постнекротический (тяжелый острый панкреатит) • Рецидивирующий острый панкреатит •Ишемический / вследствие сосудистых заболеваний •Постлучевой
Обструктивный	•Pancreas divisum •Стеноз сфинктера Одди •Обструкция панереатического протока (например, опухолью) •Посттравматические рубцы панкреатического протока
Идиопатический хронический панкреатит	•Раннее начало (боль) •Позднее начало (боль отсутствует у 50% пациентов, быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности) •Тропический (тропический кальцифицирующий панкреатит, фиброкалькулезный панкреатический диабет)

Таблица 102. Осложнения хронического панкреатита

•Псевдокисты	•Плевральный выпот
•Стриктура общего желчного протока	•Панкреатический асцит
•Стеноз большого дуоденального сосочка	•Образование псевдоаневризм
•Тромбоз портальной вены и селезеночной вены	•Аденокарцинома

Таблица 103. Манчестерская классификация хронического панкреатита

Легкая степень	•по данным ЭРХПГ/ МХРПГ/ КТ диагностирован ХП •боль в животе •нет регулярного приема анальгетиков •сохраненная эндокринная и экзокринная функции •отсутствие перипанкреатических осложнений
Умеренная степень	•по данным ЭРХПГ/ МХРПГ/ КТ диагностирован ХП •боль в животе •регулярная (еженедельная) потребность в анальгетиках/опиатах •имеются данные за нарушение эндокринной/экзокринной функции •отсутствие перипанкреатических осложнений
Выраженная степень	•по данным ЭРХПГ/ МХРПГ/ КТ диагностирован ХП •≥1 дополнительных признаков: билиарная стриктура; сегментарная портальная гипертензия; дуоденальный стеноз •СД и/или стеаторея

Таблица 104. Критерии УЗ-диагностики хронического панкреатита

Главные критерии: А. Гиперэхогенные очаги длиной и шириной ≥2 мм с тенью. А. Панкреатолитиаз В. Отграниченные ячеистые структуры с наличием ≥3 смежных долек
Дополнительные критерии*:* •Кисты •Расширение панкреатического протока >3,5 мм •Неровные контуры панкреатического протока •Расширение боковых ветвей панкреатического протока >1 мм •Гипоэхогенность стенок панкреатического протока •Наличие фиброзных тяжей •Гиперэхогенные очаги без тени •Дольчатость без наличия смежных долек
Определенный ХП: 1 главный А-критерий + 3 дополнительных критерия *или* 1 главный А-критерий + 1 главный В-критерий *или* 2 главных А-критерия
Вероятный ХП: 1 главный А-критерий *или* 1 главный В-критерий + 3 дополнительных критерия *или* 5 дополнительных критериев
Неопределенный ХП: 3-4 дополнительных критерия *или* 1 главный В-критерий

Таблица 105. Гистологическая классификация тяжести целиакии (Marsh)

Тип (стадия)	Увеличение внутриэпителиальных лимфоцитов*	Гиперплазия крипт	Атрофия ворсинок
0	Нет	Нет	Нет
1	Есть	Нет	Нет
2	Есть	Есть	Нет
3a	Есть	Есть	Есть (частичная)
3b	Есть	Есть	Есть (субтотальная)
3c	Есть	Есть	Есть (тотальная)

* - 25/100 энтероцитов (>40/100 в модифицированных критериях Marsh)

ЦЕЛИАКИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Целиакия – генетически детерминированное системное заболевание с преимущественным поражением ЖКТ, характеризующееся развитием иммунопатологических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки в ответ на поступление пептидов некоторых злаковых культур (пшеницы, ржи, овса, ячменя).

Эпидемиология: распространенность во взрослой популяции ≈ 1% (может быть в несколько раз выше), географическая вариабельность; ассоциация с развитием нехождкинских лимфом, колоректального рака, смерти от любых причин

Этиология

- Главный инициирующий фактор – неполное расщепление глютенов (группа растительных белков фракций проламинов и глютелинов, содержащихся в злаковых культурах) с образованием молекул глиадина, вызывающего воспалительно-иммунные реакции в собственной пластинке слизистой оболочки у предрасположенных лиц.
- Основной ФР – генетическая предрасположенность (антигены главного комплекса гистосовместимости человека HLA-DQ2 (90% больных), HLA-DQ8).

Клиническая картина

- В настоящее время преобладают малосимптомные и атипичные формы заболевания, многие клинические проявления могут отсутствовать (часто запоздалая диагностика)
- Основные проявления: диарея (наиболее часто, могут быть запоры и вздутие живота), железодефицитная анемия (у 50%), остеомаляция и остеопороз (нарушение всасывания витамина D и кальция), реже – другие проявления синдрома мальабсорбции (дефицит B12, фолиевой кислоты)
- Функциональные расстройства и заболевания желудочно-кишечного тракта (в т.ч. синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия), а также других органов и систем (нервной, эндокринной, половой, костно-мышечной и т.д.) – неклассическая целиакия
- Нарушения роста и развития, длительная выраженная усталость
- Тяжелые или персистирующие язвы слизистой полости рта
- Герпетиформный дерматит – папуловезикулярная сыпь, преимущественно локализованная на локтях, ягодицах и волосистой части головы
- Сопутствующие заболевания: СД 1 типа, патология ЩЖ, иные аутоиммунные болезни

Диагностика (необходимо сочетание серологических и гистологических признаков)

- Определение общего уровня IgA (исключение дефицита)
- Определение аутоантител:
  - специфические антитела к эндомизию (IgA и IgG)
  - специфические антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA-TG2 и IgG)
  - антиглиадиновые антитела (неспецифические)
- Биопсия слизистой (5 образцов) тонкой кишки с характерной картиной сглаживания ворсинок, гиперплазии крипт и увеличенного количества внутриэпителиальных лимфоцитов (>25/100 энтероцитов) при условии потребления глютена с пищей (≥3-10 г/сут в течение ≥14-18 дней); гистологическая классификация приведена в табл. 105.
- Определение HLA-генотипа
- Оценка ответа на безглютеновую диету (повторные биопсии для серонегативных пациентов, при рецидиве заболевания)
- Денситометрия при высоком риске остеопороза

Лечение

- Строгая пожизненная безглютеновая диета с использованием замещающих продуктов.
- Коррекция дефицита микроэлементов, витаминов; профилактика и лечение остеопороза (при необходимости – парентеральное питание_
- Противопневмококковая вакцинация (при гипоспленизме)
- При рефрактерной целиакии (редко!): будесонид, преднизолон, азатиоприн, кладрибин

БОЛЕЗНЬ КРОНА: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа болезней, для которых характерно идиопатическое хроническое воспаление желудочно-кишечного тракта. Отличия схожих по клинической картине представлены в табл. 106.

Эпидемиология: редкие заболевания (распространённость 300-500 случаев на 100 тыс. населения); два возрастных пика заболеваемости: 20-30 и 60-70 лет

Этиология и патогенез (четко не установлены)

- Действие нескольких факторов: генетическая предрасположенность (семейный анамнез у 10-20% больных), дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры (за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно Bacteroides и Firmicutes) и различные факторы окружающей среды (курение, стресс, питание, кишечные инфекции, особенно C.difficile), наличие других аутоиммунных заболеваний
- Нарушение распознавания бактериальных молекул дендритными клетками, гиперактивация Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (TNFα, IL 13 и 23), молекул клеточной адгезии.

Болезнь Крона (БК) - хроническое, рецидивирующее заболевание ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений.

- При БК могут поражаться любые отделы ЖКТ- от полости рта до ануса, но в большинстве случаев (40-55%) вовлекается илеоцекальный отдел, процесс чаще носит сегментарный характер.

Классификация

- По локализации поражения (Монреальская классификация, 2005 г.):

Терминальный илеит	± Поражение верхних отделов ЖКТ ± Поражение аноректальной зоны
Колит	
Илеоколит	

- По распространенности поражения: локализованная (протяженность <30 см) и распространённая (сумма всех пораженных участков >100 см).
- По фенотипу: нестриктурирующая, непенетрирующая; стриктурующая (стенозирующая); пенетрирующая (свищевая); наличию осложнений (табл. 107)
  - Перианальные поражения могут дополнять любой из указанных фенотипических вариантов, а также быть самостоятельным проявлением БК.
- По характеру течения: острое (<6 мес от дебюта); хроническое непрерывное; хроническое рецидивирующее течение (наличие >6-месячных периодов ремиссии); ремиссия (клиническая и эндоскопическая)
- По тяжести текущей атаки (индекс активности БК по Бесту, табл. 108): легкая (низкая активность); среднетяжелая (умеренная); тяжелая (высокая).
- По ответу на гормональную терапию:
  - Гормональная резистентность – сохранение активности заболевания, несмотря на адекватное лечение ГКС;
  - Гормональная зависимость – возвратное увеличение активности БК при уменьшении дозы ГКС или рецидив после окончания лечения ГКС.

Клиническая картина

- Хроническая диарея (более 6 нед), в большинстве случаев, без примеси крови
- Боль в животе
- Лихорадка
- Анемия
- Перианальные осложнения (анальные трещины, парапроктит, свищи прямой кишки)
- Синдром мальабсорбции
- Внекишечные проявления (табл. 109)

Диагностика (критерии перечислены в табл. 110)

- Физическое обследование: осмотр полости рта (афтозный стоматит) и перианальной области, пальпация живота (инфильтрат), пальцевое исследование прямой кишки.
- Неспецифические лабораторные проявления: анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, электролитные нарушения, гипопротеинемию, повышение СРБ.
- Повышение фекального кальпротектина; анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование токсинов А и В C. difficile.

Методы инструментальной диагностики (основные):

- эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия с илеоскопией + биопсия слизистой;
- МРТ, КТ с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов);
- при невозможности МРТ или КТ – рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью (после исключения признаков непроходимости)
- капсульная эндоскопия (диагностика поражения тонкой кишки в отсутствие стриктур);
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости), фистулография (при наличии наружных свищей);
- трансректальное ультразвуковое или МР-исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях).

Эндоскопические критерии БК:

- регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «булыжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно направленных язв с островками отечной гиперемированной слизистой оболочки),
- линейные язвы (язвы-трещины), афты, стриктуры и устья свищей.

Рентгенологические проявления БК: регионарное, прерывистое поражение- «булыжная мостовая», стриктуры, свищи, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы.

Морфологические признаки БК:

- глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу / мышечный слой;
- саркоидные гранулемы;
- фокальная (дискретная) лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
- трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки;
- прерывистое поражение – чередование пораженных и здоровых участков кишки (при исследовании резецированного участка кишки);
- крипт-абсцессы формируются редко, секреция слизи остается нормальной.

Течение и прогноз

- БК характеризуется прогрессирующим поражением кишечника.
- На момент установления диагноза осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10-20%, а в течение 10 лет- более чем в 90% случаев.

Таблица 106. Дифференциальный диагноз ВЗК

Заболевание	***Клиническая характеристика***
Инфекционный колит	Внезапное начало. Наличие патогенной микрофлоры в стуле. Боль может быть преобладающим симптомом
СРК	Римские критерии IV
Ишемический колит	Встречается в старшей возрастной группе, сопутствующие ССЗ, острое начало, часто – болевой синдром
Псевдомембранозный колит	Использование антибиотиков, недавнее пребывание в стационаре, выделение токсинов *Clostridium difficile* в стуле

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ

Язвенный колит (ЯК) - хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением слизистой с развитием язвенно-деструктивных изменений.

- ФР схожи с БК (отличия: меньше роль инфекций, протективный эффект курения)
- Риск тяжелого обострения ЯК – 15% в течение жизни (выше при тотальном колите) .
- Вероятность колэктомии в течение первого года – 4-9% (при тяжелой атаке ≈50%).

Классификация

- По протяженности поражения (Монреальская классификация, 2005 г.):

Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки
Тотальный колит (панколит)	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

- По наличию осложнений (табл. 107)
- По характеру течения и ответу на гормональную терапию (см. БК, стр. 130)
- По фазе течения (атака; клиническая, эндоскопическая и гистологическая ремиссия)
- По тяжести текущей атаки (критерии Truelove-Witts, табл. 111)
    - Крайне тяжелая атака ЯК: диарея >10-15 р/сут, быстрое падение Hb, лихорадка >38°С, тяжелая гипопротеинемия и электролитные сдвиги, ↑СРБ.

Клиническая картина и диагностика (отличия от болезни Крона перечислены в табл. 112)

- диарея и/или ложные позывы на дефекацию с кровью, в т.ч. ночные
- тенезмы и императивные позывы (при проктитах и проктосигмоидитах)
- иногда общие симптомы (снижение массы тела, общая слабость, анорексия, лихорадка)
- умеренная боль в животе спастического характера, чаще перед стулом
- анемия
- внекишечные проявления (табл. 109)

Инструментальная диагностика:

- колоноскопия с илеоскопией + биопсия слизистой оболочки прямой кишки и ≥4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки;
- при длительном анамнезе ЯК (более 7-10 лет) – хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия (скрининг колоректального рака);
- ректороманоскопия;
- обзорная рентгенография брюшной полости (при тяжелой атаке) для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки;
- МРТ, КТ с контрастированием для дифференциальной диагностики или при невозможности полноценной илеоколоноскопии; хуже – ирригоскопия с двойным контрастированием (оценка протяженности, наличия образований, стриктур и др.);
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

Характерные эндоскопические признаки (специфических критериев нет):

- непрерывное воспаление с четкой границей, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке;
- контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом);
- отсутствие сосудистого рисунка;
- наличие эрозий и изъязвлений.

Морфологические признаки ЯК:

- деформация крипт, «неровная» поверхность слизистой,
- уменьшение числа бокаловидных клеток,
- базальный плазмоцитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки
- наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений (при БК редко),
- степень инфильтрации уменьшается по мере удаления от прямой кишки.

Таблица 107. Осложнения воспалительных заболеваний кишечника

Болезнь Крона:	***Язвенный колит:***
•наружные свищи (кишечно-кожные) •внутренние свищи (межкишечные и др.) •инфильтрат •абсцессы брюшной полости, •стриктуры ЖКТ (с кишечной непроходимостью и без нее), •анальные трещины, •парапроктит, •кишечное кровотечение (редко).	•кишечное кровотечение, •токсическая дилатация (мегаколон) – протяженная дилатация кишки с истончением стенки, склонностью к перфорации, •перфорация толстой кишки, •колоректальный рак.

Таблица 108. Определение активности БК по Бесту (CDAI)

Параметр	***Множитель***
Частота неоформленного стула за последнюю неделю	x 2
Боли в животе (по интенсивности), сумма баллов за неделю: 0 – отсутствие; 1 – слабая; 2 – умеренная; 3 – сильная	x 5
Общее самочувствие, сумма баллов за неделю: 0 – хорошее; 1 – удовлетворительное; 2 – плохое; 3 – очень плохое; 4 – ужасное	x 7
Количество перечисленных осложнений (артрит или артралгии; ирит или увеит; узловая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит; анальная трещина, свищи или абсцесс; другие свищи)	x 20
Лихорадка >37,5ºС за последнюю неделю	x 20
Симптоматическое лечение диареи (например, лоперамидом): 0 - нет, 1 - да	x 30
Напряжение передней брюшной стенки: 0 – нет, 2- неясная, 5- выраженная	x 10
Оценка гематокрита. Женщины: 42–Hct пациента; мужчины: 47– Hct	x 6
Дефицит массы тела, рассчитывается по формуле: 1 - (фактическая масса тела/нормальная масса тела), кг	x 100
Интерпретация результатов: <150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия), 150-300 баллов – легкая атака, 301-450 баллов – среднетяжелая атака, >450 – тяжелая атака.	

Таблица 109. Внекишечные проявления болезни Крона и язвенного колита

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания	***Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания***	***Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями***
•Артропатии (артралгии, артриты) •Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) •Поражение слизистых (афтозный стоматит) • Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	•Анкилозирующий спондилит (сакроилеит) •Первичный склерозирующий холангит (особенно при ЯК) •Остеопороз, остеомаляция •Псориаз	•Холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит •Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии •Амилоидоз

Таблица 110. Критерии диагноза болезни Крона

•Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение; •Прерывистый характер поражения; •Трансмуральный характер поражения: язвы, трещины, абсцессы, свищи; •Фиброз: стриктуры •Лимфоидная ткань: афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления; •Нормальное содержание муцина в зоне воспаления слизистой оболочки толстой кишки; •Наличие саркоидной гранулемы
Достоверный диагноз при наличии ≥3 признаков или гранулемы в сочетании с 1 другим признаком

Таблица 111. Определение тяжести атаки ЯК по критериям Truelove-Witts

Показатель	***Легкая***	***Средняя***	***Тяжелая***
Частота дефекаций с кровью	< 4 в день	>4 в день, если:	>6 в день, если:
Температура	норма	<37,5°С	> 37,5°С *или*
ЧСС	норма	<90 уд/мин	>90 уд/мин *или*
Гемоглобин	норма	>105 г/л	<105 г/л *или*
СОЭ	норма	<30 мм/ч	>30 мл/ч
Контактная ранимость слизистой	Нет	Есть	Есть
Клиническая ремиссия – отсутствие примеси крови в стуле, императивных/ложных позывов при частоте дефекаций ≤3 раз в сутки. *Эндоскопическая ремиссия* – отсутствие макроскопических признаков воспаления. *Гистологическая ремиссия* – отсутствие микроскопических признаков воспаления.			

Таблица 112. Дифференциальный диагноз болезни Крона и язвенного колита

Симптомы	***Язвенный колит***	***Болезнь Крона***
Наличие слизи и крови в стуле	Часто	Редко
Вовлечение тонкой кишки	Нет (исключение – ретроградный «рефлюкс» илеит)	Да
Вовлечение прямой кишки	Всегда	Иногда
Вовлечение верхних отделов ЖКТ	Нет	Да
Внекишечные проявления	Часто	Часто
Перианальные фистулы	Нет	Часто
Свищи	Крайне редко	Часто
Пальпируемое образование в брюшной полости	Редко	Часто (вовлечение илео-цекальной зоны)
Рецидив после хирургического лечения	Редко	Часто
Афты	Нет	Часто
Непрерывное (сплошное) поражение	Типично	Редко
Поражение терминального отдела подвздошной кишки	Нет	Часто (40-60%)
Тип воспаления	Концентрический	Эксцентрический
Псевдополипоз	Часто	Редко
Стриктуры	Редко	Часто
Трансмуральное воспаление слизистой	Нет	Да
Криптиты и крипт-абсцессы	Да	Да (реже, чем при ЯК)
Гранулемы	Нет	Да
Фиссуры	Редко	Часто

ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (БОЛЕЗНЬ КРОНА, ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ)

Компоненты лечения: медикаментозная терапия, хирургическое лечение, психосоциальная поддержка и диетотерапия.

Цели терапии:

- индукция ремиссии и ее поддержание без постоянного приема ГКС (≤12 нед)
- профилактика осложнений
- коррекция внекишечных последствий ВЗК (анемия и др.)

Медикаментозная терапия ВЗК (рис. 34, 35):

- Средства для индукции ремиссии (возможны различные сочетания)
  - системные (преднизолон до 75-125 мг/сут, метилпреднизолон) и преимущественно местные ГКС (будесонид 9 мг/сут) с постепенным снижением дозы;
  - 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) и ее производные (сульфасалазин, месалазин от 2 г/сут), основа терапии ЯК – возможно местное лечение (суппозитории);
  - иммуносупрессоры (азатиоприн 1,5-2,5 мг/кг/сут, 6-меркаптопурин 0,75-1,5 мг/кг/сут, метотрексат до 25 мг/нед) в течение 1-3 мес под контролем общего анализа крови (уровень лейкоцитов) и печеночных проб, циклоспорин А – при сверхтяжелых атаках ЯК;
  - биологические генно-инженерные препараты: моноклональные антитела к ФНО-α (инфликсимаб – при ЯК, адалимумаб и цертолизумаба пэгол) к интегринам, (ведолизумаб, натализумаб), к интерлейкинам-12 и 23 (устекинумаб) после скрининга на туберкулез, Jc-вирус; ингибитор янус-киназ тофацитиниб;
  - антибиотики (при наличии или высоком риске инфекционных осложнений), чаще при БК: метронидазол 1,5 г/сут + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней; альтернатива - цефалоспорины в/в, рифаксимин.
- Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): иммуносупрессоры, биологические препараты, 5-АСК и ее производные.
- Вспомогательные симптоматические средства: регидратация, парентеральные препараты для коррекции анемии, белково-электролитных нарушений, для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др.

Общее правило: выбор препарата и режимы дозирования зависят от тяжести атаки и локализации патологического процесса (при легкой и средней тяжести атаки).

- При рецидиве БК лечение рекомендуется сразу начинать с биологических препаратов в комбинации с иммуносупрессорами или без них.

Хирургическое лечение БК (не может быть полностью излечена):

- Ограниченные резекции, при возможности – органосохраняющие вмешательства (стриктуропластика, дилатация стриктур).
- Показания: острые (кровотечение, перфорация, токсическая дилатация) и хронические (стриктуры, инфильтрат брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи и наличие неоплазии) осложнения.

Хирургическое лечение ЯК

- Колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом - «золотой стандарт» восстановительно-пластической операции при ЯК (при неэффективности или невозможности проведения консервативной терапии, развитии осложнений).
- Полное излечение достигается путем удаления субстрата заболевания

Диспансерное наблюдение БК:

- общий анализ крови, уровня СРБ, фекального кальпротектина каждые 3 месяца
- УЗИ кишечника каждые 6 мес
- ежегодно: осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, рентгенологическое или МР-исследование кишечника.

Диспансерное наблюдение ЯК – колоноскопия 1 р / 3 года (скрининг колоректального рака).

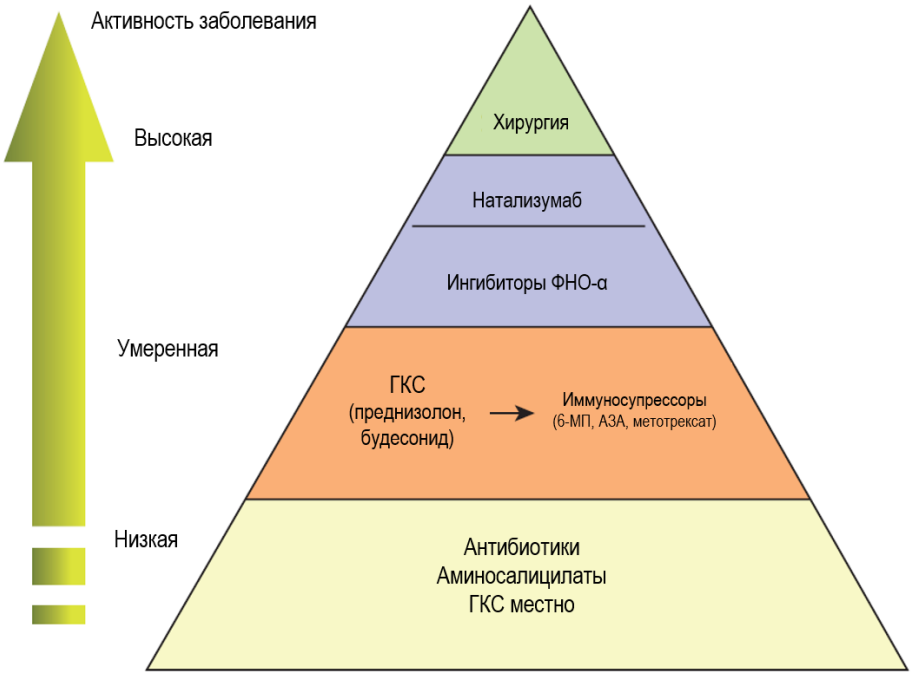


Рисунок 34. Методы лечения БК в зависимости от тяжести заболевания

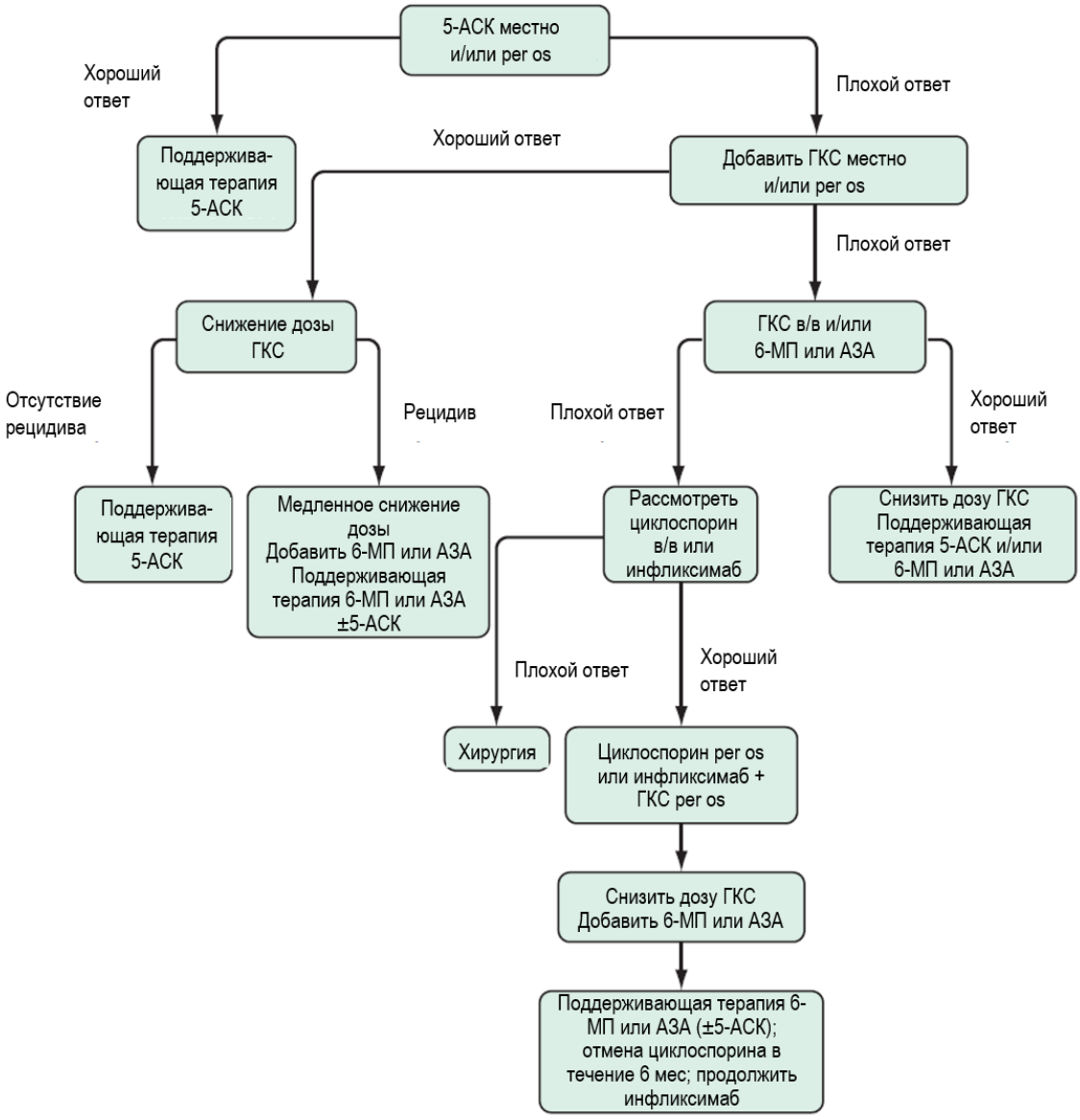


Рисунок 35. Примерный алгоритм терапии легких и среднетяжелых атак ЯК

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ. РАЗНОВИДНОСТИ, КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА, АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание, характеризующееся хронической рецидивирующей болью в животе и нарушением функции кишечника при отсутствии его структурных изменений.

Эпидемиология: ≈10-20% взрослого населения в развитых странах (женщины > мужчины). Пик заболеваемости: 30-40 лет.

Этиология и патогенез точно не известны. Предрасполагающие факторы:

- неправильное питание: фаст-фуд, диета с низким содержанием клетчатки, жирная пища, газированные напитки, алкоголь, переедание;
- социопсихологические факторы: стресс, сексуальное насилие, тревога, депрессия и др.;
- семейный анамнез по СРК;
- нарушение биомеханики (более медленный миоэлектрический ритм) толстой кишки, аномальная чувствительность к растяжению прямой кишки;
- висцеральная гипералгезия- снижение порога болевой чувствительности кишки;
- избыточный бактериальный рост, перенесенные кишечные инфекции.

Диагностические критерии

- Наличие рецидивирующих болей в животе с частотой ≥1 р/нед + ≥2 из перечисленного:
  - связь с актом дефекации
  - связь с изменением частоты дефекации
  - связь с изменением формы (внешнего вида) стула
- Признаки должны отмечаться последние 3 мес при общей продолжительности ≥6 мес.

Клинические варианты течения – с учетом доли актов дефекации (>25%) с измененной консистенцией стула по Бристольской шкале оценки формы стула, где 1-й и 2-й типы консистенции соответствуют запору, а 6-й и 7-й – диарее (использование дневника ≥2 нед):

- болевой синдром + диарея (диарейный вариант, СРК-Д)
- болевой синдром + запор (обстипационный вариант, СРК-З)
- болевой синдром + чередование диареи и запора (смешанный вариант, СРК-М)
- неклассифицируемый вариант.

Клинические проявления

- Основные жалобы: боль в животе, нарушение стула и метеоризм (характер жалоб изменчив, многолетнее течение без прогрессирования)
- Боли в животе – вариабельны по характеру, интенсивности и локализации, обычно в боковых и/или нижних отделах. Обычно стихают во время сна, отдыха.
- Диарея может быть вызвана приемом пищи, стрессом («медвежья болезнь»), обычно утром, отсутствует в ночное время (2-5 р/сут с выделением небольшого количества кала). Возможны императивные позывы на дефекацию, чувство неполного опорожнения, примесь слизи в кале.
- Метеоризм, вздутие живота, чувство переполнения особенно после приема пищи.
- Возможны функциональная диспепсия, изжога, тошнота, головные боли, боли в пояснице, учащенное мочеиспускание, дисменорея, нарушение сна.
- Иногда болезненность ободочной и сигмовидной кишки, вздутие/урчание слепой кишки при пальпации.

Диагностика

- Диагноз СРК устанавливается при наличии клинических симптомов, соответствующих диагностическим критериям, в отсутствии «симптомов тревоги» (табл. 113)
- Минимальный объем дополнительного обследования (исключение целиакии)
- При наличии «симптомов тревоги» или неэффективности лечения – расширенное обследование для дифференциальной диагностики с ВЗК, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гипо- и гипертиреозом, кишечными инфекциями, паразитарными инвазиями, злокачественными новообразованиями и др. (табл. 114)

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Основная цель терапии – улучшение качества жизни (воздействие на психоэмоциональную сферу, коррекция нарушенных кишечных функций, купирование болевого синдрома)

Немедикаментозные подходы

- Информирование пациента о сути заболевания (благоприятный прогноз), необходимости модификации образа жизни (устранение провоцирующих факторов, полноценный режим труда и отдыха, регулярные физические нагрузки) и диеты.
  - Регулярный прием пищи с ведением дневника
  - Включение в рацион питания пищевых волокон. Ограничение продуктов, вызывающих боль, диспепсические явления и стимулирующие газообразование (капуста, бобовые, картофель, виноград, молоко, жирная пища и газированные напитки).
  - При диарейном и смешанном варианте СРК в последующем возможно назначение безглютеновой диеты, а также диеты с низким содержанием олиго-ди-моносахаридов (лактозы, фруктозы, фруктанов, галактанов) и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола).

Медикаментозная терапия

- При СРК с преобладанием запоров – слабительные препараты:
  - полиэтиленгликоль (17-34 г/сут) – осмотическое действие;
  - селективный активатор хлоридных каналов 2 типа любипростон (8 мкг 2 р/сут);
  - агонисты гуанилатциклазы С линаклотид (290 мкг 4 р/сут), плеканатид (3 мг/сут);
  - антагонист $5HT_3$-рецепторов алосетрон (1 мг 1 р/сут);
  - агонист $5HT_4$-рецепторов прукалоприд (1-2 мг 1 р/сут);
  - бисакодил – неспецифический стимулятор моторики (5-20 мг в зависимости от пути введения, короткие курсы до 14 дней).
- При диарейном варианте СРК:
  - диоктаэдрический смектит (3 г 5-6 р/сут) – оказывает адсорбирующее действие;
  - альтернатива - элуксадолин (100 мг 2 р/сут) – агонист μ-опиоидных и антагонист δ-опиоидных рецепторов;
  - препараты, связывающие желчные кислоты (колестирамин 9 мг 2-3 р/сут, колестипол 2 мг 2-4 р/сут);
  - лоперамид (2-4 мг/сут с возможным титрованием);
  - пробиотики (воздействие на боли, диарею, метеоризм);
  - у больных с СРК-Д и СРК-М возможно также проведение курсов (в т.ч. повторных) невсасывающегося антибиотика рифаксимина (550 мг 3 р/сут, 14 дней).
- При всех вариантах СРК для устранения болей в животе в качестве препаратов первой линии рекомендуются спазмолитики:
  - гиосцина бутилбромид 10-20 мг 3-5 р/сут;
  - пинаверия бромид 50 мг 3 р/сут;
  - дицикловерин 10-20 мг 4 р/сут;
  - отилония бромид 40–80 мг 2–3 р/сут;
  - мебеверин 200 мг 3 р/сут.
- Препараты комбинированного действия: тримебутина малеат (агонист периферических опиоидных рецепторов) 200 мг 2 р/сут, растительные ЛС.
- Психофармакологические средства:
  - трициклические антидепрессанты (дезипрамин 25-100 мг 4 р/сут)
  - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин 10-40 мг 4 р/сут, сертралин 25–100 мг 4 р/сут, циталопрам 10-40 мг 4 р/сут)
  - нейролептики (редко) (алимемазин 2,5-15 мг/сут)

Вспомогательные методы лечения

- Различные варианты психотерапии - когнитивная, релаксационная, гипнотерапия

Таблица 113. «Симптомы тревоги» при синдроме раздраженного кишечника

Жалобы и анамнез:
•потеря массы тела;
•начало заболевания в возрасте >50 лет;
•ночная симптоматика;
•анамнеза рака толстой кишки, целиакии, ЯК и БК у родственников
•постоянная боль в животе как единственный симптом поражения ЖКТ
•недавнее применение антибактериальных препаратов
•прогрессирующее течение заболевания
•примесь крови в кале
•персистирующая диарея
Симптомы, выявленные при физическом обследовании:
•лихорадка;
•изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.).
•асцит
•образования брюшной полости
Лабораторные показатели:
•снижение уровня гемоглобина;
•лейкоцитоз;
•повышение СОЭ, СРБ;
•наличие скрытой крови в кале

Таблица 114. Объем обследования при подозрении на синдром раздраженной кишки

При отсутствии симптомов тревоги:
•Клинический анализ крови
• Определение СОЭ, СРБ
•Функция щитовидной железы (ТТГ)
•Общий анализ кала
• Анализ кала на паразитов, яйца глист, скрытую кровь
•Серологический скрининг на целиакию (антитела к тканевой трансглутаминазе)
При наличии симптомов тревоги:
•УЗИ органов брюшной полости
•Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией из проксимальных отделов тонкой кишки
•Колоноскопия (менее предпочтительно – ректосигмоидоскопия, ирригоскопия), при необходимости – с биопсией
•Дыхательный водородный тест (при СРК-Д и СРК-М) – для исключения синдрома избыточного бактериального роста и непереносимости лактозы
•Расширенный биохимический анализ крови (функция печени и почек, белковый, углеводный, липидный обмен)
•Бактериологическое исследование кала
•Определение фекальных маркеров воспаления (кальпротектин, лактоферрин)
•Определение токсинов А и В Clostridium difficile в кале

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.

Гепатит В - ДНК-содержащий вирус, инкубационный период от 6 нед до 6 мес.

- инфицировано более 350 млн человек; существует несколько генотипов (табл. 115)
- пути передачи: парентеральный, при половых контактах, вертикальный (высокий риск)

Клиническое представление (классификация представлена в табл. 116)

- острый гепатит (<6 мес) может протекать в желтушной и безжелтушной форме, 1% имеет фульминантное течение, хронизируется меньше 15% случаев;
- хронический гепатит: симптоматика (дискомфорт в правом подреберье, тошнота, повышение трансаминаз) у <1/3 взрослых больных
- вирусоносительство с нормальными печеночными показателями и отсутствием репликации вируса – большая доля инфицированных
- хронический гепатит при биохимической активности и/или высокой вирусной нагрузке приводит к формированию цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы
- внепеченочные проявления: узелковый полиартериит, артралгии, мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный ГН.

Диагностика (основана на серологической картине и ПЦР, см. табл. 117):

- ДНК HBV – первый положительный маркер при острой инфекции
- Далее появляются HBsAg, HBeAg, которые обычно исчезают в течение 6 мес при выздоровлении и персистируют при хроническом заболевании
- скрининг на хроническую инфекцию должен включать определение HbsAg
- анти-HBc-IgM положительны при острой инфекции, в то время как анти-HBc-IgG сохраняется на всю жизнь после встречи с вирусом независимо от течения заболевания
- обнаружение HbeAg, ДНК свидетельствует об активной репликации вируса
- наличие анти-HBsAb является показателем наличия иммунитета

Гепатит D - неполный РНК вирус, требующий наличия HBS-Ag для репликации

- передается парентерально и при половых контактах только при наличии гепатита В

Клинические формы - ко-инфекция или супер-инфекция (более тяжелое течение с высоким риском развития цирроза печени и печеночной недостаточности) с гепатитом В

Диагностика

- определяется по наличию анти-HDV антител; ПЦР в исследовательских лабораториях
- следует заподозрить при биохимической активности у пациентов с ранее неактивным течением гепатита В (необходимо обследовать всех пациентов с гепатитом В)

Гепатит С - РНК-содержащий вирус с инкубационным периодом от 2 до 26 недель; несколько генотипов (в РФ преимущественно рекомбинантный вариант RF2k/1b).

- ФР: в/в наркомания, инвазивные манипуляции/операции и гемотрансфузии (до 1995 г.), неразборчивые половые связи, диализ, персонал ОРИТ и отделений гемодиализа.
- пути передачи: парентеральный, при половых контактах, вертикальный (низкий риск)

Клиническое представление

- острое заболевание протекает неспецифически, желтушный вариант – в 1/3 случаев
- хроническое заболевание (75-85% случаев) – бессимптомное течение, могут отмечаться утомляемость, дискомфорт в правом подреберье; у большинства пациентов формируется цирроз печени за ≈30 лет (срок зависит от выраженности цитолиза)
- может осложниться развитием гепатоцеллюлярной карциномы
- внепеченочные проявления: криоглобулинемия, васкулиты, ГН, порфирии, КМП, лимфомы и др. (табл. 118)

Диагностика

- антитела не являются критерием диагноза хронического гепатита С без определения РНК, (в т.ч. остаются после выздоровления перенесенного острого гепатита)
- для диагноза необходимо выявление РНК HCV (показатель репликации) через 6 мес после инфицирования
- биопсия / эластометрия печени – для определения стадии заболевания и прогноза.

Таблица 115. Географические и клинические ассоциации генотипов HBV

Генотип	***Распространение***	***Ассоциации***
A	Северо-восточная Европа, Сев. Америка, Центр. Африка	Спонтанная сероконверсия по HBsAg Ответ на ИФН и аналоги нуклеозидов
B	Юго-Восточная Азия, Восточная Азия	Спонтанная сероконверсия HBsAg Наилучший ответ на ламивудин
C	Юго-Восточная Азия	Высокая частота активности ГЦК Высокий риск перинатальной передачи
D	Юж. Европа, Средний Восток, Индия	Высокая частота резистентности к адефовиру
E	Западная Африка	-
F	Центральная и Южная Америка, аборигены США и Полинезии	Нестабильная сероконверсия по HbsAg Высокая частота ГЦК Риск фульминантного гепатита
G	США, Франция, Германия	Нет способности к секреции HBeAg
H	Вьетнам, Лаос	-
I	Япония	-

Таблица 116. Обновленная классификация хронического гепатита В

	HBeAg-положительные		***HBeAg-отрицательные***	
	Хроническая инфекция	***Хронический гепатит***	***Хроническая инфекция***	***Хронический гепатит***
Уровень HBsAg	Высокий	Высокий / промежуточный	Низкий	Промежуточный
HBeAg	+	+	-	-
ДНК HBV	$> 10^7$ МЕ/мл	10^4- 10^7 МЕ/мл	<2000 МЕ/мл	>2000 МЕ/мл
АЛТ	Норма	↑	Норма	↑ (постоянно / транзиторно)
Поражение печени	Нет/ минимальное	Умеренное/ тяжелое	Нет	Умеренное/ тяжелое
Старая терминология	Фаза иммунной толерантности	HBe-положительный гепатит, иммунореактивный	Неактивное вирусо-носительство	HBe-отрицательный хронический гепатит

Таблица 117. Серологический диагноз гепатита В

HBsAg	***HBsAb***	***HBcAb-IgM***	***HBcAb-IgG***	***HBeAg***	***HBeAb***	***ДНК***	***Картина заболевания***
+	-	+	-	+	-	+	Острый гепатит
+	-	-	+	+/-	+/-	+	Хронический гепатит
-	+	-	+	-	-	-	Пост-инфекция
-	+	-	-	-	-	-	Иммунитет после вакцинации

Таблица 118. Внепеченочные проявления HCV-инфекции

Доказанные:	***Вероятные:***
Аутоиммунный тиреоидит В-клеточная неходжкинская лимфома Смешанная криоглобулинемия Моноклональные гаммапатии Поздняя кожная порфирия Плоский лишай	Хронический полиартрит Сахарный диабет Идиопатический легочный фиброз Некриоглобулинемические нефропатии Синдром Шегрена Рак щитовидной железы Почечно-клеточная карцинома Витилиго

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ. ПОКАЗАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ.

Гепатит В

- Основная цель лечения – профилактика прогрессирующего поражения печени

Показания к терапии:

- Увеличение активности трансаминаз выше 2 ВГН и/или
- Фиброз F2 и более высокой степени и/или
- Гистологическая активность гепатита + (табл. 119)
- Высокая вирусная нагрузка (>2000 МЕ/мл)
- Дополнительно рассмотреть при: выраженной гистологической активности, системных проявлениях, семейном анамнезе рака печени, наличии HBeAg.

Лекарственные препараты (табл. 120):

- пегилированный интерферон-α2b (1,5 мг/кг/нед, применяется годичным курсом)
  - недостатки – необходимость парентерального введения, большое количество побочных реакций: гриппоподобный синдром, лейкопения, тромбоцитопения, аутоиммунный тиреоидит, депрессия, выпадение волос
  - устойчивый вирусологический ответ – снижение ДНК HBV <200 МЕ/мл на протяжении ≥12 мес после прекращения лечения
- аналоги нуклеозидов энтекавир 0,5 мг/сут, телбивудин 600 мг/сут, тенофовир 300 мг/сут) – препараты выбора, длительная терапия
  - удобная форма приема, незначительное количество побочных эффектов
  - возможность развития резистентности
  - необходимость коррекции дозы, отмены препаратов при нарушении функции почек
  - вирусологический ответ – неопределяемая ДНК HBV при исследовании тестом с высокой чувствительностью.
- Биохимический ответ – нормализация активности АЛТ.
- Гистологический ответ – снижение ИАГ на ≥2/18 при отсутствии усугубления фиброза
- Серологический ответ – появление анти-HBe и анти-HBs вместо HBeAg и HBsAg
- Полный ответ– элиминация HBsAg при биохимическом и вирусологическом ответе

Гепатит D

- Единственный вариант лечения – пегилированный интерферон-α ±аналоги нуклеозидов
- Эффективность терапии низкая
- При декомпенсации цирроза печени показана трансплантация печени

Гепатит С

- Перед проведением терапии следует определять генотип и субтип вируса, вирусную нагрузку и степень фиброза печени инвазивными (биопсия) или неинвазивными (фибросканирование, лабораторные панели) методами
- Лечению подлежат все пациенты, у которых в крови определяется РНК вируса
- Современные препараты с прямым противовирусным действием: ингибиторы комплекса NS5A (даклатасвир 60 мг/сут, омбитасвир 12,5 мг/сут), ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (NS5B) (софосбувир 400 мг/сут, дасабувир 500 мг/сут), ингибитор комплекса сериновой протеазы белков NS3/4A (симепревир 150 мг/сут, асунапревир 100 мг/сут)
- Обязательно применяется комбинация ≥2 препаратов с разным механизмом действия (например, даклатасвир и софосбувир, велпатасвир и софосбувир, см. табл. 121)
  - длительность лечения 3 мес (при циррозе печени увеличивается до 6 мес)
  - значимых побочных эффектов нет
  - вероятность излечения составляет свыше 90 %
  - устойчивый вирусологический ответ — неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 12 или 24 нед после окончания терапии

Таблица 119. Определение некрозовоспалительной активности гепатита

Гистологический диагноз	*METAVIR*	*Knodell (IV)*	*Ishak*
Хронический гепатит минимальной активности	A1	0-3	0-3
Хронический гепатит слабовыраженной активности	A1	4-5	4-6
Хронический гепатит умеренной активности	A2	6-9	7-9
Хронический гепатит выраженной активности	A3	10-12	10-15
Хронический гепатит выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Таблица 120. Сравнение методов противовирусной терапии HBV

Характеристика	*ПЕГ-ИФНα*	*Аналоги нуклеозидов (энтекавир, тенофовир)*
Путь введения	Подкожные инъекции	Пероральный
Длительность терапии	48 нед	Обычно долгосрочная, до исчезновения HBsAg, годами
Переносимость	Низкая	Хорошая
Безопасность при длительном приеме	Редко – сохранение нейропсихиатрических, эндокринологических побочных эффектов	Нет (указания на риск нефропатии, заболевания костей для некоторых ЛС)
Противопоказания	Много (декомпенсация, сопутствующие заболевания)	Нет (коррекция дозы по уровню СКФ)
Цель лечения	Индукция иммунитета	Подавление репликации вируса и разрешение гепатита
Уровень подавления виремии	Умеренный (разный)	Высокий
Сероконверсия по HBeAg	Иногда (в зависимости от исходных характеристик)	Низкая в 1 год; умеренная при долгосрочном лечении
Сероконверсия по HBsAg	Иногда (в зависимости от исходных характеристик)	Низкая; затем увеличивается у HBeAg-положительных пациентов
Риск рецидива после прекращения лечения	Низкий при устойчивом ответе через 6-12 мес после окончания терапии	Умеренный при проведении консолидиующего лечения после сероконверсии по HBeAg; высокий в HBeAg -отрицательных случаях
Преждевременное прекращение	Да	Нет
Риск резистентности	Нет	Небольшой (для препаратов третьего поколения)

Таблица 121. Безинтерфероновые схемы противовирусной терапии HCV-инфекции

Генотип	*Препараты*
1	Паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир
1	Софосбувир + симепревир ± рибавирин
2, 4-6	Софосбувир + рибавирин
1b	Даклатасвир + асунапревир
Все	Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин
Все	Велпатасвир + софосбувир

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – иммунно-опосредованное повреждение клеток печени

- Должен быть заподозрен при ↑печеночных ферментов в отсутствие иных причин, особенно при наличии системных проявлений, гипергаммаглобулинемии и аутоантител

Эпидемиология: распространенность 15-25 случаев на 100000 населения. Наиболее часто – у женщин (3:1) в пубертатном возрасте или в постменопаузе; нелеченый АИГ характеризуется высокой смертностью

Этиология неизвестна, имеется генетическая предрасположенность, иногда – триггеры (вирусные инфекции, прием ЛС)

Перекрестные формы АИГ – сочетания с другими аутоиммунными заболеваниями, протекающими преимущественно с холестазом (ПБЦ, ПСХ, подробнее см. табл. 122)

Клиническое представление

- Известны два типа АИГ:
  - для АИГ первого типа характерно наличие АНА (антинуклеарных антител), АГМА (антител к гладкой мускулатуре), антиактиновых антител (специфичность 100 %)
  - АИГ второго типа (до 10% случаев) – антитела к микросомальной фракции печени и почек (анти-LKM) и/или цитоплазме печени LC-1; может развиваться в детстве. Раннее начало сочетается с более тяжелым течением вплоть до фульминантного
  - АИГ третьего типа (редко): схож с АИГ-1, SLA/LP-позитивный, часто анти-Ro52.
- Широкий диапазон возможных признаков: от незначительного повышения ферментов печени (часто АСТ:ЩФ >3, не отражает активность воспаления) до активного гепатита
- Наиболее частые начальные симптомы (1/3 случаев) – неспецифичны: утомляемость, отсутствие аппетита, потеря массы тела, тошнота, полиартралгия.
- Острое начало (25%) – активный гепатит (истинный острый / обострение хронического)
- У 1/3 взрослых с АИГ на момент обращения за медицинской помощью цирроз печени
- Системные проявления: эритемы, пурпура, артралгии, миалгии, ГН, гемолитическая анемия и др.
- Характерно сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, СД 1 типа, системная красная волчанка, увеит, болезнь Крона и др.)

Диагноз (критерии перечислены в табл. 123)

- Повышение печеночных ферментов при отсутствии других заболеваний печени,
- Повышение уровня гамма глобулинов (IgG) в сыворотке крови
- Системные проявления
- Специфические аутоантитела (возможно серонегативные варианты)
- Биопсия печени: перипортальный гепатит с плотными плазмоцитарными и лимфоплазмоцитарными инфильтратами, гепатоцитарные розетки, эмпериполез (проникновение одной клетки в другую), отек гепатоцитов и/или пикнотический некроз
- Ответ на терапию ГКС – дополнительный диагностический признак в сложных случаях

Лечение (показания к началу терапии изображены на рис. 36).

- Преднизолон 60 мг/сут с последующим постепенным снижением дозы по схеме под контролем трансаминаз.
- При снижении дозы до 40-30 мг, уровне билирубина <100 мкмоль/л к терапии добавляют азатиоприн. 50→100 мг/сут (1-2 мг/кг, возможно под контролем 6-тиогуаниновых нуклеотидов); альтернатива – микофенолата мофетил
- Возможно прекращение терапии через 1 год после наступления нормализации трансаминаз, уровня IgG при отсутствии морфологической активности (ИАГ<4)
  - Часто (50-90%) – рецидивы при попытках прекратить лечение
  - Осложнения, связанные с лечением - у 25 % пациентов (УФ-защита, витамин D, препараты Ca при использовании иммуносупрессоров)
- При декомпенсации цирроза печени показана трансплантация печени
  - Рецидивы после трансплантации составляют около 30%.

Таблица 122. Признаки и лечение перекрестных форм АИГ

	АИГ + ПБЦ	***АИГ + ПСХ***	***АИГ + Холестаз***
Клинико-лабораторные признаки	АМА + ЩФ часто >2 ВГН	АМА – ЩФ часто >2 ВГН Часто ВЗК Изменения при холангиографии	АМА – ЩФ часто >2 ВГН Отсутствие ЯК Нормальная холангиография
Гистология	Деструктивный холангит Дуктопения Холестаз	Дуктопения Пролиферация канальцев Перипортальный отек, фиброз Пролиферация	Лимфоплазмоцитарная инфильтрация Лимфоцитарный деструктивный холангит Отек гепатоцитов
Лечение	Преднизолон 10 мг/сут+ азатиоприн 50 мг/сут при ЩФ ≤2ВГН Добавить УДХК 13-15 мг/кг/сут при ЩФ >2ВГН и/или выраженной деструкции протоков	Преднизолон 10 мг/сут + азатиоприн 50 мг/сут + УДХК 13-15 мг/кг/сут	Преднизолон 10 мг/сут + азатиоприн 50 мг/сут ± УДХК 13-15 мг/кг/сут в зависимости от уровня ЩФ и гистологической картины

Таблица 123. Упрощенные диагностические критерии аутоиммунного гепатита

Признак/показатель	***Дискриминатор***	***Оценка***
АНА или АГМА+	≥1:40	+1*
АНА или АГМА+	≥1:80	+2*
или LKM+	≥1:40	+2*
или SLA/LP+	Любой титр	+2*
Уровень IgG или гамма-глобулинов	>ВГН	+1
	>1,1 х ВГН	+2
Гистология печени (наличие гепатита – необходимый признак)	Соответствует АИГ	+1
	Типична для АИГ	+2
	Нетипична	0
Отсутствие вирусного гепатита	Нет	0
	Да	+2
Диагноз подтверждается при наличии ≥7 баллов (вероятный АИГ ≥6 баллов). * Добавление баллов для каждого из определяемых антител. Типичная гистология АИГ – см. стр. 144 Гистология, соответствующая АИГ: хронический гепатит с лимфоцитарной инфильтрацией без всего комплекса проявлений, считающихся типичными.		



Рисунок 36. Показания к началу терапии аутоиммунного гепатита

* Иммуносупрессивное лечение может не требоваться в случае выраженного цирроза без воспаления.

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ:

Синдром холестаза – снижение образования (внутрипеченочный) и/или оттока (внепеченочный) желчи в двенадцатиперстную кишку, способен приводить к развитию / усугублять ЦП при длительном течении.

- *Клинические проявления:* желтуха (при общем билирубине >43-50 мкмоль/л); кожный зуд (вследствие накопления желчных кислот), следы расчесов; ксантомы (небольшие белые папулы или бляшки на туловище в зонах ладонных складок, под молочными железами, на шее); темная моча и ахоличный кал; стеаторея (нарушение всасывания жиров в кишечнике); признаки недостаточности (нарушение всасывания) жирорастворимых витаминов – «куриная слепота», остеомаляция, кровоточивость.
- *Лабораторные данные:* повышение щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина (прямого>непрямого), солей желчных кислот, липидных фракций (кроме ЛПВП), 5' –нуклеотидазы в крови; гипербилирубинурия.
- *Лечение:* заместительная витаминотерапия, терапия зуда (табл. 124)

Синдром цитолиза - нарушение целостности клеточных мембран гепатоцитов или их некроз с выходом в плазму ферментов, что отражает активность воспалительного процесса в печени.

- *Лабораторные проявления:* повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) разной степени: <2 ВГН – пограничное; 2-5 ВГН – легкое; 5-15 ВГН – умеренное; >15 ВГН – тяжелое.

Печеночно-клеточная недостаточность – нарушение синтетической функции печени в результате уменьшения количества жизнеспособных гепатоцитов.

- *Клинико-лабораторные проявления:* отечно-асцитический синдром, гидроторакс вследствие снижения онкотического давления (гипоальбуминемия); повышенная кровоточивость (гипопротромбинемия, увеличение МНО); снижение холинэстеразы.
- *Лечение:* в/в альбумин; витамин К (викасол 15-45 мг/сут); при кровотечениях – инфузия свежезамороженной плазмы, концентратов протромбинового комплекса.

Портальная гипертензия – повышение давления в системе воротной вены, которое сопровождается формированием портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из воротной вены в обход печени.

- *Виды:* подпеченочная (например, при тромбозе портальной вены), печеночная (95% случаев), надпеченочная (заболевания сердца, синдром Бадда-Киари) этиологии.
- *Патогенез при ЦП:* увеличение внутрипеченочного сопротивления кровотоку (цирроз, регенеративные узлы), усиление кровотока к внутренним органам (вазодилатация)
- *Клинические проявления:* асцит, признаки коллатерального кровообращения (варикозное расширение вен пищевода, «голова медузы», расширение геморроидальных вен, гиперспленизм, спленомегалия), печеночная энцефалопатия.
- *Диагностика:* расширение портальной вены (более 12 мм по данным УЗИ), увеличение печеночно-венозного градиента давления (ПВГД) >5 мм рт.ст.

Асцит – накопление избыточного количества жидкости в брюшной полости.

- *Патогенез при ЦП:* увеличение внутрипеченочного сопротивления, расширение сосудов внутренних органов, гипоальбуминемия.
- *Диагностика:* физическое обследование (симптом флюктуации, притупление перкуторного звука), УЗИ, диагностический парацентез (содержание о. белка и альбумина, подсчет кровяных клеток + лейкоцитарная формула, амилаза, посев, цитология; при ЦП сывороточно-асцитический альбуминовый градиент > 1,1 г/дл)
- *Лечение:* ограничение соли (<4 г/сут), калий-сберегающие диуретики (спиронолактон от 100-200 до 400-600 мг/сут), петлевые диуретики (фуросемид от 40-80 до 120-160 мг/сут), парацентез с дренированием брюшной полости, TIPS.
- *Осложнение:* спонтанный бактериальный перитонит (переход бактерий, чаще E.coli, через стенку кишечника; малосимптомный, при парацентезе гранулоциты >250/мкл, ≥50%, терапия цефотаксимом 2 г 2 р/сут; смертность 20-30%).

Гиперспленизм – уменьшение количества форменных элементов крови вследствие гиперфункции селезенки, которая может сопровождаться ее увеличением (спленомегалией); может возникать вследствие портальной гипертензии и других причин.

- *Клинические проявления:* возможно бессимптомное течение, иногда – чувство тяжести в левом подреберье; осложнения, обусловленные панцитопенией (инфекционные, геморрагический синдром, циркуляторно-гипоксический синдром).
- *Лабораторные показатели:* анемия (чаще нормоцитарная), лейкопения с нейтропенией и лимфопенией, тромбоцитопения
- *Лечение:* трансфузия эритроцитарной и тромбоцитарной массы

Варикозно-расширенные вены пищевода – развиваются у 5-15% пациентов с циррозом/год; 20-30% смертность при каждом кровотечении (признаки кровотечения – рвота с кровью или кофейной гущей, мелена)

- *Диагностика:* эзофагоскопия.
- *Профилактика кровотечения из ВРВ пищевода:* неселективные ББ (пропранолол 40-160 мг/сут, ожидается снижение ЧСС до 55-60/мин или на ≥25%) или α,β-блокатор (карведилол 6,25-25 мг/сут) с целевым уровнем ПВГД <12 мм рт.ст. (или снижение на ≥20%), эндоскопическое лигирование вен.
- *Лечение острого кровотечения из ВРВ пищевода (рис. 37):* восполнение потери жидкости и кровопотери, вазоконстрикторы (соматостатин, октреотид; вазопрессин, терлипрессин), баллонная тампонада (зонды Blakemore, Minnesota), склеротерапия, лигирование вен, трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS, ТВПШ); реже – экстренные оперативные вмешательства.

Гепаторенальный синдром (ГРС) – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек на фоне ЦП с асцитом.

- *Диагностические критерии:* наличие ЦП с асцитом, креатинин сыворотки >133 мкмоль/л (в т.ч. после 2-дневной отмены диуретиков и введения альбумина 1 г/кг/сут (до 100 г/сут), отсутствие других причин печеночной недостаточности (шока) и паренхиматозных заболеваний почек, приема нефротоксических ЛС
- *ГРС 1 типа:* быстро прогрессирует, СКр обычно > 221 мкмоль/л; на фоне спонтанного бактериального перитонита, после парацентеза без последующего восполнения уровня альбумина; выживаемость без лечения/трансплантации ≈ 2 нед.
- *ГРС 2 типа:* медленное течение, СКр <221 ммоль/л на фоне резистентного асцита.
- *Клинические проявления:* олиго- и анурия, артериальная гипотония
- *Лечение (рис. 38):* альбумин в/в 40-60 г/сут под контролем ЦВД, вазоконстрикторы (терлипрессин, мидодрин, октреотид), в/в допамин/норадреналин; трансплантация печени.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – симптомокомплекс в виде неврологичесих, психических и когнитивных нарушений у пациентов с ЦП

- Развивается вследствие нарушения детоксикационной функции печени и портальной гипертензии: азотистые продукты бактериального метаболизма из кишечника попадают в системный кровоток и оказывают токсическое действие на головной мозг.
- Ухудшению/появлению ПЭ может предшествовать *действие триггеров:* желудочно-кишечное кровотечение, избыточный диурез, уремия, обезвоживание, электролитные нарушения, инфекции, запоры, прием наркотических анальгетиков и др.
- *Диагностируется клинически,* по имеющимся жалобам и симптомам; на ранних стадиях – когнитивные тесты (например, тест последовательных соединений).
- *Стадии ПЭ по West-Haven:* 0 – нет симптомов; 1 – инверсия сна, ↓ внимания, эмоциональная неустойчивость; 2 – неадекватное поведение, апатия, нарушение речи, движения, хлопающий тремор; 3 – дезориентация во времени и пространстве, спутанность сознания при сохранении реакции на боль и (зрачков) на свет; 4 – кома.
- *Лечение:* овощная диета; лактулоза (15-30 мл 3 р/сут), целевая частота стула - 2-3 р/сут мягкой консистенции; рифаксимин 550 мг 2 р/сут курсами; L-орнитин-L-аспартат.

Таблица 124. Варианты лечения зуда при заболеваниях печени

ЛС	Режим терапии	Примечания / побочные эффекты
Холестирамин	3-4 г за 30 мин до еды с интервалом ≥2ч от приема УДХК	Эффективен у большинства пациентов ПЭ: мальабсорбция жиров и других ЛС, запоры
Рифампицин	150-300 мг 2р/сут	Эффективен у части больных Индуктор ферментов печени, вероятная гепатотоксичность, красная окраска мочи
УДХК	13-15 мг/кг/сут	Возможно применение при беременности; отсутствие токсичности
Налтрексон	50 мг/сут	Симптомы отмены опиатов; редко – гепатотоксичность
Антигистаминные: Дифенгидрамин Гидроксизин	 25-50 мг 4 р/сут 25 мг 3 р/сут	Низкая эффективность Седация, сонливость

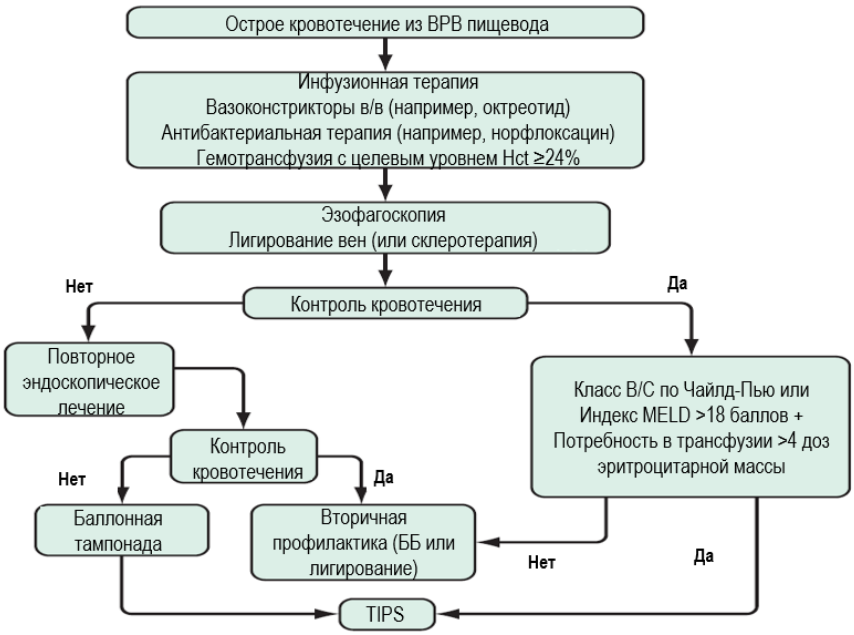


Рисунок 37. Лечение кровотечения из ВРВ пищевода



Рисунок 38. Алгоритм терапии гепаторенального синдрома

ДИАГНОСТКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Цирроз печени (ЦП) – диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов.
Этиология и *осложнения* ЦП представлены в табл. 125.
Патогенез: Хроническое воспаление и повреждение печени приводят к активации звездчатых клеток и повреждению эндотелиальных клеток печени; затем активированные звездчатые клетки продуцируют коллаген, приводя к фиброзу органа.
Постановка диагноза

- Золотой стандарт – *пункционная биопсия печени* («слепая», под УЗ-контролем) с гистологической полуколичественной оценкой степени фиброза (наиболее часто используется шкала METAVIR), его локализации и распространенности (табл. 126).
  - Дополнительное преимущество – возможность морфологической диагностики этиологии ЦП.
  - Недостатки: малый объем образцов ткани; печени; инвазивность и дискомфорт для пациентов; риск развития осложнений; невозможность выполнения вне специализированных отделений.
  - Противопоказания: тромбоцитопения $<90\times10^9$/л, протромбиновый индекс <70%, АЧТВ >1,5 ВГН, МНО >2,0, выраженный асцит.
- *Эластометрия* — исследование эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа.
  - Получаемые значения плотности печени в кПа соответствуют определенным степеням фиброза по шкале METAVIR.
  - Преимущества: неинвазивность; воспроизводимость; большой оцениваемый объем ткани печени; быстрота и удобство применения; немедленный ответ; оценка эффективности терапии.
  - Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях: избыточного веса (ИМТ >35 кг/м^2) и выраженного стеатоза печени; высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ>3 ВГН), застойной СН, выраженного асцита.
- *Использование лабораторных панелей* не коррелирующих друг с другом биохимических показателей (например, Фиботест – α2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ-глютамилтрансфераза, общий билирубин и АЛТ) с вычислением дискриминантной функции менее предпочтительно и невозможно в случаях острого гепатита любой этиологии; внепеченочного холестаза; острого гемолиза; доброкачественной гипербилирубинемии; острого воспалительного заболевания; после трансплантации печени.
- *Ориентировочные и исследовательские методы:* наличие синдромов портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности; малых печеночных признаков (например, телеангиоэктазии); подсчет сооотношений АЛТ/АСТ и АСТ/тромбоциты; измерение N-гликанов, маркеров фиброза в сыворотке; МРТ.

Оценка тяжести заболевания

- Чаще всего для оценки тяжести состояния и прогноза применяется шкала Child-Pugh (табл. 127).
- Другая оценочная шкала – MELD (Model for End-stage Liver Disease) была разработана для определения очередности трансплантации печени в листе ожидания процедуры.
- Шкала основана на значениях креатинина сыворотки, общего билирубина и МНО.
  - Индекс MELD = 10×(9,57Ln (уровень креатинина) + 0,378Ln (уровень общего билирубина) + 1,12(МНО))+6,43.
  - Шкала MELD обладает большой достоверностью в прогнозировании летального исхода в течение 3 мес при декомпенсации ЦП. Необходима регулярная переоценка MELD с пересчетом баллов из-за нестабильности этой категории пациентов.

Таблица 125. Причины и осложнения цирроза печени

Причины	***Осложнения***
•*Вирусные* (B, C, D) •*Аутоиммунные* (АИГ, ПБЦ, ПСХ) •*Токсические* (алкоголь, мышьяк) •*Нарушения метаболизма* (дефицит α1-антитрипсина, галактоземия, болезни накопления гликогена, гемохроматоз, стеатогепатит, болезнь Уилсона) •*Заболевания желчных путей* (атрезия, камни, опухоли) •*Сосудистые* (синдром Бадда-Киари, кардиальный фиброз) •*Генетические* (мукополисахаридоз, дефицит кислой липазы) •*Ятрогенные* (травма желчных путей; ЛС – высокие дозы витамина А, метотрексат)	•*Портальная гипертензия* (асцит, кровотечение из ВРВ пищевода) •*Рак* (холангио-, гепатоцеллюлярная карцинома) • *Инфекции* (сепсис, C.difficile, целлюлит, пневмония, спонтанный бактериальный перитонит, инфекция мочевых путей) •*Сердечно-легочные* (КМП, гидроторакс, гепатопульмональный синдром, портопульмональная гипертония) •*Расстройства ЖКТ* (кровотечения, белок-экссудативная энтеропатия, тромбоз v. portae) •*Почечные* (ГРС, ОПП другой этиологии) •*Метаболические нарушения* (надпочечниковая недостаточность, гипогонадизм, нарушение усвоения пищи, остеопороз) •*Нейропсихиатричексие* (депрессия, ПЭ) •*Гематологические* (анемия, гипо- и гиперкоагуляция, гиперспленизм) •*Неизвестной этиологии* (эректильная дисфункция, мышечные судороги)

Таблица 126. Морфологическая диагностика выраженности фиброза

Гистологический диагноз	***METAVIR***	***Knodell (IV)***	***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 сформировавшийся цирроз	F4	4	6

Таблица 127. Оценка тяжести цирроза (шкала Чайлд-Пью-Таркотт)

Показатель	***Баллы***		
	1	***2***	***3***
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Билирубин, мг/дл	<2,0	2-3	>3,0
Альбумин, мг/л	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Удлинение протромбинового времени, с	1-3	4-6	>6,0
Общее количество баллов:			***Класс***
5-6			A
7-9			B
10-15			C

Таблица 128. Маркеры хронической алкогольной интоксикации

•Ожирение или дефицит массы тела	•Гинекомастия
•Увеличение околоушных слюнных желез	•Телеангиоэктазии
•Синюшный цвет лица, инъецированные склеры	•Гепатомегалия
•Контрактура Дюпюитрена	•Энцефалопатия, полинейропатия
•Тремор	•Повышение ГГТП
•Гипергидроз кожи рук	•↑среднего объема эритроцитов

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.

Алкогольная болезнь печени (АБП) – различные клинико-морфологические формы поражения печени, возникающие на фоне токсического воздействия этанола.

Эпидемиология: у 10–35% лиц, употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах (> 20-60 г этанола/сут) развивается острый алкогольный гепатит, у 8–20% – цирроз печени.

- ФР развития АБП: недостаточное питание; женский пол; HCV, HBV и ВИЧ-инфекция; неалкогольная жировая болезнь печени; генетическая предрасположенность (PNPLA3)

Патогенез: инициация каскада воспалительных реакций, увеличение реактивных форм кислорода и воспалительных цитокинов в ткани печени

Клинические проявления различных форм поражения печени*:*

- *Алкогольный стеатоз*, как правило, асимптоматичен. Иногда – дискомфорт в правом подреберье, тошнота. Часто единственная находка – гепатомегалия.
- *Алкогольный гепатит* может сопровождаться лихорадкой, анорексией, желтухой, энцефалопатией, тремором, увеличением околоушных слюнных желез, гепатомегалией, дискомфортом в правом подреберье, асцитом, телеангиоэктазиями и лейкоцитозом. Многие пациенты не имеют симптомов.
- *Алкогольный ЦП* и *хронический алкогольный гепатит* аналогичны в проявлениях хроническим заболеваниям печени другого генеза.

Диагностика

- Анамнез злоупотребления алкоголем (опрос пациента, родственников, опросник CAGE) – необходимый элемент для подтверждения диагноза
- Выявление маркеров ХАИ (табл. 128)
- Умеренный цитолиз (обычно АСТ<400 Е/л, АЛТ <200 Е/л), часто АСТ/АЛТ >2:1; билирубин >ЩФ
- Умеренный лейкоцитоз при остром алкогольном гепатите
- Иногда – повышение сывороточного IgA
- Биопсия печени может для оценки степени фиброза и исключения других заболеваний
  - Гистологическая картина: варьирует в зависимости от характера повреждения: стеатоз, лобулярные воспалительные изменения, баллонную дегенерацию и паренхиматозный некроз (при остром гепатите), перипортальный фиброз / цирроз.
  - Тельца Меллори (ацидофильные тельца цитоплазмы вокруг ядра) – классическая находка при биопсии, но не специфична для АБП

Лечение

- Отказ от употребления алкоголя - наиболее важный компонент лечения
- Уменьшение портальной гипертензии и значительное клиническое улучшение могут наблюдаться после длительной абстиненции
- Пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом (DF>32) преднизолон 40 мг/сутки в течение 4 недель с последующим постепенным снижением дозы.
  - Дискриминантная функция Мэддрея (DF) = 4,6 × (протромбиновое время пациента — протромбиновое время в контроле) + уровень сывороточного билирубина (мг/дл) определяет тяжесть заболевания
  - Если DF > 32 баллов, то вероятность летального исхода в течение 1 мес ≈ 30-50%, терапия преднизолоном повышает краткосрочную выживаемость
  - При наличии сепсиса и DF>32 – пентоксифиллин 400 мг 3 р/сут вместо ГКС
  - В случае отсутствия снижения билирубина через 7 сут – отмена преднизолона
- Следует избегать применения нефротоксических препаратов
- При асците / ЖКК: антибиотикопрофилактика (норфлоксацин или цефтриаксон)
- Трансплантация печени возможна на стадии декомпенсированного ЦП, если пациент сможет воздерживаться от употребления алкоголя в течение 6 мес

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Наследственный гемохроматоз –заболевание, чаще всего обусловленное повышенным всасыванием железа вследствие аутосомно-рецессивной мутации в гене гепцидина HFE.

Патогенез: избыточное накопление железа (в составе ферритина и гемосидерина) в органах с последующим развитием фиброза в результате действия свободных радикалов.

Вовлеченные органы: печень (первичный орган), поджелудочная железа, сердце, суставы, кожа, щитовидная железа, половые железы, гипоталамус.

Эпидемиология: Распространенность – 1 случай на 200-500 человек. Проявляется в 10 раз чаще у мужчин (неполная пенетрантность); пик заболеваемости 40-60 лет

Клиническая картина

- Начальная стадия: гепатомегалия, бессимптомное повышение ферментов печени
- Неспецифические симптомы: слабость, утомляемость, снижение веса, либидо
- При прогрессировании: бронзовый оттенок кожи, СД, рестриктивная КМП, гипотиреоз, аритмии и артралгии (за счет отложения пирофосфата кальция)
- В дальнейшем –ЦП с высоким риском гепатоцеллюлярной карциномы (↑ на 5%/год)

Диагностика (алгоритм представлен на рис. 39)

- Значительное повышение уровня свободного железа, насыщении трансферрина железом (НТЖ), ферритина в сыворотке крови (табл. 129)
- Генетическое тестирование на наличие мутации C282Y, H63D гена HFE
- Исключение заболеваний крови, приводящих к вторичной перегрузке железом
- Биопсия печени для определения концентрации железа, степени фиброза
- Скрининг родственников (определение НТЖ, ферритина / генетическое тестирование)

Лечение

- Флеботомия ≈ 450-500 мл/нед или 1 р/2 нед до уровня Hct <37, ферритина 50-100 мкг/л, НТЖ <50% затем поддержание в пределах целевых значений (1 р/2-3 мес)
  - Не уменьшает явления артропатии, цирроза печени, атрофии яичек и КМП
- Хелатирование железа (дефероксамин) – альтернативное лечение при анемии
- Необходимо избегать приема витамина С
- Рассмотреть вопрос о трансплантации печени при развитии ЦП

Болезнь Уилсона - аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма меди (в результате мутации в гене ATP7B) и приводящее к ее избыточному накоплению в печени, головном мозге и других органах и тканях.

Патогенез: снижение гепатобилиарной экскреции меди и нарушение ее встраивания в церулоплазмин, выраженный окислительный стресс в пораженных органах.

Эпидемиология: Распространенность – 1 случай на 30 тыс. населения. Пик заболеваемости: 5-35 лет (исключать у всех пациентов с неясным поражением печени в этом возрасте).

Клиническая картина

- Поражение печени варьирует от бессимптомного повышения трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности
- Может сопровождаться гемолитической анемией, почечной недостаточностью
- Неврологические нарушения: двигательные расстройства (тремор, непроизвольные движения), дизартрия и бессонница
- Психиатрические нарушения: депрессия, психоз или изменения личности
- Возможны: нефролитиаз, КМП, панкреатит, гипопаратиреоз, бесплодие, остеопороз.

Диагноз (лабораторные признаки перечислены в табл. 130)

- Кольца Кайзера-Флейшера зеленовато-желтого цвета на роговице (неспецифичны)
- Чаще выраженное снижение церулоплазмина в сыворотке крови
- Повышение суточной экскреции меди с мочой >50 мкг (неспецифично)
- В случае неопределенных результатов: биопсия печени, генетическое исследование
- Скрининг родственников после постановки диагноза

Лечение: ограничение продуктов с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы) + медикаментозная терапия (табл. 131)

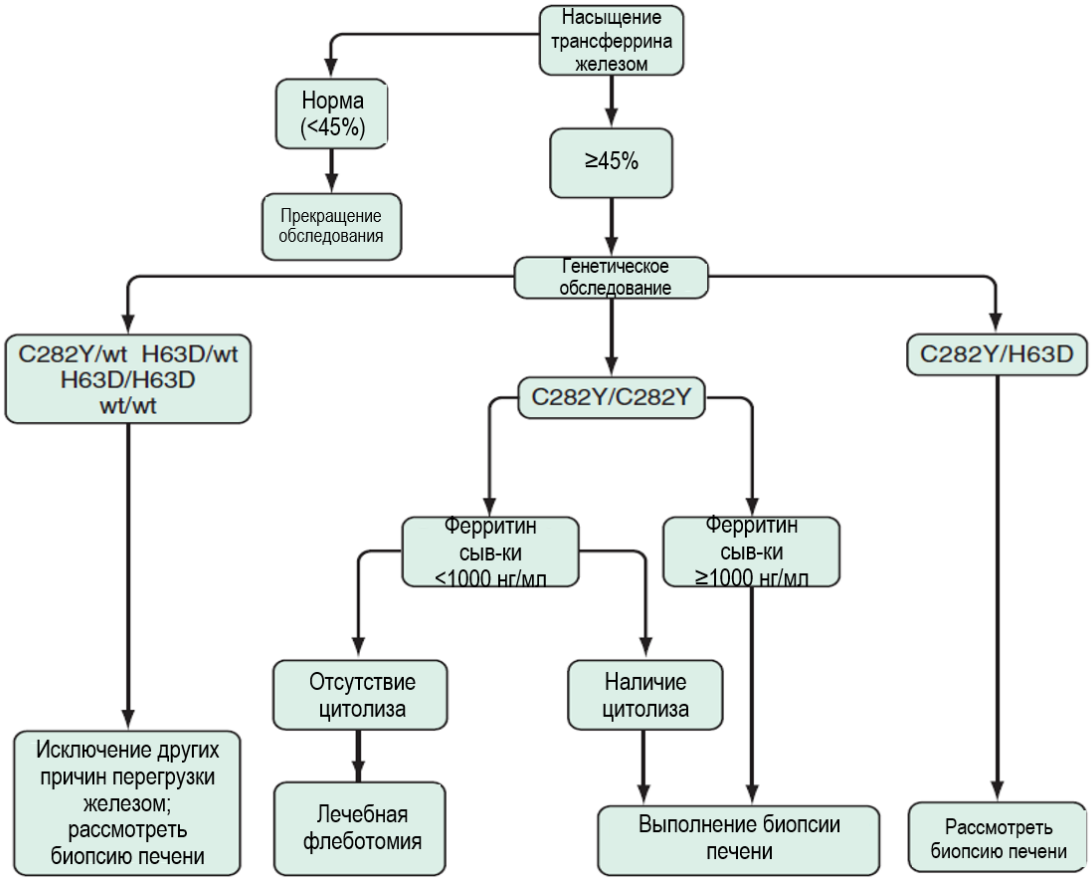


Рисунок 39. Алгоритм диагностики при подозрении на наследственный гемохроматоз

Таблица 129. Лабораторные и генетические признаки гемохроматоза

Показатель	***Нормальные значения***	***Наследственный гемохроматоз***
Сыворотка		
Железо, мкг/дл (мкмоль/л)	60-80 (11-32)	180-300 (32-54)
НТЖ (%)	20-45	45-100
Ферритин (нг/мл, мкг/л)	20-200 (муж); 15-150 (жен)	300-3000 (муж); 250-3000 (жен)
Печень		
Окраска на железо	0, 1+	3+, 4+
Содержание железа	300-1500 мкг/г сухого веса 5-27 мкмоль/г сухого веса	3000-30000 мкг/г сухого веса 53-536 мкмоль/г сухого веса
Печеночный индекс железа (содержание в мкмоль/г / возраст пациента)	<1,1	>1,9
Анализ мутаций гена HFE	wt/wt, C282Y/wt, H63D/wt	C282Y/C282Y. C282Y/H63D

Таблица 130. Лабораторные признаки болезни Уилсона

Показатель	***Нормальные значения***	***Болезнь Уилсона***
Церулоплазмин, сыворотка, мг/л	200-350	0-200
Медь сыворотки, мкг/л (мкмоль/л)	700-1520 (11-24)	190-624 (3-10)
Базальная экскреция меди с мочой, мкг/сут (мкмоль/сут)	<40 (≤0,6)	40-10000 (>0,6)
Содержание меди в печени, мкг/г сухого веса)	20-50	>250 (иногда >70)

ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ: ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ, ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся прогрессирующей деструкцией внутрипеченочных желчных протоков, приводящее к холестазу, циррозу и печеночной недостаточности.

Распространенность 10-20 случаев на 100000 населения; средний возраст на момент диагноза - 50 лет (90% женщины), часто ассоциация с другими аутоиммунными болезнями.

Патогенез: Иммуноопосредованное повреждение мелких желчных протоков

- Часто сочетание генетической предрасположенности и триггера (инфекция, прием ЛС)

Клинические проявления (табл. 132)

- Кожный холестатический зуд, усиливается ночью
- Желтуха (на поздних стадиях заболевания)
- Общая слабость, дискомфорт в правом подреберье
- Ксантомы и ксантелазмы (повышен уровень общего холестерина, ЛПВП)
- Остеопороз, ночная слепота (нарушение всасывания витаминов A, D, E, K)

Диагностика

- Непропорциональное увеличение маркеров холестаза (ЩФ) по сравнению с цитолизом
- Антимитохондриальные антитела (АМА) в 95% случаев, часто обнаружение АНА
- Повышение общего уровня IgM
- Биопсия печени - для подтверждения диагноза (табл. 133)
- УЗИ или КТ – для исключения обструкции внепеченочных желчевыводящих путей

Лечение

- Симптоматическое лечение кожного зуда (холестирамин – препарат первой линии, антигистаминные препараты, антагонисты опиоидных рецепторов – налтрексон, рифампицин, плазмаферез) и остеопороза (препараты Ca, бисфосфонаты, витамин D)
- Урсодезоксихолевая кислота 13-15 мг/кг/сут замедляет прогрессирование заболевания
- Трансплантация печени при развитии цирроза печени (5-летняя посттрансплантационная выживаемость >80%
    - Рецидивы у 20-25% пациентов в течение 10 лет после трансплантации

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое идиопатическое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением, облитерацией и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, с последующим развитием билиарного цирроза, высоким риском холангиокарциномы, колоректального рака

Распространенность 6-10 случаев на 100000 населения; средний возраст на момент постановки диагноза – 40 лет (большинство – мужчины), 80% - ассоциация с ВЗК.

- Медиана выживаемости 9,5-12 лет (ПСХ мелких желчных протоков – лучший прогноз)

Клинические проявления (табл. 132): возможны боли в животе, желтуха, холангит, кожный зуд, или бессимптомное повышение ЩФ на начальной стадии заболевания

Диагноз

- Непропорциональное увеличение маркеров холестаза (ЩФ) по сравнению с цитолизом
- Нормальный уровень билирубина в начале заболевания
- Специфических аутоантител для диагностики ПСХ нет (характерно наличие p-ANCA)
- “Золотой стандарт” - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) или магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) - чередующиеся сужения и расширения внутри- или внепеченочных желчных протоков

Лечение

- Эффективной патогенетической терапии нет (симптоматическое лечение зуда)
- При наличии доминирующей стриктуры – ЭРХПГ с установкой стента
- Основа лечения – трансплантация печени
    - Рецидив у 20-25% пациентов через 5 до 10 лет после трансплантации печени
    - Ежегодный скрининг: рака толстой кишки при сопутствующем ВЗК (колоноскопия), холангиокарциномы (определение CA 19-9, МРТ).

Таблица 131. Медикаментозное лечение болезни Уилсона взрослых

Препарат	***Доза***	***Мониторирование эффективности (целевые показатели)***	***Мониторирование побочных эффектов***
D-пеницилламин (+ пиридоксин 25 мг/сут)	Начальная: 1-1,5 г/сут на 2-3 приема Поддерживающая: 0,75-1 г/сут	Экскреция Cu с мочой 200-500 мкг/сут; расчетная несвязанная Cu <100-200 мкг/л	Общий анализ крови, мочи; осмотр кожи
Триентин	1-1,2 г/сут на 2-3 приема		Общий анализ крови, показатели обмена железа
Цинк	Начальная: 50 мг элементарного Zn 3 р/сут (титрация по эффективности)	Экскреция Cu с мочой <75 мкг/сут; расчетная несвязанная Cu <100 мкг/л	Сывороточная концентрация Zn, АЛТ, АСТ

Таблица 132. Симптомы и признаки холестатических заболеваний печени

Первичный склерозирующий холангит		***Первичный билиарный цирроз***	
Признак	*Частота (%)*	*Признак*	*Частота (%)*
Слабость, утомляемость	65-75	Слабость, утомляемость	21-85
Боли в животе	24-72	Зуд	19-55
Зуд	15-69	Гиперпигментация кожи	25
Лихорадка, ночные поты	13-45	Гепатомегалия	25
Отсутствие симптомов	15-44	Спленомегалия	15
Потеря веса	10-34	Ксантелазмы	10
Желтуха	30-73	Желтуха	3-10
Гепатомегалия	34-62	Боль в правом подреберье	8
Спленомегалия	32-34	Отсутствие симптомов	25-61
Гиперпигментация кожи	14-25		
Асцит	4-7		

Таблица 133. Гистологическая классификация первичного билиарного цирроза по Ludwig

Стадия	***Характеристика***
1	Воспалительная инфильтрация портальных трактов
2	Распространение инфильтрации на паренхиму печени
3	Фиброз печени
4	Цирроз печени

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ОСЛОЖНЕНИЯ.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов.

Эпидемиология: распространенность 0,5-2%, увеличивается с возрастом, в 3 раза чаще у женщин, пик заболеваемости приходится на 30-50 лет.

Клиническая картина - симметричный полиартрит, как мелких, так и крупных суставов

- Боль в суставах, припухлость, локальное повышение температуры и болезненность развиваются остро или постепенно
- Суставы исключения в дебюте заболевания: дистальные межфаланговые (ДМФС), 1-ый запястно-пястный, 1-ый плюснефаланговый (ПлФС).
- Ранние изменения суставов кистей:
  - Веретеновидный отек проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС)
  - Симметричный артрит лучезапястных суставов (ЛЗС)
  - Утренняя скованность (ощущение «тесных перчаток», “gel” phenomenon) >1 часа
  - Невозможность сжать руку в кулак
  - Атрофия межкостных мышц (амиотрофия)
- Поздние изменения суставов кистей: подвывихи, контрактуры, анкилозы
  - Ульнарная девиация кистей («ласты моржа»)
  - Деформация пальцев кистей (по типу бутоньерки или «пуговичная петля», «шеи лебедя») и стоп (вальгусная деформация большого пальца, молоткообразная деформация остальных пальцев с подвывихами в ПлФС)
  - Деструкция мелких костей запястья и формирование анкилозов межзапястных и запястно-пястных суставов
- Артрит крупных суставов (плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные суставы)
- Поражение шейного отдела позвоночника (поясничный отдел позвоночника не затрагивается)

Конституциональные проявления: утомляемость, снижение аппетита, похудение, артралгии, субфебрилитет, потливость, лимфаденопатия

Осложнения РА перечислены в табл. 134.

Системные (внесуставные) проявления:

- Ревматоидные узелки (плотные подкожные образования на разгибательной поверхности локтевых суставов, в проекции сухожилий кистей, ахилловых сухожилий)
- Васкулит (дигитальный артериит (околоногтевые инфаркты), язвенное поражение кожи, пальпируемая пурпура)
- Периферическая нейропатия (карпальный туннельный синдром, множественный мононеврит)
- Поражение дыхательной системы (экссудативный плеврит, плевральные узелки, интерстициальные заболевания легких)
- Поражение сердца (перикардит, миокардит, эндокардит, раннее развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений)
- Почки (АА-амилоидоз, мембранозный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит)
- Глаза (эписклерит, склерит, сухой кератоконъюнктивит (синдром Шегрена))
- Синдром Фелти (серопозитивный РА, в сочетании со спленомегалией, нейтропенией <2000 клеток/мл и язвами нижних конечностей)
- Болезнь Стилла взрослых: серонегативное аутовоспалительное заболевание, сопровождающееся фебрильной лихорадкой, макулопапулезной сыпью, болью в горле, лимфаденопатией и/или спленомегалией, лейкоцитозом >$10x10^9$/л.

Таблица 134. Осложнения ревматоидного артрита

•Вторичный системный амилоидоз	•Системный остеопороз
•Вторичный остеоартроз	•Остеонекроз
•Атеросклероз	
•Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)	
•Подвывих в атланто-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника	

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, КЛАССИФИКАЦИЯ. ПРИНЦИПЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

Классификационные критерии приведены в табл. 135.

Стадии

- Очень ранняя: <6 мес
- Ранняя стадия: 6 мес – 1 год
- Развернутая стадия: > 1 года + типичные симптомы РА
- Поздняя стадия: ≥2 лет + выраженная деструкция суставов, наличие осложнений

Методы ранней диагностики

- Клинические признаки перечислены в табл. 136.
- Иммунологические маркеры:
  - АЦЦП: чувствительность 60-70%, специфичность 95%
  - Антитела к цитруллинированному виментину (анти-MCV)
- УЗИ и МРТ суставов: раннее обнаружение эрозий, оценка изменений мягких тканей (рентгенография может быть не информативна на ранних стадиях заболевания)

Активность РА определяют по индексу DAS28, оценивая число пораженных суставов (ЧПС) и число болезненных суставов (ЧБС) из 28 суставов, значения СОЭ (или СРБ) и общую оценку состояния здоровья пациента (ООСЗ) по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале, расчет с помощью формулы:

$DAS28 = 0{,}56\sqrt{ЧБС}+0{,}28\sqrt{ЧПС}+0{,}70\ln СОЭ+0{,}014ООСЗ$:

- 0 – ремиссия (DAS28<2,6);
- 1 – низкая активность (2,6 < DAS28 < 3,2);
- 2 - средняя активность (DAS28 =3,2-5,1);
- 3 – высокая активность (DAS28 > 5,1)
  - Другие индексы: SDAI – упрощенный индекс активности болезни, CDAI - клинический индекс активности болезни

Иммунологические нарушения:

- по ревматоидному фактору (РФ-позитивный и РФ-негативный);
- по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП- позитивный, АЦЦП-негативный)

Правила определения функционального класса представлены в табл. 137.

Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру):

- I – околосуставной остеопороз (ОП);
- II - ОП + сужение суставной щели, единичные эрозии;
- III – то же + множественные эрозии + подвывихи;
- IV – то же + костный анкилоз (в первую очередь, костей запястья)

Отдельные категории больных:

- Больные со значительной давностью РА, которые ранее соответствовали диагностическим критериям этого заболевания.
- Больные с ранней стадией РА, которые не соответствуют критериям на момент исходного осмотра, но начинают соответствовать им по мере развития заболевания в ходе последующего наблюдения.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. БАЗИСНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. МОНИТОРИНГ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Основной принцип: лечение до достижения цели (концепция «treat-to-target»)

- Главная цель: достижение ремиссии (DAS 28<2,6); правила оценки ответа приведены в табл. 138.
- Альтернативная цель: достижение минимальной активности заболевания

Методы достижения: раннее начало лечения + агрессивный подход (алгоритм представлен на рис. 40)

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – основа медикаментозной терапии

- Смена препарата при недостижении цели через 6 мес или отсутствии улучшения через 3 мес
- Временная отмена БПВП при присоединении инфекции

Синтетические БПВП

- Метотрексат:
  - Препарат первой линии
  - Стартовая доза 10-15 мг 1 р/нед, повышение дозы на 5 мг каждые 2-4 нед до дозы 20-30 мг 1 р/нед
  - Одновременное назначение фолиевую кислоту: 5-10 мг/нед, кроме дней приема метотрексата
  - Контроль общего анализа крови, мочи, функции печени, рентген ОГП 1 р/год
- При противопоказаниях к метотрексату возможно назначение следующих ЛС: сульфасалазина, лефлуномида или гидроксихлорохина

Таргетные синтетические БПВП:

- Ингибитор янус-киназы (например, тофацитиниб)
- Показание: недостаточная эффективность метотрексата или комбинированной терапии синтетическими БПВП в течение ≥3 мес

Биологические БПВП – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

- Можно применять: ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб), анти-В-клеточную терапию (ритуксимаб), блокатор ко-стимуляции Т–лимфоцитов (абатацепт), блокатор рецепторов интерлейкина 6 (тоцилизумаб)
- Показания: недостаточная эффективность метотрексата или комбинированной терапии синтетическими БПВП в течение ≥3 мес
- Перед назначением биологических БПВП исключить: латентную туберкулезную инфекцию, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С
- Ингибиторы ФНО- α – предпочтительнее назначать пациентам серонегативным по РФ и АЦЦП (или с умеренным уровнем аутоантител), имеющим сопутствующие заболевания (или внесуставные проявления), включая псориаз, воспалительные заболевания кишечника, увеит.
- ГИБП с другим механизмом действия назначают при наличии клинических и иммунологических признаков волчаночноподобного синдрома, синдрома Фелти, синдром Шегрена и застойной СН III-IV ФК.
- При недостаточной эффективности первого ГИБП (отсутствие ремиссии через 6 мес) следует переключиться на другой ГИБП.
- Если в качестве первого ГИБП использовали ингибитор ФНО-α, то следует другой ГИБП или тофацитиниб.

Симптоматическая (противовоспалительная) терапия

- НПВП: Для уменьшения болей в суставах
- ГК (предпочтительны низкие дозы на максимально короткий срок) при инициации или смене БПВП для достижения эффекта до начала их действия, редко – в виде монотерапии при непереносимости синтетических и биологических БПВП

Таблица 135. Классификационные критерии РА (ACR/EULAR 2010)

Проявления	Баллы
A. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0-5 баллов)	
• 1 крупный сустав	0
• 2-10 крупных суставов	1
• 1-3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
• 4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
• >10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
B. Тесты на РФ и АЦЦП* (0-3 балла, требуется как минимум 1 тест)	
• Отрицательны	0
• Слабопозитивны для РФ или АЦЦП (≤3 верхних границ нормы)	2
• Высоко позитивны для РФ или АЦЦП (>3 верхних границ нормы)	3
C. Острофазовые показатели (0-1 балл, требуется как минимум 1 тест)	
• Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
• Повышение СОЭ или СРБ	1
D. Длительность синовита	
• < 6 недель	0
• ≥6 недель	1
Для подтверждения диагноза необходимо: •Выявить ≥1 припухший сустав при физическом исследовании •Исключить другие возможные причины артрита •Набрать ≥6 баллов из 10	

АЦЦП- антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Таблица 136. Клинические критерии «раннего» ревматоидного артрита

•Артрит (отек и воспаление) ≥3 суставов
•Поражение ПМФС и пястно-фаланговых суставов (ПяФС)
•Утренняя скованность ≥30 минут
•Положительный симптом поперечного сжатия кистей
•Повышение СОЭ и/или СРБ

Таблица 137. Определение функционального класса заболеваний суставов

ФК	***Характеристика***
I	Полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность
II	Сохранены самообслуживание и профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность
III	Сохранено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность
IV	Ограничены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

- ФК – функциональный класс.

Таблица 138. Оценка ответа на лечение ревматоидного артрита

Конечное значение DAS28	***Уменьшение DAS28***		
	>1,2	***0,6-1,2***	***<0,6***
<3,2	Хороший	Удовлетворительный	Без эффекта
3,2-5,1	Удовлетворительный	Удовлетворительный	Без эффекта
>5,1	Удовлетворительный	Без эффекта	Без эффекта

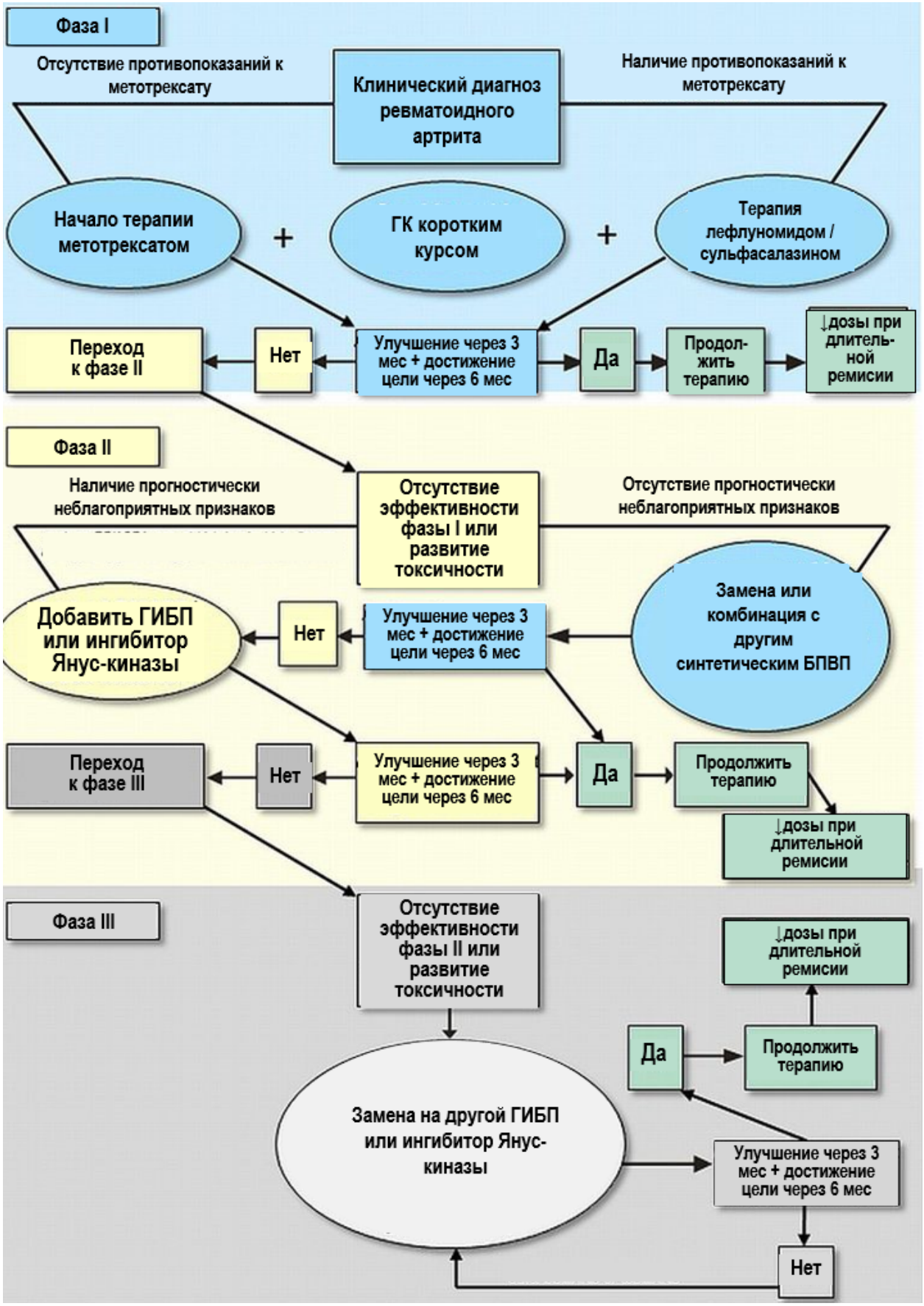


Рисунок 40. Алгоритм лечения ревматоидного артрита (EULAR, 2016)

* Прогностически неблагоприятные признаки: высокие титры АЦЦП и/или РФ, высокая активность заболевания; ранее развитие тяжелого суставного поражения; неэффективность ≥2 синтетических БПВП.

ПОДАГРА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у людей с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

Эпидемиология. Распространенность 0,9-3,9%, в 3-7 раз чаще болеют мужчины, пик заболеваемости у мужчин 40-50 лет, у женщин – после 60 лет.

Бессимптомная гиперурикемия - повышение сывороточной концентрации мочевой кислоты (≥360 мкмоль/л у женщин и ≥420 мкмоль/л у мужчин) при отсутствии артрита.

Вторичная подагра – на фоне гемобластозов, ятрогенных воздействий (диуретики, противотуберкулезные ЛС, цитостатики, салицилаты, ГК при длительном приеме, лучевая терапия, витамин В12), псориаза, ХБП, интоксикации свинцом.

Основные клинические проявления: атаки острого артрита; накопление кристаллов МУН в тканях с образованием тофусов; нефролитиаз; подагрическая нефропатия. Стадии развития подагры перечислены в табл. 139; возможные триггеры приступов – в табл. 140.

Методы диагностики (классификационные критерии представлены в табл. 141, 142)

- Поляризационная микроскопия: обнаружение кристаллов МУН, обладающих свойством двойного лучепреломления, в синовиальной жидкости / содержимом тофуса подтверждает диагноз (+посев для исключения септического артрита.
- Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови
- Измерение почечной экскреции мочевой кислоты – при семейном анамнезе подагры с ранним началом, дебюте подагры ранее 25 лет, анамнезе мочекаменной болезни.
- УЗИ-признаки (ранняя диагностика!): «двойной контур» на поверхности хряща таранной кости; гипоэхогенные гомогенные структуры (тофусоподобные массы).
- Рентгенография суставов – типичные признаки хронической подагры: круглые “штампованные” дефекты эпифизов, окруженные склеротической каймой; кистовидные дефекты, разрушающие кортикальный слой кости («пробойники»); тофусы (участки повышенной плотности) в мягких тканях.
- Двойная энергетическая КТ – выявление атипичного расположения тофусов (в мягких тканях и внутрикостно).

Лечение

- Нефармакологические подходы: снижение веса, низкопуриновая диета, ограничение алкоголя (пива), потребление молочных продуктов с низким содержанием жира
- Контроль АД, гликемии, липидов крови; по возможности, исключить диуретики
- Купирование острого приступа подагры:
  - НПВП (эторикоксиб 120-60 мг/сут, нимесулид 200-100 мг/сут, мелоксикам 15-7,5 мг/сут, напроксен 1000-500 мг/сут)
  - Колхицин (по 1,5 мг/сут в 1-й день и далее 1 мг/сут – при неэффективности НПВП)
  - Аспирация синовиальной жидкости с введением ГКС при поражении 1-2 суставов
  - Преднизолон 30-35 мг/сут 4-6 сут при противопоказаниях к колхицину/НПВП
  - Моноклональные АТ к ИЛ-1α – канакинумаб 150 мг п/к при частых атаках и противопоказаниях к колхицину, ГК, НПВП. Схема назначения: 1 раз в 3 мес.
- Уратснижающая терапия (в межприступный период для предупреждения образования и растворения имеющихся кристаллов МУН; целевой уровень мочевой кислоты <360 мкмоль/л, при тяжелой тофусной подагре <300 мкмоль/л)
  - Аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) - препарат первой линии – 50-100 мг/сут с ↑на 50 мг каждые 2 нед (коррекция при ХБП), альтернатива при снижении функции почек - фебуксостат 40-120 мг/сут (с осторожностью при ↑ риске ССЗ)
  - Урикозурические ЛС (пробенецид, бензбромарон) – альтернатива при нормальной функции почек (не зарегистрированы в РФ)
  - Лозартан и фенофибрат дают умеренный урикозурический эффект
- Профилактика приступов артрита: колхицин 0,5-1,2 мг/сут или НПВС (+ИПП) в течение первых мес уратснижающей терапии (альтернатива – канакинумаб)

Таблица 139. Стадии развития подагры

•бессимптомная гиперурикемия с отсутствием депозитов моноурата натрия (МУН); •бессимптомная гиперурикемия с наличием депозитов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры; •депозиты МУН с текущим (острый подагрический артрит) или предшествующими эпизодами артрита (межприступный период); •хроническая тофусная подагра (пациенты с тофусами, хроническим артритом).

Таблица 140. Возможные триггеры приступа подагрического артрита

•Алкоголь •Обильная пища, содержащая пуриновые основания •Продолжительное голодание •Физическая нагрузка •Травма	•Хирургические вмешательства (~на 3-й день) •Кровотечение •Острые инфекции •Лучевая терапия •Прием диуретиков •Дегидратация

Таблица 141. Классификационные критерии острого артрита при подагре (Wallace, 1997):

•Наличие характерных кристаллов МУН в синовиальной жидкости *или*
•Наличие подтвержденных тофусов (химическим анализом или поляризационной микроскопией) *или*
•Наличие ≥6 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков: - максимальное воспаление сустава в 1 день болезни - наличие более одной атаки острого артрита в анамнезе - моноартрит - гиперемия кожи над пораженным суставов - боль и припухание ПлФС первого пальца - одностороннее воспаление ПлФС - одностороннее поражение суставов стопы - асимметричный отек суставов - подозрение на тофусы - гиперурикемия - субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании - отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости

Таблица 142. Классификационные критерии подагры (ACR/EULAR, 2015)

Шаг 1. Критерий «входа»	≥1 эпизод припухания, боли (болезненности) в периферическом суставе или синовиальной сумке	
Шаг 2. Достоверный критерий	Определение кристаллов МУН в пораженном суставе или синовиальной сумке (т.е., в синовиальной жидкости) или в тофусе	
Шаг 3. Дополнительные критерии (использовать, если достоверный критерий не выявлен)		
Локализация атаки	Голеностопный или средний отдел стопы (как вариант моно- или олигоартикулярного поражения без вовлечения I ПлФС)	1 балл
	Вовлечение I ПлФС (как вариант моно- или олигоартикулярного поражения)	2 балла

Таблица 142. Классификационные критерии подагры (ACR/EULAR, 2015, продолжение)

Характеристика атаки •Эритема в области пораженного сустава •Не выносит прикосновения или давления на пораженный сустав •Выраженное ограничение объема движений в суставе	1 признак	1 балл
	2 признака	2 балла
	3 признака	3 балла
Временные характеристики атаки Наличие >2 характеристик (независимо от проводимой противовоспалительной терапии) •Максимальная боль <24 ч. •Обратное развитие симптомов <14 дней •Отсутствие симптомов между атаками	Один типичный эпизод	1балл
	Рецидивирующие типичные эпизоды	2 балла
Подозрение на тофусы •Подкожные узелки, расположенные в типичных местах (в области суставов, на ушных раковинах, в области локтевого сустава, пальцев стоп, в сухожилиях)	Присутствуют	4 балла
Лабораторные •Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. (в идеале определения до лечения или через > 4 нед от начала атаки (т.е., в межприступный период); по возможности повторно	<4 мг/дл (<240 мкмоль/л)	-4 балла
	6 - <8 мг/дл (360 – 479 мкмоль/л)	2 балла
	8 - <10 мг/дл (480 – 599 мкмоль/л)	3 балла
	≥ 10 мг/дл (≥600 мкмоль/л)	4 балла
•Анализ синовиальной жидкости пораженного сустава	Кристаллы МУН не выявлены	-2 балла
Визуализация •Выявление депозитов МУН при УЗИ (двойной контур) или при двойной энергетической КТ	Присутствуют	4 балла
•Выявление при рентгенографии кистей и/или стоп, по крайней мере, 1 эрозии (симптом «пробойника»)	Присутствуют	4 балла
Для достоверного диагноза подагры требуется наличие ≥8 баллов в случае необходимости использования дополнительных критериев		

Таблица 143. Классификация остеоартрита по этиологии

Первичный:	***Вторичный:***
•Локализованный: <3 суставов •Генерализованный: ≥3 суставов	•Посттравматический •Врожденные, приобретенные, эндемические заболевания суставов •Метаболические болезни: гемохроматоз, охроноз, болезнь Уилсона •Эндокринопатии: акромегалия, СД, гипотиреоз, гиперпаратиреоз •Пирофосфатная артропатия •Нейропатии: болезнь Шарко

ОСТЕОАРТРИТ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

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).

Эпидемиология: Распространенность 10-13% (увеличивается с возрастом).

Факторы риска (этиологическая классификация приведена в табл. 143)*:*

- Системные (возраст, пол, раса, гормональный статус, генетические факторы, минеральная плотность кости, уровень витамина D)
- Локальные (травмы сустава, слабость мышц нижних конечностей, неправильная ось сустава, гипермобильность суставов, синовит)
- Внешние (ожирение, избыточные нагрузки на сустав, спортивные нагрузки, профессиональные факторы).

Клиническая картина:

- Боль в суставе механического характера, стартовая или после физических нагрузок, проходит после отдыха; по мере прогрессирования становится постоянной
  - Гонартроз (ОА коленного сустава) - боли при ходьбе/спуске по лестнице по передней и внутренней поверхностям сустава, усиливающиеся при сгибании; слабость и атрофия четырехглавой мышцы бедра; болезненность при пальпации проекции суставной щели и/или периартикулярных областей («гусиная лапка»)
  - Коксартроз (ОА тазобедренного сустава) - боли в колене, паху, ягодице с ограничением внутренней ротации и атрофией ягодичных мышц; болезненность при пальпации паховой области; укорочение ноги
- Утренняя скованность<30 мин после длительного периода неподвижности
- Крепитация (хруст, треск, скрип) в суставе при активном движении
- Увеличение сустава в объеме за счет остеофитов (пролиферативных изменений) и/или вторичного синовита

Диагностика (критерии представлены в табл. 144)*:*

- Основной метод – рентгенография суставов (табл. 145)
- Дополнительные инструментальные методы: УЗИ сустава, артроскопия, МРТ сустава
- Лабораторные анализы для исключения других причин заболевания суставов

Терапия

- Немедикаментозное лечение (снижение веса, ЛФК, отказ от интенсивной нагрузки на суставы с сохранением ежедневной умеренной физической активности, использование трости в острый период, ортопедическая коррекция (стельки, ортезы), местное термическое воздействие, механотерапия, мануальная терапия, гидротерапия
- Структурно-модифицирующие средства: длительная терапия (эффект через 4-12 нед), требуются повторные курсы
  - Глюкозамина сульфат (1500 мг/сут) и/или хондроитина сульфат (1000 мг/сут)
- Симптоматическая терапия
  - НПВП: локальные (предпочтительно) и системные в минимальных дозах (например, мелоксикам 7,5-15 мг/сут), по возможности коротким курсом (выбор ЛС зависит от желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и почечных рисков)
  - Анальгетики (парацетамол короткими курсами, по требованию; редко опиаты (трамадол (100-400 мг/сут) и др.))
  - Дулоксетин (60 мг/сут) – ингибитор обратного захвата серотонина
- Внутрисуставные инъекции ГКС (при наличии синовита, периартрита, энтезопатии ≤3 инъекций/год)
- Хирургическое лечение: эндопротезирование (частичное и тотальное), артроскопическое лечение, остеотомия

Таблица 143. Классификационные критерии остеоартита (Altman, 1991)

Клинические	***Клинические, лабораторные, рентгенологические***
Коленные суставы	
1. Боль *И* 2а. Крепитация 2б. Утренняя скованность ≤30 мин 2в. Возраст ≥38 лет *Или* 3а. Крепитация 3б. Утренняя скованность ≤30 мин 3в. Костные разрастания *Или* 4а. Отсутствие крепитации 4б. Костные разрастания	1. Боль *И* 2. Остеофиты *Или* 3а. Синовиальная жидкость, характерная для ОА (или возраст ≥40 лет) 3б. Утренняя скованность ≤30 мин 3в. Крепитация
Тазобедренные суставы	
1. Боль *И* 2а. Внутренняя ротация <15 2б. СОЭ < 15 мм/ч (или сгибание в тазобедренном суставе >115°) *Или* 3а. Внутренняя ротация <15° 3б. Утренняя скованность <60 мин 3в. Возраст >50 лет 3г. Боль при внутренней ротации	1. Боль *и не менее 2-х из 3 критериев* 2а. СОЭ <20 мм/ч 2б. Остеофиты 2в. Сужение суставной щели
Суставы кистей	
1. Боль продолжительная или скованность 2. Костные разрастания 2-х и более суставов из 10 оцениваемых* 3. Менее 2 припухших пястно-фаланговых суставов 4а. Костные разрастания, включающие 2 и более дистальных межфаланговых сустава** (2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы могут приниматься во внимание в двух критериях: 2 и 4а) *Или* 4б. Деформация одного и более суставов из 10 оцениваемых*	
* — 2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы; 2-й и 3-й проксимальные межфаланговые суставы; 1-й запястно-пястный сустав обеих кистей. ** — 2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы могут приниматься во внимание в двух критериях: 2 и 4а	

Таблица 144. Рентгенологическая классификация остеоартрита (Kellgren)

Стадия	***Характеристика***
0	Изменения отсутствуют
I	Сомнительные рентгенологические признаки
II	Минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты)
III	Умеренные изменения (умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты)
IV	Выраженные изменения (суставная щель почти не прослеживается, выявляются грубые остеофиты

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов.

Эпидемиология: Распространенность 0,1-1,5%; мужчины:женщины = 2:1.

Клиническая картина:

- Поражение аксиального скелета (позвоночник, таз, тазобедренные, плечевые, нижнечелюстные суставы) – боли (в т.ч. ночные), ограничение подвижности, утренняя скованность (критерии воспалительной боли в спине перечислены в табл. 146)
- Внеаксиальные проявления: артриты, энтезиты (воспаление энтезиса - места прикрепления сухожилия и связки к кости), дактилит («сосискообразная» деформация – осевое поражение суставов и сухожилий одного пальца)
- Внескелетные проявления: увеиты (в т.ч. острый передний), ВЗК, псориаз, IgA – нефропатия, нарушение проводимости сердца и аортит

Функциональные нарушения оценивают с помощью индекса BASFI: расчет среднего значения показателей опросника (от 1 до 100 баллов; >40 – выраженные нарушения).

Индекс MASES – *определение болезненности и припухлости энтезисов* 13 областей

Индекс BASMI включает 5 показателей, отражающих *подвижность позвоночника:*

- Расстояние от козелка до стены (N <15 см)
- Ротация в шейном отделе позвоночника (N >70 градусов)
- Сгибание в поясничном отделе позвоночника (N >4 см)
- Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника (N >10 см)
- Расстояние между медиальными лодыжками (N >100 см)

Осложнения: вторичный амилоидоз, остеопороз, атеросклероз, аортальный порок сердца, нарушения ритма, перелом синдесмофита, подвывих в атланто-аксиальном суставе, анкилоз височно-нижнечелюстных суставов, контрактура периферических суставов

Методы диагностики (критерии представлены в табл. 147)

- Анализы крови: повышение маркеров воспаления (СОЭ, СРБ), HLA-B27 антигена, отсутствие РФ и АЦЦП.
- Рентгенография КПС и пораженного отдела позвоночника (неинформативна на ранних стадиях): квадратизация позвонков, поражение Романуса (эрозии, остеосклероз или «сияющие углы»), синдесмофиты (табл. 148, 149); альтернатива - КТ
- МРТ КПС: достоверный сакроилиит – ≥2х участка субхондрального отека костного мозга в области КПС (остеит), или по 1 участку на ≥2х последовательных МРТ-срезах

Нефармакологическое лечение: школы больных, лечебная физкультура

Медикаментозная терапия

- НПВП – препараты первой линии вне зависимости от стадии (непрерывный прием замедляет прогрессирование заболевания)
- БПВП (имеют меньшее значение): сульфасалазин до 3 г/сут или метотрексат только при наличии периферического артрита (при аксиальном поражении нежелательны)
- Локальное введение ГК при увеите, периферическом артрите, энтезитах
- ГИБП: ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб) при персистирующей высокой активности АС (табл. 150), несмотря на стандартную терапию НПВП (последовательно 2 препарата) при аксиальном варианте, и сульфасалазина и локальной терапии при периферическом артрите; при рецидивирующем / персистирующем увеите; при быстро прогрессирующем коксите
  - При вторичной неэффективности – замена на другой ингибитора ФНО-α или моноклональное АТ к ИЛ-17А – секукинумаб
  - Скрининг на туберкулез (Диаскин-тест или квантифероновый тест + КТ ОГП) перед началом терапии ГИБП, далее 1 р/6 мес.

Таблица 146. Критерии воспалительной боли в спине

Хроническая боль в спине (длительность более 3-х месяцев) + ≥4 из 5 признаков: •Возраст начала <40 лет; •Постепенное начало; •Улучшение после выполнения физических упражнений; •Отсутствие улучшения в покое; •Ночная боль (с улучшением при пробуждении).

Таблица 147. Нью-Йоркские критерии диагностики анкилозирующего спондилита

Клинические признаки •Воспалительная боль в спине •Ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях •Уменьшение экскурсии грудной клетки по отношению к норме, соответствующей полу и возрасту
Визуализирующие признаки •Двусторонний сакроилиит не менее II стадии или односторонний сакроилиит III-IV стадии при рентгенографии •Признаки сакроилиита при МРТ
Для подтверждения диагноза необходимо наличие ≥1 клинического и ≥1 визуализирующего критерия. АС считается вероятным при наличии только трех клинических признаков или только изменений при визуализации.

Таблица 148. Рентгенологические изменения крестцово-подвздошных суставов (Нью-Йоркские критерии)

Стадия	***Характеристика***
0 (норма)	Нет изменений
I (подозрение)	Подозрение на наличие изменений (нечеткость краев суставов)
II (минимальные изменения)	Мелкие локальные области эрозий или склероза без изменений ширины суставной щели
III (умеренные изменения)	Умеренно или значительно выраженные признаки сакроилиита: эрозии, склероз, расширение, сужение / частичный анкилоз сустава
IV (значительные изменения)	Значительные изменения с полным анкилозом сустава

Таблица 149. Стадии развития анкилозирующего спондилита

Стадия	***Характеристика***
1, дорентгенологическая	Нет достоверных рентгенологических изменений ни в крестцово-подвздошных суставах ни в позвоночнике (синдесмофиты), однако имеется достоверный сакроилиит по данным МРТ.
2, развернутая	На рентгенограмме определяется достоверный сакроилиит, но отсутствуют четкие структурные изменения в позвоночнике в виде синдесмофитов.
3, поздняя	Достоверный сакроилиит и четкие структурные изменения в позвоночнике (синдесмофиты) на рентгенограмме

Таблица 150. Интерпретация индексов активности анкилозирующего спондилита

Активность	***ASDAS***	***BASDAI (0-10)***
Низкая	<1,3	<2,0
Умеренная	От ≥1,3 до <2,1	От ≥2,0 до <4,0
Высокая	От ≥2,1 до <3,5	От ≥4,0 до <7,0
Очень высокая	≥ 3,5	≥ 7,0

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ. ПРИЧИНЫ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ.

Анемия – патологическое состояние системной гипоксии, связанное с дефицитом транспортной функции эритроцитов при снижении концентрации гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин (<100 г/л у родильниц, <110 г/л у беременных).

Клинические проявления (зависят от возраста, причины и скорости развития, сопутствующих заболеваний):

- симптомы, связанные с гипоксией: слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, появление «мушек» перед глазами, чувство нехватки воздуха.
- компенсаторные симптомы (бледность кожных покровов, тахикардия, одышка, СН).

Классификация анемий (дифференциальный подход к диагностике изображен на рис. 41):

- по степени тяжести (зависит от Hb): легкая >90 г/л, средняя 70-90 г/л, тяжелая <70 г/л
- по среднему содержанию гемоглобина в эритроците (MCH, N=27-34 пг): гипо-, нормо-, гиперхромные
- по среднему объему эритроцита (MCV, N=80–100 фл): микро-, нормо-, макроцитарная
- по количеству ретикулоцитов (N = 1-20‰, 750000-100000/мкл): гипо-, нормо- и гиперрегенераторные

Железодефицитная анемия (ЖДА) – анемия, развивающаяся в результате абсолютного дефицита железа и сопровождающаяся развитием сидеропенического синдрома.

Эпидемиология. ≈2,5 млрд человек – скрытый дефицит железа; 1 млрд – ЖДА (у женщин в 2-5 раз чаще); 80% всех анемий. Потребность в Fe (рис. 42): 8 мг/сут (для женщин 18 мг/сут)

Этиология:

- Хроническая кровопотеря (обильные / длительные менструации >100 мл, метроррагии, желудочно-кишечные (реже бронхолегочные и мочевые) кровотечения при эрозивно-язвенном, опухолевом или инфекционном поражении, нарушения гемостаза, болезнь Рандю-Ослера, донорство крови, редко –кровоизлияния в закрытые полости)
- Мальабсорбция (хронические энтериты, резекция желудка) и нарушение поступления Fe с пищей (например, веганство, голодание)
- Повышенная потребность (быстрый рост; беременность);
- Редко: хронический внутрисосудистый гемолиз, наследственное нарушение выработки трансферрина, у детей – недостаточный исходный уровень Fe в организме

Стадии дефицита железа:

- Предрасположенность к развитию железодефицита
- Предлатентный дефицит железа (абсорбция $^{59}Fe^{3+}$ в ЖКТ >50% при N=10–15%)
- Латентный дефицит Fe (сидеропенический синдром, лабораторные признаки железодефицита).
- ЖДА: регенераторная (начальная) и гипорегенераторная стадии

Сидеропенический синдром:

- мышечная слабость, не соответствующая степени анемии;
- извращение вкуса (pica chlorotica), пристрастие к необычным запахам;
- выпадение волос и сухость кожи с образованием трещин, особенно часто в уголках рта (ангулярный стоматит);
- изменения ногтей: ломкость, исчерченность, вогнутость (койлонихии);
- болезненность и очаговое покраснение слизистой языка с атрофией сосочков;
- дисфагия с затруднением глотания сухой пищи и развитием болезненных спазмов пищевода (синдром Пламмера-Уилсона), гастрит;
- дизурические расстройства (недержание мочи, ночной энурез).

Дифференциальный диагноз: анемия хронической болезни (АХБ, перераспределение железа в связи с системным воспалением), функциональный дефицит железа (ФДЖ, при терапии витаминами B9 и B12, препаратами эритропоэтина), наследственные гемоглобинопатии (талассемии), дефицит витамина B6, отравление тяжелыми металлами, сидеробластные анемии, миелодиспластический синдром.

Лабораторные критерии ЖДА:

- гипохромная анемия (MCH <27 пг, MCV <80 фл)
- абсолютный дефицит железа: сывороточное железо < 12 мкмоль/л, ферритин сыворотки <20 мкг/л, насыщение трансферрина железом (НТЖ) <17-20%.

Для подтверждения диагноза крайне важно установление этиологии ЖДА!!!

Принципы заместительной терапии препаратами железа (ПЖ)

- Пероральные ПЖ (200-300 мг элементарного Fe/сут) – предпочтительны для рутинного использования (недостатки: диспептические явления, противопоказания/ неэффективность при заболеваниях ЖКТ; длительность лечения): у двухвалентного железа ↑эффективность, у трехвалентного Fe - ↑переносимость.
- Парентеральные (внутривенные) ПЖ. (требования: введение в условиях стационара, верификация абсолютного дефицита Fe, назначение расчетной дозы по формуле Ганзони), чаще 100 мг/сут через день, при противопоказаниях к пероральным ПЖ (нарушение глотания, мальабсорбция, эрозивно-язвенное поражение желудка и т.д.) или их неэффективности
- Обязательно параллельное воздействие на причину развития ЖДА (ее устранение)
- Трансфузия эритроцитарной массы – только при наличии тяжелой анемии, сопровождающейся выраженным циркуляторно-гипоксическим синдромом и/или невозможности устранить причину анемии.
- Сроки лечения (зависят от степени тяжести) – от 3 до 6 месяцев; при невозможности устранения причины – переход на профилактический прием
- Показатель эффективности – прирост Hb на ≥10 г/л/мес до нормализации, ферритин >30 мкг/л (при ФДЖ и АХБ >100 мкг/л); при необходимости – эрадикация H.pylori

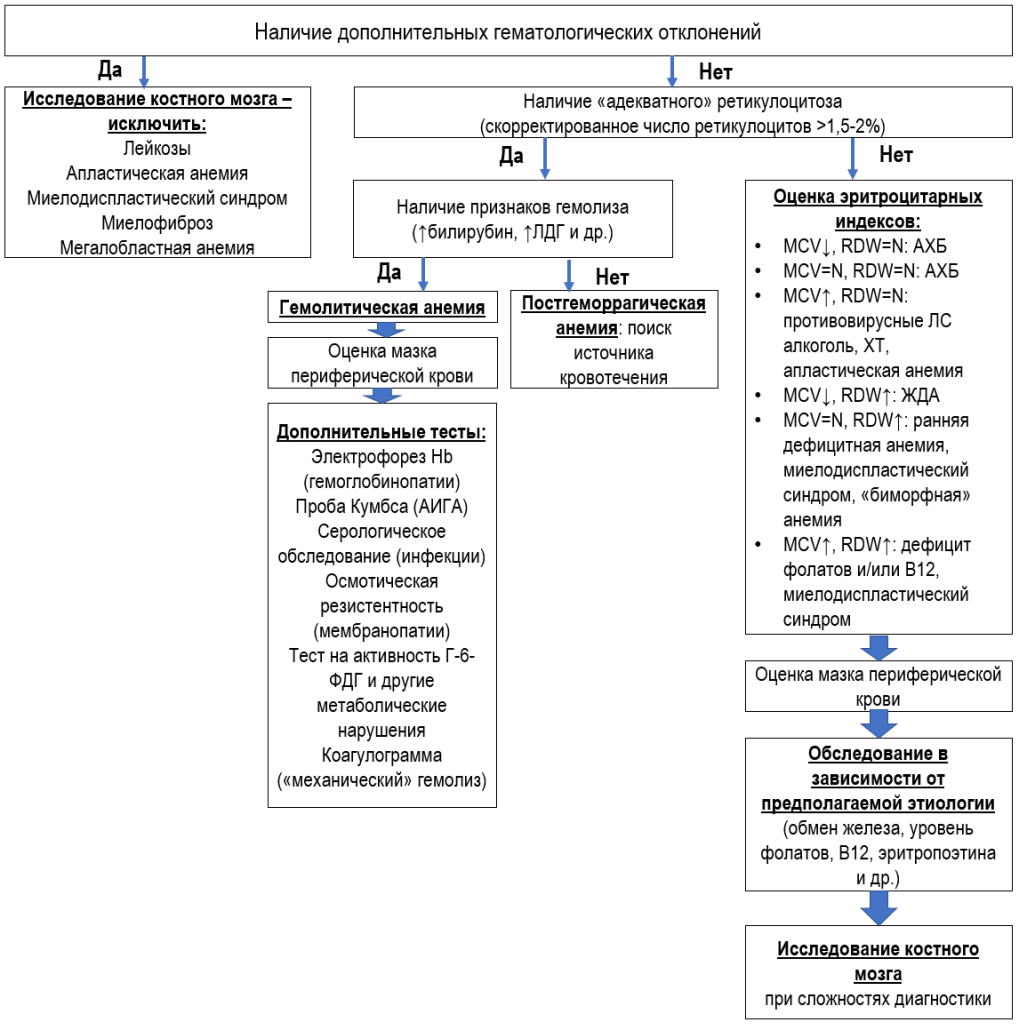


Рисунок 41. Дифференциальный подход к диагностике этиологии анемии

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.

Мегалобластные анемии – макроцитарные анемии, характеризующиеся нарушением кроветворения в костном мозге, связанным с нарушением синтеза ДНК в результате дефицита витамина B_{12} (до 90% случаев) и/или фолиевой кислоты.

Эпидемиология. Заболеваемость 1:7500 человек в год в развитых странах.

Этиология

- Нарушение абсорбции витамина B12 (дефицит внутреннего фактора при атрофическом аутоиммунном гастрите, резекции желудка, инвазии широким лентецом).
- Синдром мальабсорбции (энтериты, органические изменения и резекция тонкого кишечника, ВЗК)
- Фолиеводефицит при нарушении диеты, хронической алкогольной интоксикации.
- Повышенное потребление (беременность, злокачественные новообразования)

Патогенез – нарушение пролиферации и дифференцировки кроветворных элементов и внутрикостномозговая гибель ядросодержащих клеток красного ряда (неэффективный эритропоэз), нарушение созревания гранулоцитов и мегакариоцитов.

Клиническая картина:

- воспалительно-атрофические изменения слизистых: глоссит («ошпаренный язык», афтозные высыпания и трещины), стоматит, эзофагита (одинофагия), гастрит (боли и тяжесть в эпигастрии), энтерит (расстройства стула)
- лимонный оттенок кожи – костномозговой распад мегалобластов, гемолиз мегалоцитов
- при дефиците B12 – нарушения проприоцепцтивной и вибрационной чувствительности, в дальнейшем – мышечная слабость, спастичность, гиперрефлексия; возможен паралич черепно-мозговых нервов, дисфункция сфинктеров, деменция и нейропсихические расстройства (вне зависимости от наличия и тяжести анемии).

Диагностика

- Золотой стандарт – морфологическое исследование пунктата костного мозга.
  - Гиперклеточный («синий») костный мозг с преобладанием клеток эритроидного ростка, мегалобластический эритропоэз (изменение ядер эритробластов, большое количество митозов, многоядерных мегалобластов), гигантские предшественники гранулоцитов, атипичные мегакариоциты.
- Периферическая кровь: макроцитоз, интенсивно окрашенные мегалоциты (иногда мегалобласты), пойкилоцитоз, лейкоэритробласты (при экстрамедуллярном гемопоэзе). Иногда – шизоциты и эритроциты с остатками ядер (кольца Кэбота, тельца Жолли; ретикулоцитопения; лейкопения со сдвигом влево до миелоцитов и наличием гигантских нейтрофилов с гиперсегментированным ядром, тромбоцитопения.
- Биохимический анализ крови: витамин B^{12} <160 нг/л, фолаты <2,5 мкг/л; повышение гомоцистеина, метилмалоновой кислоты (табл. 151)
- Выявление аутоантител к внутреннему фактору Касла при пернициозной анемии
- Дополнительно: ретикулоцитарный криз через 5-7 сут после начала лечения.

Дифференциальный диагноз (рис. 43): миелодиспластические синдромы, эритремический миелоз, лечение антиметаболитами (6-МП, азатиоприн и др.), наследственные нарушения метаболизма, пиридоксин-чувствительная и рефрактерная сидеробластная анемии.

Лечение B12-дефицитной анемии:

- в/м витамин B_{12} 1000 мкг/сут в течение 2 нед, затем – 1 р/нед до клинико-гематологической ремиссии; далее – поддерживающее лечение (500 мкг 1-2 р/мес в/м).

Лечение фолиеводефицитной анемии:

- воздействие на причину фолиеводефицита
- препараты фолиевой кислоты 2-5 мг/сут перорально до нормализации показателей крови (при сохранении причины переход на профилактический прием курсами)

Гемотрансфузии: при пернициозной анемической коме, выраженном циркуляторно-гипоксическом синдроме.

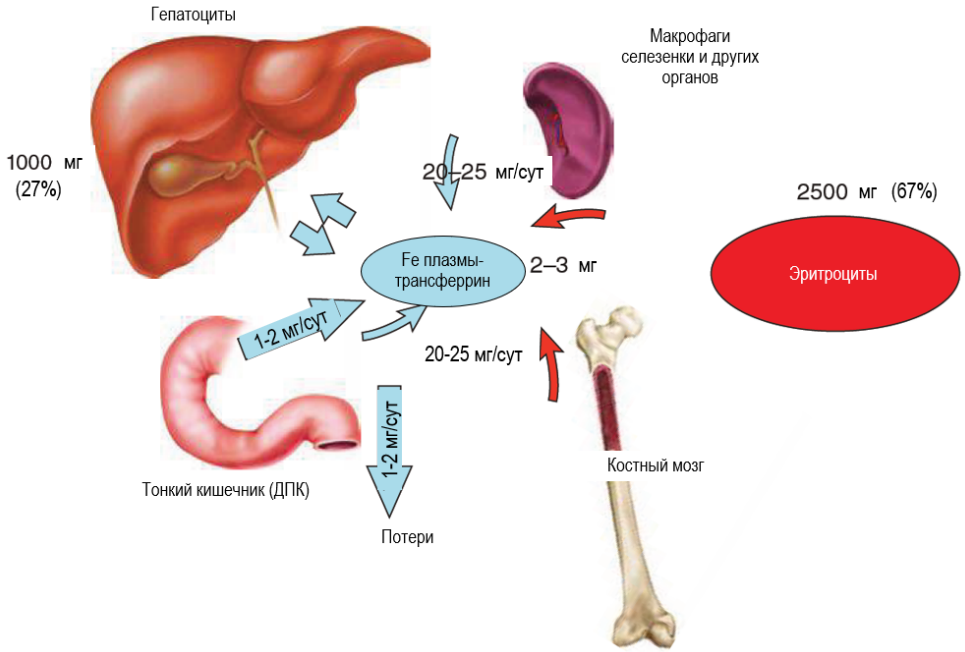


Рисунок 42. Обмен железа в организме здорового человека

Примечание. Не изображено железо миоглобина (130 мг, 3,5%), не участвующее в регулярном обмене

Таблица 151. Лабораторные показатели при мегалобластной анемии

Кобаламин (пг/мл)	***Фолаты (нг/мл)***	***Интерпретация / дополнительные тесты***
>300	>4	Дефицит B12/фолатов маловероятен
<200	>4	Дефицит B12 высоковероятен
200-300	>4	Исключить дефицит B12: ↑метилмалоновой кислоты
>300	<2	Дефицит фолатов высоковероятен
<200	<2	Дефицит фолатов ± B12 (↑метилмалоновой кислоты)
>300	2-4	Подтвердить дефицит фолатов (↑ гомоцистеина)

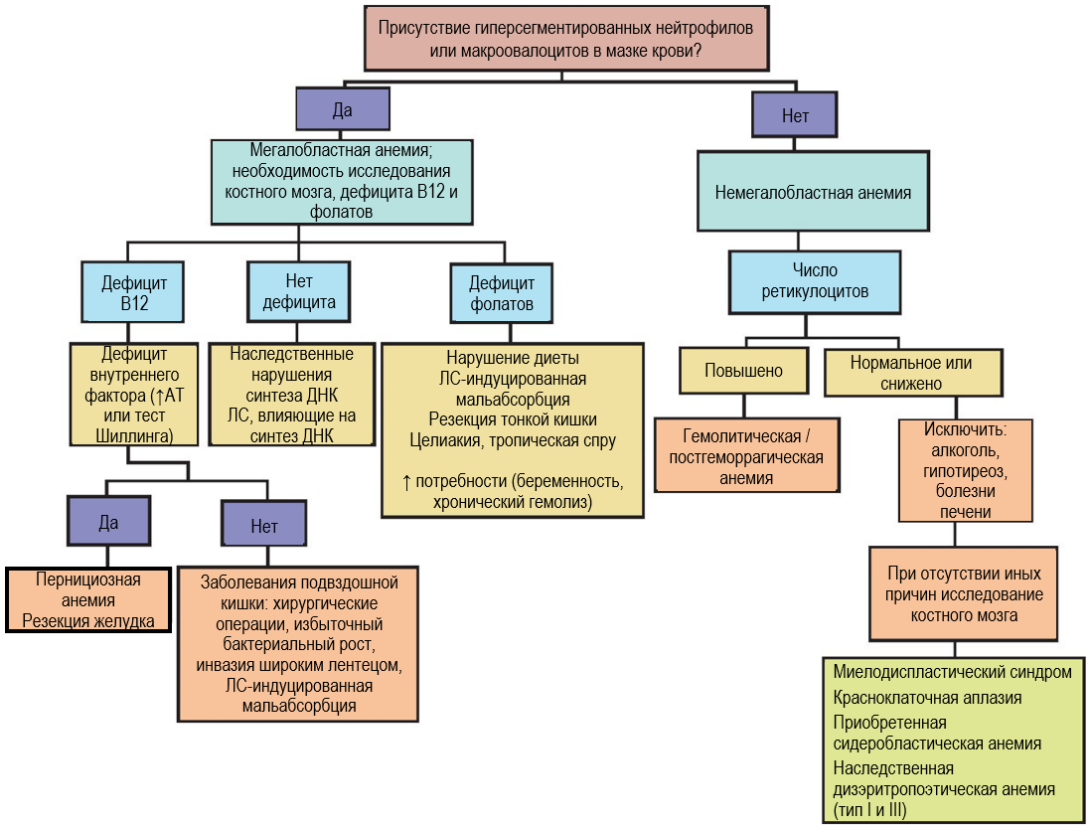


Рисунок 43. Дифференциальный диагноз макроцитарных анемий

ПРИЗНАКИ ГЕМОЛИЗА. ВИДЫ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ, ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

Гемолитическая анемия (ГА) – ускоренное разрушение эритроцитов, характеризующееся повышением продуктов распада гема и компенсаторной активацией кроветворения.

Причины гемолиза: нарушения строения эритроцитов (мембранопатии, энзимопатии, гемоглобинопатии), внешние факторы (аутоантитела, токсины, васкулиты, ЛС).

Клиническая картина: анемический (±циркуляторно-гипоксический) синдром, желтуха, оссалгии (боли в костях)

Лабораторные признаки: непрямая гипербилирубинемия, ↑ЛДГ, ретикулоцитоз > $100^0/_{00}$, наличие нормобластов; ↑эритро-лейкоцитарного соотношения в миелограмме (1/2-1/1).

Внутриклеточный гемолиз (в макрофагах селезенки): спленомегалия, уробилинурия, ±положительная проба Кумбса, микросфероцитоз.

Внутрисосудистый гемолиз: гемоглобинемия и гипогаптоглобулинемия, ↓компонентов комплемента (С3, С4, С9) гемоглобин-, и гемосидеринурия вплоть до развития ОПП.

Наследственный сфероцитоз – мембранопатия эритроцитов, при которой происходит нарушение их проницаемости и изменение формы, приводящие к повышенному их разрушению в капиллярах селезенки.

- *Эпидемиология.* Распространенность 1:4500 населения, чаще в Сев. Европе и Америке, наследование по аутосомно-доминантному типу.
- *Клиника:* желтуха, спленомегалия, желчекаменная болезнь, реже – рецидивирующие гемолитические кризы с изменениями лицевого скелета
- *Диагностика:* изменение формы эритроцитов в мазке крови, сниженная осмотическая резистентность эритроцитов (в умеренно гипотоническом растворе), молекулярно-генетическое исследование.
- *Лечение:* спленэктомия в возрасте 10-25 лет.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – энзимопатия эритроцитов, при которой ↓активности Г-6-ФД приводит к чрезмерному внутриклеточному окислительному стрессу и внутрисосудистому гемолизу при воздействии некоторых ЛС.

- *Эпидемиология.* 200 млн. человек, чаще в Средиземноморье, Африке, на Ср. Востоке, Индии, Юго-Вост. Азии. Х-сцепленное наследование (проявления чаще у мужчин).
- *Клиника:* гемолитические кризы (при снижении активности Г-6-ФДГ до <1/4 от нормы) через 2-3 сут после приема противомалярийных ЛС (хинин, примахин), сульфаниламидов, нитрофуранов и др.
  - Кризы разной степени выраженности в зависимости от генетического варианта, вида и дозы ЛС вплоть до развития шока и ОПП с выделением мочи черного цвета.
  - Другие возможные триггеры гемолиза – инфекции с лихорадкой, употребление бобов Fava (фавизм); редко – хронический гемолиз.
- *Диагностика.* Внутриэритроцитарные включения (тельца Гейнца) в ранней фазе гемолиза с возможным появлением сфероцитов и фрагментированных эритроцитов; снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах; скрининг-тесты (проба с бриллиантовым крезиловым синим, восстановительно-ингибирующий тест с глютатионом).
- *Лечение:* отмена и избегание приема провоцирующих ЛС; при тяжелых кризах – профилактика и лечение ОПП (инфузионная терапия), ±гемотрансфузии.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) - приобретенные ГА, вызванные воздействием аутоантител против неизмененных антигенов мембраны эритроцитов.

Эпидемиология. Частота составляет 1:80000 населения, чаще болеют женщины.

Виды антител:

- по структуре: IgG, реже – IgM и IgA;
- по температуре активности: тепловые, холодовые, двухфазные
- по виду антител: агглютинины (полные и неполные), гемолизины
- по этиологии: идиопатические, симптоматические (при лимфопролиферативных, онкологических, аутоиммунных, инфекционных заболеваниях, воздействии ЛС).

АИГА с неполными тепловыми агглютининами – наиболее распространенная форма.

- Постепенное начало с признаками внутриклеточного гемолиза, анемией, субфебрильной температурой. Реже – острое начало с признаками СН. Далее – рецидивирующее течение (провоцируются инфекциями, операциями, беременностью).
- Диагностика: возможно ↓осмотической резистентности (сфероцитоз), небольшой лейкоцитоз при кризах, (выраженная при синдроме Фишер-Эванса), положительная прямая антиглобулиновая проба Кумбса (рис. 44); исключение лекарственных причин (α-метилдопа, цефалоспорины, рифампицин, анальгин, хинидин, парацетамол и др)
- Лечение: преднизолон 1-1,5 мг/кг/сут до нормализации Hb, исчезновения желтухи и лабораторных признаков гемолиза (3-4 нед); далее ↓дозы на 2,5-5 мг в 2-3 сут до отмены; при неэффективности ГКС (в течение 2 нед) или рецидиве – спленэктомии; иммуносупрессоры (6-МП 100-150 мг/сут, циклофосфамид 200 мг/сут, хлорамбуцил 5-10 мг/сут, циклоспорин 5 мг/кг/сут и др.); ритуксимаб в/в 375 мг/м2/нед в течение 4 нед; в тяжелых случаях – плазмаферез, внутривенный Ig, переливание инкубированной в плазме больного эритроцитарной массы, дающей отрицательную пробу Кумбса.

АИГА с полными тепловыми гемолизинами

- Гемолитические кризы (±абдоминальные боли, лихорадка, тромбозы)
- Положительный тест на аутогемолиз в термостате при 370С через 30–40 мин
- Лечение ГКС и иммуносупрессорами

АИГА с полными холодовыми агглютининами (10-20%)

- Плохая переносимость холода (акроцианоз, синдром Рейно); хроническое течение с постепенным развитием анемии (внутриклеточный + внутрисосудистый гемолиз)
- Агглютинация донорских эритроцитов группы 0 сывороткой больного в разведении. от 1:1000 до 1:1000000 на холоде (IgM против антигенов типа I\i).
- Лечение: избегание холода; иммуносупрессоры (хлорамбуцил, циклофосфамид), переливание отмытой в физиологическом растворе эритроцитарной массы.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (ПХГ)

- Эпизоды внутрисосудистого гемолиза, которые провоцируются местным или общим охлаждением с острыми проявлениями (озноб, рвота, лихорадка, миалгии)
- Гемолиз при 370С предварительно охлажденной крови, положительная проба Кумбса при низкой температуре (двухфазные IgG против P-антигена эритроцитов)
- Лечение: предотвращение переохлаждения

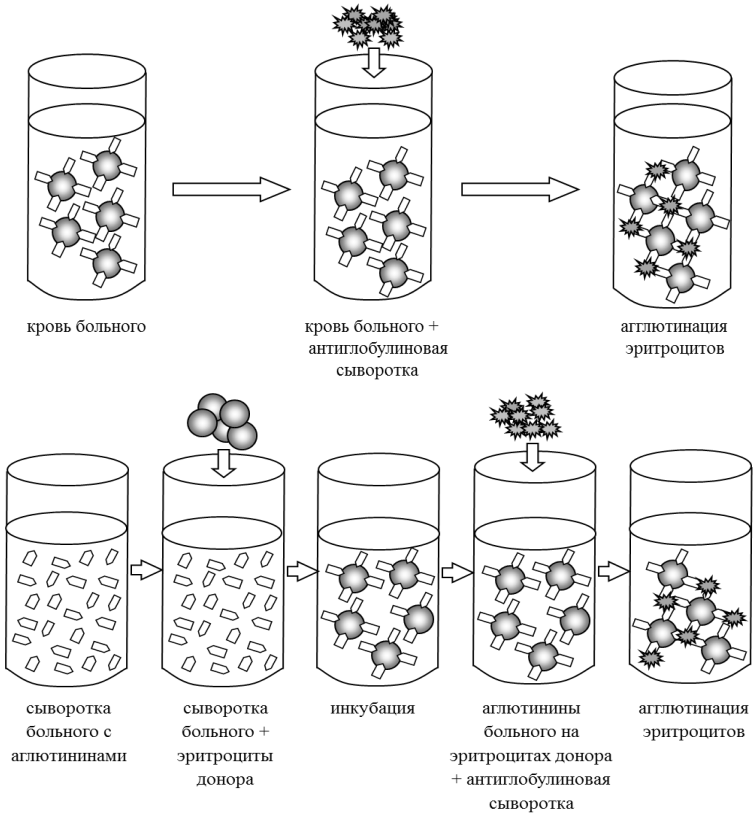


Рисунок 44. Прямая (А) и непрямая (Б) проба Кумбса

ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Серповидноклеточная анемия (СКА) – наследственная гемоглобинопатия, связанная с нарушением строения Hb, при котором он приобретает кристаллическое строение (HbS).

Эпидемиология: общее число носителей HbS – 300 млн человек; большая часть – в центральной и восточной Африке; наследование по аутосомно-кодоминантому типу.

Патогенез: замена в β-цепи Hb глютаминовой кислоты на валин → уменьшение растворимости HbS в восстановленном состоянии при низком PaO_2 (<60 мм рт. ст.) с изменением формы эритроцитов на серповидую в периферическом микроциркуляторном русле, их адгезия и агглютинация с тромбообразованием; внутриклеточный гемолиз.

Клинические проявления (через 6 мес после рождения, у носителей-гетерозигот HbAS - только в условиях экстремальной гипоксии (подъем на большую высоту, наркоз)):

- Вазоокклюзионные кризы (ишемия / некроз, чаще костей и суставов – дактилит, асептический некроз головок бедренной и плечевой костей, трофические язвы нижних конечностей; ДН при болезнях легких; инфаркты головного мозга, почек, сетчатки)
- Хронический анемический синдром (астеническое телосложение, увеличение размеров живота из-за гепатоспленомегалии, ±башенный череп, ±гипогонадизм).
- Тяжелые инфекции (ввиду окклюзии сосудов селезенки - функциональный аспленизм)
- Гипергемолитические кризы (резкое ↓Hb и усиление желтухи, чаще на фоне инфекций)
- Апластические кризы (↓Hb, панцитопения, ↓ретикулоцитов, парвовирусная инфекция)
- Секвестрационные кризы (↓Hb ввиду нарушения оттока крови от печени и селезенки)

Диагностика.

- Мазок крови: нормохромная анемия, возможно эритроциты в форме серпа, мишеневидные эритроциты, нормобласты и эритроциты с базофильной пунктацией и тельцами Хавел-Жолли; умеренный лейкоцитоз, замедление СОЭ; ретикулоцитоз
- Гипербилирубинемия и уробилинурия
- Гиперплазия эритроидного ростка кроветворения в костном мозге
- Пробы на серповидность (с метабисульфитом; наложением жгута)
- Выявление HbS при электрофорезе гемоглобина
- Молекулярно-генетическое исследование

Лечение

- Предотвращение кризов (адекватное питание, иммунизация, противомалярийная профилактика, антибактериальная терапия, прием фолиевой кислоты, гемотрансфузии)
- Гидроксимочевина 10-15 мг/кг/сут под контролем общего анализа крови
- Ингибитор полимеризации HbS вокселотор; моноклональные АТ к Р-селектину кризанлизумаб
- При болевых кризах в/в инфузионная терапия (5% раствор глюкозы), седативные и сосудорасширяющие ЛС, антикоагулянты, анальгетики (НПВС, опиоиды)
- При секвестрационных кризах со снижением Hb <60 г/л – гемотрансфузия.
- При спленомегалии и гиперспленизме – спленэктомия
- При ЛГ – антагонисты эндотелина (бозентан), ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил)
- Трансплантация костного мозга (используется редко)
- Генная терапия (перспективный метод)

Талассемии – это группа наследственных заболеваний, относящихся к количественным гемоглобинопатиям, при которых имеет место нарушение синтеза α- или β-глобина (нормальная динамика синтеза цепей глобина изображена на рис. 45).

α-талассемия

- *Патогенез:* потеря одного или нескольких 4 генов α-глобина на 16 хромосоме
- *Клинические проявления* прямо коррелируют со степенью нарушения синтеза α-глобиновых цепей (гомозиготная форма несовместима с жизнью).
- *Диагностика:* эритробластемия, гипохромия, макроцитоз, мишеневидность, анизо- и пойкилоцитоз; β4-тетрамер (или HbH) при электрофорезе; генетическое исследование.

β-талассемии

- *Патогенез (рис. 46):* снижение синтеза β-цепей – β^+-талассемия или их отсутствие (β^0-талассемия) при аутосомно-доминантных мутациях в локусе β-глобина, выпадение в осадок тетрамеров из α-цепей с лизисом эритроцитов и их предшественников
- *Клинические признаки:*
  - Хроническая анемия ± отставание в психическом и физическом развитии.
  - Желтуха, значительная гепатоспленомегалия, трофические язвы.
  - Деформации скелета («башенный череп», признаки «монголоидности») с истончением кортикального слоя при рентгенологическом исследовании.
- *Диагностика:* в мазке крови – гипохромия, анизоцитоз, мишеневидность эритроцитов, базофильная пунктация. При электрофорезе – HbF, HbA2, большое количество свободных α-цепей, молекулярно-генетические методы.
- *Лечение*
  - При тяжелой и среднетяжелой формах β-талассемии – аллогенная трансплантация костного мозга (чаще от брата или сестры)
  - Периодические трансфузии эритроцитарной массы (целевой уровень Hb 100-110 г/л) + хелатирующие ЛС (дефероксамин) для профилактики гемохроматоза
  - Спленэктомия при выраженной спленомегалии, ↑потребности в гемотрансфузиях

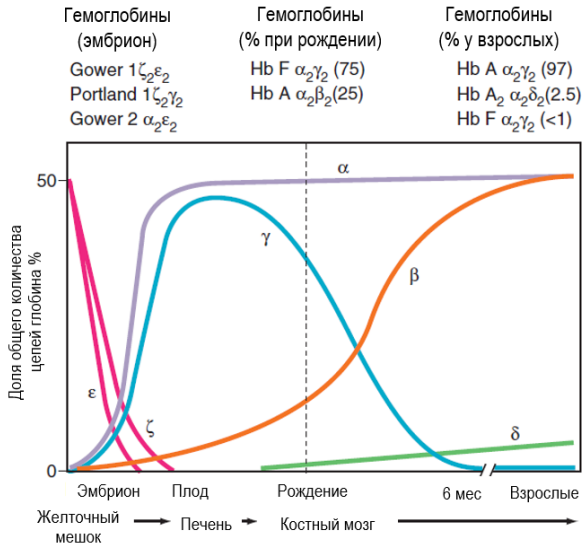


Рисунок 45. Динамика синтеза цепей глобина в норме



Рисунок 46. Патогенез β-талассемии

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Острые лейкозы (ОЛ) - гемобластозы, характеризующиеся первичным поражением костного мозга бластными клетками с вытеснением нормальных элементов гемопоэза.

Эпидемиология: заболеваемость 5-6 случаев на 100 000 населения/год, 6–7% всех злокачественных новообразований (миелоидные:лимфоидные лейкозы у взрослых ≈ 6:1)

Патогенез: бесконтрольная пролиферация и накопление потомков клоногенной кроветворной клетки без дифференцировки вследствие генетической мутации.

Периоды течения (рис. 47): дебют (манифестация), ремиссии и рецидивы.

Клинические признаки:

- Проявления анемии с развитием циркуляторно-гипоксического синдрома
- Повышенная кровоточивость, спонтанные кровоизлияния и экхимозы
- Тяжелые инфекции с частой генерализацией, язвенно-некротическое поражение ЖКТ
- Интоксикация (лихорадка, ознобы, слабость)
- Инфильтрация органов: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, гиперплазия дёсен, оссалгии и артралгии, неврологическая и/или менингеальная симптоматика; поражения плевры, сетчатки, яичек, яичников, кожи (лейкемиды), мягких тканей (миелоидная или гранулоцитарная саркома), лёгких, миокарда.

Диагностика ОЛ (табл. 152)

- Разнообразные изменения в анализах крови от трёхростковой цитопении до гиперлейкоцитоза и тотальной бластемии.
- *Критерий ОЛ при исследовании костного мозга: наличие ≥20-25% бластов*
- Цитохимическое исследование – выявление внутриклеточных маркеров (ферментов) принадлежности клеток к определенному кроветворному ростку на конкретной стадии дифференцировки (специальные окраски).
- Иммунофенотипирование (ИФТ) – определение поверхностных маркеров (CD), точнее характеризующих принадлежность и этап дифференцировки опухолевых клеток.
- Цитогенетическое исследование – выявление хромосомных аномалий (транслокации, делеции, инверсии, и т.д.) с целью классификации и определения прогноза
- Молекулярно-биологическое исследование (ПЦР).

Острый миелолейкоз (ОМЛ) - группа ОЛ, возникших из клетки-предшественницы миелопоэза (острые нелимфобластные лейкозы); самые частые формы – острый миелобластный лейкоз с признаками созревания (М2 по FAB), острый миеломонобластный лейкоз (М4 по FAB). Современная классификация ОМЛ приведена в табл. 153.

- Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ, М3 по FAB) – характерные признаки (типичная морфология опухолевых клеток, тяжёлый геморрагический синдром, ДВС-синдром, лейкопения и молодой возраст), t(15;17) в большинстве случаев

Основная цель лечения ОЛ – эрадикация лейкемического клона и восстановление нормального кроветворения.

- Основополагающие принципы химиотерапии (ХТ):
  - принцип дозо/интенсивности, т.е. использование адекватных доз цитостатических препаратов + чёткое соблюдение временных межкурсовых интервалов;
  - использование сочетания цитостатиков с целью получения наилучшего эффекта;
  - принцип этапности терапии (индукция ремиссии; консолидация; поддерживающая терапия; профилактика нейролейкемии для некоторых вариантов ОЛ).
- Полихимиотерапия при ОМЛ: цитарабин + даунорубицин по схеме «7+3» (цитарабин в/в 100 мг/м^2 2 р/сут в течение 7 сут, даунорубицин в/в 60 мг/м^2 1 р/сут в 1-3й дни курса)
  - Гидроксимочевина 100-150 мг/кг/сут при лейкоцитозе >70х10^9/л; лейкаферез при синдроме «лейкостазов» (↓сознания, интерстициальное поражение легких, ДН)
  - Плазмаферез в небольшом объеме (1-1,2 л) с замещением альбумином и свежезамороженной плазмой при распаде опухоли (усиление геморрагического синдрома, задержка жидкости, печеночно-почечная недостаточность)

- Нейропрофилактика: интратекальное введение метотрексата, цитарабина, дексаметазона 1 р/2-3 сут до нормализации цереброспинальной жидкости (трехкратно), затем 1 р/2 нед в течение 3 мес. Альтернатива – в/в цитарабин в высоких дозах (1–3 г/м^2). При лечении нейролейкемии + краниоспинальное облучение 18–24 Гр.
- При наличии мутации CBF (кор-связывающего фактора): высокие дозы цитарабина + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (хороший прогноз!)
- Лечение ОПЛ: полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA) 45 мг/м^2/сут в течение ≥30 сут + антрациклиновые антибиотики / триоксид мышьяка
    - При развитии ретиноидного синдрома (одышка, фебрильная лихорадка, отечный синдром, почечно-печеночная недостаточность) дексаметазон 10мг/м^2 2р/сут
    - Аллогенная ТСКК при недостижении молекулярной ремиссии, молекулярном рецидиве ОПЛ, резистентном к цитостатическому и биологическому воздействию.

Классификация острых лимфолейкозов представлена в табл. 154.

- Общие принципы терапии ОЛЛ: использование ≥5 цитостатиков; профилактика нейролейкемии; высокодозная консолидация; длительная поддерживающая терапия.
    - Предфаза – монотерапия преднизолоном 7 сут (дексаметазон при нейролейкемии).
    - При выявлении t(9;22)/BCR-ABL – назначение ингибиторов тирозинкиназ.
    - При большой опухолевой массе в переднем средостении - лучевая терапия в суммарной дозе 36 Гр.
    - Трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток от родственного донора (HLA-типирование) на сроке 6-8 мес полной ремиссии в соответствии с риском рецидива (неблагоприятного прогноза), обязательно – при второй ремиссии (в т.ч. от неродственного донора).
- При осложнениях любого ОЛ: заместительная гемотрансфузионная терапия (эритроцитарная масса, концентраты тромбоцитов, СЗП), антибактериальные препараты

Таблица 152. Методы обследования при острых лейкозах

- Расспрос (сбор анамнеза, в т.ч. семейного), физическое обследование
- Рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови, печеночные маркеры, ЛДГ, мочевая кислота, коагулограмма)
- Дополнительные биохимические исследования (например, определение эритропоэтина)
- Оценка окрашенного мазка периферической крови (подсчет лейкоцитарной формулы из 200 клеток)
- Исследование аспирата костного мозга (включая окраску на железо и подсчет лейкоцитарной формулы из 500 клеток
- Исследование биопсийного материала из костного мозга с окраской гематоксилин-эозином, ретикулином
- Фенотипирование: цитохимические реакции (эстеразные, миелопероксидазные), флоуцитометрия периферической крови или аспирата костного мозга на маркеры бластных клеток
- Цитогенетическое исследование: кариотипирование, флуоресцентная in situ гибридизация на отдельные мутации при необходимости
- Кариотипирование с использованием однонуклеотиидных полиморфизмов
- Молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) на определенные генетические изменения
- Генетическое секвенирование, в т.ч. нового поколения
- HLA-типирование пациента и сиблингов при рассмотрении аллогенной ТСК
- Люмбальная пункция (обязательно при ОЛЛ!)
- Рентгенография или КТ ОГП при ОЛЛ

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное опухолевое заболевание, развивающееся в результате злокачественной трансформации ранних гемопоэтических предшественников, характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка, ассоциированное с характерной хромосомной аномалией (филадельфийской хромосомой).
Эпидемиология. Заболеваемость – 1-1,5 случая на 100 000 населения в год (пик в 30–50 лет)
Патогенез: Перенос генетического материала с образованием сливного гена BCR-ABL, кодирующего белок p210 с высокой тирозинкиназной активностью, на 22-й хромосоме.
Периоды заболевания: хроническая фаза (ХФ); фаза акселерации (ФА); терминальная фаза бластной трансформации, или бластный криз (БК).
Клинико-лабораторные признаки:

- ХФ: бессимптомное течение, лейкоцитоз с ↑нейтрофильных метамиелоцитов и миелоцитов ± промиелоцитов и миелобластов; возможно ↑базофилов и эозинофилов.
- ФА (через 3-3,5 года): интоксикационный синдром, оссалгии, значительная гепатоспленомегалия, гиперлейкоцитоз до 400-500x10^9/л с определением всех переходных форм миелоидного ряда, базофилией и анемией; критерии (требуется ≥1):
  - в крови/костном мозге 10-19% бластных клеток;
  - цитогенетические признаки клонального гемопоэза
  - количество базофилов в крови в крови >20%;
  - тромбоцитопения <100x10^9/л, не связанная с химиотерапией или тромбоцитоз >1000x10^9/л, резистентный к терапии
  - увеличение размеров селезёнки и лейкоцитоза в процессе лечения;
- БК (через 6-8 мес.) – терминальная стадия заболевания, проявления острого лейкоза с ≥20% бластных клеток в костном мозге или их экстрамедуллярное образование

Диагностика – выявление Ph-хромосомы при цитогенетическом исследовании и/или сливного гена BCR-ABL при флуоресцентной in situ гибридизации или молекулярно-генетическом исследовании.
Лечение:

- Основа терапии – ингибиторы тирозинкиназы (ИТК): иматиниб (препарат первой линии, до 800 мг/сут), нилотиниб (600-800 мг/сут), дазатиниб (100-140 мг/сут), бозутиниб (500-800 мг/сут).
- Цель применения ИТК – максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона, снижение риска прогрессирования заболевания и достижение продолжительности жизни, сравнимой с общей популяцией.
- Основные принципы: ранняя оценка ответа, предупреждение развития резистентности, и быстрое переключение при отсутствии оптимального ответа.
- При выборе препарата необходимо учитывать фазу заболевания, сопутствующую патологию, риск побочных эффектов и спектр мутаций гена BCR-ABL.
- Результаты терапии оцениваются по данным гематологического, цитогенетического и молекулярного методов исследования (табл. 155).
- При непереносимости/неэффективности/невозможности ИТК – поиск HLA-идентичного донора и выполнение алло-ТСКК. Альтернатива: интерферон-α 5 млн МЕ/м^2/нед, гидроксимочевина, малые дозы цитарабина, ПХТ, участие в исследовательских протоколах.
- Аллогенная ТСКК (от родственного или неродственного донора) показана сразу после достижения ХФ на фоне лечения исходной ФА/БК ИТК ± ПХТ.

Таблица 153. Классификация острых миелолейкозов

- ОМЛ с характерными генетическими изменениями:	***- ОМЛ, ассоциированные с лечением***
•t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1	***- ОМЛ, иначе не характеризованные:***
•inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	•Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой (M0)**
•ОПЛ с мутацией PML-RAPA	•Острый миелобластный лейкоз без созревания (M1)
•t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A	•Острый миелобластный лейкоз с созреванием (M2)
•t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214	•Острый миеломонобластный лейкоз (M4)
•inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM	•Острый монобластный лейкоз (M5)
•Мегакариобластный ОМЛ с t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1	•Истинный эритробластный лейкоз (M6)
•ОМЛ с образованием BCR-ABL1*	•Острый мегакариобластный лейкоз (M7)
•ОМЛ с мутированным NPM1	***- Миелоидная саркома***
•ОМЛ с биаллельными мутациями CEBPA	***- Пролиферация миелоидного ростка в связи с синдромом Дауна:***
•ОМЛ с мутированным RUNX1*	•Преходящие нарушения миелопоэза
- ОМЛ с миелодиспластическими изменениями	•Миелолейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна

Примечание. inv – инверсия, t – транслокация. * - предварительные категории. ** - в скобках указано ранее существовавшее обозначение, согласно классификации FAB.

Таблица 154. Классификация острых лимфолейкозов

- В-лимфобластные лейкозы/лимфомы с характерными генетическими изменениями:	***- В-лимфобластный лейкоз/лимфома, иначе не характеризованный***
• t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	***- Т-лимфобластный лейкоз/лимфома:***
• t(v;11q23.3); перестройка KMT2A	•Лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-лимфоцитов*
• t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1	•Лимфобластный лейкоз/лимфома из NK-клеток*
• Гиперплоидия	
• Гипоплоидия	
• t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH	
• t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1	
• BCR-ABL1-подобный В-лимфобластный лейкоз/лимфома *	
• В-лимфобластный лейкоз/лимфома с iAMP21*	

Примечание. t – транслокация. * - предварительные категории.

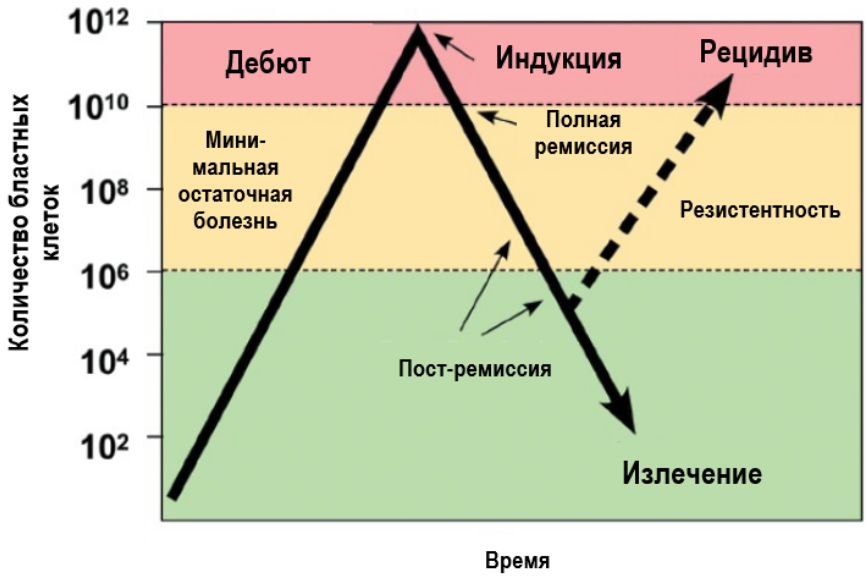


Рисунок 47. Периоды течения острых лейкозов

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – злокачественное клональное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся накоплением атипичных зрелых CD5/CD19/CD23-положительных В-лимфоцитов преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезёнке.

Эпидемиология. Заболеваемость 4:100000 в год (увеличивается с возрастом, самый частый вид лейкозов у взрослых).

Диагностика:

- морфологические признаки – лимфоциты с узким ободком цитоплазмы и плотным ядром, частично агрегированным хроматином, без отчетливого ядрышка;
- остатки разрушенных клеток – тени Гумпрехта.
- ИФТ (CD19, CD20, CD22, CD79a, Т-клеточный маркер CD5; CD23)
- диагноз устанавливается при выявлении >5000 опухолевых В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови (при меньшем количестве – лимфома из малых лимфоцитов)
- цитогенетические аномалии: трисомия 12 (40%), аномалии 14q (25%) и аномалии длинных участков хромосом 6, 11, 13; делеция 17p.

Клиническая картина

- Часто – бессимптомное течение, лимфоцитоз в периферической крови
- Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия; возможны инфекционные осложнения

Классификация представлена в табл. 156, 157.

Факторы, влияющие на выбор терапии:

- тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза;
- состояние больного: возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни не связанная с ХЛЛ;
- наличие противопоказаний к конкретному ЛС, выраженность и продолжительность ответа на ранее проводившееся лечение, характер его токсичности

Показания для начала активной терапии ХЛЛ:

- ≥ 1 симптомов интоксикации - потеря веса >10% за 6 мес, ECOG ≥ 2 (ограничение физической активности), лихорадка, ночные поты без признаков инфекции ≥2 нед;
- нарастающая анемия (Hb <110 г/л) и/или тромбоцитопения (<100x10^{12}/л) ввиду инфильтрации костного мозга или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, резистентная к терапии;
- паранеопластические АИГА / васкулиты / миозиты), резистентные к терапии;
- прогрессивная и/или нарастающая сплено- и/или гепатомегалия;
- массивная (>10 см) или нарастающая симптомная лимфаденопатия;

Варианты лечения (рис. 48):

- Выжидательное наблюдение (40% случаев) при медленно прогрессирующем течении
- Первая линия терапии у молодых пациентов – в/в режим FCR: флударабин – 25 мг/м^2, дни 1–3; ритуксимаб 375 мг/м^2 в 1й цикл (500 мг/м^2 в последующие циклы), день 1; циклофосфамид – 250 мг/м^2, дни 1–3; возобновление лечения на 29й день
- Альтернатива: схема BR (бендамустин, ритуксимаб)
- У пожилых – монотерапия хлорамбуцилом (курсом или непрерывно)
- Моноклональное АТ к CD52 – алемтузумаб (в комбинации с ХТ)
- Моноклональные антитела к CD20: офтамумаб, обинутузумаб (вариант первичного лечения при сопутствующей патологии (+ хлорамбуцил) или терапия рецидивов)
- Ингибитор тирозинкиназы Брутона – ибрутиниб (для всех этапов терапии ХЛЛ)
- Аллогенная ТГСК при нормальном соматическом статусе, неблагоприятном прогнозе:
  - отсутствие ответа на терапию пуриновыми аналогами / ранний рецидив <12 мес;
  - рецидив в течение 24 мес после многокомпонентной терапии с использованием пуриновых аналогов или после аутоТГСК;
  - наличие показаний к терапии ХЛЛ у пациентов с делецией p53, делецией 17p13.

Таблица 155. Варианты ответа на лечение хронического миелолейкоза

Вид ответа	*Определение*
Гематологический полный	• Лейкоциты <10x10^9/л • Базофилы <5% • В лейкоцитарной формуле отсутствуют миелоциты, промиелоциты, миелобласты • Тромбоциты < 450x10^9/л • Селезенка не пальпируется
Цитогенетический	*Полный* – Ph-хромосома в метафазах не определяется (Ph+ 0%); *частичный* – Ph-хромосома в 1-35% метафаз (Ph+ 1-35%); *малый* – Ph+ 36-65%; *минимальный* – Ph+ 65-95%; *отсутствие* – Ph+ >95%
Молекулярный	*Полный* – транскрипт мРНК BCR-ABL не определяется при ПЦР; *большой* – отношение BCR-ABL/ABL ≤0,10%

Таблица 156. Классификация хронического лимфолейкоза по Binet

стадия	*характеристика*	*Медиана выживаемости*	*Доля пациентов*
A	Hb >100 г/л, тромбоциты >100x10^9/л, лимфоцитоз >5x10^9/л, увеличение лимфатических узлов в 1-2 областях*	12+ лет	15%
B	Hb >100 г/л, тромбоциты >100x10^9/л, лимфоцитоз >5x10^9/л, увеличение лимфатических узлов ≥3 областей*	30 мес	30%
C	Hb <100 г/л и/или тромбоциты <100x10^9/л, лимфоцитоз >5x10^9/л	55 нед	55%

*Области лимфатических узлов: подмышечные, шейные, паховые (1- или 2-сторонние), печень, селезенка.

Таблица 157. Модифицированная классификация ХЛЛ по Rai

Стадия	*Риск*	*Характеристика*	*Медиана выживаемости*
0	Низкий	Только лимфоцитоз >5x10^9/л	150 мес
1	Промежуточный	Лимфоцитоз + увеличение лимфоузлов	101 мес
2		Лимфоцитов + гепато-/спленомегалия ± увеличение лимфоузлов	71 мес
3	Высокий	Лимфоцитоз + анемия (Hb <110 г/л)	19 мес
4		Лимфоцитоз + тромбоцитопения (<100x10^9/л)	19 мес

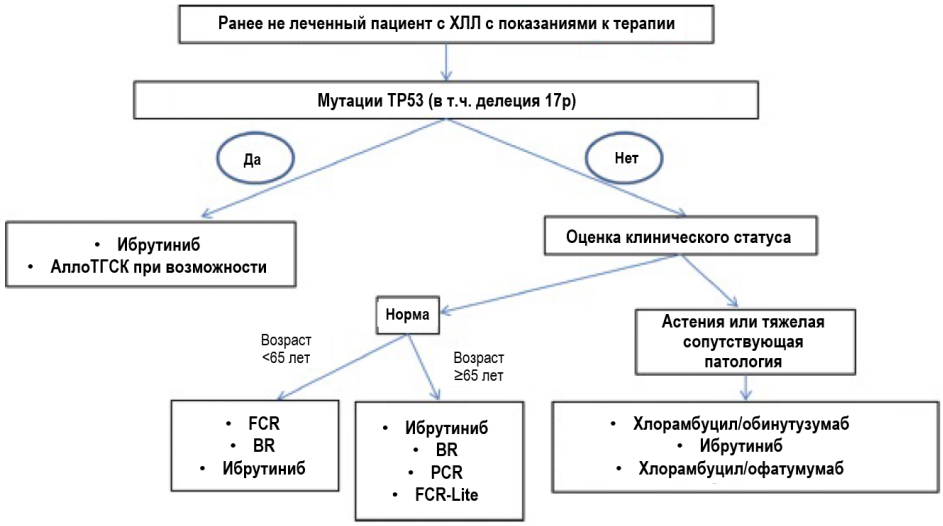


Рисунок 48. Схемы лечения хронического лимфолейкоза

PCR – пентостатин, циклофосфамид, ритуксимаб

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина, ЛХ) - В-клеточная лимфома, морфологическим субстратом которой являются гигантские многоядерные клетки Березовского-Штернберга и одноядерные клетки Ходжкина, располагающиеся в полиморфноклеточной гранулеме, образованной смесью опухолевых и неопухолевых реактивных клеток.

Эпидемиология. Заболеваемость 2-3 на 100000 населения в год (пик 15-35 лет)

Клинико-лабораторные признаки (зависят от локализации и распространенности процесса):

- лимфаденопатия (чаще – вовлечение шейных, надключичных лимфоузлов);
- сухой кашель, одышка, боли в груди, сдавление верхней полой вены при поражении средостения;
- боли в животе при поражении забрюшинных лимфатических узлов;
- поражения легких (до 30% случаев) очагового или инфильтративного характера;
- вовлечение костей (преимущественно позвоночника, ребер, таза, грудины);
- вовлечение костного мозга с изменениями ростков крови при генерализации болезни;
- спленомегалия в 30-35% случаев; гепатомегалия, цитолиз при поражении печени.
- симптомы интоксикации: потеря ≥10% веса за 6 мес, ночные профузные поты, лихорадка >38 С в течение ≥3 сут без признаков воспалительного процесса
- специфических лабораторных признаков нет: ± ↑СОЭ, лейкоцитоз, лимфопения.

Диагностика (табл. 158) только на основании морфологического исследования биопсийного материала – выявление гранулем с характерным клеточным составом (табл. 159). Принципы стадирования лимфогранулематоза представлены в табл. 160.

Факторы риска неблагоприятного прогноза:

- массивное поражение лимфатических узлов средостения или других областей ("bulky" >7,5-10 см или медиастинально-торакальный индекс на уровне Th5-6 >0,33).
- локализованное экстранодальное поражение (на ранних стадиях) и/или контактное (по протяжению) поражение прилежащих тканей.
- ускорение СОЭ>30 мм/ч при стадии Б и СОЭ>50 мм/ч при стадии А.
- поражение 3-х и более областей лимфатических узлов;

Лечение ранних (I-II) стадий, благоприятный прогноз:

- ПХТ по схеме ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) (2-4 цикла) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в стандартном режиме (разовая очаговая доза 2 Гр 5 сут/нед).

Лечение ранних стадий при неблагоприятном прогнозе

- ПХТ по схеме ABVD (4-6 циклов) + ЛТ (СОД 30 Гр) на зоны исходного поражения.
- Интенсивное лечение молодых пациентов: 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения.

Лечение распространенных (III-IV) стадий, неблагоприятный прогноз:

- При отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний – ПХТ по схеме BEACOPP-14 (6-8 циклов) с последующей ЛТ резидуальных опухолевых масс > 2,5 см (СОД 30 Гр).
- В возрасте >60 лет: схема ABVD (6-8 циклов) с последующей лучевой терапией на остаточную опухоль >2,5 см в СОД 30 Гр.

При ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием – добавление ритуксимаба

Оценка эффективности после каждых 2-х курсов ХТ - по динамике размеров и числу опухолевых очагов с использованием прежних диагностических методов

- Полная ремиссия – отсутствие клинических признаков и остаточных образований (или отсутствии их активности при ПЭТ или отсутствии роста в течение 1 года).

Терапия при рецидивах и прогрессии

- У пациентов 50-65 лет: высокодозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.
- Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг в/в каждые 3 нед (8-16 циклов) - конъюгат моноклонального антитела против CD30 и противоопухолевого агента.

Таблица 158. Обследование пациентов с лимфогранулематозом

Анамнез и физическое исследование:
•Выявление В-симптомов, непереносимости алкоголя, зуда, риска наличия ВИЧ, сердечно-сосудистых, почечных и печеночных нарушений
•Семейный анамнез (включая рак легких, ИБС и рак молочной железы)
•Анамнез курения
•Оценка всех лимфоидных органов (включая эпитрохлеарные, подколенные лимфатические узлы, глоточное кольцо), печени и селезенки
•***Инструментальные исследования:*** рентгенография ОГП, ПЭТ/КТ, оценка ФВ ЛЖ (у молодых пациентов), спирометрия (у молодых пациентов), сцинтиграфия костей (у некоторых пациентов)
Лабораторные исследования:
•Гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ
•ЛДГ, печеночная панель (включая альбумин, АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ)
•При планировании облучения области шеи – тиреоидные гормоны
•Скрининг на ВИЧ
Аспирация и биопсия костного мозга (при отрицательном результате ПЭТ)
Обсуждение методов сохранения фертильности

Таблица 159. Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина

Тип	***Варианты***	***Иммунофенотип***
Классическая	• нодулярный склероз, типы I и II; • смешанно-клеточный; • богатый лимфоцитами; • лимфоидное истощение	CD30+, CD15+, CD20-/+ (CD20+ около 20-40% случаев), CD45-, PAX5 (слабая ядерная экспрессия), BoB.1-, MUM.1+
Нодулярное лимфоидное преобладание	–	CD20+, CD45+, CD30-, CD15- (в единичных случаях позитивная экспрессия), BCL-6 ±, PU.1+, J-chain+, BoB.1+, MUM.1±

Таблица 160. Модифицированное стадирование лимфогранулематоза (Cotswold-AnnArbor)

Стадия	**Характеристика**
I	Поражение лимфатических узлов 1 зоны *или* локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани в пределах 1 сегмента
II	Поражение ≥2 зон лимфатических узлов по 1 сторону диафрагмы *и/или* локализованное поражение 1 органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов по ту же сторону диафрагмы
III	Поражение лимфатических узлов или структур по 2 стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани *и/или* с поражением селезенки
III_1	С вовлечением лимфоузлов ворот селезенки, брыжейки или печени
III_2	С вовлечением парааортальных, подвздошных или брыжеечных лимфоузлов
IV	Диссеминированное поражение ≥2 экстралимфатических органов *и/или* локализованное поражение экстралимфатического органа с вовлечением отдаленных лимфатических узлов *и/или* поражение печени *и/или* поражение костного мозга
A	Отсутствие симптомов интоксикации
B	Наличие симптомов интоксикации (лихорадка, ночные поты, потеря веса)
X	Массивное поражение средостения (>10 см / >1/3 диаметра грудной клетки)
E	Вовлечение одного экстралимфатического органа (в рамках стадий I-III), расположенного поблизости к известной группе лимфатических узлов
S	Поражение селезенки

МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ. КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Миеломная болезнь (множественная миелома, ММ) – В-зрелоклеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный Ig (М-протеин, парапротеин).

Эпидемиология Заболеваемость 6–7 на 100 000 населения в год (пик 60-70 лет). 1% всех типов злокачественных новообразований, второй по частоте гемобластоз.

Клинико-лабораторные проявления (табл. 161):

- Бессимптомное течение в начале болезни (М-протеин в сыворотке и/или моче ≥ 30 г/л)
- Остеодеструкции и оссалгический синдром; генерализованный остеопороз, очаги остеодеструкции; патологические переломы
- Миеломная нефропатия и почечная недостаточность у 30-40% (см. стр. 102)
- Гиперкальциемия (тошнота, рвота, жажда, запоры, полиурия, психические нарушения)
- Синдром гипервязкости (кровоточивость, нарушение зрения и сознания, СН)
- Анемический синдром
- Иммунодефицит и предрасположенность к инфекциям

Иммунохимическая классификация: выделяют 5 основных форм ММ: G (60%), A (20%, D, E и Бенс-Джонса; редкие формы – нескекретирующая и М-миелома.

Критерии диагноза ММ (методы обследования приведены в табл. 162)

- Плазматические клетки в костном мозге (≥10%) и/или плазмоклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани;
- Вызванная множественной миеломой дисфункция органов (≥1 следующих признаков, если отсутствуют – тлеющая миелома)
  - гиперкальциемия (Са >2,75 ммоль/л или на >0,25 ммоль/л выше ВГН);
  - почечная недостаточность (СКр > 177 мкмоль/л или КлКр <40 мл/мин);
  - анемия (Hb <100 г/л или на >20 г/л ниже нормального уровня);
  - поражение костей (остеолиз, остеопороз, патологические переломы)
- Другие события, связанные с миеломой (альтернативный критерий)
  - Доля клональных плазматических клеток в костном мозге ≥60%
  - Отношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей Ig сыворотки ≥100 (при условии: вовлеченные свободные легкие цепи ≥100 мг/л)
  - >1 локального очага при МРТ размером ≥5 мм

Принципы стадирования ММ представлены в табл. 163.

Дифференциальная диагностика: моноклональная гаммапатия неясного значения, несекретирующая миелома, солитарная плазмацитома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, острый плазмоклеточный лейкоз, метастатические раковые процессы, лимфопролиферативные заболевания, болезни соединительной ткани.

Лечение (не проводится при тлеющей миеломе, критерии ответа перечислены в табл. 164):

- Индукционная терапия по схемам PAD (бортезомиб, адриамицин, дексаметазон) или VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон)
  - Альтернатива в возрасте от 65 до 70 лет без тяжелой сопутствующей патологии: VD (бортезомиб, дексаметазон).
  - В пожилом возрасте и/или при сопутствующих заболеваниях: VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон), M2 (винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфан, преднизолон), MP (мелфалан, преднизолон), BP (бендамустин, преднизолон)
  - Высокодозная консолидация в возрасте <70 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний при достижении ремиссии
- Трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток
- Терапия второй линии при недостаточной эффективности: R (леналидомид, дексаметазон), VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), RAD (бортезомиб, адриамицин дексаметазон), RCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), RCP (бортезомиб, циклофосфан, преднизолон).

Таблица 161. Клинические синдромы при первичном амилоидозе

Синдромы	*Доля пациентов (%)*
Нефротический или почечная недостаточность	30
Гепатомегалия	24
Застойная сердечная недостаточность	22
Синдром запястного канала	21
Нейропатия	17
Ортостатическая гипотония	12

Таблица 162. Обследование пациентов с миеломной болезнью

Анамнез и физическое исследование:

- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, оценка мазка периферической крови
- Рутинный биохимический анализ крови (включая Ca, СКр, ЛДГ, NTproBNP)
- Измерение уровня β_2-микроглобулина, СРБ
- Электрофорез белков сыворотки, иммунофиксация, количественная оценка Ig, свободных легких цепей сыворотки
- Анализ суточной мочи (электрофорез белков, иммунофиксация, количественная оценка Ig, включая легкие цепи)
- Исследование аспирата и биоптата костного мозга (цитогенетическое исследование, флуоресцентная in situ гибридизация, генетические исследования, пролиферативный индекс плазматических клеток (если доступно))
- Исследование костей, МРТ, ПЭТ/КТ (если доступно)
- ЭХОКГ с оценкой диастолической функции и толщины межжелудочковой перегородки, ЭКГ (при подозрении на амилоидоз)

Таблица 163. Стадирование миеломной болезни

Стадия	*Показатели*
I	β2-микроглобулин <3,5 мг/л; альбумин ≥35 г/л
II	β2-микроглобулин <3,5 мг/л; альбумин <35 г/л или β2-микроглобулин 3,5-5,5 мг/л
III	β2-микроглобулин >5,5 мг/л

Таблица 164. Критерии ответа на лечение миеломной болезни

Ответ	*Характеристика*
Полный	Отсутствие М-протеина в сыворотке и моче при иммунофиксации *И* Отсутствие мягкотканных плазмоцитом *И* Доля плазматических клеток в костном мозге <5%
Полный (строгий)	+ нормальное отношение свободных легких цепей в сыворотке + отсутствие клональных клеток в костном мозге при иммуногистохимическом анализе или иммунофлуоресценции*
Очень хороший частичный	Обнаружение М-протеина в моче и/или сыворотке при иммунофиксации, но не при электрофорезе *И* Снижение почечной экскреции М-протеина на >90% до <100 мг/сут
Частичный	Снижение концентрации М-протеина сыворотки на >50% *или* снижение отношения вовлеченных и невовлеченных свободных легких цепей на >50% *или* снижение доли плазматических клеток в костном мозге на >50% при исходном уровне >30% *И* Уменьшение мягкотканных плазмоцитом на >50% при наличии *И* Снижение почечной экскреции М-протеина на >90% до <100 мг/сут
Стабильное течение	Отсутствие вышеперечисленных критериев

* альтернатива: отношение κ:λ <1:2

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Тиреотоксикоз – синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани; основные причины перечислены в табл. 165; алгоритм диагностики изображен на рис. 49.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ) иногда сочетающееся с экстратиреоидной патологией: эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропатия.

Эпидемиология. Заболеваемость 20-200 на 100 тыс./год, в 10 раз > у женщин, пик: 30-50 лет.

Клиническая картина (при манифестном тиреотоксикозе)

- общие жалобы: возбудимость, эмоциональная лабильность, тревога, бессонница, ↓ концентрации внимания, потливость, чувство жара, нарушение менструального цикла, ↓потенции, боли в животе, жидкий стул, сердцебиение; изменения кожи/ногтей, тремор
- визуальное увеличение щитовидной железы, нарушение глотания
- осложнения: систолическая АГ (повышение пульсового давления), аритмии (ФП), СН, тромбоэмболии, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофии, психоз, кахексия
- ЭОП (поражение мягких тканей глазницы у 40-50% больных), в т.ч. осложнения – нейропатия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия

Диагностика:

- оценка зоба (0 – отсутствует; I – пальпируется; II – визуализируется)
- гормональный статус: ТТГ <0,1 мЕ/л, ↑свТ4 и свТ3 (могут быть нормальными при субклиническом тиреотоксикозе)
- выявление функционально активных АТ к рТТГ (могут исчезать в процессе лечения или спонтанной ремиссии)
- биохимический анализ крови – ↓ОХ, ТГ; ↑АЛТ, АСТ, ЩФ, Са, глюкозы
- УЗИ ЩЖ + допплеровское картирование: ↓эхогенности, ↑кровоснабжения, V>18-25 мл
- Сцинтиграфия ЩЖ (чаще с ^{99}mTc) – вспомогательный метод при загрудинном зобе (диффузное увеличение захвата изотопа), при наличии узлов, перед РЙТ
- КТ / МРТ – при атипичной локализации зоба, сдавлении трахеи / пищевода
- обследование при ЭОП: визометрия, тонометрия, экзофтальмометрия, периметрия, офтальмоскопия, КТ/УЗИ глазниц, денситометрия мягких тканей (табл. 166, 167).

Таблица 165. Причины тиреотоксикоза

Первичный:
•Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)
•Токсический многоузловой зоб; токсическая аденома ЩЖ
•Функционирующие метастазы карциномы ЩЖ
•Активирующие мутации рецептора к ТТГ, рецептора GSα (с-м МакКьюна-Олбрайта)
•Тератома яичника (struma ovarii)
•ЛС: избыток йода (феномен Йод-Базедов)
Тиреотоксикоз без гипертиреоза (нормальная продукция гормонов ЩЖ):
•Подострый тиреоидит
•Бессимптомный тиреоидит
•Другие причины деструкции ЩЖ: амиодарон, облучение, инфаркт, аденом
•Потребление избыточных количеств тиреоидных гормонов
Вторичный:
•ТТГ-секретирующая аденома гипофиза
•Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (не всегда)
•Гестационный тиреотоксикоз /опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин*

* сопровождаются низким уровнем ТТГ

Цель лечения: устранение симптомов, стойкая нормализация гормонов ЩЖ, иммунологическая ремиссия.

Назначение тиреостатиков – перед оперативным лечением или радиойотерапией или в качестве базового длительного курса лечения (при объеме ЩЖ ≤40 мл без осложнений):

- Тиамазол 10-40 мг /сут в течение 18 нед (2,5-10 мг при титрационном режиме – 18 мес)
- Пропилтиоурауил 300-400 мг/сут (альтернатива в первом триместре беременности до 200 мг/сут, при тиреотоксическом кризе); титрационный режим – 50-100 мг/сут
- Симптоматически: бета-адреноблокаторы (например, пропранолол 120 мг/сут)
- Режим «блокируй и замещай»: после нормализации уровня свТ4: ↓дозы тиамазола до поддерживающей (10 мг/сут) через 2-3 нед, назначение левотироксина (25-75 мкг/сут)
- Титрационный режим: отмена тиреостатиков через 12-18 мес при отсутствии АТ к рТТГ и нормализации ТТГ
- Недостатки: побочные эффекты (лейкопения, агранулоцитоз, аллергия, гепатит), рецидивы до 70%.

Радиоиодтерапия (РЙТ, однократное введение ^{131}I, обычно 10-15 мКи) – в случае рецидива, невозможности приема тиреостатиков, отсутствия условий для консервативного лечения; проводится в специализированных центрах. Противопоказания – беременность, грудное вскармливание (относительно – активная ЭОП); контроль свТ4 и свТ3 через 6-12 мес; при необходимости – повторное лечение.

Оперативное лечение (при загрудинном расположения зоба, компрессионном синдроме, отказе пациента от РЙТ): тотальная тиреоидэктомия после достижения эутиреоза на фоне терапии тиреостатиками (реже – калия иодид, плазмаферез); затем – левотироксин в полной заместительной дозе (контроль ТТГ через 6-8 нед)

Показания к терапии субклинического ДТЗ: возраст ≥65 лет, постменопауза, ССЗ

Лечение ЭОП: симптоматическое (препараты, увлажняющие роговицу, антисептические и антибактериальные капли); холиномиметики при ретракции век; физиотерапия, лучевая терапия (20 Гр); ГКС в активную фазу при умеренных и тяжелых формах – в/в пульс-терапия метилпреднизолоном (7,5 мг/кг до 8 г/курс); хирургическое лечение – декомпрессия глазницы, операции на экстраокулярных мышцах, блефаропластика.

Тиреотоксический криз

- Гиперпирексия, ↓сознания, СН, печеночная и надпочечниковая недостаточность
- Лечение: Тиамазол 100-120 мг/сут или пропилтиоурацил 400 мг каждые 8 ч, метилпреднизолон 50 мг в/в, пропранолол 40 мг каждые 6 ч

Таблица 166. Некоторые глазные симптомы тиреотоксикоза

•Грефе: отставание верхнего века от верхнего лимба при взгляде вниз
•Кохера: верхнее веко передвигается кверху быстрее, чем глазное яблоко
•Краузе: усиленный блеск глаз
•Дальримпля: расширение глазной щели с появлением белой полоски между верхним лимбом и краем верхнего века (ретракция век)
•Розенбаха: мелкое и быстрое дрожание опущенных или слегка сомкнутых век
•Штельвага: редкое (<3/мин) мигание век в сочетании с расширением глазной щели

Таблица 167. Оценка тяжести эндокринной офтальмопатии

Основные признаки:	***Дополнительные признаки*** (при динамическом наблюдении через 2 мес):
•спонтанная ретробульбарная боль; •боль при движении глаз; •покраснение век; •инъекция конъюнктивы; •отек век; •хемоз; •покраснение, отек полулунной складки и слезного мясца	•увеличение экзофтальма на >2 мм •уменьшение подвижности глаза на >8º в любом направлении •снижение остроты зрения на >0,1
Активная ЭОП: ≥3/7 (первично) или ≥4/10 (при повторном осмотре) баллов	

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ. АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.

Первичный гипотиреоз – дефицит тиреоидных гормонов в организме при патологии ЩЖ. Основные причины перечислены в табл. 168; алгоритм диагностики изображен на рис. 50.

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАТ) – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, приводящее к развитию гипотиреоза вследствие деструкции ткани ЩЖ через активацию Т- и В-клеточного иммунитета с образованием аутоантител к тиреоидной ткани.

Эпидемиология: заболеваемость 3-4 случая на 1000 чел./год; распространенность 4,6%; носительство антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) – 10% женщин (начало с эутиреоза)

Клинические признаки (нет специфичных симптомов и зависимости их выраженности от степени дефицита гормонов ЩЖ):

- Общие: утомляемость, сонливость, замедленная речь, ↓памяти, охриплость голоса, подавленное настроение, зябкость, плотные отеки лица, кистей и стоп (микседема)
- Кардиологические: диастолическая АГ, дислипидемия, гидроперикард;
- Гастроэнтерологические: хронические запоры, желчнокаменная болезнь, желтуха;
- Ревматологические: полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз;
- Дерматологические: сухость кожи, алопеция, онихолиз, гиперкератоз;
- Гинекологические: дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие;
- Нейропсихиатрические: ↓слуха и периферических рефлексов, парестезии, деменция

Диагностика:

- Исследование гормонального статуса: ↑ТТГ, ↓свТ4 (N – при субклиническом гипотиреозе, в динамике восстанавливается, если ТТГ <10 мЕд/л в 20-50% случаев)
- Наличие АТ к ткани ЩЖ: АТ-ТПО, АТ к тиреоглобулину
- УЗ-признаки ХАТ: диффузное увеличение ЩЖ, гипоэхогенные микроузлы (1-6 мм)
- Пункционная биопсия – в рамках дифференциальной диагностики при узловом зобе.

Лечение манифестного гипотиреоза – заместительная терапия гормонами ЩЖ

- Препарат выбора – L-T4 (утром натощак, за 60 мин до еды)
- Полная (1,6-1,8 мкг/кг/сут) или неполная (у больных пожилого возраста) заместительной дозы до достижения целевого ТТГ (4 мЕД/л), стартовая доза – 50-70%.
- Контроль ТТГ – через 4-6 нед после начала терапии, изменения дозы, смены препарата; далее 1 раз в 6 мес (избегать ятрогенного тиреотоксикоза!)

При субклиническом гипотиреозе – терапия L-T4 при стойком (> 2 р) или выраженном (>10 мЕд/л) повышении ТТГ в возрасте <55 лет; у пожилых и при ССЗ – выжидательная тактика

При микседематозной коме (нарушение сознания, гипотермия, ДН, СН):

- Нагрузочная доза L-T4 в/в (200-400 мкг), далее 1,6 мкг/кг/сут (75% при парентеральном введении) с переходом на пероральный прием при возможности;
- Лийодтиронин в/в (нагрузочная доза – 5-20 мкг, далее 2,5-10 мкг каждые 8 ч);
- ГКС в начале лечения в/в (гидрокортизон 200 мг/сут)
- Симптоматическое лечение: ИВЛ, инфузионная терапия

Таблица 168. Этиология гипотиреоза

Первичный: аутоиммунный тиреоидит (Хашимото, атрофический); ятрогенный (^{131}I, тиреоидэктомия, облучение области шеи); прием ЛС (избыток йода (включая контрастные вещества, амиодарон), литий, тиреостатики, р-аминосалициловая кислота, ИФН-α и другие цитокины, ингибиторы тирозинкиназы); врожденный (отсутствие / эктопия ЩЖ, дисгормоногенез, мутация рТТГ); дефицит иода; инфильтрация ЩЖ (амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, склеродермия, цистиноз, тиреоидит Риделя); гиперэкспрессия деиодиназы типа 3 при инфальтильной гемангиоме и др. опухолях
Транзиторный: бессимптомный тиреоидит (в т.ч. послеродовый); подострый тиреоидит; отмена терапии тироксином в супрафизиологических дозах при интактной ЩЖ; последствия терапии ДТЗ в виде ^{131}I или субтотальной тиреоидэктомии
Вторичный: гипопитуитаризм (опухоли, операции/облучение, инфильтративные заболевания, с-м Шихана, травма, генетические формы сочетанного дефицита гормонов); изолированный дефицит / отсутствие активности ТТГ; терапия бексаротеном; болезни гипоталамуса (опухоли, травма, инфильтрация, идиопатические)

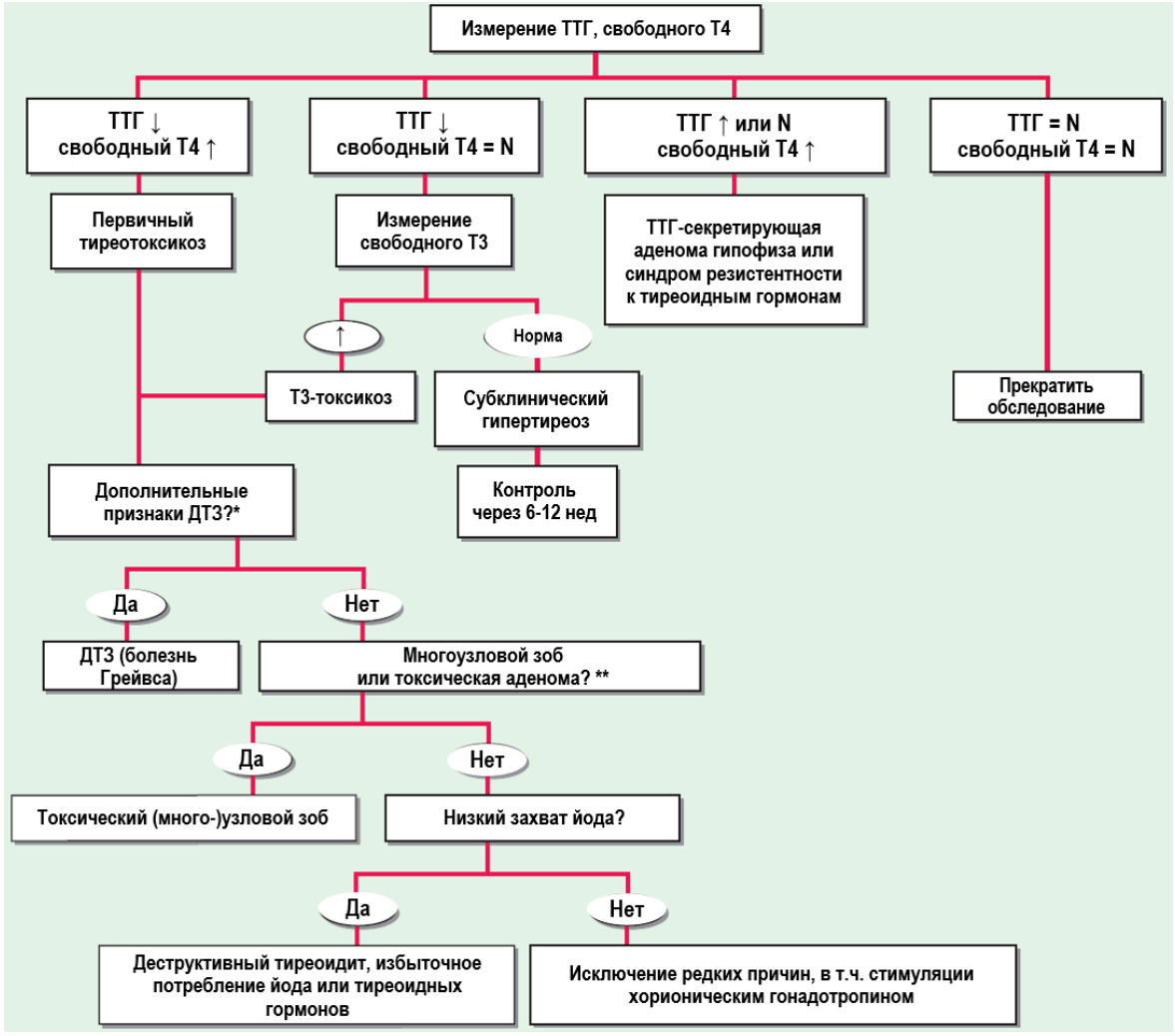


Рисунок 49. Алгоритм диагностики гипертиреоза и его этиологии

* - диффузный зоб, обнаружение АТ к ТПО/рТТГ, офтальмопатия, дермопатия; ** - при сцинтиграфии ЩЖ.

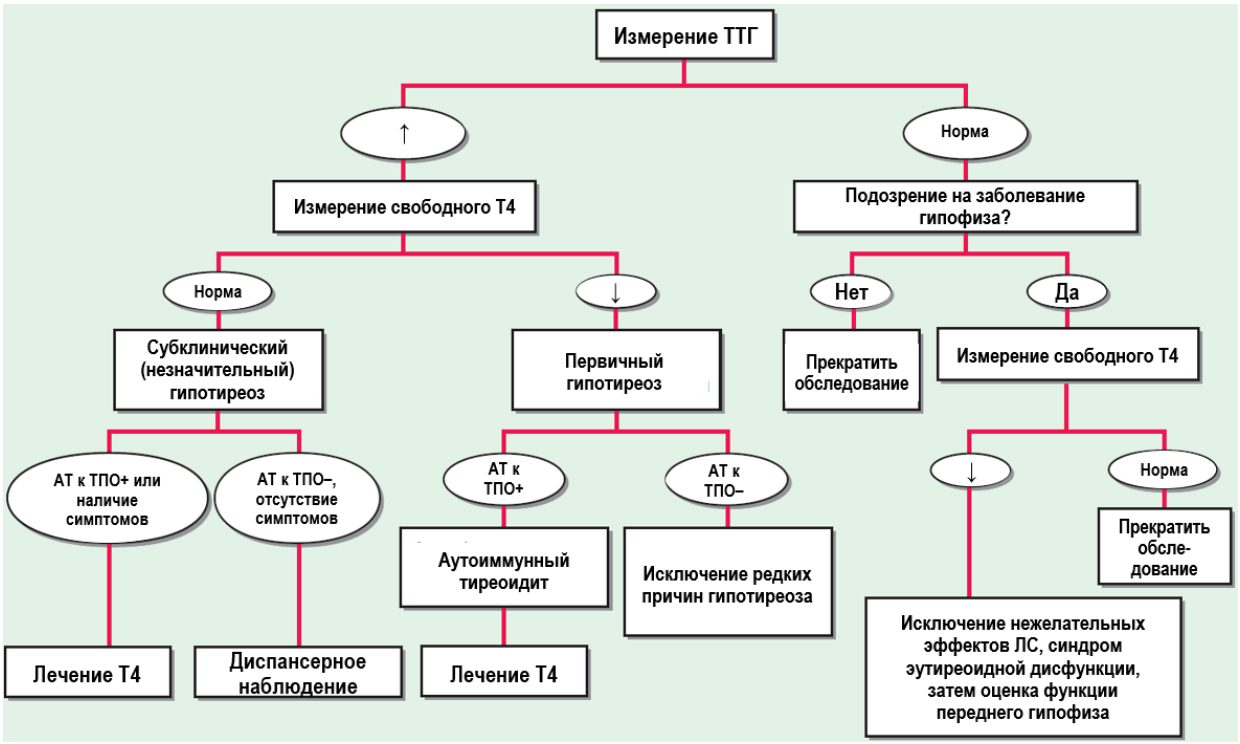


Рисунок 50. Алгоритм диагностики гипотиреоза и его этиологии