В.Н. Фатенков

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

В двух томах

Учебник
для вузов

Самара ООО "Офорт" 2006

В.Н. Фатенков

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

2
ТОМ

Рекомендуется Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России
в качестве учебника для студентов медицинских вузов

Учебник
для вузов

Самара ООО "Офорт" 2006

УДК 616. 1/4 (075.8)
ББК 54.1 я 73
Ф75

Рецензенты:
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета *А.С. Мелентьев*;
доктор медицинских наук, профессор кафедры общей военной гигиены Самарского военно-медицинского института *Н.П. Карханин.*

Фатенков В.Н.
Ф75 **Внутренние болезни :** Учебник : В 2 т. / В.Н. Фатенков. — Самара : ООО "Офорт", 2006. — Т.2. — с. : ил.

ISBN
ISBN

В настоящем учебнике объединены материалы по двум программам: программе по пропедевтике внутренних болезней и программе по внутренним болезням старших курсов высших медицинских учебных заведений. В связи с подписанием Россией Болонской декларации подготовка врачей-терапевтов, семейных врачей и врачей общей практики должна основываться на новых принципах, главным из которых является освоение студентами классических методов исследования больного, новых знаний по лабораторной и инструментальной диагностике и лечению в соответствии с положениями доказательной медицины.

Книга состоит из 8 частей: заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, печени и желчных путей, крови, эндокринной системы и ревматические болезни. Каждая часть включает разделы пропедевтической терапии: клиническое исследование (расспрос, осмотр, физикальное исследование), лабораторные, функциональные и инструментальные методы исследования и основные клинические синдромы — и частной патологии, в которой представлены заболевания внутренних органов по схеме: определение заболевания, эпидемиология, этиология и патогенез, классификация, клиническая картина, лабораторные и инструментальные методы исследования, диагноз, дифференциальный диагноз, лечение, течение и прогноз. Приложение включает предметный указатель, справочник лекарств и лабораторные показатели, облегчающие работу с учебником.

УДК 616. 1/4 (075.8)
ББК 54.1 я 73

ISBN
ISBN

© В.Н. Фатенков, 2006
© Оформление. Издательство ООО "Офорт", 2006

Содержание

2 ТОМ

Часть 3

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ 563

Глава 39

Болезни пищевода 563
Расспрос 563
Диагностические методы исследования 564
Эзофагиты 565
Пептическая язва пищевода 566
Ахалазия пищевода 567
Диффузный эзофагоспазм 568
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 569
Опухоли пищевода 570
Доброкачественные опухоли 570
Рак пищевода 570

Глава 40

Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки 572
Расспрос 572
Физикальное исследование 574
Осмотр 574
Пальпация живота 575
Диагностические методы исследования 578
Эзофагогастродуоденоскопия 578
Рентгенологическое исследование 579
Электрогастрография 579
Фракционное зондирование 579
Диагностика HP-инфекции 581
Функциональные расстройства желудка 581
Хронический гастрит 585
Язвенная болезнь 596
Показания к хирургическому лечению 609
Болезни оперированного желудка 610
Симптоматические гастродуоденальные язвы 612
Рак желудка 614

Глава 41

Болезни кишечника 618
Расспрос 618
Физикальное исследование 620
Осмотр 620
Пальпация 620
Диагностические методы исследования 620
Рентгенологическое исследование с барием 620
Ректороманоскопия 621
Сигмоидоскопия 621
Мезентериальная ангиография 622
Радиоизотопное сканирование 622
Лапароскопия 622
Копрологическое исследование 623
Синдром нарушенного всасывания 625
Резекция желудка 627
Болезни печени и желчных путей 627
Синдром короткой кишки 627
Болезнь Уиппла 628
Лимфома тонкой кишки 628
Целиакия 629
Синдром недостаточности дисахаридаз 630
Синдром раздраженной кишки 630
Хронический энтерит 632
Болезнь Крона 634
Хронический колит 636
Неспецифический язвенный колит 638
Дивертикулез 641
Опухоли тонкой кишки 642
Доброкачественные опухоли 642
Злокачественные опухоли 643
Опухоли толстой кишки 643
Доброкачественные опухоли 643
Рак толстой кишки 644

Глава42

Болезни поджелудочной железы 645
Расспрос 645
Осмотр 646
Диагностические методы исследования 647
Лабораторные диагностические тесты 647

Инструментальные методы исследования поджелудочной железы 648
Панкреатиты 649
Острый панкреатит 649
Хронический панкреатит 652
Тестовые вопросы к части 3"Заболевания органов пищеварения" 657
Ответы и пояснения 661

Часть 4

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ 665

Глава 43

Методы исследования 665
Расспрос 665
Физикальное обследование 666
Диагностические методы исследования 669
Функциональные печеночные пробы 669
Продукты синтеза 671
Инструментальные исследования 672
Радионуклидные методы исследования 673
Биопсия печени 674

Глава 44

Основные клинические синдромы 675
Желтуха 675
Портальная гипертензия 676
Печеночно-клеточная недостаточность 678
Холестаз 679
Гепаторенальный синдром 680

Глава 45

Хронический гепатит 681
Хронический вирусный гепатит 683
Хронический аутоиммунный гепатит 684

Глава 46

Цирроз печени 689
Билиарный цирроз печени 698

Глава 47

Желчнокаменная болезнь 701

Глава 48

Холециститы 705
Острый калькулезный холецистит 705
Острый бескамневой холецистит 707
Газовый (эмфизематозный) холецистит 708
Хронический холецистит 708

Глава 49

Холангиты 710
Острый холангит 710
Хронический холангит 711

Глава 50

Постхолецистэктомический синдром 712

Глава 51

Дискинезия желчных путей 713

Глава 52

Злокачественные опухоли печени 714
Гепатоцеллюлярная карцинома 714
Метастатический рак печени 716
Тестовые вопросы к части 4"Заболевания печени и желчевыводящих путей" . . 717
Ответы и пояснения 719

Часть 5

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ 721

Глава 53

Расспрос 721
Изменения мочеиспускания 721
Изменения диуреза 722
Боли при поражении почек и мочевыводящих путей 723
Отеки 723
Изменения внешнего вида мочи 723
Анамнез заболевания 724

Глава 54

Физикальное исследование 724
Осмотр 724
Пальпация 725

Глава 55

Лабораторные методы исследования 726
Анализ мочи 726
Микроскопическое исследование осадка 727
Оценка функциональной способности почек 728
Исследование биохимических показателей 730
Иструментальные методы исследования 731
Биопсия почки 733

Глава 56

Основные клинические нефрологические синдромы 733
Мочевой синдром 733
Нефротический синдром 735
Нефритический синдром 736
Гипертензивный синдром 736
Острая почечная недостаточность 736
Хроническая почечная недостаточность 738

Глава 57

Диализ и трансплантация почки 741
Гемодиализ 741
Перитонеальный диализ 742
Трансплантация почки 743

Глава 58

Гломерулярные болезни 745
Первичный гломерулонефрит 746
Острый нефритический синдром (острый гломерулонефрит) 746
Хронический нефритический синдром (хронический гломерулонефрит) . 748
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит 750
Нефротический синдром 750
Изолированный мочевой синдром 754
Латентный гломерулонефрит 755
Вторичные гломерулонефриты 756
Диабетический гломерулосклероз 756
Аутоиммунные системные заболевания 757
Множественная миелома 762

Глава 59

Амилоидоз 763

Глава 60

Тубулоинтерстициальные болезни почек 764
Острый пиелонефрит 764

Хронический пиелонефрит 766

Глава 61

Мочекаменная болезнь 767
Тестовые вопросы к части 5"Заболевания почек и мочевыводящих путей" 771
Ответы и пояснения 775

Часть 6

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ 778

Глава 62

Кроветворение 778

Глава 63

Обследование 779
Расспрос больных 779
Осмотр 780
Лабораторные методы исследования больных 781
Клинический анализ периферической крови 781
Пункционная диагностика 786
Исследование системы гемостаза 787
Дополнительные методы исследования крови и мочи 789
Исследование иммунного статуса 789
Иммуногематологические (иммунохимические) методы исследования . . 789
Радионуклидные методы 790
Рентгенологические исследования 790

Глава 64

Основные клинические синдромы 791
Анемический синдром 791
Сидеропенический синдром 792
Геморрагический синдром 792
Гемолитический синдром 793

Глава 65

Анемии 793
Анемии, обусловленные нарушением синтеза гемоглобина и обмена железа . . 794
Железодефицитная анемия 794
Талассемия 796
Анемии при хронических заболеваниях 797
Сидеробластные (сидероахристические) анемиии 797

Мегалобластные анемии 798
Витамин-B_{12}-дефицитная анемия 798
Нормохромные нормоцитарные анемии 800
Анемии, сочетающиеся со сниженной реактивностью костного мозга. . . . 800
Анемии, сочетающиеся с повышенным образованием эритроцитов. 805

Глава 66

Гематобластозы 813
Острые лейкозы 813
Хронический миелолейкоз 822
Миелопролиферативные заболевания. 826
Эритремия. 826
Сублейкемический миелоз 828
Тромбоцитемия. 830
Хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз и лимфомы. 831
Хронический лимфолейкоз 831
Лимфогранулематоз 834
"Неходжкинские" (злокачественные) лимфомы 837
Моноклональные гаммапатии 840
Миеломная болезнь 840
Агранулоцитоз 843
Цитостатическая болезнь 846
Трансплантация костного мозга 848

Глава 67

Геморрагические диатезы 851
Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза 851
Тромбоцитопении. 851
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 852
Тромбоцитопатии 854
Патология сосудистой стенки 856
Геморрагический васкулит. 856
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. 859
Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия 860
Нарушения коагуляционного гемостаза 860
Гемофилии 861
Синдром диссемнированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) 863
Тестовые вопросы к части 6 "Болезни системы крови" 866
Ответы и пояснения 870

Часть 7

БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ 873

Глава 68

Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы 874
Акромегалия и гигантизм 874
Гипопитуитаризм 876
Несахарный диабет 878
Синдром неадекватной секреции АДГ (СНАДГ) 880
Болезнь и синдром Иценко–Кушинга 880
Ожирение 883

Глава 69

Заболевания щитовидной железы 886
Лабораторные исследования функции щитовидной железы 886
Диффузный токсический зоб 887
Гипотиреоз 891
Тиреоидиты 894
Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена) 894
Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото) 895
Простой (нетоксический) зоб 895

Глава 70

Заболевания околощитовидных желез 897
Гиперпаратиреоз 897
Гипопаратиреоз 901

Глава 71

Заболевания коры надпочечников 903
Недостаточность коры надпочечников 904
Острая недостаточность коры надпочечников 905
Альдостеронизм 906

Глава 72

Феохромоцитома 908

Глава 73

Заболевания женских половых желез 911
Первичная аменорея 911
Вторичная аменорея 912

Глава 74

Заболевания мужских половых желез 912

Глава 75

Сахарный диабет 913
Этиология и патогенез сахарного диабета 1-го типа 915
Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа 916
Клиническая картина. 918
Острые осложнения сахарного диабета. 918
Хронические осложнения сахарного диабета 923
Лечение 926
Осложнения инсулинотерапии 930
Пероральные сахароснижающие препараты 931
Оценка эффективности лечения 934
Особые методы лечения сахарного диабета 1-го типа 935

Глава 76

Гипогликемия. 935
Инсулинома 936
Реактивная гипогликемия 938
Тестовые задания к части 7"Болезни эндокринной системы и обмена веществ" 939
Ответы и пояснения 942

Часть 8

РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ 946

Глава 77

Методы исследования 947
Расспрос больных 947
Осмотр 947
Лабораторные методы исследования 948
Лучевая диагностика 949

Глава 78

Ревматоидный артрит 950

Глава 79

Системная красная волчанка 961

Глава 80

Системная склеродермия 969

Глава 81

Дерматомиозит–полимиозит 975

Глава 82

Синдром Шёгрена 982

Глава 83

Спондилоартропатии 984
Анкилозирующий спондилит 984
Реактивные артриты 989
Псориатический артрит 992
Энтеропатические артропатии 993

Глава 84

Васкулиты 994
Узелковый полиартериит (периартериит) 995
Гранулематоз Вегенера 997
Гигантоклеточный артериит 999
Неспецифический аортоартериит 1001
Облитерирующий тромбангиит 1002

Глава 85

Заболевания костно-мышечной системы 1004
Деформирующий остеоартроз 1004
Подагра 1008
Тестовые вопросы к части 8"Ревматические болезни" 1013
Ответы и пояснения 1018
Лабораторные и инструментальные показатели 1018
Справочник лекарств 1034
Предметный указатель 1074
Библиографический список 1089

Часть 3
ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Глава 39
БОЛЕЗНИ ПИЩЕВОДА

Пищевод — полый мышечный орган пищеварительной системы, выстланный внутри слизистой оболочкой и состоящий из верхнего сфинктера, тела и нижнего сфинктера. Служит для проведения пищи в желудок и предупреждения заброса — рефлюкса — содержимого желудка в пищевод. Начинается пищевод на уровне перстневидного хряща и заканчивается на уровне остистого отростка XII грудного позвонка. Впадает во входной отдел желудка. Средняя длина пищевода — 25 см.

Расспрос

Затруднение глотания — дисфагия — главный симптом нарушения транспортной функции пищевода. Ухудшение перемещения пищи может быть связано с функциональными нарушениями нервной системы, но чаще — с органическими поражениями глотки, пищевода и прилежащих органов.

Различают *преэзофагальную* дисфагию, характеризующуюся затруднением прохождения пищи из ротовой полости и глотки в пищевод, и *эзофагальную*, при которой затруднено прохождение пищи по пищеводу.

Преэзофагальная дисфагия обычно развивается при патологии скелетной мускулатуры при дерматомиозите, мышечной дистрофии, бульбарном полиомиелите и др. Эзофагальная дисфагия может быть связана со стенозированием пищевода или с моторными нарушениями. Стенозирование пищевода развивается обычно медленно и приводит сначала к дисфагии только для твердой пищи из-за уменьшения просвета пищевода. Прогрессирование дисфагии зависит от основного заболевания, вызывающего сужение пищевода. Если при злокачественных опухолях пищевода дисфагия прогрессирует в течение нескольких недель или месяцев, то при язвенном стенозе — в течение нескольких лет.

Моторные нарушения, как правило, связаны с поражением гладкой мускулатуры пищевода и приводят к дисфагии как для твердой, так и для жидкой пищи с самого начала из-за нарушения перистальтики и функции нижнего пищеводного сфинктера. Это позволяет четко отличать стенозирующее поражение пищевода от моторных нарушений. Наиболее частыми причинами нарушений моторной функции являются ахалазия, диффузный эзофагоспазм и склеродермия.

Дисфагию не следует путать с ощущением "комка" в горле (globus hystericus), не связанного с глотанием и его проведением. Это состояние может быть при расстройствах центральной нервной системы на фоне нервно-эмоциональных стрессовых ситуаций, психическом перенапряжении, иногда при стенокардии и желчнокаменной болезни.

Боли за грудиной или в спине — второй основной симптом болезней пищевода — чаще возникают при глотании. Боль обычно сочетается с дисфагией и может быть обусловлена эзофагитами любой этиологии, химическим поражением слизистой пищевода, новообразованиями и нарушениями моторной функции пищевода при ахалазии или диффузном эзофагоспазме. Боли при глотании могут возникать при поражении соседних органов (аневризмы аорты, опухоли средостения и др.).

Жгучая загрудинная боль — изжога — возникает при закислении полости пищевода, обусловленном гастроэзофагальным рефлюксом.

Внешних проявлений заболевания пищевода обычно не имеют. Возможно увеличение продолжительности глотания более 10 сек, которое определяется как время от начала акта глотания до появления звука вхождения жидкости в желудок, выслушиваемого стетоскопом. У некоторых больных выявляют снижение питания, обусловленное уменьшением поступления пищи в желудок при ахалазии и раке пищевода. При системной склеродермии могут быть обнаружены характерные признаки: амимия лица, уплотнение кожи и др.

Диагностические методы исследования

Эзофагоскопия. Это наиболее достоверный метод, позволяющий диагностировать причины возникновения дисфагии или боли и выявлять структурные изменения пищевода и место кровотечения. Одновременно проводят биопсию участков слизистой для гистологического исследования.

Эзофагоскопию используют и как метод лечения для удаления инородных тел, коагуляции участков кровотечения, воздействия на опухоли лазерным излучением или биполярной электрокоагуляцией, расширения сужений пищевода.

Проба Бернштейна применяется для диагностики эзофагитов, проводится путем поочередной перфузии пищевода через назогастральный зонд физиологическим раствором и нейтральным 0,1 N раствором соляной кислоты со скоростью 6 мл/мин. Появление жжения в нижней трети грудины в момент перфузии кислой жидкости свидетельствует о патологии пищевода.

Рентгенологическое исследование, проводимое по стандартной методике с приемом бариевой смеси, видео- и кинематорентгенографией, позволяет выявить патологические изменения (например, стриктуры, врожденные мембраны пищевода) и установить моторные нарушения (ахалазия, спазм верхнего пищеводного сфинктера).

Пищеводная манометрия позволяет определять давление в области сфинктеров и координацию пропульсивных движений пищевода, обнаружить изменения сократительной активности. Метод применяется при дисфагии, изжоге и загрудинных болях для диагностики ахалазии, диффузного эзофагоспазма, гипо- и гипертензии в области нижнего сфинктера. Используют 3—4 наполненных водой тонких катетера, присоединенных к регистратору давления, которые вводят через нос или рот в просвет пищевода и дальше в желудок. Затем зонды постепенно извлекают каждый раз на 1 см и записывают давление с каждого сантиметрового участка пищевода и глотки в период между глотанием и во время него. Самое высокое давление регистрируется в области верхнего и нижнего сфинктеров, расслабляющихся при глотании. При глотательном движении возникает волна перистальтики сфинктера и пищевода. Пищеводная манометрия позволяет также выявить нервно-

мышечные аномалии верхнего отдела пищевода и двигательную реакцию нижнего сфинктера при рефлюксном эзофагите.

Эзофагиты

Эзофагиты — воспалительные заболевания слизистой оболочки пищевода. Точных статистических данных об их частоте нет. Различают острый и хронический эзофагиты.

Этиология и патогенез. *Острый эзофагит* развивается обычно в результате ожога слизистой оболочки очень горячей пищей или химическими веществами (концентрированными кислотами и щелочами), травм пищевода острыми инородными телами (металлической иглой, рыбными костями). *Хронический эзофагит* развивается в основном при желудочно-кишечном рефлюксе (рефлюкс-эзофагит) — ретроградном поступлении содержимого желудка в пищевод. Реже хронический эзофагит выявляется при регулярных нарушениях диеты (длительном приеме крепких алкогольных напитков, воздействии острой и очень горячей пищи), органических поражениях пищевода (стенозе, раке, крупных дивертикулах).

Рефлюкс-эзофагит. Возникает вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера или при повышении внутрижелудочного давления. Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера бывает первичной (недостаточность кардии, ахалазия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), дисфункция сфинктера и др.) и вторичной (склеродермические поражения, беременность, курение, релаксация гладкомышечной стенки пищевода при приеме бета-адреноблокаторов, нитратов, аминофиллина и др.).

Рефлюкс-эзофагит развивается при частых забросах содержимого желудка в пищевод при снижении тонуса нижнего пищеводного сфинктера (ниже 5 мм рт. ст.), желудочной антиперистальтике, наличии грыжи ПОД, повышенного внутрижелудочного давления. Желудочное содержимое (соляная кислота, пепсин, желчь, панкреатические ферменты и др.) повреждают слизистую оболочку пищевода.

Острые эзофагиты по морфологической картине подразделяются на катаральные, эрозивные, геморрагические, псевдомембранозные, некротичексие, выделяют также абсцесс и флегмону пищевода.

Клинические проявления зависят от выраженности воспалительного процесса. Больные острым катаральным эзофагитом жалуются на жжение, чувство ссаднения и боль за грудиной при проглатывании. У больных геморрагическим эзофагитом наблюдается кровавая рвота, обнаруживают псевдомембранозные пленки в рвотных массах, состоящие из фибрина и элементов слизистой оболочки пищевода. При абсцессе и флегмоне пищевода характерна тяжелая клиническая картина септической интоксикации. Диагноз острых эзофагитов не вызывает затруднений и основывается на данных анамнеза и клинической картины. Эзофагоскопия при острых эзофагитах противопоказана. Течение тяжелых форм острого эзофагита может осложниться медиастенитом.

Лечение. Больных с острым эзофагитом необходимо госпитализировать в хирургическое отделение. Больным с легкими формами эзофагита назначают голод и антацидные препараты (алмагель, фосфалюгель и др.) на несколько дней. При абсцессе и флегмоне пищевода назначают антибиотики, при отсутствии эффекта проводят оперативное лечение.

При **рефлюкс-эзофагите** самым характерным симптомом является изжога с регургитацией желудочного содержимого в полость рта или без нее. Нередко наблюдаются боли при глотании и дисфагия, особенно при язвенном стенозе пищевода. Диагноз рефлюкс-эзофагита подтверждается при рентгенологическом исследовании, эндоскопии, пищеводной манометрии, изменении динамики pH и пробой Бернштейна. Рентгенография пищевода с

сульфатом бария при рефлюкс-эзофагите неинформативна, но с высокой достоверностью позволяет выявить язвы пищевода, язвенный стеноз и тяжелый желудочно-пищеводный рефлюкс с резко ослабленным нижним сфинктером пищевода. Точная диагностика эзофагита с геморрагией или без нее возможна при эзофагоскопии с биопсией. Регистрация pH в пищеводе после введения 300 мл 0,1 N раствора соляной кислоты в желудок подтверждает наличие рефлюкса, но метод инвазивный, требует введения электрода pH-метра в нижнюю треть пищевода. Проба Бернштейна высоко коррелирует с загрудинной болью при рефлюкс-эзофагите, т.е. симптомы воспроизводятся при введении 0,1 N HCl в нижний отдел пищевода и исчезают после перфузии физиологическим раствором. Пищеводная манометрия позволяет оценить состояние нижнего пищеводного сфинктера. При выраженном рефлюксе показатели давления ниже предела нормы.

Течение рефлюкс-эзофагита может осложняться доброкачественной стриктурой пищевода; изъязвлением пищевода, сопровождающимся кровотечением; аспирационной пневмонией или приступами бронхиальной астмы; спазмом пищевода с выраженным болевым синдромом. Возможно развитие метаплазии Беррета — замещение многослойного плоского эпителия пищевода однослойным цилиндрическим эпителием желудочного типа. Это состояние рассматривается как предраковое.

Лечение. Больным рекомендуют спать с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати, при ожирении снизить массу тела, не лежать после еды в течение 1,5 ч, прекращать прием пищи за 3 ч до сна, прекратить курение, ограничить прием жиров и шоколада. Назначают лекарства, повышающие тонус нижнего сфинктера пищевода: домперидон (мотилиум и др. аналоги) или цизаприд (координакс и др. аналоги) по 10 мг 3 раза в день после еды; антациды (маалокс, алмагель и др. аналоги) по 1-й дозе через 1 ч после еды 3 раза в день и 4-й раз непосредственно перед сном; антагонисты H_2-рецепторов гистамина (ранитидин, зантак и др. аналоги) 150—300 мг 2 раза в день или фамотидин (гастросидин, квамател, ульфамид и др. аналоги) 20—40 мг 2 раза в день, для каждого препарата прием утром и вечером с обязательным интервалом в 12 часов; блокаторы H^+, K^+-АТФазы: омепразил (зероцид и др. аналоги) 20 мг 2 раза в день утром и вечером. Курс лечения 4—6 недель.

Не рекомендуется прием средств, понижающих тонус нижнего сфинктера пищевода (антихолинергические препараты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, ксантин и его производные).

При отсутствии эффекта от консервативной терапии рефлюкс-эзофагита, обусловленного аксиальной грыжей ПОД, и возникновении аспирации, кровотечения и стриктуры пищевода, не поддающихся активной терапии, показано оперативное лечение.

Пептическая язва пищевода

Пептическая язва пищевода — острое или хроническое заболевание, проявляющееся изъязвлением слизистой оболочки дистального отрезка пищевода.

Этиология и патогенез. Пептическая язва пищевода развивается при забрасывании в пищевод желудочного сока при аксиальной (скользящей) грыже ПОД, после операций на эзофагокардиальной зоне с повреждением нижнего пищеводного сфинктера, при нарушениях перистальтики желудка при язвенной болезни, сопровождающихся частой рвотой. Пептическая язва возникает в результате протеолитического воздействия желудочного сока.

Клиническая картина. Пептическая язва пищевода характеризуется упорной изжогой, усиливающейся после еды, болью при глотании, дисфагией, срыгиванием. Возможны кровавая рвота и мелена при кровотечении из язвы. Течение заболевания может ослож-

няться перфорацией язвы в средостение с развитием медиастенита и в плевральную полость с развитием плеврита.

Язвенная ниша пищевода не всегда выявляется при рентгенологическом исследовании, но ПОД, стриктура пищевода и желудочно-пищеводный рефлюкс обнаруживают с большой достоверностью. Основной метод диагностики — эзофагоскопия с прицельной биопсией из краев и дна язвы, позволяющая дифференцировать пептическую язву пищевода со злокачественной язвой.

Лечение проводят в гастроэнтерологическом отделении. Методы лечения аналогичны таковым при рефлюкс-эзофагите (см. выше).

Ахалазия пищевода

Ахалазия пищевода (кардиоспазм, мегаэзофагус) — нейрогенное расстройство функции пищевода, вызывающее нарушение его перистальтики и способности нижнего сфинктера пищевода к расслаблению. Предполагают, что это состояние может быть обусловлено наличием дефекта в ауэрбаховом (межмышечном) нервном сплетении, результатом чего является дегенерация пищеводных волокон блуждающего нерва с дисфункцией его дорсального ядра и дегенерацией мышц пищевода.

Клиническая картина. Ахалазия может развиваться в любом возрасте, но наиболее часто в возрасте от 20 до 40 лет. Ведущий симптом заболевания, дисфагия при приеме пищи и жидкости, встречается у 95—100% больных. Боль в грудной клетке отмечается у 60% больных, появляется при глотании или спонтанно. Повышение давления в области нижнего сфинктера постепенно приводит к его обструкции со вторичной дилатацией пищевода, что сопровождается примерно у 30% больных ночной регургитацией непереваренной пищей и аспирацией этих масс в легкие, которая проявляется ночным кашлем. У 7—8% больных развиваются рецидивирующий бронхит, бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легких, пневмония. У 90% больных происходит потеря массы тела от слабой до умеренной степени.

Диагноз устанавливают при рентгенологическом исследовании. Характерными признаками являются отсутствие последовательных перистальтических сокращений пищевода во время глотания и значительное его расширение с клиновидным сужением в области нижнего сфинктера. Наиболее чувствительный метод — пищеводная манометрия, с помощью которой выявляют отсутствие нормальной перистальтики по всему пищеводу, повышенное внутрипищеводное давление, неполное расслабление нижнего сфинктера пищевода.

Дифференциальный диагноз ахалазии проводят со злокачественными стенозирующими опухолями пищеводно-желудочного соединения, которые сопровождаются вторичной ахалазией и характеризуются сильным похуданием, меньшей продолжительностью заболевания и меньшей дилатацией пищевода. На ранней стадии проводят дифференциальный диагноз с эзофагоспазмом (см. ниже). Ахалазию следует отличать от язвенного стеноза у больных склеродермией, которая обычно сочетается с синдромом Рейно и симптомами желудочно-пищеводного рефлюкса.

Всем больным проводят рентгенологическое исследование кардии желудка, эзофагоскопию с биопсией и цитологическое исследование соскоба слизистой для выявления малигнизации.

Лечение направлено на уменьшение давления в области нижнего сфинктера. Рекомендуется назначение нитратов (нитроглицерина, нитростата и др. аналогов по 0,4 мг сублингвально перед едой), антагонистов кальция (нифедипина, никардипина по 10—20 мг 3 раза в день, др. аналогов) и антихолинергические средства (атропина сульфат 0,1% раст-

вор по 0,5 мл подкожно 2—3 раза в день и др. аналоги). Эффективна пневматическая или механическая дилатация сфинктера у 70—90% больных, однако может потребоваться повторная дилатация.

Менее чем у 1% больных во время выполнения процедуры возможны разрыв пищевода и медиастенит, требующие хирургического вмешательства. При неэффективности пневматической дилатации применяют эзофагокардиотомию по Геллеру, при которой рассекаются мышечные волокна нижнего пищеводного сфинктера, и которая дает положительный результат у 80—90% больных. Но без профилактических мероприятий примерно у 15—20% больных через несколько лет после операции развивается желудочно-пищеводный рефлюкс.

Диффузный эзофагоспазм

Диффузный эзофагоспазм (спастический псевдодивертикулез, четкообразный пищевод) — заболевание, характеризующееся нарушением двигательной функции пищевода и проявляющееся спонтанными приступообразными сокращениями пищевода и стойкими, длительными, с высокой амплитудой спазмами при глотании.

Этиология и патогенез. Эзофагоспазм может быть первичным, развившимся при психоэмоциональных стрессах, и вторичным, при котором спастическое сокращение пищевода возникает рефлекторно при наличии патологических процессов в нем (эзофагита, язвы, рака и т. д.). Нарушения двигательной активности пищевода могут быть при коллагенозах, диабетической нейропатии, приеме холинергических и антихолинергических препаратов. В клинической практике часто встречаются варианты диффузного спазма и ахалазии пищевода. Патогенез диффузного спазма пищевода неизвестен.

Клиническая картина. Больные с диффузным эзофагоспазмом жалуются на боли в грудной клетке и дисфагию. Боли могут появляться в покое, но усиливаются при глотании и эмоциональных стрессах, локализуются за грудиной, иррадиируют в спину, обе руки, нижнюю челюсть и продолжаются от нескольких секунд до минут. Боли напоминают стенокардитические при ИБС. Дисфагия возникает при проглатывании плотной или жидкой пищи и может сопровождаться болями за грудиной.

При рентгенологическом исследовании выявляют некоординированные сокращения какого-либо небольшого участка пищевода (сегментарный спазм), имитирующие дивертикулы. Спастические сокращения пищевода по длине и по ширине вызывают искривления, напоминающие штопор ("штопорообразный пищевод" или синдром Бартони—Тешендорфа). Более чувствительным и специфическим методом выявления спазмов является манометрия пищевода, с помощью которой определяют уровень давления или характер релаксации в области нижнего пищеводного сфинктера. Если эзофагоспазм не выявляется описанными методами, применяют провоцирующие тесты (исследование с густой или подкисленной лимонной или разведенной соляной кислотой взвесью сульфата бария). При вторичном эзофагоспазме выявляют при рентгенологическом исследовании основное заболевание (язвы, эзофагит, рак и др.), являющееся причиной эзофагоспазма.

Дифференциальную диагностику эзофагоспазма проводят с ахалазией, раком или доброкачественными опухолями пищевода. Рентгенологическое исследование и эзофагоскопия с биопсией подозрительных участков слизистой оболочки позволяют различить эти заболевания. Дифференциальная диагностика со стенокардией основывается на регистрации ЭКГ во время болевого приступа, вне приступа — на специальных диагностических приемах (велоэргометрия, фармакологические пробы, сцинтиграфия миокарда с ^{201}Tl, стресс-эхокардиография и др.).

Лечение включает в себя регулярное (4—6 раз в день) питание, назначение нитроглицерина и нитратов длительного действия, антагонистов кальция. Седативные средства и транквилизаторы избавляют больных от страха. В тяжелых случаях, если эзофагоспазм не купируется, проводят хирургическое вмешательство — продольное рассечение циркулярной мышцы пищевода, облегчающее боли у 75—80% больных.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

Это заболевание характеризуется проникновением части желудка в грудную полость через пищеводное отверстие диафрагмы. Различают скользящие (аксиальные) и околопищеводные грыжи. Скользящие грыжи развиваются при повышении внутрибрюшного давления, продольных сокращениях пищевода и слабом прикреплении пищеводно-желудочного соединения к диафрагме. В результате происходит смещение вверх дна желудка и этого соединения. Частота этого вида грыжи увеличивается с возрастом: среди больных в возрасте 50—60 лет она определяется примерно у 60% обследованных.

Клинические проявления при небольших скользящих грыжах обычно отсутствуют. Но при больших грыжах возможны симптомы, обусловленные в первую очередь рефлюкс-эзофагитом. Наиболее часто больные жалуются на боли различной интенсивности, связанные с приемом пищи, но могут быть и самостоятельные. Боли бывают загрудинными и могут локализоваться в области мечевидного отростка. Рефлекторная стенокардия при грыжах ПОД связана с приемом пищи или обострением рефлюкс-эзофагита. Нередко грыжи ПОД сопровождаются изжогой, отрыжкой и при тяжелых рефлюкс-эзофагитах — дисфагией и кровотечением.

Околопищеводные грыжи образуются при нормальной фиксации пищеводно-желудочного соединения, и в заднее средостение через диафрагму рядом с пищеводно-желудочным соединением смещается свод желудка. В отличие от скользящих околопищеводные грыжи могут ущемляться и подвергаться странгуляции. Околопищеводные грыжи обычно не имеют характерных симптомов. Лишь у некоторых больных появляются дисфагия, возникают боли в эпигастральной области и за грудиной и отрыжка после приема пищи.

Грыжи пищеводного отверстия обычно легко выявляются при рентгенологическом исследовании. Скользящие грыжи формируются над диафрагмой, имеют овальную форму, в них часто видны складки слизистой оболочки желудка, идущие через пищеводное отверстие диафрагмы. Обнаружение кардии под диафрагмой — патогномоничный признак скользящих грыж. К косвенным признакам этих грыж относятся расширение нижней трети пищевода, развернутый тупой угол Гиса с высоким впадением пищевода в желудок и уменьшением газового пузыря желудка.

Околопищеводные грыжи выявляются главным образом при рентгенологическом исследовании. При обзорной рентгеноскопии грудной клетки выявляют округлое просветление на фоне тени сердца в заднем средостении. При приеме бария уточняют расположение кардии по отношению к диафрагме и изучают взаимоотношение пролабирующей в грыжу части желудка с пищеводом.

Эндоскопические методы исследования (эзофагоскопия и гастроскопия) в диагностике грыж ПОД значения не имеют. Но при малейшем подозрении на рак, при кровотечении, пептической структуре пищевода и язвы, с которыми проводят дифференциальную диагностику, показаны эзофагоскопия с биопсией и пищеводная манометрия.

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, протекающие бессимптомно, не требуют никакого лечения. Если скользящие грыжи сопровождаются рефлюкс-эзофагитом, должно проводиться его лечение. При околопищеводных грыжах в связи с риском ее ущемле-

ния следует проводить хирургическое лечение. Показаниями для операции являются также осложнения скользящих грыж — стенозирующий рефлюкс-эзофагит и кровотечение.

Опухоли пищевода

Доброкачественные опухоли

Доброкачественные опухоли составляют примерно 10% всех опухолей пищевода. По характеру роста они подразделяются на внутрипросветные (полипообразные) и внутристеночные (интрамуральные). Внутрипросветные опухоли являются эпителиальными (аденоматозные полипы, папилломы, кисты), интрамуральные — неэпителиальные (лейомиомы, липомы, фибромы и др.). Среди них лейомиомы составляют 80%, кисты — 10%, все другие — 10%.

Клиника доброкачественных опухолей зависит от локализации, величины образования и воспаления в нем и вокруг него. При небольших опухолях клинические проявления отсутствуют. При больших опухолях, в основном внутрипросветных, возможны медленно прогрессирующая дисфагия, боли за грудиной, возникающие при глотании и не бывающие интенсивными. При больших интрамуральных опухолях могут появляться симптомы, присущие медиастенальным опухолям (кашель, одышка, сердцебиение, аритмии и др.), обусловленные сдавлением левого главного бронха и левого блуждающего нерва.

Диагностируются доброкачественные опухоли при рентгенологическом исследовании и эзофагоскопии. Но эндоскопическая биопсия слизистой оболочки обычно не позволяет диагностировать интрамуральные опухоли и отличать их от злокачественных опухолей.

Доброкачественные опухоли подлежат хирургическому лечению из-за опасности их малигнизации и кровотечений. Исключение составляют небольшие интрамуральные опухоли при полной уверенности в доброкачественном их характере или наличии сопутствующих заболеваний, представляющих значительный риск при проведении операции.

Рак пищевода

Рак пищевода — злокачественная опухоль пищевода, исходящая из эпителиальной ткани, составляет около 5% случаев всех злокачественных заболеваний. В 90% случаев первичные опухоли пищевода представлены плоскоклеточным раком и менее чем в 10% — аденокарциномой, которая растет из кардиальных желез, имеющихся в нижнем отделе пищевода, и из метапластического цилиндроклеточного эпителия (пищевод Баррета). Из других редко встречающихся опухолей следует отметить карциносаркому, меланому, лейомиосаркому и веррукозную плоскоклеточную карциному.

Этиология и патогенез. К предрасполагающим факторам риска рака пищевода относятся алкоголь и курение, ожоги пищевода щелочами, ахалазия, повышение фона ионизирующей радиации, синдром Пламмера—Винсона (сидоропенический синдром), полипы и лейкоплакия на слизистой оболочке пищевода. Выделяют три формы рака пищевода: язвенный (блюдцеобразный), узловой (грибовидный, бородавчато-папилломатозный) и инфильтрирующий (скиррозный).

Различают четыре стадии рака пищевода, которые классифицируются (международная классификация TNM) по размерам первичной опухоли (T), по числу и величине метастазов в шейные лимфатические узлы (N) и по наличию или отсутствию отдаленных метастазов (M).

Стадия I. Первичная опухоль не больше 2 см по наибольшему протяжению, располагается в слизистой оболочке пищевода, регионарных и отдаленных метастазов нет ($T_1 N_0 M_0$).

Стадия II. Величина первичной опухоли 2 — 4 см, опухоль прорастает более глубокие слои стенки пищевода, но не всю целиком, без регионарных и отдаленных метастазов ($T_2 N_0 M_0$).

Стадия III. Первичная опухоль более 4 см, прорастает все слои стенки пищевода, нередко спаяна с окружающими органами; имеются изолированные регионарные метастазы на шее [T_3 (или T_{1-3}) $N_1 M_0$].

Стадия IV. Опухоль массивная, прорастает в соседние жизненно важные органы. Имеются метастазы в ипсилатеральные и билатеральные лимфатические узлы; или/и имеются признаки существования отдаленных метастазов ($T_{1-4} N_{1-3} M_{0-1}$).

Клиническая картина. В течение длительного времени симптомы заболевания отсутствуют. Самый первый, но, к сожалению, поздний симптом рака пищевода — дисфагия. Дисфагия начинается при приеме плотной пищи, затем появляются затруднения при глотании полужидкой и жидкой пищи. При распространении опухоли на соседние околопищеводные ткани появляется второй симптом — боль за грудиной или в эпигастральной области. Боль носит спонтанный характер и может напоминать стенокардию. Третий симптом заболевания — прогрессивное похудание. При закупорке пищевода или образовании трахеопищеводных свищей возможна аспирация пищевых масс в легкие с последующим развитием пневмоний и абсцессов легких. При вовлечении в процесс возвратного нерва гортани появляется охриплость голоса. Возможно необильное кровотечение из опухоли, но иногда оно может быть значительным, особенно при прорастании опухоли в аорту.

При осмотре не выявляют какие-либо патогномоничные признаки рака пищевода за исключением выраженного уменьшения массы тела, достигающего в запущенных случаях раковой кахексии. При развитии метастазов могут определяться увеличенные подключичные и шейные лимфатические узлы, увеличение печени при ее поражении, воспалительные процессы в легких.

Диагноз подтверждается при **рентгенологическом исследовании**. На начальных стадиях рака определяется дефект наполнения на ограниченном участке пищевода, на одной из его стенок, потеря их эластичности. Сужение просвета пищевода возникает при циркулярном росте опухоли. Распространение опухоли приводит к обрыву складок слизистой в области патологического образования, неровности и изъязвленности контуров. Выше сужения выявляется расширение пищевода.

Эзофагоскопия с биопсией проводится во всех случаях подозрения на рак пищевода. Начальные формы рака выглядят как плотный белесоватый бугорок или как ригидный участок. При прогрессировании экзофитной опухоли видны беловатые или розовые массы, имеющие нередко вид цветной капусты. Инфильтративные изменения могут быть сходны с изменениями при пептических стриктурах или сопровождаться признаками ахалазии. Множественная биопсия и щеточная цитология помогают в диагностике. Компьютерная томография позволяет выявить распространенные опухоли в средостении и околоаортальные внутрибрюшинные лимфоузлы.

Дифференциальный диагноз проводится с эзофагоспазмом, ахалазией кардии, доброкачественными стриктурами и доброкачественными опухолями. Основное значение в диагностике имеют рентгенологическое и эзофагоскопическое исследование с биопсией.

Прогноз плохой, долговременная выживаемость составляет менее 5%.

Лечение. Радикальное лечение возможно только в 1 — 2-й стадии болезни, при раке среднего отдела пищевода проводится резекция с наложением высокого анастомоза. При раке нижнегрудного отдела пищевода выполняют резекцию пищевода и накладывают пищеводно-желудочный анастамоз. При невозможности выполнения радикальной операции проводят лучевое лечение (4000 — 6000 рад) или химиотерапию. У 60% больных возможно проведение только паллиативного хирургического вмешательства, направленное на облегчение больным возможности приема пищи: расширение просвета пищевода с помощью трубок, лучевой терапии и лазерной фотокоагуляции новообразований в просвете пищевода.

Глава 40
БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — основные и широкораспространенные заболевания органов пищеварения. Из болезней желудка наиболее часто выявляются функциональные расстройства желудка (ФРЖ), острые и хронические гастриты — воспаления слизистой оболочки желудка, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки — изъязвление слизистой оболочки желудка, хронический дуоденит, полипы и рак желудка. Клинические проявления этих заболеваний разнообразны, отражают их патогенетическую сущность — нарушения процессов пищеварения — и описываются как синдром диспепсии, включающей различные симптомы (боль, изжогу, чувство расширения желудка, тошноту, рвоту и др.). Детальные клиническое и лабораторное исследования позволяют выявить патологические процессы, вызвавшие симптомы, характерные для данного конкретного заболевания.

Расспрос

Основной жалобой при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки является **боль в эпигастральной области**, которую обычно описывают как тупую, постоянную по своему характеру или же как ощущение переполнения и растяжения желудка. Такая боль возникает в результате растяжения или чрезмерного сжатия мышц желудка. Воспаление может снижать порог чувствительности боли. Боль в эпигастральной области встречается не только при заболеваниях желудка, но и при стенокардии и инфаркте миокарда, грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, поражении солнечного сплетения и т. д. Однако правильно собранный анамнез во многом поможет дифференцировать заболевания.

Важный диагностический признак — постоянство болей. Боли постоянного характера свойственны для рака желудка, осложнений язвенной болезни — проникновений язвы глубоко в стенку желудка и подлежащие органы (пенетрация язвы), развития воспаления в окружающих язву тканях (перипроцесс).

Боли при этих заболеваниях временами могут усиливаться, временами ослабевать, но основным является то, что они держатся постоянно: сутками, неделями и больше.

Боли могут носить *периодический характер* — появляться и полностью стихать несколько раз в течение суток. Такие боли могут быть при функциональных расстройствах желудка и язвенной болезни. Существует так называемая *стереотипность* периодических болей — появление болей изо дня в день в определенное время дня и ночи. Такие боли также наблюдаются при язвенной болезни. К периодическим относятся и сезонные (циркадные) боли, развивающиеся, например, при обострении язвенной болезни в весенне-осеннее время.

Важным диагностическим признаком является взаимосвязь болей с приемом пищи. Возникновение или усиление боли сразу после приема пищи свидетельствует о гастрите или раке желудка. Боли, усиливающиеся спустя 40 минут и 2—3 часа, развиваются при наличии язвы желудка, при которой боль возникает в результате воздействия на изъязвленную слизистую оболочку соляной кислоты желудочного сока, не нейтрализованного пищей. Возможен вариант "голодных болей". Сущность этих болей заключается в том, что после приема пищи боли на короткое время стихают, наступает выраженное облегчение состояния больного, но эти боли возникают вновь через 3—4 часа и достигают постепенно

значительной интенсивности. Эти боли считают патогномоничным признаком язвенной болезни.

Изжога — это ощущение жжения, локализующееся за грудиной или в верхней части эпигастральной области и иррадиирующее в область шеи. Изжога чаще всего бывает связана с нарушением двигательной активности пищевода при эзофагите, но очень часто встречается при повышении кислотности желудочного сока при хронических гастритах и язвенной болезни. Изжога может возникнуть после употребления некоторых пищевых продуктов (сока цитрусовых, алкоголя и др.) или приеме лекарственных средств (ацетилсалициловой кислоты, НПВС и др). Изжогу можно уменьшить приемом антацидных средств.

Отрыжка бывает при чрезмерном заглатывании воздуха (аэрофагия), которое может быть при быстром поглощении пищи, употреблении газированных напитков, хроническом состоянии беспокойства и у пожилых людей из-за плохо подобранных зубных протезов. Отрыжка, следующая за аэрофагией, может дать больному некоторое облегчение, что иногда приводит к порочному кругу заглатывания воздуха с последующей отрыжкой.

Анорексия (нарушение аппетита) развивается при многих заболеваниях и поэтому не имеет большой диагностической ценности. Следует отличать анорексию от ощущения сытости, непереносимости отдельных пищевых продуктов и боязни приема пищи, после которого развивается болевой синдром. Анорексия развивается при язвенной болезни, гастритах и раке. При раке желудка у больных появляется отвращение к мясу и мясным блюдам, вид и запах которых нередко вызывает у них тошноту.

Анорексия часто наблюдается при тяжелых внежелудочно-кишечных заболеваниях (хронической сердечной недостаточности IIБ—III ст. (III—IV ф. кл.), уремии, хроническом легочном декомпенсированном сердце и различных эндокринопатиях). Анорексия часто сопутствует психогенным нарушениям, таким, как тревога или депрессия.

Тошнота — это своеобразное ощущение надвигающейся рвоты в горле или эпигастральной области. Рвота — непроизвольное выбрасывание содержимого желудка через рот. Тошнота связана с пониженной функциональной активностью желудка и ее изменениями двенадцатиперстной и тонкой кишки. Тяжелая тошнота часто сопровождается изменениями парасимпатической нервной системы: бледностью кожных покровов, усилением потоотделения, обильным выделением слюны, гипотонией и брадикардией.

После тошноты и позывов на рвоту развиваются непроизвольные висцеральные и соматические двигательные акты, приводящие к возникновению рвоты. Желудок при рвоте играет относительно пассивную роль. Основное усилие выталкивания содержимого желудка обеспечивается мышцами живота. Повышение внутриплеврального давления и изменение направления перистальтики пищевода способствуют продвижению желудочного содержимого в рот. Рефлекторное закрытие голосовой щели и угнетение дыхания предотвращают аспирацию желудочного содержимого в легкие, а рефлекторный подъем мягкого неба — в носовую часть глотки. Сильный и упорный рвотный акт может привести к разрыву пищевода (синдром Бурхаве) или линейным разрывам слизистой оболочки кардиальной части желудка с последующим желудочным кровотечением (синдром Меллори—Вейса) в результате развития высокого давления.

Тошнота и рвота развиваются при многих острых состояниях: острых гастритах, панкреатитах, аппендиците, холецистите, непроходимости кишечника и т. д. Хронические расстройства пищеварения (неосложненная пептическая язва, аэрофагия, употребление жидкой пищи и др.) нередко сопровождаются тошнотой и рвотой. Рвота при этих состояниях может быть или самопроизвольной, или вызываемой самим больным и, как правило, приводит к уменьшению симптомов заболевания.

Острые инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, особенно у детей часто сопровождается рвотой. Вирусные, бактериальные и паразитарные заболевания

желудочно-кишечного тракта могут протекать с тошнотой, рвотой в сочетании с диареей. При вирусных гепатитах, острых и обострении хронических, также возможны тяжелая тошнота и рвота.

Следует помнить, что тошнота и рвота могут быть при заболеваниях ЦНС, приводящих к повышению внутричерепного давления (опухоли, острая гидроцефалия, гипертонические и диабетические кризы, воспаления, гипоксия и др.) и повреждению внутреннего уха (острому лабиринтиту, болезни Меньера). Острый инфаркт миокарда при его локализации в задней стенке также может сопровождаться тошнотой и рвотой. Существует психогенная рвота, развивающаяся при эмоциональных растройствах. Но у таких больных описание тяжести и частоты рвоты не соответствует выраженности клинической картины этих симптомов. У них наблюдается скорее срыгивание, чем рвота, и нет прогрессивной потери массы тела, так как при психогенной рвоте удаляется обычно небольшое количество принятой пищи.

При расспросе следует обратить внимание на регулярность питания и качество продуктов, наличие вредных привычек (курение и прием алкоголя), перенесенные нервно-психические перегрузки, контузии и травмы черепа.

Физикальное исследование

Осмотр

Осмотр больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта позволяет выявить исхудание, бледность, шершавость и понижение тургора кожных покровов при злокачественных опухолях желудка и кишечника. Но у большинства больных с заболеваниями желудка какие-либо видимые проявления отсутствуют.

При осмотре полости рта у больных с острыми и хроническими заболеваниями желудка и кишечника выявляют белый или коричневый налет на языке. При заболеваниях, сопровождающихся атрофией слизистой оболочки желудка и кишечника, слизистая языка становится гладкой, лишенной сосочков ("лакированный язык"). Эти симптомы неспецифические, но они отражают патологию желудка и кишечника.

Осмотр живота начинают в положении больного лежа на спине. Определяют форму и величину живота, дыхательные движения брюшной стенки и наличие перистальтики желудка и кишечника. У здоровых он или несколько втянут (у астеников) или слегка выпячен (у гиперстеников). Выраженное втяжение бывает у больных с острым перитонитом. Значительное симметричное увеличение живота может быть при ожирении, вздутии живота (метеоризм) и скоплении свободной жидкости в брюшной полости (асцит). Ожирение и асцит различаются по некоторым признакам. При асците кожа на животе тонкая, блестящая, без складок, пупок выступает над поверхностью живота. При ожирении кожа на животе дряблая, со складками, пупок втянут. Асимметричное увеличение живота возникает при резком увеличении печени или селезенки.

Дыхательные движения брюшной стенки хорошо определяются при осмотре живота. Патологическим является полное их отсутствие, что свидетельствует чаще всего о разлитом перитоните, но может быть при остром холецистите и аппендиците.

Перистальтику желудка можно выявить только при стенозе привратника (раковом или рубцовом), перистальтику кишечника — при сужении кишечника выше места препятствия.

Пальпация живота

Применяют два метода пальпации живота: **поверхностную пальпацию и методическую глубокую, скользящую пальпацию по В.В. Образцову и Н.Д. Стражеско.** Поверхностная (ориентировочная и сравнительная) пальпация позволяет выявить напряжение мышц брюшной стенки, локализацию болезненности и увеличение какого-нибудь из органов брюшной полости. Глубокая пальпация применяется для уточнения симптомов, выявленных при поверхностной пальпации, и обнаружения патологичекого процесса в одном или группе органов. При осмотре и пальпации живота рекомендуется использовать схемы клинической топографии живота (рис. 119).

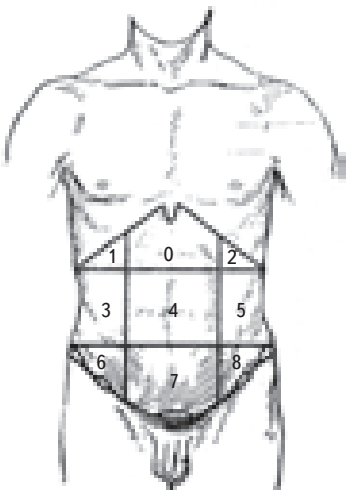


Рис. 119. Клиническая топография живота; эпигастральная область (0), подреберья (1, 2), пупочная область (4), боковые области (3, 5), надлобковая область (7), подвздошные области (6, 8)

Принцип метода поверхностной пальпации. Пальпацию проводят путем слабого нажима пальцами плашмя расположенной на брюшной стенке пальпирующей руки. Больной лежит на спине на постели с низким изголовьем. Руки вытянуты вдоль туловища, все мышцы должны быть расслаблены. Врач сидит справа от больного, который должен быть предупрежден о том, чтобы он дал знать о возникновении и исчезновении болей. Начинают *ориентировочную* пальпацию с левой паховой области. Затем пальпирующую руку переносят на 4—5 см выше, чем в первый раз, и дальше в эпигастральную и правую подвздошную области.

При *сравнительной пальпации* исследования проводят на симметричных участках, начиная с левой подвздошной области, в следующей последовательности: подвздошная область слева и справа, околопупочная область слева и справа, боковой отдел живота слева и справа, подреберье левое и правое, эпигастральная область слева и справа от белой линии живота. Заканчивается поверхностная пальпация исследованием белой линии живота (наличие грыжи белой линии живота, расхождение мышц брюшного пресса).

У здорового человека при поверхностной пальпации живота болевые ощущения не возникают, напряжение мышц брюшной стенки незначительное. Выраженная разлитая болезненность и напряжение мышц над всей поверхностью живота свидетельствует об остром перитоните, ограниченная местная болезненность и напряжение мышц в этой области — об остром локальном процессе (холецистит — в правом подреберье, аппендицит — в правой подвздошной области и т. п.). При перитоните выявляется симптом Щеткина—Блюмберга — усиление боли в животе при быстром снятии пальпирующей руки с брюшной стенки после легкого надавливания. При постукивании по брюшной стенке пальцем может быть установлена локальная болезненность (симптом Менделя). Соответственно в болезненной зоне часто обнаруживается местное защитное напряжение брюшной стенки (симптом Глинчикова). Мышечная защита при дуоденальных и пилороантральных язвах обычно определяется справа от средней линии в эпигастральной области, при язве малой кривизны желудка — в средней части эпигастральной области, а при кардиальной язве — в самом верхнем ее отделе у мечевидного отростка. Соответственно указанным участкам болезненности и мышечной защиты выявляются зоны кожной гиперестезии Захарьина—Геда.

Принципы методической глубокой, скользящей пальпации. Пальцы пальпирующей руки, согнутые во втором фаланговом суставе, устанавливаются на брюшной стенке параллельно исследуемому органу и после набора поверхностной кожной складки, необходимой в дальнейшем для скользящего движения руки, проводимого в глубине брюшной полости

вместе с кожей и не ограничиваемого натяжением кожи, погружаются при выдохе глубоко в брюшную полость. Это необходимо производить медленно без резких движений за 2—3 вдоха и выдоха, удерживая достигнутое положение пальцев после предыдущего выдоха. Пальцы погружаются до задней стенки с таким расчетом, чтобы их концы располагались внутрь от пальпируемого органа. В следующий момент врач просит больного задержать дыхание на выдохе и проводит скользящее движение руки в направлении, перпендикулярном к продольной оси кишки или края желудка. При скольжении пальцы обходят доступную поверхность органа. Определяют эластичность, подвижность, болезненность, наличие уплотнений и бугристости на поверхности органа.

Последовательность проведения глубокой пальпации: сигмовидная кишка, слепая кишка, поперечно-ободочная кишка, желудок, привратник.

Пальпация сигмовидной кишки. Правая рука устанавливается параллельно оси сигмовидной кишки в левой подвздошной области, собирается кожная складка перед пальцем, а затем, во время выдоха больного, когда наступает расслабление брюшного пресса, постепенно пальцы рук погружаются в брюшную полость, доходя до ее задней стенки. После этого, не ослабляя давления, рука врача скользит вместе с кожей в направлении, перпендикулярном оси кишки, и перекатывает руку через поверхность кишки при задержке дыхания (рис. 120).

У здорового человека сигмовидная кишка пальпируется в 90% случаев в виде гладкого, плотного, безболезненного и неурчащего цилиндра толщиной 3 см. В патологии кишка может быть болезненной, спастически сокращенной, бугристой (новообразование), сильно перистальтирующей (препятствие ниже ее), неподвижной при сращении с брыжейкой. При скоплении газов и жидкого содержимого отмечается урчание.

Пальпация слепой кишки. Руку располагают параллельно оси слепой кишки в правой подвздошной области и проводят пальпацию. Слепая кишка пальпируется в 79% случаев в виде цилиндра, толщиной 4,5—5 см, с гладкой поверхностью; она безболезненная и малосмещаемая (рис. 121).

В патологии кишка бывает крайне подвижной (врожденное удлинение брыжейки), неподвижной (при наличии спаек), болезненной (при воспалении), плотной, бугристой (при опухолях).

Пальпация поперечно-ободочной кишки. Пальпация проводится двумя руками, т. е. методом билатеральной пальпации. Обе руки устанавливают на уровне пупочной линии по наружному краю прямых мышц живота и проводят пальпацию (рис. 122).

У здоровых людей поперечно-ободочная кишка пальпируется в 71% случаев в виде цилиндра толщиной 5—6 см, легко смещаемой. В патологии кишка пальпируется плотной, со-



Рис. 120. Пальпация сигмовидной кишки

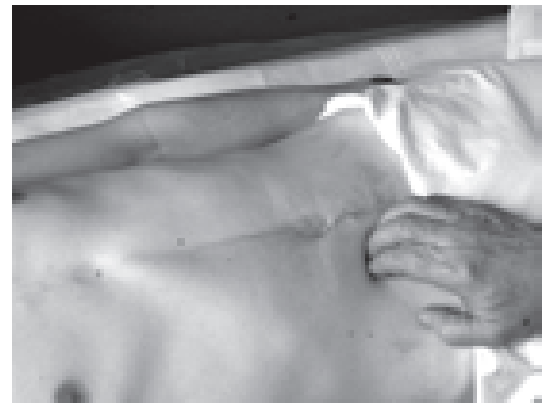


Рис. 121. Пальпация слепой кишки



Рис. 122. Пальпация поперечно-ободочной кишки



Рис. 123. Аускульто-аффрикция желудка

кращенной, болезненной (при ее воспалении), бугристой и плотной (при опухолях), резко урчащей, увеличенной в диаметре, мягкой, гладкой (при сужении ниже ее).

Пальпация желудка. Пальпация желудка представляет большие трудности, у здоровых людей удается пальпировать большую кривизну.

Прежде, чем пальпировать большую кривизну желудка, необходимо определить нижнюю границу желудка методом аускульто-перкуссии или методом аускульто-аффрикции.

Аускульто-перкуссия проводится следующим образом: над эпигастральной областью ставят фонендоскоп и одновременно с этим проводят тихую перкуссию одним пальцем в направлении, радиальном от стетофонендокопа или, наоборот, к стетоскопу. Граница желудка располагается по выслушиванию громкого звука. **Метод аускульто-аффрикции** — перкуторный удар заменяют легким прерывистым скольжением по коже живота (рис. 123). В норме нижняя граница желудка определяется на 2—3 см выше пупка.

После определения нижней границы желудка указанными методами применяют глубокую пальпацию: руку с согнутыми пальцами ставят на область нижней границы желудка по белой линии живота и проводят пальпацию (рис. 124). Большая кривизна желудка ощущается в виде "валика", расположенного на позвоночнике.

В патологии определяется опущение нижней границы желудка, болезненность при пальпации большой кривизны (при воспалении, язвенной болезни), наличие плотного образования (опухоли желудка).



Рис. 124. Пальпация большой кривизны желудка



Рис. 125. Пальпация привратника

Пальпация привратника. Пальпация привратника проводится по биссектрисе угла, образованного белой линией живота и пупочной линией, справа от белой линии. Правая рука со слегка согнутыми пальцами устанавливается на биссектрису указанного угла, собирается кожная складка в направлении к белой линии и проводится пальпация (рис. 125). Привратник пальпируется в виде цилиндра, меняющего свою консистенцию и форму.

Перкуссия живота. Значение перкуссии в диагностике заболеваний желудка невелико. С помощью нее можно определить пространство Траубе (участок тимпанического звука слева в нижней части грудной клетки, обусловленный воздушным пузырем дна желудка). Оно бывает увеличенным при значительном повышении содержания в желудке воздуха (аэрофагия). Перкуссия позволяет определить наличие свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости. При положении больного на спине проводят тихую перкуссию от пупка по направлению к боковым отделам живота. Над жидкостью перкуторный тон становится тупым. При повороте больного на бок свободная жидкость перемещается в нижнюю сторону, а над верхней стороной тупой звук сменяется на тимпанический. Осумкованная жидкость появляется при ограниченном спайками перитоните. Над ней при перкуссии определяется тупой перкуторный тон, который не меняет локализации при изменении положения.

Аускультация желудочно-кишечного тракта. Аускультацию желудочно-кишечного тракта следует проводить до глубокой пальпации, так как последняя может изменить перистальтику. Выслушивание проводится в положении больного лежа на спине или стоя в нескольких точках над желудком, над толстым и тонким кишечником. В норме прослушиваются умеренная перистальтика, после приема пищи иногда ритмичные кишечные шумы. Над восходящим отделом толстого кишечника урчание может прослушиваться в норме, над нисходящим — только при диарее. При механической непроходимости кишечника перистальтика усиливается, при паралитической непроходимости резко ослабевает, при перитоните исчезает. В случае фибринозного перитонита при дыхательных движениях пациента может прослушиваться шум трения брюшины. Аускультацией под мечевидным отростком в сочетании с перкуссией (аускульто-перкуссия) и легкими короткими трущими движениями пальца исследователя по коже живота пациента по лучевым линиям к стетоскопу можно ориентировочно определить нижнюю границу желудка.

Из аускультативных явлений, характеризующих возникающие в желудке звуки, следует отметить шум плеска. Он вызывается в лежачем положении больного с помощью быстрых коротких ударов полусогнутыми пальцами правой руки по подложечной области. Появление шума плеска свидетельствует о наличии в желудке газа и жидкости. Этот признак приобретает значение, если определяется через 6—8 часов после еды. Тогда с достаточной долей вероятности можно предполагать пилородуоденальный стеноз.

Диагностические методы исследования

Эзофагогастродуоденоскопия

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводится с целью диагностики заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Современные гибкие волокнистые эндоскопы имеют прямое, косое и боковое видение, что позволяет проводить постоянный визуальный контроль и выполнять различные манипуляции: щипковую и щеточную биопсию, удаление инородных тел, коагуляцию полипов и др.

ЭГДС проводят после подробного объяснения больному характера манипуляциии. Вначале процедуры выполняют местное обезболивание глотки лидокаином. Верхушку

эндоскопа подводят к верхнему краю крико-фарингеального сфинктера, просят больного делать глотательные движения и смещают эндоскоп вперед, вводя небольшое количество воздуха, под визуальным контролем в пищевод и в желудок. Детально осматривают тело и антральный отдел желудка. Для осмотра кардиального отдела, дна и большой кривизны поворачивают головку эндоскопа с одновременным введением воздуха. Затем аппарат проводят до пилорического отдела и осматривают верхнюю и среднюю части двенадцатиперстной кишки. Специальными фиброволокнистыми эндоскопами можно исследовать большой сосочек (фатеров) двенадцатиперстной кишки, контрастировать проток поджелудочной железы и/или желчный проток. Обнаруженные патологические образования фотографируют или снимают на видеокассету. Из подозрительных участков берут биоптат или выполняют щеточную биопсию.

Риск серьезных осложнений ЭГДС (кровотечение, заражение вирусным гепатитом и ВИЧ, перфорация желудка и др.) в руках опытных специалистов составляет 1:800, а летальный исход — 1:5000. Риск увеличивается при экстренных исследованиях и у пожилых больных.

Противопоказаниями для гастродуоденоскопии являются гипертоническая болезнь III ст., тяжелая, с высоким риском, нестабильная стенокардия, аневризма аорты, декомпенсированные пороки сердца и легочное сердце.

Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование проводят после соответствующей подготовки больного. Накануне исследования, вечером, очищают кишечник при помощи клизмы, утром, в день исследования, клизму ставят вторично. Рентгенологическое исследование проводят натощак, используют водную взвесь бария. В ходе исследования определяют рельеф слизистой и контуры желудка, его перистальтику и опорожнение, наличие патологических образований (ниши, опухоли, стеноза привратника). В настоящее время роль рентгенологического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки уменьшается. В ургентных ситуациях у женщин, которые могут забеременеть, проводят ЭГДС.

Электрогастрография

Электрогастрография (ЭГГ) — метод избирательной записи биотоков желудка. ЭГГ регистрируется с помощью электрогастрографа в диапазоне частот 0,03—0,07 Гц. Биотоки регистрируются с поверхности брюшной стенки в проекции желудка. На ЭЭГ у здоровых видны зубцы, амплитуда которых составляет 0,1—0,4 мВ, ритм правильный, частота — 3 колебания в минуту. В патологии меняется главным образом амплитуда зубцов ЭЭГ (от 0,02 до 1 мВ).

Фракционное зондирование

Фракционное зондирование проводят с целью определения желудочной секреции. Исследуют субмаксимальную и максимальную секрецию путем ее стимуляции. Для определения субмаксимальной секреции применяют гистаминовый тест (под кожу вводят дигидрохлорид гистамина в дозе 0,008 мг/кг массы тела), для определения максимальной секреции вводят под кожу пентагастрин в дозе 6 мг/кг массы тела.

Сразу после введения зонда в течение 5—7 минут откачивают все содержимое желудка (порция исследованию не подлежит). Затем в течение часа с 15-минутным интервалом получают 4 порции (базальный секрет); после введения под кожу гистамина или пентагастрина извлекают 4 порции желудочного сока с интервалом 15 минут (стимулированная

секреция). В каждой порции определяют объем желудочного сока, общую кислотность, свободную и связанную HCl. Основные нормативы показателей желудочной секреции представлены в табл. 58.

Таблица 58

Нормативные величины основных показателей секреции желудка

Показатели	Секреция		
	базальная	Стимулированная	
		субмаксимальная	максимальная
Объем желудочного сока, мл	50—100	100—140	180—220
Общая кислотность, ммоль/л	40—60	80—100	100—120
Свободная HCl, ммоль/л	20—40	65—85	90—110
Связанная HCl, ммоль/л	10—15	10—15	10—15
Дебит-час общей кислотопродукции, ммоль	1,5—5,5	8—14	18—26
Дебит-час свободной HCl, ммоль	1—4	6,5—12	16—24

Дебит-час определяет функцию желудка и рассчитывается по формуле:

$$Д = V \times P / 1000,$$

где V — объем желудочного секрета в мл, P — концентрация общей кислотности или свободной HCl в мг%.

Пробные завтраки (мясной бульон по Зимницкому, отвар капусты по Лепорскому, 5% раствор этилового спирта по Эрлиху и др.) в связи с нестабильностью получаемых результатов в настоящее время не применяют.

Интрагастральная pH-метрия проводится зондом с двумя датчиками, позволяющими регистрировать кислотообразование в теле желудка и получать данные о щелочном резерве в пилорическом отделе.

Кислотообразование в теле желудка натощак классифицируется следующими величинами:

pH 0,9—1,5 — гиперацидность;
pH 1,6—2,0 — нормацидность;
pH 2,1—5,0 — гипацидность;
pH более 6 — ахлоргидрия.

В пилорическом отделе желудка pH обычно регистрируется выше 2,5. Декомпенсированный кислый желудок характеризуется pH в теле желудка 0,6—1,5 и pH в пилорическом отделе 0,9—2,5.

При высоком кислотообразовании раздражители секреции не применяются, при кислотообразовании средней и пониженной интенсивности или ахлоргидрии проводят стимуляцию гистамином или пентагастрином. После стимуляции показатели pH регистрируются в течение 30—60 мин до их стабилизации. Величины pH желудка после стимуляции оценивают следующим образом:

pH 0,9—1,2 — гиперацидность;
pH 1,2—2,0 — нормацидность;
pH 2,0—3,0 — умеренная гипацидность;
pH 3,0—5,0 — выраженная гипацидность;
pH более 6 — истинная ахлоргидрия.

На основании анализа изменений секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка выделяют два типа: гиперстенический, гипо- и астенический.

Гиперстенический тип характеризуется сочетанием гиперсекреции желудочного сока, гипермоторики желудка, повышения тонуса желудка и периодическими спазмами мышц кардиального и пилорического сфинктеров.

Гипо- и астенический тип характеризуется сочетанием гипосекреции (ахлоргидрия) желудочного сока с понижением тонуса и гипомоторикой желудка.

Диагностика HP-инфекции

Диагностика HP-инфекции производится с помощью инвазивных и неинвазивных тестов.

Инвазивные тесты проводят на биоптатах, полученных с помощью ФЭГДС, и включают бактериологический, морфологический и биохимический методы.

Бактериологический метод. Биоптат гомогенизируют, засевают в питательную среду, дополненную внесением крахмала, крови или древесного угля, выращивают в микроаэрофильных условиях при температуре 37 °С и идентифицируют выросшие бактерии. Точный диагноз устанавливают при росте нескольких колоний H. pylori.

Морфологические методы.

Цитологический метод. Мазки — отпечатки биоптатов слизистой оболочки желудка окрашивают по Романовскому—Гимзе и Граму.

Гистологический метод. Биоптаты фиксируют в формалине и затем заливают парафином. Срезы окрашивают гематоксилин-эозином по Романовскому—Гимзе или импрегнируют серебром по Уортину—Стари. Подсчитывают количество микробных тел в поле зрения. Степень обсеменения слизистой оболочки оценивают по следующим критериям:

слабая — до 20 микробных тел в поле зрения;
средняя — до 40 микробных тел в поле зрения;
высокая более 40 микробных тел в поле зрения.

Неинвазивные тесты включают тест на выявление антител к Helicobacter pylori и дыхательный тест. Антитела к HP выявляют с помощью иммуноферментного анализа (ELISA-тест).

Дыхательный тест. Пациент принимает внутрь раствор, содержащий меченую ^{13}C или ^{14}C мочевину, которую расщепляет фермент уреаза, секретируемый H. pylori. Выдыхаемый воздух содержит CO_2 с меченым изотопом углерода (^{13}C или ^{14}C), содержание которого определяют с помощью сцинтиллярного счетчика или методом масс-спектроскопии. В норме содержание изотопа ^{13}C или ^{14}C не превышает 1% от общего количества CO_2 в выдыхаемом воздухе. При H. pylori инфекции количество изотопа С резко возрастает.

Функциональные расстройства желудка

Функциональные расстройства желудка (ФРЖ) — симптомокомплекс диспепсии, при котором нет конкретного заболевания, а если выявляют некоторые структурные изменения слизистой оболочки, то они не полностью объясняют клиническую картину. ФРЖ встречаются у 30—50% молодых людей, обращающихся за медицинской помощью к гастроэнтерологу. Такие случаи являются для врачей трудными для понимания и лечения, так как не соответствуют проявлениям известных заболеваний и могут привести к назначению ненужных исследований с целью выявления причин предъявления жалоб и нередко — к нарушению взаимопонимания между больным и врачом.

Этиология и патогенез. Развитие ФРЖ во многом связано с личностными свойствами больного, психологическим значением болезни для него и влиянием социальных факторов. Например, больные депрессией диспептические явления описывают косвенно, иногда искаженно, как второстепенные, а человек со склонностью к аггравации описывает их с драматичностью. Некоторым больным болезнь необходима для привлечения к ним

внимания окружающих и уклонения от ответственности, компенсирует нарушение трудоспособности и таким образом помогает избежать развития психического расстройства. Социальные факторы и культурный уровень больного влияют на его оценку симптомов. Так, некоторые образованные больные при нервно-психическом переутомлении и появлении первых симптомов психического расстройства иногда считают, что болезнь связана с действиями "нечистой силы".

У многих больных ФРЖ развиваются при нарушении питания (торопливая еда, постоянное питание бутербродами, употребление острой и грубой пищи, нерегулярный прием пищи и др.), воздействии профессиональных вредностей, алкоголя, курения, частом употреблении кофе. Неблагоприятные факторы могут привести к нарушению функции желудка и развитию секреторной и моторной его дисфункции. В этих случаях ФРЖ рассматривают как самостоятельное заболевание. Выделяют также особые формы заболевания: острое расширение желудка, аэрофагия, привычная рвота.

Существуют вторичные функциональные расстройства желудка, развивающиеся при заболеваниях других органов и систем. К ним относятся нарушения нейро-эндокринной системы, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, токсические факторы, сопровождающиеся дистрофическими изменениями покровного эпителия и энтероэндокринного аппарата.

Клиническая картина ФРЖ как самостоятельного заболевания проявляется болью, локализованной под мечевидным отростком, за грудиной или в холедохопанкреатической зоне. Реже боль носит диффузный характер в верхней половине живота. Боль обычно возникает после еды и может сопровождаться изжогой, отрыжкой, тошнотой и рвотой ("синдром раздраженного желудка"). Характерными для ФРЖ являются эмоциональная окраска жалоб и их обилие. Нередко у больных выявляют раздражительность, стойкий красный дермографизм, потливость, лабильность пульса и АД и другие нейровегетативные симптомы. При пальпации живота определяется болезненность в эпигастральной области.

При вторичных ФРЖ на фоне жалоб, характеризующих основное заболевание, возможны жалобы на снижение аппетита, неопределенные боли в эпигастральной области, отрыжку воздухом, тошноту и рвоту.

При функциональном исследовании у больных ФРЖ выявляют в 70% случаев гиперстенический тип: содержимое желудка натощак превышает 50 мл, показатель свободной HCl более 20 ммоль/л, резкая гиперсекреция HCl в стимулированную фазу, на ЭГГ — беспорядочные волны, при рентгенологическом исследовании — сегментарная перистальтика, кардиоспазм, дуоденогастральный рефлюкс. У 30% больных определяют гипо- и астенический тип: гипосекреция (ахлоргидрия) желудочного сока и гипомоторная функция желудка по данным фракционного зондирования и рентгенологического исследования.

Вторичные ФРЖ являются следствием других заболеваний и чаще всего имеют гипо- и астенический тип функции желудка.

Дифференциальный диагноз проводят с хроническим гастритом и язвенной болезнью, ИБС и рефлюкс-эзофагитом. Первичный осмотр, рентгенологическое и эндоскопическое исследования желудка не дают основания для разграничения ФРЖ и хронического гастрита. Необходимо проведение биопсии, гистологическое изучение гастробиоптатов и установление инфекционного поражения желудка Helicobacter pylori. Но и при использовании этих методов для объяснения клиники функциональных расстройств требуется осторожность. При подозрении на рефлюкс-эзофагит кроме эзофагоскопии показана пищеводная манометрия.

При язвенной болезни клинические проявления подтверждаются рентгенологическим и эндоскопическим исследованиями, позволяющими обнаружить язву. Но следует помнить, что у многих больных в первые годы заболевания язвы заживают без образова-

ния видимого рубца и в период ремиссии не обнаруживают каких-либо признаков язвенной болезни. Поэтому больные с ФРЖ, имеющими язвенноподобный синдром, должны находиться под диспансерным наблюдением в поликлинике, им необходимо проведение соответствующих профилактических мероприятий.

При ИБС боли за грудиной и в эпигастральной области, в отличие от ФРЖ, возникают при физической нагрузке (стабильная стенокардия напряжения). Для подтверждения ИБС используют дозированные физические нагрузки (велоэргометрия и др.), медикаментозные пробы с дипиридамолом или эргометрином, стресс-эхокардиографию, холтеровское мониторирование.

Острое расширение желудка — редко встречающаяся особая форма ФРЖ — характеризуется острым развитием паралича нервно-мышечной стенки желудка рефлекторного или токсического происхождения и возникает при тяжелых травмах головы, грудной клетки, повреждениях спинного мозга, инфаркте миокарда и бактериальных пневмониях. Внезапно у больных появляется чувство тяжести и переполнения желудка, рвота большим количеством жидкости и икота. При осмотре выявляют значительное выбухание в эпигастральной области. Желудочным зондом удаляют большое количество желудочного содержимого.

При рентгенологическом исследовании определяют резкое расширение желудка, его большая кривизна смещается в малый таз; газовый пузырь большой, занимает весь левый купол диафрагмы, бариевая смесь медленно опускается до уровня симфиза.

Привычная (функциональная) тошнота и рвота может быть вызвана самим больным, или она возникает непроизвольно как реакция на тревожные, угрожающие ситуации. Чаще всего рвота наблюдается у женщин с истерическими неврозами или конверсионными расстройствами психики, развивающимися после абортов или после гистерэктомии и проявляющимися страхом потери перспективы стать матерью или утраты "женской сущности". Первичная рвота иногда развивается как защитная, обычно бессознательная реакция на внутрисемейные конфликты и реальную или вымышленную враждебность и угрозу окружающих, которые в противном случае могли бы вызвать психические расстройства. Диагноз функциональной рвоты требует длительного наблюдения за больными, что не всегда возможно из-за ограниченности времени у врача. Существуют некоторые косвенные данные, позволяющие сделать заключение о психогенной этиологии привычной рвоты.

Опрос, функциональное обследование, инструментальные и лабораторные исследования позволяют исключить органические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся тошнотой и рвотой (язвенная болезнь, обострение гастритов и холециститов, желчнокаменная болезнь, экзогенные интоксикации, "острый" живот); заболевания других органов и систем (ХСН IIБ—III ст., инфаркт миокарда, пиелонефриты, диабетический кетоацидоз); токсический эффект лекарственных препаратов; нейрогенные факторы (болезнь Меньера, менингит, травмы и опухоли ЦНС).

Тошнота и рвота возникают обычно непосредственно во время или сразу после еды. Но рвота может возникнуть уже при виде пищи, ее запахе и даже мысли о ней. Если функциональная тошнота и рвота возникала при нервно-психическом напряжении в семье или на работе, повторные эпизоды описанной ситуации вызывают рецидивы и ухудшение состояния.

Длительное (в течение недель или месяцев) наличие тошноты и рвоты обычно не приводит к потере веса, обезвоживанию или появлению клинических нарушений. Но у больных с тяжелыми изменениями психики затяжная рвота приводит к нарушению питания и метаболическим отклонениям.

Аэрофагия — заглатывание воздуха. Клинические проявления и диагностику см. выше.

Лечение больных с ФРЖ гипертонического типа проводится амбулаторно. Госпитализация показана только для дифференциальной диагностики с заболеваниями желудочно-кишечного тракта при некупирующемся болевом синдроме и выраженном обострении. Больным ФРЖ рекомендуется прежде всего правильное регулярное питание с исключением переедания, приема пищи на ночь, продуктов и блюд, усиливающих секрецию и моторную функцию желудка (крепких мясных бульонов, жирных сортов мяса и рыбы, соленых блюд, острых закусок). При обострении заболевания назначают диету № 1.

С целью купирования болевого синдрома назначают антихолинергические препараты[A] (0,1% раствор атропина по 0,5 — 1,0 мл подкожно 2 — 3 раза в день; 0,2% раствор платифиллина по 1,0 — 2,0 мл подкожно 2 — 3 раза в день; гастроцепин 25 — 50 мг внутрь за 0,5 часа до приема пищи утром и вечером); блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов[A] (ранитидин, зантак, гистак) по 150 мг внутрь утром и вечером или 300 мг вечером перед сном; фамотидин (квамател, ульфамид, гастросидин) внутрь по 40 мг 1 раз в сутки перед сном; блокаторы протонной помпы[A] (омез, омепрозол, лосек, зероцид) по 20 мг внутрь 2 раза в сутки. Курс лечения короткий, 2 — 3 недели.

При выраженных невротических состояниях назначают седативные средства, оказывающие успокаивающий и антифобический эффект. Больным рекомендуется прием седативных средств растительного происхождения (пустырник, корень валерианы, мята перечная и лимонная, хмель и др.), транквилизаторы (напотен по 2,5 — 5 мг 2 раза в день, диазепам 2 мг 2 раза в день, рудотель 5 мг 2 — 3 раза в день, грандаксин 50 — 100 мг 1 — 2 раза в день) и антидепрессанты при тревожно-депрессивном состоянии (амитриптилин, мелипрамин 10 — 25 мг 1 — 2 раза в день).

Больным с гипостеническим типом ФРЖ назначают диету № 2, рекомендуют разнообразную полноценную пищу с большим содержанием витаминов. При нарушении пищеварения проводят заместительную терапию желудочным соком, ацидин-пепсином[B] (1 таблетка на 1/2 стакана воды) или полиферментными препаратами[B] (панзинорм, панцитрат, мезим форте, фестал, дигестал и др.) по 1 таблетке 3 — 4 раза в день во время еды.

При остром расширении желудка проводят длительное отсасывание содержимого и промывание желудка до восстановления его тонуса. Одновременно необходима нормализация электролитного равновесия путем парентерального введения изотонического раствора хлорида натрия. С целью стимуляции перистальтики желудка под кожу вводят 1 — 2 мл 0,02% раствора ацеклида. Показано также введение 1 мл 0,05% раствора прозерина. Одновременно проводят интенсивное лечение основного заболевания, которое явилось причиной острого расширения желудка.

В общий комплекс лечебных мероприятий при всех формах ФРЖ входят общеукрепляющие методы, лечебная физкультура, психо- и рефлексотерапия и физиотерапия (электрофорез новокаина на область эпигастрия, синусоидальные модулированнные токи, магнитотерапия, гидротерапия).

Первичная профилактика ФРЖ включает рациональное питание, закаливающие процедуры, отказ от вредных привычек, лечение заболеваний, предрасполагающих к развитию ФРЖ (дизентерии, вирусных гепатитов, глистных и протозойных инвазий), в течение 2 — 3 месяцев после ликвидации острых симптомов.

Вторичная профилактика направлена на организацию рационального питания и предупреждение развития хронического гастрита и язвенной болезни. Важную роль в реабилитации больных играет санаторно-курортное лечение.

Больные с ФРЖ должны находиться под диспансерным наблюдением в течение 1 — 2 лет с осмотрами не реже 1 раза в 6 месяцев и проведением по показаниям эндоскопического и рентгенологического исследования и изучения желудочной секреции.

Хронический гастрит

Хронический гастрит (ХГ) — хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, проявляющееся нарушением процессов клеточного обновления, физиологической регенерации и вследствие этого атрофией железистого эпителия, расстройством секреторной, моторно-эвакуаторной и инкреторной функции желудка.

Эпидемиология. ХГ является широко распространенным заболеванием, которым страдает около 40—50% людей трудоспособного возраста, в возрасте старше 60 лет его частота приближается к 100%. Среди заболеваний желудка встречается в 60—85% случаев. Распространенность ХГ зависит от района проживания людей, их возраста, пола, возможно, расовой принадлежности и социально-экономических условий.

Этиология и патогенез. Ранее считавшиеся этиологическими факторами (алиментарный, вредные привычки, профессиональные факторы) в настоящее время рассматриваются как факторы риска ХГ. В качестве этиологических факторов установлены следующие:

- инфекционный фактор — Helicobacter pylori;
- аутоиммунные механизмы;
- отягощенная наследственность;
- прием медикаментов;
- заброс желчи в желудок во время рефлюкса.

Helicobacter pylori (HP) обнаружена в 1983 году Робинсом Уорреном и Барри Маршалом из Австралии в слизистой оболочке желудка больных хроническим гастритом и язвенной болезнью. HP — грамотрицательная палочка, преимущественно обнаруживается в антральном отделе желудка под слоем слизи на поверхности эпителиоцитов, в 12-перстной кишке ее находят в участках желудочной метаплазии, pH среды обитания примерно равна 7, концентрация кислорода низкая.

Известно несколько факторов вирулентности, позволяющих HP заселять, а затем паразитировать в организме: спиралевидная форма и наличие жгутиков; наличие ферментов адаптации (уреазы, каталазы и т. д.); адгезивность; подавление иммунной системы.

Патогенность определяется несколькими механизмами:

1. Вырабатывает токсины и токсические ферменты.
2. Вырабатывает вакуолизирующий цитотоксин-ассоциированный белок, — уреазу, катализирующий мочевину в диоксид углерода (CO_2) и ион аммония (NH_4), который нейтрализует pH непосредственного окружения микроба и защищает HP от бактерицидного действия соляной кислоты желудка. Кроме того, аммиак вызывает вакуолизацию эпителиальных клеток и их гибель.
3. Стимулирует воспаление путем выделения медиаторов.
4. Изменяет физиологию желудка, повышая высвобождение гастрина гастринпродуцирующими клетками антрального отдела.

Инфицирование HP происходит в детстве и составляет среди детей от 2-х до 3-х лет в развивающихся странах 10% в год и к взрослому возрасту достигает почти 100%.

HP благодаря выделению цитотоксинов, уреазы, фосфолипазы А2 и С, фактора активации тромбоцитов ведет к развитию воспаления, вызывает изменения физиологии желудка. Под действием протеаз, вырабатываемых HP, происходит разрушение желудочной слизи, снижается ее защитная функция. В результате воспаления усиливается моторная активность желудка, нарушается механизм отрицательной обратной связи между секрецией гастрина и кислотностью в желудке, ведущей к гипергастринемии и гиперсекреции соляной кислоты. Процесс всегда начинается с антрального отдела, затем распространяется на тело желудка, заканчивается атрофией антрального отдела, а в последующем — пан-

гастритом с тотальной атрофией. По мере формирования атрофии слизистой оболочки снижается колонизация HP, а при выраженной атрофии HP не обнаруживается. Длительный бактериальный процесс приводит через 20 – 40 лет к ахлоргидрии.

В развитии другой формы ХГ основная роль отводится аутоиммунным механизмам. Выявляют 2 типа аутоантител: антитела к внутреннему фактору, блокирующие его связывание с витамином B_{12}, и антитела к липопротеиду микроворсинок секреторных канальцев париетальной клетки. Заболевание генетически детерминировано, передается по аутосомно-доминантному типу. Характерно развитие атрофии в фундальном отделе, которая является первичной, воспаление не выражено. Снижена секреция соляной кислоты, пепсиногена 1, а также внутреннего фактора. Дефицит внутреннего фактора приводит к развитию мегалопластическго типа кроветворения и B_{12}-дефицитной анемии. В ряде случаев имеются антипариетальные антитела, а антитела к внутреннему фактору не обнаруживаются, тогда имеется только атрофический гастрит без мегалобластической анемии.

Следующей доказанной причиной ХГ является длительный прием медикаментов, прежде всего нестероидных противовоспалительных средств, что приводит к повреждению желудка, вызывая образование геморрагий и эрозий, преимущественно острых. Непосредственно повреждающее действие оказывает ацетилсалициловая кислота. Другие препараты, такие, как индометацин, бутадион, ибупрофен и т. д., прямым повреждающим действием не обладают, а вызывают повреждение опосредованно, подавляя синтез эндогенных простагландинов и снижая выработку слизи.

Одну из форм ХГ объясняют травматизацией слизистой оболочки желчью, забрасываемой в желудок во время рефлюкса, что приводит к развитию рефлюкс-гастрита. Наиболее выраженные изменения возникают в довольно короткие сроки после операции на желудке с наложением анастомоза. В результате заброса желчных кислот и лизолицетинов поражается фундальный отдел желудка с развитием воспаления и последующей атрофией эпителия. Рефлюкс желчи в нормальный желудок не вызывает столь значительных изменений, характерных для гастрита. Однако в антральном отделе чаще всего встречается кишечная метаплазия, которая, вероятно, отражает адаптацию слизистой желудка к забросу кишечного содержимого.

Классификация гастрита, предложенная Хьюстонской группой

Тип гастрита	Этиологические факторы	Синонимы
Неатрофический	H.pylori, другие факторы	Поверхностный, диффузный антральный, тип В
Атрофический аутоиммунный	Аутоиммунный	Диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициозной анемией, тип А
Мультифокальный	H.pylori, особенности питания, факторы среды, сопутствующие заболевания ЖКТ	
ОСОБЫЕ ФОРМЫ		
Химический	Химические раздражители, желчь, нестероидные противовоспалительные препараты	Реактивный, рефлюкс-гастрит, тип С
Радиационный	Лучевое поражение	
Лимфоцитарный	Идиопатический, иммунные механизмы, H.pylori	Вэриоломорфный, ассоциированный с целиакией
Неинфекционный:		
Гранулематозный	Болезнь Крона, саркоидоз, болезнь Вегенера, инородные тела, идиопатический	Изолированный гранулематоз
Эозинофильный	Пищевая аллергия, другие аллергены	Аллергический
Другие инфекционные	Бактерии, вирусы, грибы, паразиты	Инфекционный

Классификация. В 1990 г. на IX Международном Конгрессе гастроэнтерологов в Австралии принята классификация, которая получила название "Сиднейская система".

ХГ относится к заболеваниям, определяющим признаком которых являются морфологические изменения, поэтому основными разделами классификации являются гистологический, включающий этиологию, топографию, морфологию, и эндоскопический, в котором предлагаются термины для описания эндоскопической картины.

Рабочая группа морфологов-гастроэнтерологов в Хьюстоне в 1996 году рекомендовала пользоваться этой классификацией, но модифицировала ее. В классификации сохранены основные положения: сочетание в диагнозе трех непременных критериев (этиологии, топографии, морфологии).

В целом данная классификация предназначена для оценки биопсийного материала. С учетом современных взглядов на этиологию и патогенез ХГ, а также применительно к практическим условиям, рекомендуют использовать следующую классификацию:

Рабочая классификация хронического гастрита
(Основана на Сиднейской системе, 1990, и международной классификации, 1996)

I. Гистологический раздел

1. По этиологии:
аутоиммунный (генетически детерминированный),
бактериальный — ассоциированный с HP,
рефлюкс-гастрит,
медикаментозный,
идиопатический,
пострезекционный,
радиационный,
болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера,
аллергический.

2. Тип гастрита:
острый,
хронический,
особые формы (гранулематозный, эозинофильный, лимфоцитарный).

3. По топографии:
антральный,
фундальный,
пангастрит.

4. По морфологии:
атрофия,
кишечная метаплазия (полная или неполная),
HP (наличие или отсутствие бактерий в слизистой, антител к HP).

II. Эндоскопический раздел:

Критерии: отек, эритема, разрыхление, экссудат, плоская эрозия, приподнятая эрозия, атрофический, геморрагический, рефлюкс-гастрит, гиперплазия складок.

III. Клинико-функциональный раздел (не входит в Сиднейскую систему):

1. Кислотопродуцирующая функция: повышенная, нормальная, сниженная (умеренное или выраженное снижение — ахлоргидрия).

2. Моторно-эвакуаторные нарушения: гастроэзофагальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс, замедление или ускорение эвакуации из желудка.

3. Фаза болезни: обострение, ремиссия.

Примеры формулировок клинического диагноза:

1. Хронический гастрит, ассоциированный с HP, антральный, с повышенной кислотопродуцирующей функцией, фаза обострения.

2. Хронический гастрит, аутоиммунный, фундальный, с умеренной атрофией, с пониженной секреторной функцией, фаза обострения.

3. Хронический гастрит, медикаментозный, вследствие приема индометацина, антральный, с эрозиями, с повышенной кислотопродуцирующей функцией, фаза обострения.

4. Рефлюкс-гастрит. Резецированный желудок (по Бильрот-II).

Врачи общей практики используют в своей работе Международную классификацию болезней 10-го пересмотра.

Международная классификация болезней (МКБ-10)

К 29. Гастрит и дуоденит
Исключают: эозинофильный гастрит (К 52.8)
синдром Золингера-Эллисона (Е 16.8)
К 29.0 Острый геморрагический гастрит
Исключают: эрозия желудка (К 25)
К 29.1 Другие виды острого гастрита
К 29.2 Алкогольный гастрит
К 29.3 Хронический поверхностный гастрит
К 29.4 Хронический атрофический гастрит. Желудочная атрофия
К 29.5 Неуточненный хронический гастрит
Хронический гастрит:
— антральный;
— фундальный
К 29.6 Другие виды гастрита:
Гипертрофический гастрит
Гранулематозный гастрит
Болезнь Менетрие
К 29.7 Гастрит неуточненный

Клиническая картина. ХГ может проявляться диспепсией или протекать бессимптомно.

Диспептические расстройства, встречающиеся у больных ХГ, классифицируются, исходя из превалирования в клинической картине тех или иных симптомов. В тех случаях, когда в клинической картине заболевания преобладают боли в подложечной области, возникающие натощак ("голодные" боли), ночью (ночные боли) и проходящие после приема пищи и антацидных препаратов, говорят о ХГ с язвенноподобным вариантом диспепсии. Если основными жалобами у больного являются раннее насыщение и чувство переполнения в подложечной области после еды, тошнота, ощущение дискомфорта и вздутие в эпигастрии, усиливающееся после еды, то говорят о ХГ с дискинетическим вариантом диспепсии. Наконец, если ведущий симптом в клинической картине заболевания выделить не удается, то такие расстройства интерпретируются как ХГ с неспецифическим вариантом диспепсии. Синдром диспепсии обусловлен главным образом нарушением двигательной функции желудка и 12-перстной кишки. К нарушениям гастродуоденальной моторики следует отнести ослабление моторики антрального отдела желудка с последующим замедлением эвакуации из желудка, нарушения антродуоденальной координации, расстройства ритма перистальтики желудка, нарушения аккомодации желудка (т. е. способности проксимального отдела расслабляться после приема пищи). Доказана четкая корреляция между тяжестью диспептических расстройств и выраженностью нарушений эвакуации из желудка.

Возникновение диспептических расстройств у больных ХГ связано также с изменением секреции соляной кислоты, играющей определенную роль в патогенезе язвенноподобного варианта ХГ.

Боль в эпигастральной области у больных ХГ субкардиального и кардиального отделов желудка возникает в эпигастральной области спустя 10 — 15 минут после приема пищи. При гастрите тела желудка неприятные ощущения возникают через 40 — 50 минут после приема

пищи, "поздние" и "голодные" боли типичны для ХГ выходного отдела желудка. Боль обычно тупая, не иррадиирует, часто усиливается после приема острой, грубой, жареной, копченой пищи. Нередко у больных аутоиммунным ХГ с секреторной недостаточностью наблюдаются урчание, переливание в животе, метеоризм, нарушение стула со склонностью к послаблению, запоры чаще возникают у больных HP-ассоциированным гастритом с высокой или нормальной секрецией.

Общее состояние больных чаще всего не страдает, однако может быть астено-невротический синдром, характеризующийся общей слабостью, недомоганием, утомляемостью, раздражительностью, редко — снижением массы тела.

При осмотре больных каких-либо специфических изменений не обнаруживают. Редко наблюдается похудание, бледность кожных покровов, признаки гиповитаминоза, язык может быть обложен желто-белым налетом с отпечатками зубов на боковой поверхности у больных аутоиммунным ХГ с секреторной недостаточностью. При пальпации живот мягкий, иногда несколько вздут, отмечается или умеренная разлитая болезненность в эпигастральной области у больных аутоиммунным ХГ, или локальная болезненность в пилородуоденальной зоне при HP-ассоциированном ХГ. Тяжелый аутоиммунный ХГ может сопровождаться мегалобластным кроветворением. В связи с развитием B_{12}-дефицитной анемии у части больных возникают боли и жжение во рту или в языке, симметричные парестезии в верхних или нижних конечностях.

ХГ протекает длительно, симптоматика нарастает постепенно. Обострения провоцируются алиментарным и нервно-психическим факторами.

Функциональная диагностика. Для диагностики ХГ имеет значение исследование желудочной секреции методом фракционного зондирования или интрагастральной pH-метрии.

При сравнении показателей в теле и пилорическом отделе желудка судят о кислотообразующей и кислотонейтрализующей (ощелачивающей) функции желудка. В зависимости от величины базального pH в антральном отделе и теле желудка выделяют компенсаторное непрерывное кислотообразование (pH антрального отдела заметно превышает pH тела желудка) и декомпенсированное непрерывное кислотообразование (различия pH в зонах кислотообразования и нейтрализация незначительные).

Если в исходном состоянии установлен щелочной слабокислый или умереннокислый желудок, то целесообразно применить раздражители рецепторов желудка: гистамин или пентагастрин. Если в исходном состоянии установлен среднекислый или кислый желудок, то вместо раздражителя с целью выявления механизма гиперацидного состояния проводят атропиновый тест. Повышение pH в теле желудка указывает на роль ваготонии в патогенезе секреции.

Рентгенологическое исследование имеет большое значение в диагностике ХГ. При ХГ обнаруживают утолщенные ригидные складки слизистой оболочки желудка. Но эти изменения обусловлены не отеком и воспалением, а нарушением функционального состояния подслизистого слоя. Метод позволяет выявлять моторно-эвакуаторные нарушения и исключить другие заболевания.

Наиболее информативным методом диагностики ХГ является эндоскопический метод, который определяет локализацию, характер и распространенность патологического процесса.

При поверхностном гастрите обнаруживаются гиперемия, отек слизистой оболочки, которые носят очаговый или диффузный характер, налет фибрина и кровоизлияния. При гипертрофическом гастрите выявляются большие ригидные деформированные складки слизистой оболочки. Атрофический гастрит характеризуется сглаживанием и истончением слизистой оболочки, через которую просвечивают кровеносные сосуды. Процесс может быть очаговым и диффузным.

Описанная клиническая и функциональная симптоматика неспецифична. Точно также эндоскопические изменения слизистой оболочки не являются абсолютным показанием для диагноза хронического гастрита. Хронический гастрит может быть диагностирован только с помощью **биопсии**.

В слизистой оболочке желудка выделяют два слоя: 1) поверхностный нежелезистый эпителий, покрывающий стенку органа, и 2) глубокий железистый со стабильной популяцией эпителиальных клеток, выполняющих определенную функцию. К этим клеткам относятся париетальные, продуцирующие соляную кислоту, и внутренний фактор, главные клетки фундальных желез, вырабатывающих пепсин, пилорокардиальные железистые клетки, продуцирующие слизь и эндокринные G-клетки пилорических желез, вырабатывающих гастрин.

Для точного описания гастрита необходимо учитывать три критерия: воспаление, атрофию, метаплазию. В большинстве случаев хронический гастрит вызывается бактериями Helicobacter pylori. Выделяют **поверхностный гастрит**, при котором среди клеток, инфильтрирующих слизистую, преобладают круглые клетки с включением плазматических. Процесс захватывает только дно желудка или только его антральную часть. Воспаление поверхностное и бывает неоднородным ("пятнистым"). При **глубоком гастрите** круглые клетки и нейтрофилы инфильтрируют слизистую на всю глубину вплоть до мышечного слоя, но без экссудата и абсцессов крипт. Если на гребнях утолщенных складок в области тела или антральной части желудка выявляют множественные точечные или афтозные язвы, это свидетельствует о **хроническом эрозивном гастрите**.

Воспаление слизистой оболочки желудка сопровождается атрофией желез тела и дна желудка, диагноз и степень которой устанавливается с высокой достоверностью. Сложнее диагностируется атрофия желез антральной части желудка, так как они здесь мельче, и количество их значительно меньше.

При атрофическом варианте хронического гастрита нередко выявляют метаплазию слизистой фундального отдела в результате медленного замещения ее антральной слизистой. Позже в результате трансформации слизистая оболочка желудка становится похожей на слизистую тонкой кишки с ее бокаловидными и эндокринными клетками и рудиментарными ворсинками.

Эволюция хронического гастрита характеризуется медленным течением. Поверхностный гастрит является промежуточной формой при переходе к атрофическому, но возможна регрессия процесса с восстановлением нормальной структуры слизистой оболочки.

Для подтверждения диагноза необходимо выявление H.pylori в материале биопсии путем специального окрашивания серебром. Так как клетки H.pylori обладают высокой антигенностью, в крови обнаруживают циркулирующие антитела к ним с помощью специфических методов, например, путем иммуноферментного анализа (ELISA-тест), обладающего высокой специфичностью.

Аутоиммунный гастрит (гастрит тип А) встречается в 5—10% ХГ, сочетается с рядом аутоиммунных заболеваний — аутоиммунным тиреоидитом, тиреотоксикозом, сахарным диабетом I типа — и характеризуется поражением желез фундального отдела желудка. С самого начала процесс направлен на развитие атрофии и приводит к секреторной недостаточности в молодом возрасте. Воспаление выражено слабо. В патогенезе основную роль играют аутоиммунные механизмы: вырабатываются антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору, что обусловливает появление B_{12}-дефицитной анемии. Обычно эта форма гастрита протекает латентно. В 10—15% случаев у больных имеются жалобы, характерные для дискинетического варианта диспепсии (снижение аппетита, отрыжка воздухом, тупого характера боли в эпигастральной области, ощущение полноты, тяжести, неприятный вкус во рту, тошнота, отрыжка, урчание в животе, нарушение стула). Эндоскопическая картина характеризуется бледностью слизистой, через которую просвечива-

ет сосудистый рисунок, складки ниже, чем в норме, перистальтика вялая. Аутоиммунный ХГ прогрессирует достаточно быстро. Сочетание с язвенной болезнью не характерно. Существует опасность малигнизации у больных с тяжелым атрофическим гастритом и пернициозной анемией. Основное значение в диагностике имеет обнаружение антител к париетальным клеткам, повышение уровня гастрина и наличие B_{12}-дефицитной анемии.

Рефлюкс-гастрит (гастрит тип С) встречается в 5% ХГ. "Истинный" рефлюкс-гастрит развивается у больных, перенесших резекцию желудка, и возникает в короткие сроки после операции. Основной фактор патогенеза — заброс желчи в культю желудка. Для него характерны чувство жжения в эпигастрии, снижение аппетита, тошнота, горький вкус во рту, отрыжка воздухом, рвота желчью, которая не приносит облегчения, потеря массы тела. При гастроскопии обнаруживаются яркая гиперемия культи желудка, отек и гиперемия в области анастомоза. НР обнаруживаются редко. Темпы развития атрофии самые быстрые.

Медикаментозный гастрит, ассоциированный с нестероидными противовоспалительными средствами, составляет около 10% всех ХГ. Нередко протекает бессимптомно. Возможно внезапное кровотечение (рвота "кофейной гущей", мелена). При эндоскопии обнаруживаются эрозии, кровоизлияния.

Редкие формы хронического гастрита (эозинофильный при пищевой аллергии, гранулематозный при болезни Крона и т.д.) составляют менее 1%. Специфической эндоскопической картины не имеют, диагностируются только морфологически.

Эозинофильный гастрит характеризуется выраженной инфильтрацией эозинофилами слизистой оболочки. Этиология неизвестна. У 25% больных в анамнезе аллергия, бронхиальная астма или экзема. Развивается у больных склеродермией, дерматомиозитом и т. д. Установлена гиперчувствительность к пищевым белкам. Заболевание считается хроническим, рецидивирующим. Поражается главным образом антральный отдел.

Гранулематозный гастрит характеризуется образованием эпителиоидноклеточных гранулем при саркоидозе, болезни Крона, туберкулезе, микозах, инородных телах.

При **лимфоцитарном гастрите** обнаруживается выраженная лимфоцитарная инфильтрация эпителия. Этиология и патогенез неизвестны. Предполагают, что речь идет об иммунной реакции на местное воздействие антигенов, глютена. При эндоскопии выявляют утолщение складок, полные эрозии, узелки в теле желудка.

"Гипертрофический гастрит" характеризуется гипертрофией слизистой оболочки желудка. Считается, что в норме ее толщина составляет 0,4—1,5 мм. Если она превышает 1,5 мм, говорят о гипертрофии. Термин "гипертрофический гастрит" в современных классификациях не используют. Гипертрофия слизистой оболочки проявляется несколькими синдромами.

Болезнь Менетрие клинически проявляется потерей белка и гипохлоргидрией. Основной морфологический признак — гигантские складки, напоминающие извилины головного мозга. Гиперплазия эпителия с воспалением не связана. У ряда больных болезнь Менетрие может подвергаться обратному развитию, при этом у детей восстанавливается нормальная слизистая оболочка, а у взрослых происходит трансформация в атрофический гастрит.

Синдром Золлингера—Эллисона характеризуется гиперплазией париетальных клеток и хронической "пептической" язвой. Сочетается с гипергастринемией, причиной которой служит гормонально-активная опухоль, располагающаяся обычно в поджелудочной железе, или гиперплазия G-клеток желудка. Язвы эти длительно не заживают и рецидивируют.

Дифференциальная диагностика. Диагностика проводится по синдрому диспепсии. Программа дифференциально-диагностического поиска предполагает исключение язвенной болезни, гастроэзофагеального рефлюкса, желчнокаменной болезни, хронического холецистита, хронического панкреатита, опухоли желудка и поджелудочной железы. Не-

редко диспептические расстройства у больных ХГ приходится дифференцировать с синдромом раздраженного кишечника. Особое внимание следует уделять выявлению так называемых "симптомов тревоги". К ним относятся лихорадка, дисфагия, видимая примесь крови в кале, немотивированное похудание (особенно за короткий период времени), анемия, ускорение СОЭ. Наличие этих симптомов требует исключения более серьезного заболевания, чем ХГ.

Хронический гастрит и рак желудка. Комитет ВОЗ рекомендовал различать два понятия: "предраковые состояния" и "предраковые изменения". "Предраковые состояния" — болезни, наличие которых значительно увеличивает риск образования опухоли. "Предраковые изменения" — морфологические изменения, при которых рак возникает с большей долей вероятности, чем в нормальной ткани. К предраковым состояниям относят ХГ.

Отмечена высокая частота возникновения рака при HP-ассоциированном ХГ. При тяжелом антральном ХГ относительный риск развития рака выше, чем при фундальном в 4—5 раз, еще выше при пангастрите.

Международное агентство по изучению рака ВОЗ относит HP к канцерогенам I группы, т. е. таким, канцерогенность которых для человека доказана. HP вызывает гибель клеток, и, по закону отрицательной обратной связи, усиливается пролиферация. Длительная стимуляция пролиферации уменьшает возможности репарации ДНК. Возникает опасность клонирования клеток с поврежденной ДНК. При тяжелом аутоиммунном (фундальном) ХГ у больных с B_{12}-фолиево-дефицитной анемией риск возникновения рака в 3—10 раз выше, чем в популяции.

При оценке ХГ как предрака необходимо учитывать возрастной фактор. Особенно быстро прогрессирует атрофический гастрит после 50 лет. Выявление тяжелого атрофического гастрита может рассматриваться как показатель кумулятивного риска, особенно если пациент молодой, и ему предстоит долгая жизнь с уже сформировавшимся атрофическим гастритом.

Лечение. Лечение проводят в амбулаторных условиях. Госпитализация показана только в неясных с точки зрения дифференциальной диагностики случаях, при выраженном болевом синдроме и сопутствующих заболеваниях. Лечение проводят дифференцированно в зависимости от вида гастрита, типа секреции и фазы болезни.

Лечение HP-ассоциированного хронического гастрита. Цель лечения — уничтожение HP в слизистой оболочке желудка (эрадикация) и нормализация кислотности.

Алиментарный фактор является фактором риска ХГ, поэтому лечебное питание сохранило свое значение, однако с учетом современных взглядов занимает скромное место в лечении больных ХГ.

При ХГ, ассоциированном с HP, с повышенной секреторной функцией в период обострения назначают стол № 1, который обладает буферными свойствами и обеспечивает механическое, термическое и химическое щажение слизистой оболочки. Запрещаются крепкие мясные и рыбные навары, жирные сорта мяса и рыбы, сырая непротертая клетчатка, соленые блюда, острые закуски, консервы, копчености, сдобное тесто, пироги, черный хлеб, очень холодные напитки, воды, содержащие углекислоту. После наступления ремиссии больному назначается общий стол с исключением продуктов, которые могут вызвать обострение.

При этой форме ХГ возможна этиотропная терапия — воздействие на возбудителя HP. Эрадикационную терапию проводят антибиотиками в сочетании с антисекреторными препаратами.

Используются **антибактериальные средства** Ⓐ из группы пенициллина (амоксициллин), макролидов (кларитромицин), тетрациклина (тетрациклина гидрохлорид) и производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол).

Антисекреторные препараты представлены блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов: ранитидин (ранисан, зантак, гистак) назначают по 150 мг 2 раза в день или фамотидин (квамател, ульфамид, гастросидин) по 40 мг/сут, и блокаторами протонной помпы (омепразол, омез, лосек, зероцид) по 20 мг 2 раза в день.

Стандарты (1998) предусматривают назначение одной из эрадикационных схем.

Семидневные

Омепразол +	Кларитромицин +	Метронидазол
(зероцид и др. аналоги) по 20 мг 2 раза в день	(клацид) 250 мг 2 раза или тетрациклин 500 мг 2 раза или амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	(трихопол) 500 мг 2 раза в день
Фамотидин +	Де-нол +	Тетрациклин
(гастросидин, квамател и др. аналоги) 20 мг 2 раза или ранитидин 150 мг 2 раза в день	240 мг 2 раза или вентрисол 240 мг 2 раза в день	500 мг 2 раза или амоксиллин 1000 мг 2 раза в день

Десятидневные

Ранитидин +	Висмута тридицитрат +	Тетрациклин +	Метронидазол
(зантак) 150 мг 2 раза или фамотидин 20 мг 2 раза или омепразол (зероцид) 20 мг 2 раза в день	по 1 табл. 3–4 раза в день за 30 мин до еды	250 мг 5 раз в день	200 мг 5 раз в день

Антисекреторные препараты назначают независимо от приема пищи с интервалом в 12 часов, антибиотики – в конце приема пищи.

Антациды широко используют для лечения ХГ. В последнее время доказан их хороший гастропротективный эффект наряду с антисекреторным. Назначают препараты в межпищеварительный период и на ночь. Это обеспечивает более продолжительное действие. Преимущество имеют невсасывающиеся алюминий-содержащие антациды: актал, альфогель, фосфалюгель; содержащие алюминий и магний: алмагель, маалокс, маалокс-70, гастал, протаб и др. Всасывающиеся антациды используются реже, эффект их меньше, непродолжительнее, больше побочных действий. Однако из этой группы хорошо себя зарекомендовали ренни, содержащий кальция карбоната и магния карбоната. Традиционно используют комбинацию невсасывающихся антацидов с обволакивающими и адсорбирующими (викалин, ротер, викаир) средствами.

М-холинолитики (0,1% раствор атропина, 0,2% раствор платифиллина, гастроцепин 25–50 мг) оказывают хороший обезболивающий эффект, нормализуют моторику и секрецию желудка. Предпочтительнее гастроцепин, так как он является селективным М-холинолитиком и поэтому не имеет побочных действий, свойственных атропину.

Лечение аутоиммунного ХГ. Цель – наиболее полная заместительная терапия, компенсация атрофических процессов.

Лечебное питание. Назначают стол № 2, который наряду с механическим щажением слизистой оболочки желудка вызывает химическую стимуляцию желудочной секреции. Запрещаются острые блюда, грубая растительная клетчатка, свежий хлеб, сдобные пироги, жирное мясо, копчености. При секреторной недостаточности ограничивают продукты, вызывающие брожение в кишечнике (молоко, сдобное тесто, мягкий хлеб, бобовые, виноград и т. д.), а также тугоплавкие жиры. Компенсация нарушенного пищеварения достигается путем добавления продуктов, содержащих кислые валентности (кислые яблоки, лимон, яблочный уксус).

С целью коррекции предусматривается назначение средств заместительной терапии: натуральный желудочный сок по 1–2 столовые ложки 3–4 раза во время еды, абомин

по 0,2 г 3 раза в день, предварительно растворенный в половине стакана воды, пепсидил по 1 — 2 столовые ложки на полстакана воды 3 — 4 раза в день во время еды. Препараты назначают после ликвидации воспаления. Показаны ферментные препараты: фестал, энзистал, дигестал (содержат основные компоненты поджелудочной железы, желчи и геммицеллюлозу) по 1 — 3 драже во время еды; панкреатин, мезим-форте, креон, панцитрат (содержит амилазу, липазу, протеазу) по 1 — 2 таблетки во время еды. Ферментные препараты выполняют заместительную функцию в связи со сниженной активностью панкреатической секреции.

Для стимуляции секреторной функции назначают лимонтар[C] (содержит янтарную и лимонную кислоты, стеарат кальция), принимают по 1 таблетке до еды, предварительно растворив в 10 — 15 мл воды.

Для улучшения репаративных процессов назначают гастроцитопротекторы[B]. С этой целью используют сукральфат (вентер) по 1,0 г 3 раза в день до еды и на ночь. Продолжают использовать солкосерил (экстракт крови крупного рогатого скота), способствующий синтезу простагландинов; по 2 — 5 мл внутривенно масло облепиховое, шиповника и др., содержащее антиоксиданты и препятствующее процессам перекисного окисления липидов по 1 чайной ложке 3 раза в день до еды.

При диспептическом синдроме показаны прокинетики[A], нормализующие моторную функцию гастродуоденальной зоны (мотилиум по 0,01 г 3 раза в день, цизаприд (координакс) по 0,01 г 3 раза в день перед едой). Метоклопрамид (церукал, реглан) в настоящее время из-за побочных свойств используется реже.

В период обострения заболевания, несмотря на то, что в слизистой оболочке желудка преобладает атрофия, возникает необходимость в назначении противовоспалительной терапии[B]. С этой целью традиционно назначают средства растительного происхождения, оказывающие также адсорбирующее и обволакивающее действие: плантаглюцид в виде гранул по 0,5 — 1,0 г на полстакана воды 3 раза в день перед едой, настой из листьев подорожника, полыни, тмина, душицы, тысячелистника, ромашки, трилистника, мяты, корня валерианы, зверобоя из соотношения 10 — 15 г на 200 мл воды, принимают по полстакана 2 — 4 раза в день до еды в течение 3 — 4 недель.

При аутоиммунном (атрофическом) гастрите с мегалобластной анемией, подтвержденной исследованием костного мозга, и сниженным уровнем витамина B_{12} лекарственное лечение включает внутримышечное введение 1 мл 0,1% раствора оксицианкобаламина в течение 6 дней, далее — в той же дозе в течение месяца препарат вводится 1 раз в неделю, а в последующем длительно (пожизненно) — 1 раз в 2 месяца[A].

При всех других формах ХГ проводится симптоматическое лечение с использованием следующих препаратов:

При язвенной диспепсии	гастроцепин 25 — 50 мг 2 раза в день маалокс (гастал, ремагель, фосфалюгель и др.) по 2 таблетки или 15 мл через час после еды[A]
При дискинетической диспепсии	домперидон (мотилиум) или цизаприд (координакс и др. аналоги) 10 мг 3 — 4 раза в день перед едой + маалокс или другой антацид 2 таблетки или 15 мл 3 раза через 1 час после еды[A]

Продолжительность стационарного лечения — 10 дней.

Требования к результатам лечения:

- отсутствие симптомов, эндоскопических и гистологических признаков активности воспаления и инфекционного агента (полная ремиссия);
- прекращение боли и диспептических расстройств, уменьшение гистологических признаков активности процесса без эрадикации HP.

Лечение рефлюкс-гастрита. Цель — нормализация моторики желудочно-кишечного тракта и связывание желчных кислот. Для нормализации двигательной функции назначают прокинетики[A]. Этими свойствами обладают блокаторы дофаминовых рецепторов: метоклопрамид (реглан, церукал), мотилиум (домперидон); стимуляторы холинергических рецепторов: координакс (цизаприд). Они повышают тонус привратника и интрагастральное давление, увеличивают пропульсивный клиренс содержимого из желудка, устраняют симптомы диспепсии. Важное место в лечении занимают антациды[A], преимущественно невсасывающиеся (маалокс, фосфалюгель, гастал и др.), которые снижают агрессивные свойства кишечного содержимого и предохраняют слизистую оболочку желудка за счет связывания желчи. Назначают также сукральфат (вентер)[B] по 1,0 г внутрь 3 раза за 30 минут до еды и на ночь. Препарат, соединяясь с белком, образует защитный слой на слизистой оболочке, препятствует действию факторов агрессии, абсорбирует желчь. При неэффективности показано оперативное лечение.

Лечение медикаментозного ХГ. Цель — повышение защитных свойств слизистой оболочки.

Прежде всего необходима отмена нестероидных противовоспалительных средств, которая может привести к регрессии воспаления в желудке. Из медикаментозных средств наибольшее значение имеют синтетические простагландины, которые улучшают микроциркуляцию, способствуют образованию сурфактант-подобных соединений: мизопростил (сайтотек) назначают по 200 мкг 3—4 раза во время еды и на ночь. Кроме того показаны блокаторы протонного насоса: омепразол[A] (омез, лосек и т. д.), блокаторы H_2-рецепторов гистамина[A] (ранитидин, фамотидин) и антациды.

Физиотерапевтические методы лечения используют в качестве дополнительных. Они нормализуют моторную и секреторную функции желудка, уменьшают воспаление, улучшают кровоснабжение. Применяют электрофорез с новокаином, платифиллином, диадинамические и синусоидальные модулированные токи, в период ремиссии — тепловые процедуры (парафиновые и озокеритовые аппликации, пелоидотерапию). Для стимуляции желез при ХГ с пониженной секреторной функцией применяют микроволновую терапию в дециметровом диапазоне и синусоидальные модулированные токи, индуктотермию зоны надпочечников.

Санаторно-курортное лечение включает лечебное питание, климатолечение, бальнеолечение. Больных с повышенной секреторной функцией лучше направлять на курорты с щелочными минеральными водами (Боржоми, Железноводск и др.), больных ХГ с пониженной секреторной функцией — на курорты с соляными и соляно-щелочными минеральными водами (Ессентуки, Старая Русса).

Однако сейчас особенностям минеральной воды придают меньшее значение, более важным является время ее применения относительно приема пищи. Рекомендуется, учитывая общую закономерность, принимать минеральную воду до еды за 15—20 минут, что стимулирует секрецию, или за 0,5—1,5 часа, что блокирует секрецию желудка.

Больные активным гастритом, ассоциированным с HP, аутоиммунным гастритом и рефлюкс-гастритом подлежат диспансерному наблюдению. Наиболее высокий риск в отношении перерождения в рак имеют больные диффузным атрофическим ХГ, гипертрофическим с дисплазией и неполной метаплазией эпителия. Эти больные нуждаются в более частом клиническом и эндоскопическом обследовании с биопсией для профилактики ракового перерождения.

Прогноз и профилактика. Прогноз для жизни благоприятный.

Первичная профилактика направлена на исключение факторов риска, вредных привычек, пропаганды здорового образа жизни и рационального питания.

Вторичная профилактика направлена на ограничение приема нестероидных противовоспалительных средств, исключение профессиональных вредностей, выявление и лечение заболеваний других органов и систем.

Язвенная болезнь

Язвенная болезнь (ЯБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся ограниченным изъязвлением слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, проникающего через мышечную пластину, в патогенезе которого важную роль играет кислотно-пепсиновый фактор.

Чаще всего язвы локализуются в области луковицы двенадцатиперстной кишки, занимая несколько первых ее сантиметров (дуоденальные язвы), второй по частоте является локализация в области малой кривизны желудка (язвы желудка), реже — в канале привратника (язвы канала) или в двенадцатиперстной кишке сразу после луковицы (постбульбарные язвы).

Максимальная заболеваемость язвенной болезнью приходится на возраст 35—65 лет. Соотношение язв желудка и 12-перстной кишки зависит от возраста пациентов, пола и региона проживания. У лиц молодого возраста преобладают дуоденальные язвы — 6 : 1, а в возрасте 60 лет и старше — 2 : 1.

Общепризнанно, что мужчины болеют чаще женщин, однако мужчины только в молодом возрасте болеют ЯБ в 5 раз чаще женщин, а возрасте старше 50 лет эта разница нивелируется.

Этиология. Существовали различные теории развития язвенной болезни (сосудистая, воспалительная, механическая, химическая, кортико-висцеральная и др.). Но ни одна из них не могла полностью объяснить происхождение язвенной болезни.

Среди этиологических факторов, ведущих к развитию язвенной болезни, выделяют: 1) наследственную предрасположенность; 2) нервно-психические факторы; 3) алиментарные факторы; 4) вредные привычки; 5) лекарственные воздействия; 6) инфекцию (Helicobacter pylori).

Наследственная предрасположенность занимает ведущее место среди этиологических факторов, приводящих к развитию болезни. Специальные генетические исследования позволили установить, что у родственников больных ЯБ язва встречается в 5—10 раз чаще, чем у родственников здоровых людей. Установлен ряд генетических факторов, которые участвуют в различных звеньях патогенеза язвенной болезни. Существенное место отводится групповой специфичности крови. Группа крови 0 (I) повышает риск ЯБ на 30—40%, положительный резус-фактор — на 10%. К генетическим факторам, ответственным за наследственную предрасположенность к язвенной болезни, относят также показатели максимальной секреции соляной кислоты, увеличение количества обкладочных клеток, их гиперчувствительность к гастрину, повышение высвобождения гастрина и пепсиногена-1, снижение активности фермента α-1-антитрипсина, дефицит выработки Ig A, выполняющего защитную функцию, наличие HLA-антигенов B 5, B 15, B 35 и др. Но наследственная отягощенность создает лишь предрасположенность к заболеванию, которое реализуется в сочетании с другими неблагоприятными факторами.

Значение нервно-психических факторов в возникновении язвенной болезни и ее рецидивов подтверждается большей частотой заболевания у лиц, имеющих постоянное нервно-психическое перенапряжение. Длительные отрицательные эмоции и психическое перенапряжение нарушают координирующую функцию головного мозга в отношении подкорковых образований, происходит стойкое возбуждение центров блуждающего нерва,

приводящее к нарушениям функции и трофики желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти положения получили развитие в работе К.М. Быкова и И.Т. Курцина под названием "Кортико-висцеральная теория". Но современные исследования эту теорию не подтверждают, и нервно-психическим факторам отводится роль фактора риска ЯБ.

Алиментарному фактору отводится большее место среди причин развития язвенной болезни. Известно, что некоторые компоненты пищи (соленья, копчености, острые приправы) стимулируют желудочную секрецию; другие (вареное мясо, молоко и т. д.) оказывают антацидное действие. Клинический опыт показывает, что у многих больных начало и рецидивы язвенной болезни возникают после погрешностей в еде.

Вредные привычки, такие как курение, злоупотребление алкоголем, избыточное употребление кофе, усиливают секрецию и моторику, способствуют повышению концентрации пепсиногена, угнетают секрецию бикарбонатов поджелудочной железы, нарушают слизеобразование и синтез простагландинов, нарушают барьерную функцию слизистой оболочки, снижают ее резистентность, тем самым способствуют язвообразованию.

Медикаменты (аспирин, индометацин и другие НПВС, резерпин, глюкокортикоиды) играют роль в отдельных случаях возникновения язвы. Ульцерогенное действие лекарственных препаратов реализуется различными путями. Нестероидные противовоспалительные средства снижают выработку слизи, изменяют ее качественный состав, подавляют синтез эндогенных простагландинов и нарушают защитные свойства слизистой оболочки; не исключается прямое их воздействие на слизистую оболочку желудка с образованием острых язв и эрозий. Резерпин и кортикостероиды преимущественно усиливают агрессивные свойства желудочного сока, стимулируя выработку обкладочными клетками соляной кислоты.

Спорным остается вопрос о роли HP в развитии язвенной болезни. В пользу мнения о непосредственном отношении к ЯБ выдвигаются следующие доводы: частое обнаружение HP при ЯБ (до 75% при язвах желудка и 95% при дуоденальных язвах); заживление язв после лечения антибиотиками и субцитратом висмута, который уничтожает HP; связь рецидива с сохранением HP; рецидивы язвы почти всегда сочетаются с реинфекцией HP.

Возражениями против ведущей роли HP в этиологии ЯБ являются следующие: ЯБ развивается только у одного из восьми инфицированных HP; органосохраняющие операции ведут в большинстве случаев к ликвидации язвы, не оказывая существенного влияния на колонизацию HP; применение современных мощных антисекреторных средств (H_2-блокаторов гистаминовых рецепторов и др.) дает очень высокий язвозаживляющий эффект, несмотря на сохранение HP; ЯБ (особенно дуоденальной локализации) болеют преимущественно мужчины, в то время как частота колонизации с полом не связана; HP наиболее часто обнаруживается у пожилых лиц, в то время как ЯБ является "привилегией" молодых.

Перечисленные возражения против этиологической роли HP не отрицают их возможности в язвообразовании. Они указывают лишь на то, что, кроме HP, для развития ЯБ необходимы и другие этиологические факторы. HP является одним из местных факторов ЯБ.

В **патогенезе** язвенной болезни решающее значение, по мнению большинства исследователей, имеет нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, представленные H. Shay (1956), за счет усиления первых и снижения вторых. К агрессивным факторам относятся гиперсекреция HCl и пепсина, обусловленные гиперплазией фундальной слизистой, ваготонией, гиперпродукцией гастрина и гипереактивностью обкладочных клеток; нарушение эвакуации из желудка и дуоденогастральный рефлюкс; ретродиффузия H^+ионов; активация перекисного окисления; Helicobacter pylori. К защитным факторам относятся резистентность гастродуоденальной слизистой, обусловленная непрерывным защитным примыкающим к эпителию слизистой слоем; способность эпителиальных клеток к быстрой регенерации после любого повреждения; достаточный кровоток; щелочной секрет, вырабатываемый

эпителиальными клетками, содержащий бикарбонат; простагландины, обеспечивающие клеточную защиту; иммунная защита.

У здоровых людей равновесие между факторами агрессии и защиты при меняющихся условиях внешней и внутренней среды и в различные фазы пищеварения поддерживается согласованным взаимодействием нейроэндокринной системы, включающей парасимпатическое звено вегетативной нервной системы, симпато-адреналовую систему, систему гипоталамус — гипофиз — периферические эндокринные железы и гастроинтестинальные гормоны.

Нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты приводит к образованию язвы. При ЯБ двенадцатиперстной кишки основным в патогенезе является повышение факторов агрессии, а при ЯБ желудка — снижение резистентности слизистой оболочки желудка. Это объясняет патофизиологические особенности, характерные для каждой локализации язв. При ЯБ двенадцатиперстной кишки усилены перистальтика и тонус желудка, увеличено количество обкладочных клеток, нарушено торможение деятельности фундальных желез, секретирующих соляную кислоту и пепсин. В связи с этим, как правило, усилена базальная (межпищеварительная) секреция и кислотность желудочного сока. Все эти изменения в значительной мере обусловлены повышением тонуса вагуса. Таким образом, имеет место кислотно-пептическая агрессия и нарушение моторно-секреторной функции.

При язве желудка тонус не повышен. Гиперсекреция имеет место лишь в пищеварительную фазу секреции. Кислотность желудочного сока чаще нормальная и даже пониженная. Тонус желудка и перистальтика снижены. При язве желудка в первую очередь нарушаются регенеративные процессы в слизистой.

Классификация. В практической работе врачей общей практики используется Международная классификация болезней (МКБ-10):

К 25 Язва желудка
включает:
- эрозия желудка
- язва пептическая:
  - пилорического отдела;
  - желудка (медиогастральная).

К 26 Язва двенадцатиперстной кишки
включает:
- эрозия острая двенадцатиперстной кишки;
- язва пептическая:
  - 12-перстной кишки;
  - постпилорической части.

Подгрупповые характеристики для К25-К26:
0. Острая с кровотечением.
1. Острая с перфорацией.
2. Острая с перфорацией и кровотечением.
3. Острая без кровотечения и перфорации.
4. Хроническая или неуточненная с кровотечением.
5. Хроническая или неуточненная с перфорацией.
6. Хроническая или неуточненная с кровотечением и перфорацией,
7. Хроническая без кровотечения или перфорации.
8. Неуточненная как острая или хроническая, без кровотечения и перфорации.

В странах Европы и Америки более распространен термин пептическая язва, это нашло отражение в международной классификации. В России используется термин язвенная болезнь. Для практического использования применим диагноз ЯБ, в котором отражают локализацию, течение, фазу болезни.

Структура диагноза язвенной болезни

1. Групповое определение	Язвенная болезнь
2. Характеристика течения	обычное рецидивирующее осложненное
3. Характеристика фазы течения	обострение, полная или неполная ремиссия
4. Определение локализации язвы	Для желудка: — кардиальная, — медиогастральная, — антральная, — пилорическая. Для 12-перстной кишки: — пилоробульбарная, — бульбарная, — постбульбарная.
5. Характеристика размеров	Для желудка: до 1,0 см обычная >1,0 <1,5 см большая >1,5 см гигантская Для 12-перстной кишки: до 0,5 см обычная >0,5 см < 1,0 большая >1,0 см гигантская
6. Характеристика осложнений или угрозы их развития. Если было ранее, указывается с наличием в анамнезе	кровотечение пенетрация малигнизация перфорация стеноз
7. Характеристика сопутствующего перипроцесса	периульцерит перидуоденит

Примерная формулировка диагноза:

1. Язвенная болезнь желудка, вне обострения (язва кардиального отдела).
2. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, фаза обострения (язва луковицы 12-перстной кишки), осложненная кровотечением. Размеры язвы указываются при описании эндоскопической картины.

Клиническая картина неосложненных форм язвенной болезни. Основными симптомами в клинической картине ЯБ являются боль, изжога, отрыжка, изменение аппетита, запоры.

Боль характеризуется следующими основными чертами: ритмичностью, периодичностью, характером, интенсивностью, локализацией.

По отношению ко времени, прошедшему после приема пиши, принято различать ранние, поздние, "голодные" и ночные боли. Ранние боли появляются спустя 0,5 — 1,0 час после еды, интенсивность их постепенно нарастает, длятся в течение 1,5 — 2,0 часов и уменьшаются по мере эвакуации желудочного содержимого. Ранние боли свойственны язвам, расположенным в верхних отделах желудка (кардии, тела желудка). Для язв антрального отдела желудка и язв ДПК характерны поздние боли, возникающие через 1 — 2,0 часа после приема пищи, а также "голодные" боли, которые возникают через значительный промежуток времени (6 — 7 часов) после еды и прекращаются при ее приеме.

Отличительная черта болей при ЯБ — периодичность появления. Периоды обострения обычно продолжаются от нескольких дней до 6 — 8 недель и сменяются фазой ремиссии. Во время ремиссии больные нередко чувствуют себя практически здоровыми, даже не соблюдая диету. В понятие периодичность входит и сезонный характер, для средней полосы это преимущественно весеннее или осеннее время года.

На характер болей влияет индивидуальная чувствительность больного, характер пищи и т. д. Боли могут быть ноющими, режущими, тупыми, в 1/3 случаев весьма интенсивными. При язве ДПК и пилорического отдела характерны сильные боли, малой кривизны и тела тупые. Локализация болей при ЯБ различная. Сложилось мнение, что она соответствует локализации язвы. Отмечено, что при расположении язвы в кардиальном отделе желудка боли возникают под мечевидным отростком, при пилорических и дуоденальных язвах — в подложечной области справа от средней линии. Однако это не всегда подтверждается. При язве кардиального отдела желудка нередко наблюдается атипичная локализация болей — за грудиной и слева от нее (нужно помнить об ИБС), а при постбульбарных язвах — в спине и в правой подложечной области. Кроме того, существуют "немые" язвы (в 6—17%).

В патогенезе болей возможную роль играют внутрижелудочное и внутридуоденальное давление; повышение тонуса 12-перстной кишки и спазм пилородуоденального отдела вследствие нервно-мышечной дисфункции; воздействие повышенной концентрации соляной кислоты на оголенные симпатические нервные окончания в основании язвенного кратера; повышение в ночное время тонуса блуждающего нерва, увеличивающего базальную секрецию и вызывающего спазм привратника; ишемия слизистой вследствие спазма сосудов вокруг язвы и сдавление их при спастическом сокращении мускулатуры.

Изжога наблюдается у 30—80% больных. Изжога нередко бывает эквивалентом болевых ощущений, выступая в тех же временных соотношениях с приемом пищи, что и боль. Она может чередоваться с болевыми ощущениями или предшествовать им в течение ряда лет. Но изжога не патогномонична для ЯБ и часто встречается при желчнокаменной болезни, хроническом панкреатите, гастрите, дуодените и служит одним из основных проявлений недостаточности кардиального сфинктера пищевода. Главную роль в происхождении изжоги играет повышение чувствительности пищевода к пептическому действию желудочного содержимого и механическое растяжение пищевода волной желудочно-пищеводного рефлюкса.

Рвота, характерный симптом обострения ЯБ, встречается у 46—75% больных. Может возникать через 1—4 часа после еды на высоте болей и приносит значительное облегчение. Нередко для устранения болевых ощущений больные сами искусственно вызывают рвоту. В механизме такой рвоты основное значение имеет повышение тонуса блуждающего нерва, приводящее к резким нарушениям желудочной секреции и моторики. Тошнота — более редкий симптом неосложненной ЯБ.

Отрыжка — неспецифическпй симптом, встречающийся у 50% больных. В возникновении отрыжки основное значение придается недостаточности кардии в сочетании с антиперистальтикой желудка. Отрыжка преимущественно кислая.

Аппетит обычно сохранен или даже повышен. Снижение аппетита при неосложненной форме заболевания встречается, как правило, только при выраженном болевом синдроме. Чаще, чем снижение аппетита при обострении ЯБ, наблюдается ситофобия, то есть страх перед приемом пищи из-за возможности возникновения или усиления болей. Снижение аппетита и ситофобия могут приводить к значительному похуданию некоторых больных, однако чаще больные имеют нормальную массу тела.

Запоры встречаются у 50% больных ЯБ. Они обусловлены дискинезией кишечника, щадящей диетой, бедной грубоволокнистой клетчаткой, ограничением физической активности, а также приемом некоторых лекарственных средств (карбоната кальция, гидроокиси алюминия).

ЯБ — хроническое рецидивирующее заболевание, для которого характерны периоды обострения и ремиссии. Основываясь на клинико-эндоскопических исследованиях, выделяют три стадии болезни: обострение, затухающее обострение, ремиссию. При обострении имеются клинические проявления, язвенный дефект и воспаление в слизистой оболочке. Стихающее обострение характеризуется отсутствием клинических признаков,

наличием свежего рубца и воспаления, в период ремиссии отсутствуют клинические проявления, активное воспаление, имеются рубцовые изменения.

Физикальное обследование дает мало информации. При неосложненных формах язвенной болезни язык, как правило, чистый и влажный. При перкуссии живота отмечается локальная болезненность — симптом Менделя, обусловленный раздражением висцеральной и париетальной брюшины; при пальпации — локальная болезненность и мышечная защита — симптом Глинчикова. Определение этих признаков вблизи мечевидного отростка указывает на кардиальное расположение язвы; в правой половине подложечной области — на язву 12-перстной кишки, а по средней линии выше и левее пупка — на язву малой кривизны тела желудка.

Рентгенологический метод позволяет выявить морфологические и функциональные изменения изучаемого органа. Выявление "ниши" является прямым признаком болезни. К наиболее важным косвенным признакам относятся рубцовая деформация органа, конвергенция складок, усиленная моторика, гиперсекреция, локальный спазм, ускоренная эвакуация бариевой массы из желудка и быстрое ее продвижение по 12-перстной кишке. Но уровень диагностических ошибок при рентгенологических обследованиях больных язвенной болезнью достаточно велик и составляет 18—40%. Особые трудности возникают при локализации язвы на передней стенке желудка, в кардиальной зоне, пилорическом канале, залуковичной части 12-перстной кишки.

В настоящее время общепризнано, что **эндоскопический метод** является самым надежным в диагностике язвенной болезни. К преимуществам метода относятся:

1) непосредственный осмотр слизистой;
2) установление доброкачественного или злокачественного характера изъязвления;
3) визуальный и морфологический контроль за темпами заживления язвы;
4) выявление сопутствующих поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта;
5) определение кислотности желудочного сока.

Существенно пересмотрены противопоказания к гастродуоденоскопии. Практически не существует абсолютных противопоказаний к ее выполнению. Относительными противопоказаниями к эндоскопии являются тяжелые нарушения сердечного ритма, острый период инфаркта миокарда, инсульт, часто рецидивирующие приступы стенокардии и бронхиальной астмы, хроническая сердечная недостаточность IIБ—III стадий, острые и хронические инфекционные заболевания в стадии обострения.

Язва является специфическим морфологическим субстратом болезни. Международная Эндоскопическая Ассоциация дает рекомендации по терминологии повреждений слизистой: эрозия — поверхностный дефект, определяемый гистологически; язва — углубленный дефект стенки органа, определяемый макроскопически, имеющий конфигурацию, границы, окружение, дно. Острая язва характеризуется некрозом и деструкцией, захватывающими не только эпителий слизистой, но и распространяющимися на подслизистый и мышечный слои. В этом главное отличие язвы от эрозии, которая характеризуется дефектом эпителия.

Заживление язвы происходит путем рубцевания (поврежденный мышечный слой не регенерирует, а замещается соединительной тканью), эрозия же эпителизируется без рубцевания. Постъязвенный рубец в фазе затухающего обострения имеет вид гиперемированного участка слизистой оболочки с линейным или звездчатым втяжением стенки (стадия незрелого "красного" рубца), зрелый рубец приобретает белесоватый вид вследствие замещения грануляционной ткани соединительной тканью и отсутствия воспаления (стадия "белого" рубца). В среднем заживление язвы желудка до образования "красного" рубца происходит за 5—6 недель, а дуоденальной язвы — за 3—4 недели. Формирование "белого" рубца заканчивается через 2—3 месяца.

Исследование желудочной секреции необходимо для выявления функциональных нарушений. Состояние кислотовыделения определятся методом интрагастральной pH-метрии. При ЯБ двенадцатиперстной кишки секреция соляной кислоты превышает норму: базальная — в 2—3 раза, стимулированная в 1,5—1,8 раза, ночная превышает базальный уровень в 3,5—4,0 раза. У больных язвенной болезнью с локализацией язвы в желудке, особенно при медиагастральных язвах, чаще всего нормальная или несколько сниженная продукция соляной кислоты, может быть повышена стимулированная продукция.

Определенное диагностическое значение имеет анализ кала на скрытую кровь. Положительная реакция кала (реакция Грегерсена) наблюдается при обострении язвенной болезни, но отрицательная реакция не отвергает болезни.

При исследовании интрагастральной pH у больных с пилородуоденальной локализацией язвы определяется выраженная гиперацидность в теле желудка (pH 0,6—1,5) с непрерывным кислотообразованием и декомпенсацией ощелачивания среды в антральном отделе (pH 0,9—2,5).

Выявление Helicobacter pylori. Проводят инвазивные и неинвазивные тесты. Инвазивные тесты включают исследование биоптата слизистой оболочки желудка, полученного при фиброэзофагогастродуоденоскопии. Используют морфологический (гистологическое исследование срезов биоптатов слизистой оболочки желудка, окрашенных по Романовскому—Гимзе и Уортину—Стари) и цитологический (исследование мазков — отпечатков биоптатов, окрашенных по Романовскому—Гимзе и Граму) методы и дыхательный тест на наличие уреазы в желудке с раствором мочевины, меченной радиоактивными изотопами ^{13}C или ^{14}C.

Особые формы язвенной болезни (язва пилорического канала, постбульбарные, множественные, гигантские и ювенильные язвы и язвы стариков) имеют некоторые отличия клиники и течения.

Язвы пилорического канала протекают с выраженным болевым синдромом. Боль, как правило, поздняя, "голодная", ночная, локализуется в эпигастральной области справа от средней линии. Прием антацидов дает неполный обезболивающий эффект.

Больные теряют массу тела. Обострения отличаются длительностью, часто осложняются кровотечением, стенозом. При обследовании выявляется болезненность в пилородуоденальной области. Рентгенологическая диагностика язв пилорического канала затруднена, так как они обычно небольших размеров, окружены отечно-воспалительным валом, часто сопровождаются деформацией выходного отдела желудка. При эндоскопии язвы обнаруживаются почти в 100% случаев, чаще располагаются на малой кривизне, реже — на задней и передней стенках. Кислотопродуцирующая функция желудка высокая.

К внелуковичным язвам относят язвы, расположенные в области **бульбодуоденального сфинктера** и дистальнее его. Встречаются преимущественно у больных в возрасте 40—60 лет. Клиника напоминает дуоденальную язву, но протекает тяжелее, часто рецидивирует, осложняется кровотечением, механической желтухой из-за спазма сфинктера Одди. Нередко начинается с массивного кровотечения. Боль локализуется справа от средней линии, может иррадиировать в правую лопатку. Характерным признаком является сезонность обострений.

Множественные язвы чаще локализуются в теле желудка, в 3 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки протекают длительно, характерны частые обострения, медленное рубцевание и частые осложнения.

Гигантские язвы встречаются в 4—5% случаев, чаще у больных пожилого и старческого возраста. В патогенезе важную роль играют трофические нарушения. Гигиантские язвы имеют осложненное течение, склонны к малигнизации.

У **молодых пациентов** чаще язва локализуется в пилорическом канале, в двенадцатиперстной кишке, протекает с выраженным болевым синдромом, который хорошо купи-

руется антацидами. Кислотопродуцирующая функция повышена. Клиническая картина язвенной болезни у женщин молодого возраста отличается маловыраженным болевым синдромом при сохранении его типичных черт.

Язвенная болезнь у **пожилых** отличается преобладанием диспептических жалоб. У 30% больных может быть типичный болевой синдром.

Дифференциальная диагностика проводится с обострением хронического гастрита, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, обострением хронического холецистита, панкреатита, раком желудка, поджелудочной железы, симптоматическими язвами.

При хроническом HP-ассоциированном гастрите болевой синдром имеет язвенноподобный характер, при аутоиммунном отмечается тяжесть в эпигастрии, отрыжка, тошнота, изжога. Окончательная диагностика осуществляется при эндоскопии.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы сопровождается болями в эпигастрии, но в отличие от ЯБ болевой синдром связан с положением тела: боли усиливаются после приема пищи в положении лежа. Подтверждает диагноз рентгенологическое исследование.

При хроническом холецистите боли локализуются в правом подреберье, часто имеют иррадиацию в правую лопатку, плечо. Могут быть тошнота, запоры, метеоризм. При пальпации отмечается болезненность в правом подреберье, в точке желчного пузыря, положительный френикус-симптом. Диагноз подтверждается данными ультразвукового исследования брюшной полости и эндоскопической ретроградной холепанкреатографией.

При обострении хронического панкреатита боли локализуются в левом подреберье, часто носят опоясывающий характер. Диагноз подтверждается результатами биохимического исследования крови на ферменты поджелудочной железы, кала на переваримость, ультразвукового исследования и компьютерной томографией.

Для рака желудка характерен средний и старший возраст пациента. В начале болезни боль бывает чаще тупой, утрачивается связь с приемом пищи. Кроме того, могут быть жалобы на снижение и извращение аппетита, тошноту, рвоту, общую слабость. Диагноз подтверждается данными эндоскопии с биопсией.

Осложнения язвенной болезни. Осложнения язвенной болезни разделяют на 2 группы, требующие различного диагностического подхода и лечебной тактики:

1) осложнения, возникающие внезапно и непосредственно угрожающие жизни больного:
   а) кровотечение,
   б) перфорация;
2) осложнения, развивающиеся постепенно и имеющие хроническое течение:
   а) пенетрация,
   б) стенозирование привратника и 12-перстной кишки,
   в) малигнизация,
   г) перивисцериты (перигастрит, перидуоденит).

Кровотечение — наиболее частое осложнение ЯБ. Скрытое кровотечение, как правило, сопровождает каждое обострение заболевания, но не имеет практического значения. Явные кровотечения наблюдаются у 10—15% больных ЯБ. Желудочно-кишечное кровотечение клинически проявляется кровавой рвотой, дегтеобразным стулом и симптомами острой кровопотери. Кровавая рвота чаще наблюдается при язве желудка. Желудочное содержимое обычно имеет вид кофейной гущи, что обусловлено превращением гемоглобина под действием соляной кислоты в гематин, имеющий черный цвет. При обильном кровотечении соляная кислота не успевает реагировать с гемоглобином, и рвота в этих случаях бывает алой кровью. Черная окраска кала наблюдается при потере 200 мл крови. При обильном кровотечении стул становится жидким и напоминает деготь (мелена).

Перфорация встречается в 5—20% случаев ЯБ, причем у мужчин в 10—20 раз чаще, чем у женщин. Классическими симптомами перфорации являются острая "кинжальная"

боль в эпигастральной области, напряжение мышц передней брюшной стенки, признаки пневмоперитонеума, а затем перитонита. В 75—80% случаев при прободной язве рентгенологически определяется свободный газ в брюшной полости.

Под **пенетрацией** понимается распространение язвы за пределы стенки желудка и 12-перстной кишки. На возможность пенетрации указывает изменившаяся клиническая симптоматика. При пенетрации язвы боль утрачивает стереотипность, не купируется приемом антацидов. Язва задней стенки луковицы 12-перстной кишки и пилорического отдела желудка чаще пенетрирует в поджелудочную железу, боль при этом иррадиирует в спину, становится опоясывающей. Язва малой кривизны тела желудка пенетрирует в малый сальник, при этом боль распространяется в правое подреберье. Язвы субкардиального и кардиального отделов желудка проникают в направлении к диафрагме и могут имитировать ИБС. При пенетрации постбульбарной язвы в брыжейку тонкой кишки возникает боль в области пупка. Диагностика основывается на обнаружении воспалительного инфильтрата и признаков воспаления (субфебрильной температуры, лейкоцитоза, увеличения СОЭ). Наиболее информативным в этом случае является рентгенологический метод, при котором выявляется дополнительная тень взвеси сульфата бария рядом с органом, трехслойность в язвенной "нише" (бариевая взвесь, жидкость, воздух), пальпаторная неподвижность дополнительного образования, наличие перешейка и длительная задержка бария.

Стеноз осложняет ЯБ в 6—15% случаев. Выделяют органический стеноз, обусловленный рубцовыми изменениями, и функциональный, возникающий в период обострения вследствие спазма и отека слизистой. При компенсированном стенозе общее состояние не нарушается, хотя нередко наблюдаются тяжесть в эпигастральной области после еды, отрыжка кислым, рвота, приносящая облегчение. При субкомпенсированном стенозе эти симптомы появляются уже после приема небольшого количества пиши. Отрыжка становится тухлой, в рвотных массах наблюдается пища, съеденная накануне. При декомпенсированном стенозе возникает истощение и обезвоживание больного, состояние становится тяжелым. С целью диагностики стеноза проводят эндоскопическое исследование с прицельной биопсией для уточнения природы стеноза и рентгенологическое — для определения степени стеноза.

Малигнизация язв желудка возникает в 8—10%. В настоящее время более распространена точка зрения, что чаще всего в этих случаях имеется первично-язвенная форма рака. Язвы 12-перстной кишки не малигнизируются.

Перивисцериты определяются выраженностью и локализацией воспаления, наличием спаечного процесса. Клиника ЯБ меняется: боль становится интенсивной, усиливается вскоре после приема пищи, при физических нагрузках, сотрясениях тела. При гастроскопии и рентгенологическом исследовании обнаруживаются деформация и ограничение подвижности в области перивисцерита, сужение просвета органа.

Лечение. Лечение язвенной болезни направлено на эрадикацию H.pylori, устранение симптомов, заживление язвы, профилактику обострений и осложнений. Все методы противоязвенного лечения подразделяются на медикаментозные и немедикаментозные. Немедикаментозные методы включают режим, диету, физио- и психотерапию.

В настоящее время доказано, что госпитализация больных с гастродуоденальными язвами не обязательна. В период обострения неосложненных форм ЯБ следует использовать прерывистую госпитализацию или амбулаторное лечение. Следует учитывать заинтересованность больного в амбулаторном лечении и возможность проведения в домашних условиях необходимой терапии. Обязательной госпитализации подлежат больные с осложненным и часто рецидивирующим течением заболевания, впервые выявленной язвой желудка и ослабленные больные, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания.

Диета. Доказательства ускоренного заживления язв желудка и 12-перстной кишки под влиянием лечебного питания отсутствуют. Но больные должны избегать тех продук-

тов, которые вызывают нарушения секреторной и моторной функции желудка. Так, молочные продукты увеличивают секрецию соляной кислоты, вероятно, за счет высвобождения гастрина кальцием и белком. Запрещаются жирные сорта мяса и рыбы, крепкие мясные бульоны, острые закуски, консервы, колбасы, сдобное тесто, холодные и газированные напитки. Полностью должны быть исключены кофеин и алкоголь. Необходимо прекращение курения. Не рекомендуется прием пищи на ночь.

Медикаментозная терапия является основным компонентом лечения язвенной болезни. Применяют следующие группы фармакологических средств:

- средства, оказывающие бактерицидное действие на Helicobacter pylori;
- ингибиторы протонного насоса;
- блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов;
- блокаторы М-холинорецепторов;
- антацидные средства;
- адсорбенты.

Терапия первой линии направлена на эрадикацию Helicobacter pylori в фазу обострения язвенной болезни, которая включает комбинацию трех лекарственных средств[A]:

- любой из ингибиторов протонного насоса (омепразол, ланзопрозол, пантепрозол, рабепрозол);
- висмута трикалия дицитрат в стандартной дозе 2 раза в день;
- кларитромицин 500 мг 2 раза в день или
- амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день.

Рекомендуется семидневный курс лечения, но более эффективны десяти — четырнадцатидневные курсы. Helicobacter pylori имеет высокую резистентность к метронидазолу. Поэтому рекомендуют сочетание кларитромицина с амоксициллином, вместо кларитромицина с метронидазолом.

Больным с неосложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки не следует продолжать антисекреторную терапию после курса эрадикации[C]. Через 4—6 недель после курса эрадикационной терапии оценивают его эффективность с помощью дыхательного теста с пробным завтраком мочевины, меченой ^{14}C.

При обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, протекающей на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний или с осложнениями, рекомендуют продолжение антибактериальной терапии с использованием одного из ингибиторов протонного насоса или блокаторов H_2-рецепторов гистамина в течение 2—5 недель до заживления язвы.

При неэффективности терапии первой линии назначают терапию второй линии (квадротерапию), включающую:

- ингибиторы протонного насоса в стандартной дозе 2 раза в день;
- висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день;
- тетрациклин 500 мг 4 раза в день;
- метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 7—10 дней.

При отсутствии Helicobacter pylori больным язвенной болезнью желудка проводят базисную терапию ингибиторами протонного насоса или блокаторами H_2-рецепторов гистамина, но последние менее эффективны. Блокаторы М-холинорецепторов, антацидные средства, адсорбенты назначают дополнительно для купирования боли, изжоги и диспепсических расстройств. Курс лечения продолжают 3—4 недели, а при необходимости — 8 недель[A] до исчезновения симптомов и заживления язвы.

Ингибиторы протонного насоса (ланзопразол, омепразол, пантопразол) ингибируют H^+ и K^+-АТФазу на апикальной мембране париетальных клеток слизистой оболочки желудка и дозозависимо подавляют секрецию соляной кислоты как базальную (ночную и дневную), так и стимулированную. Эффективно предупреждают усиление секреции после приема пищи и поддерживают значение pH в желудке в пределах, благоприятных для

заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки длительное время в течение суток. Препараты эффективны при рефрактерности к терапии H_2-блокаторами. Они увеличивают активность ряда антибиотиков и концентрацию других антибактериальных средств в слизистой оболочке желудка и сами обладают антихеликобактерным эффектом. Ингибиторы H^+, K^+-АТФазы рекомендуют включать в комбинированную эрадикационную терапию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с H. pylori в период обострения и ремиссии и при кровоточащей пептической язве.

Наиболее часто используются *омепразол (лосек, омез, омезол, пептикум, ролисек и др.)*. После однократного приема 20 мг препарата угнетение секреции наступает в течение первого часа, достигает максимума через 2 ч и продолжается около 24 ч, выраженность эффекта зависит от дозы. При язвенной болезни назначают 20 — 40 мг 1 — 2 раза в сутки, продолжительность лечения 2 — 8 недель.

Противопоказания — гиперчувствительность к препарату, кормление грудью, детский возраст.

Побочные действия. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор, метеоризм, боли в животе, сухость во рту, отсутствие аппетита.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение сна, депрессия, тревога, слабость.

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения. Возможны аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Перед началом лечения следует исключить злокачественные новообразования пищевода, желудка и кишечника. У больных с печеночной недостаточностью доза не должна превышать 20 мг/сут.

Ланзопразол (ланзан, ланзоптол) назначают внутрь утром 15 — 30 — 60 мг/сут в течение 2 — 8 недель.

Панторазол (контролок) назначают утром до или во время завтрака, запивая жидкостью, по 40 — 80 мг/сут в течение 2 — 8 недель.

Ланзопразол и пантопразол по эффективности не отличаются от омепрозола, имеют аналогичные противопоказания и побочные действия.

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов снижают секрецию соляной кислоты и пепсина, улучшают кровоток в слизистой оболочке и синтез бикарбонатов и стимулируют заживление.

Назначают циметидин, фамотидин, ранитидин, низатидин, роксатидин.

Циметидин (гистодил) относится к первому поколению блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов. Назначают по 200 — 400 мг перед сном. При необходимости препарат можно вводить внутривенно капельно или струйно по 200 мг 3 раза в день и 400 мг на ночь в течение 4 — 6 недель.

Фамотидин (квамател, гастросидин, ульфамид) относится к третьему поколению блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов. Назначают внутрь по 20 мг 2 раза в сутки или по 40 мг 1 раз в сутки. Суточная доза может быть увеличена до 80 — 160 мг. Внутривенно вводят лишь в тяжелых случаях в дозе 20 мг 2 раза в сутки.

Ранитидин (зантак, ранигаст и др.) назначают внутрь по 100 — 150 мг 2 — 3 раза в сутки, доза может быть увеличена до 200 — 300 мг 2 — 3 раза в сутки. Внутривенно или внутримышечно назначают по 50 — 100 мг каждые 6 — 8 часов.

Низатидин назначают внутрь по 150 — 300 мг в сутки, внутривенно в дозе 300 мг в виде непрерывного вливания или по 100 мг 3 раза в сутки.

Роксатидин назначают внутрь по 75 мг 2 раза в сутки или 150 мг вечером.

Побочные действия блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов: запоры, диарея, метеоризм, головная боль, чувство усталости, сонливости, депрессия, аллергия, тромбоцитопе-

ния, ишемия, редко — транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз и креатинина в сыворотке крови.

Противопоказаны блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов при выраженном нарушении функции печени, почек; беременности и лактации; повышенной чувствительности к препаратам.

Перед началом лечения этими препаратами необходимо исключить возможность наличия злокачественных заболеваний пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки. Если препараты применяются в комбинации с антацидами, перерыв между их приемами должен быть не менее 1—2 ч.

Для профилактики рецидивов язвенной болезни назначают разовую дозу блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов перед сном.

Блокаторы М-холинорецептров разделяют на селективные и взаимодействующие с M_1, M_2 и M_3-подтипами мускариновых рецепторов (атропин, платифиллин, метацин) и селективные, блокирующие M_1-холинорецепторы (пирензипин, гастроцепин).

Неселективные блокаторы М-холинорецепторов наиболее эффективны при повышенном кислотовыделении и менее эффективны при пониженном. Они тормозят моторно-эвакуаторную функцию желудка, устраняют или существенно уменьшают болевой синдром и диспептические явления. Атропин назначают по 0,2—1,0 мл 0,1% раствора, платифиллин — по 0,5—1,0 мл 0,2% раствора подкожно или внутримышечно, метацин — внутрь по 50 мг, при необходимости внутримышечно по 5—10 мг 2—3 раза в день за 30 мин — 1 час до еды, курс лечения 3—5 недель. Но холинолитики мало влияют на скорость заживления язвы и вызывают побочные реакции (тахикардию, сухость во рту, запоры, затруднения мочеиспускания, головокружения, мидриаз, нарушения аккомодации и др.). Препараты противопоказаны при глаукоме, подозрении на глаукому, аденоме предстательной железы, атонии мочевого пузыря и т. д.

Пирензипин (гастроцепин) понижает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты, уменьшает пептическую активность желудочного сока и незначительно снижает тонус гладкой мускулатуры желудка. Назначают внутрь по 50 мг 3 раза в сутки за 30 минут до еды, затем по 50 мг 2 раза в сутки, курс лечения 4—6 недель. При необходимости вводят внутримышечно или внутривенно по 5—10 мг 2—3 раза в сутки.

Побочные действия могут проявляться сухостью во рту, нарушением аккомодации, диареей. С осторожностью назначают препарат при аденоме предстательной железы, нарушении мочеиспускания, а также внутривенно при лабильности АД. Противопоказан при беременности (I триместр) и повышенной чувствительности к пирензипину.

Антациды. Антацидные средства нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока и уменьшают переваривающую способность пепсина. Некоторые антациды обладают способностью стимулировать продукцию муцина и защищать слизистую от повреждающих факторов.

Существует большое количество антацидных препаратов, основными компонентами которых являются алюминия гидроокись, магния окись, натрия гидрокарбонат, висмута субцитрат (цитрат) и другие щелочные вещества.

Альгельдрат (алюминия гидроксид гидрат) назначают внутрь в суточной дозе 1—3 пакетика (8,08—24,24 г) через 1—1,5 ч после приема пищи или перед сном. Продолжительность лечения 6 недель и более. При длительном приеме снижается концентрация фосфора в сыворотке крови.

Альгельдрат + магния гидроксид (алмагель, маалокс) назначают внутрь через 1—1,5 ч после еды или при возникновении болей по 1—2 таблетки (разжевать или держать во рту до полного рассасывания) или по 15 мл суспензии (1 пакетик или 1 столовая ложка). Перед употреблением гомогенизируют, встряхивая флакон или тщательно разминая пакетик между пальцами.

Альгельдрат + магния карбонат + магния гидроксид (гастал) назначают внутрь, таблетки следует сосать по 1—2 табл. 4—6 раз в день через 1 час после еды и вечером перед сном.

Кальция карбонат назначают внутрь по 0,2—1 г 2—3 раза в день. Компенсаторное усиление секреции и развитие запоров — побочное действие препарата.

Алюминия фосфат (фосфалюгель) назначают внутрь по 1—2 пакетика через 1—2 ч после еды 3—4 раза в день и на ночь. У лиц пожилого возраста и ведущих малоподвижный образ жизни при длительном приеме возможны запоры.

Карбалдрат снижает pH желудочного содержимого, оказывает вяжущее и противовоспалительное действие. Назначают внутрь за 0,5—1 ч до еды и перед сном по 1—2 чайной ложки суспензии или содержимое 1—2 пакетиков. Редко вызывает тошноту, рвоту, учащение стула и запоры.

Магния окись назначают по 0,5—1 г через 1—3 ч после еды, *кальция карбонат* (мел осажденный) — по 0,25—1 г через 1—3 ч после еды. *Ренни* содержит кальция карбоната 680 мг и магния карбоната 80 мг, назначают по 1—2 таблетки через 2—3 ч после еды.

Антациды в комбинации с местным анестетиком — альгельдрат + магния гидроксид + бензокаин (алмагель А) — назначают внутрь по 1 дозировочной ложке через 1—1,5 ч после еды или при возникновении болей.

Алмагель НЕО содержит альгельдрат, магния гидроксид и симетикон, уменьшающий газообразование в кишечнике, назначают по 1 пакетику или по 2 дозировочные ложки 4 раза в сутки через 1 час после еды и вечером перед сном. Побочные действия (тошнота, рвота, нарушения обмена фосфора, кальция и магния и др.) развиваются редко.

Адсорбенты и обволакивающие препараты, образуя коллоидные растворы, препятствуют раздражению чувствительных нервов и механически защищают слизистую оболочку или связывают благодаря высокой адсорбционной способности и уменьшают всасывание различных веществ. Обволакивающие средства (слизи из картофельного и рисового крахмала, отвары из корня и листьев алтея, оконника лекарственного, семян льна, овса, раствор яичного белка; некоторые неорганические вещества, образующие коллоиды — магния трисиликат, алюминия гидроксид и др.) оказывают, кроме того, неспецифическое болеутоляющее и противовоспалительное действие. К этой группе средств относятся соединения висмута, диосмектит, сукральфат, аналоги простагландина Е.

Висмута субсалицилат назначают внутрь по 2 столовые ложки суспензии (геля) или 2 таблетки 3—4 раза в день после еды. Противопоказан при гиперчувствительности (в том числе к ацетилсалициловой кислоте и др. салицилатам) и кровоточащей язве желудка. К побочным действиям относятся окрашивание языка и кала в темный цвет, при длительном приеме или приеме больших доз возможно развитие висмутовой энцефалопатии.

Висмута трикалия дицитрат (вентрисол, Де-нол) назначают внутрь, запивая водой (но не молоком), по 1 таблетке 3—4 раза в день за 30 мин до завтрака, обеда, ужина и перед сном, курс — 4—8 недель. Противопоказан при гиперчувствительности, выраженном нарушении функции почек, беременности, лактации (необходимо прекратить грудное вскармливание). Побочные действия (тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции) развиваются редко.

Диосмектит (смекта) показан при острой и хронической диарее, эзофагите, гастродуодените и заболеваниях толстой кишки. Назначают 3 пакетика в сутки. Содержимое 1 пакетика растворяют в половине стакана воды. Для получения однородной суспензии следует постепенно высыпать порошок в жидкость, равномерно его размешивая. При эзофагите и гастродуодените препарат принимают после еды.

Сукральфат (вентер, сукрат) назначают внутрь по 1 г 4 раза в сутки или по 2 г 2 раза в сутки за 1 час до еды и перед сном, максимальная суточная доза — 8 г. Противопоказан при беременности, детям до 4 лет, кровотечениях желудочно-кишечного тракта, наруше-

ниях функции почек, гиперчувствительности к сукральфату. Побочные эффекты (тошнота, рвота, диарея, головная боль) развиваются редко.

Синтетический аналог простагландина E_1 — мизопростол (сайтотек) оказывает цитопротекторное действие, связанное с увеличением образования слизи в желудке и повышением секреции бикарбоната слизистой оболочкой желудка; подавляет базальную, ночную и стимулированную секрецию. Назначают по 200 мг 4 раза в сутки во время еды или после еды и на ночь, возможен прием по 400 мг 2 раза в сутки (последний прием на ночь). Противопоказан при выраженном нарушении функции печени, воспалительных заболеваниях кишечника, беременности, лактации, в детском и юношеском возрасте и повышенной чувствительности к мизопростолу. Часто развиваются боли в животе при приеме препарата, редко — запоры, метеоризм, головная боль, тошнота, рвота, боли внизу живота, связанные с сокращением миометрия, кровянистые выделения из влагалища.

При неосложненной язвенной болезни лечение дополняют физиотерапевтическими методами, выбор которых определяется фазой болезни. В фазе обострения возможно назначение синусоидальных модулированных токов, оказывающих противовоспалительное действие и улучшающих крово- и лимфообращение; микроволновой терапии в дециметровом диапазоне на эпигастральную область. Для улучшения репарации проводят электрофорез новокаина и папаверина, магнитотерапию и гипербарическую оксигенацию при отсутствии противопоказаний. При стихании обострения назначают тепловые процедуры (грязевые, парафиновые, озокеритовые аппликации).

Показания к хирургическому лечению

Большинство больных с ЯБ поддаются консервативному лечению. Но у 15—20% даже при интенсивно направленной терапии не удается добиться стойкой ремиссии или возникают осложнения.

Абсолютными показаниями к хирургическому лечению относятся перфорация язвы, профузное кровотечение, стеноз выходного отдела желудка, сопровождающийся выраженными эвакуаторными нарушениями.

Относительным показанием является неосложненная форма ЯБ пилородуоденальной локализации, если 3—4-кратное медикаментозное лечение в условиях стационара не приводит к стойкому заживлению язвы.

Показания к операции должны быть строго индивидуальны. Необходимо оценить клинические проявления, стоимость медикаментозного лечения и госпитализации, сроки нетрудоспособности в сравнении с возможными осложнениями, включая и наступление смерти, во время операции и наркоза (3—8%); длительность послеоперационного лечения и развитие органических и функциональных нарушений, объединенных в понятие "болезни оперированного желудка".

Не существует универсального оперативного метода лечения при язве двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка. В настоящее время чаще всего производят ваготомию с антрэктомией, ваготомию с пилоропластикой и с пристеночной ваготомией без дренирования желудка.

При обычной ваготомии с антрэктомией рассекают ствол блуждающего нерва, резицируют антральный отдел желудка и восстанавливают непрерывность желудочно-кишечного тракта с помощью анастомозов с проксимальной частью двенадцатиперстной кишки (анастомоз по Бильроту I) или с петлей тощей кишки (анастомоз по Бильроту II). При язве желудка, консервативное лечение которой оказалось неэффективным или развились осложнения, проводят антрэктомию с гастродуоденальным анастомозом по Бильроту I. При этой операции ваготомия не нужна.

Болезни оперированного желудка

Болезни оперированного желудка обусловлены изменениями после хирургического вмешательства анатомо-физиологического и нейрогуморального взаимодействия органов пищеварения как между собой, так и с другими внутренними органами и системами.

Демпинг-синдром встречается у 3,5—8,0% больных, перенесших резекцию желудка по Бильрот II и проявляется разнообразными вазомоторными нарушениями после еды (слабостью, потливостью, сердцебиением, бледностью лица, незначительными головными болями, постуральной гипотензией). Одновременно возможно появление гастроинтестинального синдрома (тяжесть и дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, рвота, отрыжка, метеоризм, понос). Эти симптомы появляются через 30 минут после еды и описываются как ранний **демпинг-синдром**. Основное значение в его развитии имеет быстрый переход гиперосмолярного содержимого желудка в тонкую кишку, что сопровождается повышением в ней осмотического давления, диффузией плазмы и увеличением жидкости в просвете кишки, в результате чего уменьшается объем плазмы. Симптоматика усиливается из-за стимуляции рецепторного аппарата тонкой кишки, приводящей к усилению выделения биологически активных веществ (ацетилхолина, гистамина, кининов и др.) и повышению уровня гастроинтестинальных гормонов. Одновременно происходит быстрое всасывание углеводов, избыточное выделение инсулина со сменой гипергликемии на гипогликемию.

Лечение. Основное значение имеет диетотерапия. Пища должна быть высококалорийной, с большим содержанием белка, витаминов, нормальным содержанием сложных углеводов при резком ограничении простых углеводов. Больным рекомендуется отварное мясо, котлеты из нежирного мяса, рыбные блюда, крепкие мясные и рыбные бульоны, кисломолочные продукты, овощные салаты и винегреты, заправленные растительным маслом. Не рекомендуют сахар, мед, молоко, кофе, сладкие жидкие молочные каши, сдобное горячее тесто. Пищу следует принимать дробно, не менее 6 раз в день. При раннем демпинг-синдроме после приема пищи необходимо лежать в постели 30 мин.

Фармакотерапия включает местноанестезирующие средства (новокаин 0,5% по 30—56 мл или анестезин 0,3 г внутрь за 20—30 мин до еды), антихолинергические средства (атропин по 0,3—1,0 мл 0,1% раствора, платифиллин по 0,5—1,0 мл 0,2% раствора подкожно или внутримышечно, метацин по 50 мг внутрь 2—3 раза в день за 30 мин—1 ч до еды) и миотропные спазмолитики (но-шпа по 40—80 мг внутрь 3 раза в день, папаверин по 40—60 мг внутрь 3—5 раз).

Поздний демпинг-синдром (гипогликемический синдром) развивается через 1,5—3 ч после еды и проявляется чувством голода, спастической болью в эпигастральной области, дрожью во всем теле, головокружением, сердцебиением, потливостью, спутанностью сознания и иногда обмороками. Существует мнение, что быстрое опорожнение культи желудка приводит к большому поступлению углеводов в тощую кишку, их всасыванию в кровь и резкому повышению уровня сахара. Гипергликемия вызывает избыточное выделение инсулина, как следствие — падение концентрации сахара в крови ниже исходного уровня и развитие гипогликемии. Диагноз демпинг-синдром подтверждается при рентгенологическом исследовании. Характерны быстрая эвакуация бариевой смеси из желудка и ускоренное ее продвижение по тонкой кишке.

При лечении обеих форм демпинг-синдрома основное значение имеет подбор диеты. Рекомендуется уменьшение содержания простых углеводов (как жидких, так и плотных) и исключение жидкости во время еды. Прием пищи должен быть многократными малыми порциями. Для купирования приступа гипогликемии больной должен принять сахар или съесть хлеб.

Синдром приводящей петли возникает у 5—20% больных после резекции желудка и гастроеюностомии по Бильроту II в результате попадания части съеденной пищи не в отводящую, а в приводящую петлю тонкой кишки.

Развитие синдрома может быть связано с дискинезией двенадцатиперстной кишки, приводящей петли, желчного пузыря или с органическим препятствием (перегибом петли, спастическим процессом, дефектом операционной техники). Клинически СПП проявляется вздутием живота и болями, возникающими через 20 мин—1 ч после еды и сопровождающимися тошнотой и рвотой желчью. После рвоты вздутие живота и боли исчезают. При этом повышается уровень амилазы в сыворотке.

Диагноз СПП подтверждается рентгенологическим исследованием, при котором выявляют длительную задержку бария в приводящей петле тощей кишки, ее расширение и нарушение перистальтики. Лечение заключается в хирургической коррекции гастродуоденального анастамоза.

Пептическая язва анастомоза развивается у небольшого числа больных после антрэктомии и гастроеюностомии (анастомоз по Бильроту II) в сроки от нескольких месяцев до 1—8 лет после операции. Причины рецидива язвы — недостаточный объем антральной резекции, после которой остается участок антрального отдела желудка с гастринпродуцирующими клетками, и гастринома поджелудочной железы.

Заболевание протекает с клиникой язвенной болезни, но более выраженной, проявляется упорным болевым синдромом и частыми осложнениями в виде кровотечений и пенетрации язвы.

Диагноз подтверждается рентгенологическим и эндоскопическим методами. Язвы обнаруживают в месте анастомоза, вблизи от него со стороны культи желудка, иногда — в отводящей петле тощей кишки напротив анастамоза. Больным с рецидивом язвы показано удаление оставшейся части антрального отдела желудка.

Постгастрорезекционная дистрофия развивается после резекции желудка по способу Бильрот II в результате быстрого опорожнения желудка, снижения в нем дисперсии пищи, ускорения прохождения пищевых масс по тонкому кишечнику и снижения секреторной функции поджелудочной железы. Это сопровождается нарушением пищеварения и всасывания.

Основными клиническими синдромами являются стеаторея, уменьшение массы тела и гиповитаминоз (изменение кожи, кровоточивость десен, ломкость ногтей, выпадение волос и др.). У некоторых больных выявляются нарушения минерального обмена (боль в костях, судороги в икроножных мышцах), поражения печени, поджелудочной железы и психические расстройства в виде ипохондрического, истерического и депрессивного синдромов. Лечение проводится по общим правилам, изложенным в разделе "Лечение синдрома мальабсорбции".

Постгастрорезекционная анемия развивается постепенно и встречается в двух вариантах: гипохромной железодефицитной анемии и гиперхромной B_{12}-фолиево-дефицитной анемии. К железодефицитной анемии приводят кровотечения из пептических язв анастомоза, протекающие иногда скрыто, и нарушение всасывания поступающего с пищей железа вследствие ускоренного ее прохождения по тонкой кишке и атрофического энтерита. Гиперхромная анемия и мегалобластическое кроветворение обусловлены резким снижением утилизации витамина B_{12} и фолиевой кислоты из-за прекращения выработки внутреннего фактора после удаления антрального отдела желудка.

Дифференцируют варианты анемий по результатам исследований периферической крови и костного мозга. При железодефицитной анемии в периферической крови выявляются гипохромия эритроцитов и микроцитоз, а при B_{12}-фолиево-дефицитной анемии — гиперхромия и макроцитоз, и в мазке костного мозга обнаруживают мегалобластический тип кроветворения. После установления причины анемии назначают патогенетическую те-

рапию. Дефицит железа корригируют соответствующими препаратами, а витамина B_{12} — внутримышечными ежемесячными его инъекциями.

Диарея развивается обычно после ваготомии при антрэктомии или пилоропластике у 20—30% больных. Большое значение в происхождении диареи имеют быстрое опорожнение желудка, переход его содержимого в тонкую кишку и быстрое увеличение объема жидкости в ее просвете в связи с осмотическим эффектом. Кроме того, изменения бактериальной флоры тонкой кишки сопровождается нарушением секреции и всасывания желчных кислот, что приводит к гипермоторике кишечника. К диарее после операции могут привести ахлоргидрия и нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Диарея начинается, как правило, через 2 ч после еды неожиданно, сопровождается большим газообразованием и урчанием в животе. Иногда понос провоцируется молочной пищей и углеводами.

Для лечения диареи применяют бензогексоний по 0,1 г 3 раза в день внутрь. Понос прекращается в первые сутки лечения. Используют также ферментные препараты поджелудочной железы (панкреатин, мезим-форте), не содержащие желчных кислот, для улучшения пищеварения.

Симптоматические гастродуоденальные язвы

Симптоматические гастродуоденальные язвы (СГДЯ) — это язвенные дефекты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, развивающиеся при воздействии различных ульцерогенных факторов. К СДГЯ относят стрессовые, лекарственные, эндокринные язвы и язвы, возникающие при заболеваниях внутренних органов.

Стрессовые язвы — это остроразвивающиеся эрозии и язвы у больных, находящихся в экстремальных, критических ситуациях: при распространенных ожогах (язва Курлинга), сепсисе, черепно-мозговых травмах, кровоизлияниях в головной мозг (язва Кушинга), тяжелых ранениях и травмах, инфаркте миокарда. Чаще всего они бывают множественными и локализуются в активно секретирующих кислоту стенках желудка, реже — антральном отделе и двенадцатиперстной кишке.

Точный механизм изъязвления в слизистой оболочке пока не установлен. Предполагают, что основное значение в их развитии имеют ишемия слизистой оболочки в условиях расстройства микроциркуляции и гиповолемии; увеличение при стрессе продукции АКТГ и кортикостероидов; нарушение гастродуоденальной моторики (парез желудка и кишечника, дуоденогастральный рефлюкс). Возможную роль играет уменьшение диффузии водородных ионов в результате увеличения концентрации гистамина, катехоламинов и других биологически активных веществ.

Основным клиническим синдромом стрессовых язв и эрозий является безболезненное желудочно-кишечное кровотечение. Незначительное кровотечение появляется через 24—48 ч, массивное — через 2—3 дня и более после травм. Редко развивается перфорация. Диагноз подтверждается при эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта.

Профилактическое лечение. Больным из группы высокого риска назначают антациды через каждые 30—60 мин с целью нейтрализации кислотности желудочного содержимого. Менее эффективны антагонисты H_2-рецепторов, хотя они и предупреждают изъязвление. Антихолинергические препараты неэффективны. Кровотечение удается обычно остановить медикаментозно. Операции (пилоропластика с ваготомией вплоть до тотальной гастрэктомии) показаны при некупирующихся кровотечениях. При "язвах Кушинга" дополнительно проводят коррекцию внутричерепного давления, если это возможно.

Лекарственные язвы и эрозии включают язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме ацетилсалициловой кислоты, НПВС и

кортикостероидов. Предполагают существование двух механизмов воздействия салицилатов на слизистую оболочку и образования язв. Во-первых, салицилаты разрушают слизистый барьер желудка и облегчают обратную диффузию водородных ионов и, во-вторых, ингибируют синтез простагландинов за счет снижения цитопротективного эффекта, что и приводит к образованию или эрозий, или язв. НПВС повреждают слизистую оболочку желудка при длительном приеме. Механизм их повреждающего действия аналогичен таковому салицилатов. Четкие данные об ульцерогенном действии кортикостероидов отсутствуют, хотя у отдельных больных они могут обусловить развитие язвенной болезни в желудке, например, у больных ревматоидным артритом, длительно принимающих кортикостероиды в сочетании с НПВС. Но при контролируемых исследованиях не выявляют увеличения частоты образования язв у больных, принимающих кортикостероиды.

Лекарственные язвы протекают обычно без выраженных клинических проявлений и часто осложняются кровотечением, появляющимся внезапно.

К эндокринным симптоматическим язвам относят язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при синдроме Золлингера — Эллисона.

Синдром Золлингера—Эллисона характеризуется образованием гастродуоденальных язв, обусловленных резким повышением секреции соляной кислоты в желудке под влиянием увеличения количества гастрина в крови, продуцируемого опухолями — гастриномами. Золлингер и Эллисон в своей оригинальной трактовке синдрома предполагают, что гастринпродуцирующая опухоль исходит из островковых клеток поджелудочной железы. Но впоследствии гастриномы были обнаружены в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, желудке, печени и селезенке (10—15%). В редких случаях синдром бывает связан с гастринпродуцирующими опухолями, например, аденомами гипофиза, надпочечников и яичников, являющихся составной частью множественных эндокринных генетически обусловленных злокачественных опухолей I типа.

Клинические проявления часто бывают сходными с таковыми при типичной язвенной болезни. Однако симптомы, обусловленные язвой, появляются нередко внезапно, прогрессируют и с трудом поддаются медикаментозному и хирургическому лечению. У 40% больных выявляется диарея, обусловленная поступлением большого количества соляной кислоты в проксимальную часть двенадцатиперстной кишки.

Синдромом Золлингера — Эллисона болеют преимущественно мужчины в возрасте 30—60 лет. Язвы почти у 75% больных определяются в начальной части двенадцатиперстной кишки или желудка; они обычно единичны, но могут быть множественными и локализоваться в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки и даже в тощей кишке. Язвы рецидивируют, кровоточат, происходит их перфорация. Синдром Золлингера — Эллисона следует диагностировать также при развитии пептической язвы культи после резекции по поводу язвенной болезни и анастамоза тощей кишки.

Диагностируют синдром при резком повышении уровня гастрина в сыворотке крови до 1000 нг/мл. При низких показателях используют секретиновую пробу. Если после внутримышечного введения 2 МЕ секретина уровень гастрина в сыворотке крови повышается более 200 нг/мл, диагностируют синдром Золлингера — Эллисона. Дополнительным диагностическим признаком является уровень базальной секреции более 15 ммоль/ч у неоперированных больных и более 5 ммоль/ч у перенесших операцию.

Медикаментозное и хирургическое лечение больных с синдромом Золлингера — Эллисона малоэффективно. Для снижения секреции кислоты в желудке широко используют блокаторы H_2-рецепторов (циметидин, фамотидин, ранитидин и др.), которые улучшают общее состояние больных, уменьшают секрецию соляной кислоты и способствуют заживлению язв у 80—85% больных. Но эти препараты больной должен принимать через 4—6 ч в общей суточной дозе, в 2—4 раза превышающей обычную дозу, принимаемую при лечении

язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Более эффективными оказались ингибиторы протонного насоса (омепрозол, ланзопрозол). В некоторых случаях эффективна пристеночная ваготомия на фоне длительного приема циметидина. Осложнения заболевания и летальность при таком лечении в основном зависят от роста опухоли. Следует выявить опухоль, чтобы определить возможность резекции. Если невозможно удаление опухолевого узла, проводится гастрэктомия.

СГДЯ могут развиваться **при заболеваниях внутренних органов** (сердечно-сосудистой системы (ССС), печени, поджелудочной железы, почек). Основными заболеваниями ССС, приводящими к развитию СГДЯ, являются атеросклероз, гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III и IV ф. кл. Атеросклеротическое поражение аорты и ее ветвей сопровождается образованием крупных язв желудка, имеющих стертую и малотипичную клиническую картину, у больных старше 60 лет. Язвы обычно имеют большие размеры, но их заживление происходит сравнительно быстро без деформации стенки желудка.

У больных гипертонической болезнью развивается хроническая язва в результате поражения слизистой оболочки вследствие гипертонической микроангиопатии по А.П. Грибеневу.

Развитие СГДЯ при декомпенсации ХСН, ИБС, ГБ, пороков сердца и кардиомиопатий происходит в результате глубоких трофических нарушений в слизистой оболочке. Язвы обычно бывают множественными, имеют большие размеры и нередко осложняются кровотечением, которое может быть основным проявлением язвенного поражения.

Хронические гепатиты и циррозы печени являются частой причиной СГДЯ, образование которых связывают со снижением инактивации эндогенных стимуляторов желудочной секреции (гастрин, гистамин и др.) и портальной гипертензией, нарушающей кровоток в желудке и двенадцатиперстной кишке. Клинические проявления язв у больных с поражением печени обычно отсутствуют, и первым признаком может быть кровотечение. Подобные язвы имеют длительное течение и плохо рубцуются при консервативном лечении.

Течение хронического панкреатита может осложниться образованием язв в двенадцатиперстной кишке, характерна их постбульбарная локализация. Основной причиной развития язв является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, сопровождающаяся уменьшением поступления бикарбонатов в двенадцатиперстную кишку.

При заболеваниях почек, осложнившихся ХПН, обнаруживают язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у 5—7% больных. Особенно часто (20—30%) язвы развиваются при программном диализе и после пересадки почки, осложнившейся отторжением трансплантанта и сепсисом. Уремия и гипергастринемия, обусловленная уменьшением разрушения гастрина в почках, являются причиной язвообразования. Язвы обычно не имеют клинических проявлений, но у 3—12% больных возможно язвенное кровотечение.

Рак желудка

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее частых причин смерти от злокачественных опухолей. Большинство таких больных обращается к врачу на поздней стадии болезни, так как на ранней, курабельной стадии, как правило, отсутствуют клинические симптомы. Заболеваемость раком желудка варьирует в различных регионах мира: она чрезвычайно высока в Японии, Чили, Индии. В США наблюдается наименьшая заболеваемость (5 на 100 тыс.). Россия относится к странам с высоким показателем заболеваемости РЖ (34,9 на 100 тыс. населения). Наиболее часто поражаются люди в возрасте 60 лет и старше.

Так, РЖ на 100 тыс. в возрасте до 30 лет встречается у 0,7; 31—39 лет — 16,4; 40—50 лет — 60; 61 года и старше — 360 человек.

Этиология рака желудка неизвестна. Предполагают участие в развитии заболевания N-нитрозных соединений, образующихся из нитратов пищи, и получаемых с пищей насыщенных солей, маринованных продуктов и копченостей.

К предрасполагающим факторам относят атрофию слизистой оболочки желудка на фоне кишечной метаплазии. Но атрофическим гастритом часто страдают пожилые люди, не болеющие раком желудка, а у многих больных раком желудка явления гастрита отсутствуют. Аденоматозные полипы желудка могут содержать элементы аденокарциномы или быть связаны с ней. Но невозможно установить, является ли полип изначально раковым или малигнизировалась доброкачественная опухоль. У большинства больных рак не начинается как полип, но любой полип должен вызвать подозрение, и его следует удалить эндоскопически. Доброкачественная язва желудка не относится к предраковым образованиям.

Патоморфология. Рак желудка обычно бывает представлен аденокарциномой и по макроскопической картине классифицируется на 1)грибовидный (полиповидный); 2) язвенный; 3) диффузно-инфильтративный (пластический линит); 4) поверхностно распространяющийся; 5) смешанный, при котором выявляются признаки, характерные для двух типов. Классификация по микроскопическим признакам (аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак, недифференцированный рак, неклассифицируемый рак) трудна и не имеет прогностической ценности. К основным прогностическим факторам относятся глубина инвазии опухоли в стенку желудка, распространение в регионарные лимфатические узлы и отдаленные метастазы с обозначением в системе TNM.

T — первичная опухоль

T_0 — первичная опухоль не определяется

T_1 — опухоль инфильтрирует стенку желудка до подслизистого слоя

T_2 — опухоль инфильтрирует стенку желудка до субсерозной оболочки

T_3 — опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры

T_4 — опухоль распространяется на соседние структуры

N — регионарные лимфатические узлы

N_0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N_1 — имеются метастазы в перигастральных лимфатических узлах(е) не далее 3 см от края первичной опухоли

N_2 — имеются метастазы в перигастральных лимфатических узлах(е) на расстоянии более 3 см от края первичной опухоли или в лимфатических узлах, располагающихся вдоль левой желудочной, общей печеночной, селезеночной или чревной артерии.

M — отдаленные метастазы

M_0 — нет признаков отдаленных метастазов

M_1 — имеются отдаленные метастазы.

Клиническая картина. На ранних стадиях РЖ не имеет никаких специфических признаков. Примерно у 25% больных РЖ проявляется симптомами язвенной болезни. Больные жалуются чаще всего на чувство дискомфорта в брюшной полости и неопределенные боли в эпигастральной области; снижение аппетита, сопровождающееся тошнотой; уменьшение массы тела и др. Средняя продолжительность симптомов до обращения к врачу составляет 6 мес, но возможно — иногда несколько лет.

Клинические симптомы, вынуждающие больного обратиться к врачу, обычно свидетельствуют о далеко зашедшем процессе и, по А.И. Савицкому, относятся к "синдрому

малых признаков", который включает в себя: 1) изменение самочувствия больного, беспричинную общую слабость, снижение трудоспособности; 2) снижение или полную потерю аппетита; 3) местные желудочные симптомы (чувство переполнения и расширения в желудке, тяжесть в подложечной области, тошнота или рвота); 4) прогрессивное беспричинное похудание; 5) выраженную анемию; 6) психическую депрессию.

Иногда первые симптомы могут быть связаны с метастазами. К ним относятся асцит; желтуха, обусловленная обструкцией желчных путей метастазами в лимфатические узлы ворот печени или внутрипеченочными метастазами; боли при метастазах в кости; неврологические симптомы при метастазах в мозговые структуры. Для РЖ характерны отдаленные метастазы: метастаз Вирхова — в лимфатический узел слева над ключицей, метастазы Крукенберга — в яичники, метастаз Шницлера — в область дна таза.

Симптомы РЖ зависят от его локализации и характера роста. При локализации в пилорической области характерны чувство "переполнения", быстрого насыщения, слабая боль после обильного приема пищи. При раке в области кардиального отдела желудка развивается сужение выходного отверстия пищевода, что проявляется дисфагией. При раке малой кривизны жалобы больных напоминают таковые при язвенной болезни желудка (диспепсия, боль в эпигастральной области). Полиповидный рак обычно не имеет клинических проявлений, и первым его симптомом может быть кровотечение. Диффузно-инфильтративный РЖ характеризуется постепенным длительным ухудшением общего состояния (слабостью, анорексией, бледностью, похуданием).

На поздних стадиях рака желудка появляется выраженное похудание, доходящее до кахексии, цианоз и бледность слизистых оболочек, симптом плеска в желудке, гепатомегалия, стойкая желтуха, асцит, узелковые утолщения на коже, патологические переломы. Пальпировать опухоль желудка у большинства больных не удается. Температура тела даже при отдаленных метастазах остается субфебрильной. Выделение клинических форм течения рака желудка (диспептическая, лихорадочная, отечная, кахектическая, желтушная, гематологическая, латентная по В.Х. Василенко с соавт., 1985) весьма условно и не имеет практического значения.

Дифференциальный диагноз проводят с язвой желудка и ее осложнениями (см. выше).

Рентгенологическое исследование желудка остается основным диагностическим методом. При использовании двойного контрастирования, при котором прием бария сочетается с наполнением желудка воздухом для выявления деталей слизистой, удается выявить рак у 90% больных, даже если опухоль имеет диаметр 1 см. При исследовании необходимо растягивать желудок для обнаружения диффузного инфильтративного ракового процесса, снижающего растяжимость его стенок. При сужении антрального отдела или гипертрофировании складок слизистой оболочки бывает трудно отличить доброкачественный характер язвы от злокачественного. Рак проксимальных отделов желудка может быть ошибочно принят за ахалазию пищевода, а рак кардиального отдела или не распознается, или его принимают за доброкачественный процесс при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. При пилороантральном раке, кроме опухоли, рано выявляют признаки стеноза и нарушения эвакуации из желудка. На далеко зашедших стадиях диагностика рака желудка не представляет больших трудностей.

Эндоскопическое исследование с биопсией и щеточной цитологией необходимы при подозрении на рак, появившемся при рентгенологическом исследовании; при типичной клинике, но отсутствии рентгенологических признаков рака; для дифференцирования от лимфомы. Обычно проводят множественную биопсию и цитологическое исследование материала щеточной биопсии. При серийном исследовании биоптатов точность диагностики рака достигает 95%. Но с помощью этих методов иногда невозможно диагностировать диффузно-инфильтративные формы рака, так как раковые клетки могут отсутствовать в

биоптатах, полученных из слизистой оболочки. Гистологическое исследование биоптата имеет решающее значение в установлении окончательного диагноза РЖ и его морфологического типа. Гастроскопическая картина поздних стадий рака желудка достаточно типична. Выделяют два основных типа рака: 1) рак с преимущественно экзофитным ростом, 2) рак с преимущественно эндофитным инфильтративным ростом.

Лабораторные данные имеют вспомогательное значение. У большей части больных выявляют железодефицитную анемию, обусловленную скрытым кровотечением, реже — B_{12}-фолиево-дефицитная анемию. Иногда встречается лейкемоидная реакция и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В кале у 90% больных при повторных исследованиях обнаруживается скрытая кровь. При прогрессировании рака, метастазировании и присоединении воспаления отмечаются лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня 5-нуклеотидазы (метастазы в печень), снижение уровня альбумина в сыворотке. Прогрессивному снижению секреции HCl до полного ее исчезновения для диагностики РЖ придают меньшее значение, чем ранее. Выявляемая при стимуляции пентагастрином ахлоргидрия исключает доброкачественную язву желудка, эта проба имеет ограниченное значение, так как при малигнизированных язвах может секретироваться кислота. Уровень раково-эмбрионального антигена (РЕА = CEA, CA 19—9) при начальной форме опухолей низкий, повышение его уровня происходит при рецидиве рака после лечения.

Лечение. Методом выбора при лечении больного раком желудка является удаление опухоли. Перед операцией необходимо детальное физикальное обследование больного, включающее рентгеноскопию грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную томографию, проведение функциональных печеночных проб. Наличие отдаленных метастазов является противопоказанием к операции. Объем операции выбирается индивидуально с учетом локализации и распространенности рака желудка. При раке средних и дистальных отделов желудка проводят субтотальную гастрэктомию с удалением прилежащих лимфоузлов. При раке проксимального отдела выполняют дистальную эзофагэктомию и резекцию проксимального отдела желудка.

Послеоперационная летальность составляет в среднем 5—10% и зависит от общего состояния больного и объема операции. Курабельной у 80% больных бывает опухоль, прорастающая слизистый и подслизистый слои, и только у 10—15% больных, если опухоль прорастает на всю толщину стенки, 5-летняя выживаемость у первой группы больных достигает 85%, у больных второй группы снижается до 50%.

При непроходимости желудка или риске массивного кровотечения, даже если диагностирован инкурабельный рак желудка, производят паллиативную резекцию. К паллиативным методам относятся расширение суженного кардиального отдела желудка с применением стентов или без них.

Паллиативная лучевая терапия источниками высоких энергий РЖ малоэффективна. Она показана неоперабельным больным и может быть эффективной при кровотечениях и при непроходимости желудка, вызывая временное уменьшение опухоли и улучшая проходимость кардии. Лучевая терапия уменьшает боли при метастазах в кости.

Химиотерапию проводят только неоперабельным больным. Используют 5-фторурацил из расчета 15 мг/кг через день в суммарной дозе на курс лечения 4—5 г в сочетании с доксорубицином и митомицином. Химиотерапия позволяет добиться частичной регрессии опухоли, но средний срок жизни больных не превышает 1 года.

Химиотерапия сопровождается побочными явлениями (угнетением кроветворения и поражением слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта), требующими отмены препараты. Химиотерапия противопоказана больным с истощением, обширными метастазами и карциноматозом брюшины.

Глава 41
БОЛЕЗНИ КИШЕЧНИКА

Расспрос

При заболеваниях кишечника основными жалобами являются **боль по ходу кишечника** и при дефекации, метеоризм, понос, запор и иногда кишечное кровотечение.

Боли могут носить приступообразный характер (кишечная колика). Обычно такие боли возникают при периодических судорожных сокращениях гладких мышц кишечной стенки, что наблюдается при острых воспалительных процессах в тонкой кишке (энтерит) или толстой кишке (колит). Боли могут быть обусловлены также растяжением кишечника в результате скопления в нем большого количества газа или непроходимости кишечника.

Локализация болей дает приблизительное представление о том, какой орган поражен. Боли в области пупка встречаются при заболеваниях тонкой кишки, в левой подвздошной области — при заболеваниях сигмовидной кишки, в правой подвздошной области — при заболеваниях слепой кишки и аппендиците. Боли, возникающие при акте дефекации, наблюдаются при заболеваниях прямой кишки (геморрое, трещине заднего прохода, раке прямой или сигмовидной кишки).

Метеоризм — избыточное скопление газов в кишечнике — обычный результат усиления процессов гниения и брожения и расслабления тонуса кишечной стенки. Больные жалуются на стеснение и распирание в животе, приступы болей, шумное отхождение газов, особенно мучительное для больных, но способствующее прохождению болей.

Понос (диарея) — учащенное выделение жидкого кала, суточная масса которого превышает 200 г. Однако существует ряд состояний, которые необходимо отличать от поноса. При синдроме раздраженной кишки, тиреотоксикозе, проктите и др. выявляют частый стул, но суточная масса кала нормальная. Недержание кала — это непроизвольная дефекация, обусловленная нарушением функции мышц прямой кишки и тазового дна. Если понос продолжается не более 14 суток, то он считается острым, если дольше — хроническим.

Острый понос развивается при кишечной инфекции (Escherichia coli, Clostridium perfrinens, Staphylococcus aureus и др.). Возникнуть острый понос может также при отравлениях, при возобновлении приема пищи после длительного голодания, при приеме некоторых лекарственных средств, например, противоопухолевых при химиотерапии.

Хронический понос продолжается неделями и месяцами. По патогенезу выделяют воспалительный, осмотический, секреторный, дискинетический и искусственный хронический понос.

Воспалительный понос обусловлен не только воспалением кишечной стенки, но и снижением всасывания и усилением секреции. Развивается этот понос при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, иногда после облучения малого таза по поводу опухолей женских половых органов и предстательной железы (лучевой энтероколит), нарушении всасывания желчных кислот (при поражении подвздошной кишки). В последние годы хронический понос наблюдается у больных СПИДом.

Осмотический понос развивается при нарушении всасывания в тонкой кишке плохо переваренных компонентов пищи или лекарственных средств, что приводит к повышению осмотического давления, удерживающего воду в просвете. Выделяется большое количество зловонного жирного кала. У больных наблюдаются похудание и авитаминозы. Осмотический понос развивается при недостаточности экзокринной функции поджелудочной

железы, болезни Уиппла, недостаточности лактозы и синдроме короткой кишки. Понос уменьшается при голодании.

Секреторный понос обусловлен усиленной секрецией воды в кишечник и наиболее часто развивается при гормональных нарушениях (карциноидном синдроме, синдроме Золлингера — Эллисона, множественной эндокринной неоплазии, модулярном раке щитовидной железы и др.); тяжелом энтерите и после резекции или шунтировании дистального отдела подвздошной кишки.

Дискинетический понос возникает при нарушении моторной функции кишечника у больных с синдромом раздраженной кишки; при неврологических заболеваниях вследствие нарушения вегетативной иннервации кишечника; у больных инсулинзависимым сахарным диабетом, у которых встречается профузный водянистый понос, сочетающийся с недержанием кала.

Искусственный понос бывает обусловлен приемом слабительных. Чаще всего он встречается у женщин. Характерны водянистый понос, боль в животе, слабость, похудание и отеки. Искусственный понос может быть у больных с психическими заболеваниями.

Запор — длительная задержка кала в кишечнике. У большинства людей стул бывает не реже трех раз в неделю. Но о запоре следует думать в тех случаях, когда при дефекации больные вынуждены сильно тужиться, кал твердый, имеется ощущение переполнения внизу живота и неудовлетворенность актом дефекации. Запор возникает при нарушении перемещения каловых масс в толстой кишке или из-за расстройств функции прямой кишки и сфинктера заднего прохода.

Первичное нарушение перистальтики протекает по типу толстокишечной непроходимости, причиной которой могут быть опухоли; стриктуры толстой кишки при ишемическом колите, дивертикулезе или неспецифическом язвенном колите и болезни Крона; инородные тела. Спазм сфинктера заднего прохода при геморрое или трещине может тормозить позывы к дефекации.

Нарушения моторики толстой кишки, дилатация толстой кишки, снижение чувствительности прямой кишки и нарушение дефекации развиваются при повреждении парасимпатических нервов толстой кишки при травмах или заболеваниях пояснично-крестцового отдела позвоночника, при рассеянном склерозе, паркинсонизме и инсульте. Характерны запоры при болезни Гиршпрунга, при которой имеется врожденное отсутствие нейронов межмышечного сплетения в дистальном отделе толстой кишки выше сфинктера заднего прохода, который находится в состоянии постоянного спазма, а проксимальный отрезок толстой кишки расширяется.

Запоры могут вызывать многие лекарственные средства (антидепрессанты, нейролептики, кодеин, наркотические анальгетики, антациды, содержащие алюминий или кальций, сукральфат, антагонисты кальция). Иногда запоры развиваются при гипотиреозе, приводящем к возникновению токсического мегаколона. У беременных часто выявляют запоры, обусловленные, вероятно, торможением моторики кишечника повышенным уровнем прогестерона. К запорам могут привести тяжелые хронические заболевания, нарушающие физическую активность; снижение клетчатки в пищевом рационе; общая мышечная слабость, а иногда функциональные расстройства ЦНС.

Кровотечение может быть высоким, исходящим из тонкой кишки (каловые массы приобретают темный, черный цвет) и из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (алая кровь на поверхности каловых масс). Небольшое количество крови чаще всего связано с геморроем или трещиной и обусловлено травматизацией заднепроходного канала плотными каловыми массами. Массивное кровотечение может развиться при раке и полипе ободочной кишки, неспецифическом язвенном колите и ишемии кишечника у больных сахарным диабетом и заболеваниями сосудов. У лиц старше 40 лет частой причиной кровотечения является дивертикулез ободочной кишки.

Физикальное исследование

Осмотр

Осмотр при заболеваниях кишечника позволяет обнаружить вздутие живота, которое может быть равномерным и неравномерным при вздутии отдельных участков кишечника. Общее равномерное вздутие зависит от усиленного газообразования в кишечнике и может быть при понижении тонуса гладкой мускулатуры кишечника. Вздутие отдельных участков развивается при сужении просвета кишки спайками, опухолями и их перегибами и при непроходимости кишечника. При осмотре перианальной непроходимости обращают внимание на наличие опухолей и свищевых ходов.

Пальпация

При пальпации живота определяют болезненность и объемные образования. При аускультации исследуют кишечные и сосудистые шумы.

Обязательно проводят ректальное исследование, позволяющее выявить опухолевые образования прямой кишки, патологические образования в области малого таза и прямокишечно-маточного углубления, определить состояние сфинктера заднего прохода, оценить внешний вид каловых масс, остающихся на перчатках, и исследовать на предмет нахождения в них скрытой крови.

Диагностические методы исследования

Рентгенологическое исследование с барием

Рентгенологическое исследование тонкой кишки позволяет определить морфологические и функциональные особенности кишки. Больной принимает контрастную взвесь, состоящую из 100 г сульфата бария и такого же количества воды. Через 2,5 ч начинается поступление взвеси в слепую кишку. Более ранний и более поздний переход взвеси из тонкой кишки в слепую свидетельствует о нарушении ее моторной функции. Рельеф слизистой оболочки тонкой кишки имеет перистый рисунок. При воспалительных заболеваниях кишечника этот рельеф деформируется. Иногда по ходу тонкой кишки встречаются ограниченные выпячивания — дивертикулы. Опухоли тонкой кишки не имеют характерных рентгенологических признаков.

Если после приема бария патологические изменения не определяются, проводят специальное исследование — энтероклизму, когда жидкий барий вводят быстро в тонкую кишку через назогастральный зонд. Заполнение и растяжение кишечных петель таким образом позволяет определить транзиторную функцию.

Рентгенологическое исследование толстой кишки может проводиться путем приема бариевой взвеси перорально или введения ее с клизмой (ирригоскопия). Такое исследование позволяет выявить нарушение моторной функции толстой кишки, дает представление о ее длине, положении, форме, тонусе, гаустрации и позволяет обнаружить изменения в слизистой оболочке размером менее 0,5 см. Для более четкого контрастирования небольших полипов или новообразований используют воздушное контрастирование: после введения с клизмой бария в кишку инсуффлируют воздух. Слизистая оболочка отделяется от тонкого слоя бария. На этом фоне хорошо контрастируются небольшие образования.

Успешное исследование с помощью бария возможно при правильной подготовке кишечника, которую нельзя считать безопасным мероприятием. Сильнодействующие слабительные средства при обструктивных процессах в толстой и тонкой кишках или активной фазе язвенного колита опасны для жизни больного. Бариевая клизма может усилить проявления язвенного колита и усугубить явления частичной кишечной непроходимости, выявленной при обзорной рентгеноскопии органов брюшной полости. Ирригоскопия противопоказана больным с желудочно-кишечным кровотечением. Таким больным целесообразно проведение ангиографии.

Ректороманоскопия

Ректороманоскопия позволяет непосредственно осмотреть слизистую оболочку прямой и сигмовидной кишок. Ректороманоскоп представляет собой металлическую трубку диаметром 2 см и длиной 35 см, внутри которой имеется металлический обтуратор. До начала осмотра он закрывает внутреннее отверстие трубки, препятствуя попаданию в ее просвет кала и слизистой оболочки. Наружный конец трубки на время исследования герметически закрывается навинчивающимся диском со стеклянным окном, через которое и производится осмотр. На наружной поверхности трубки нанесены деления в сантиметрах, позволяющие определить глубину введения инструмента. При ректороманоскопе имеется длинный стержень с электрической лампочкой на конце. После введения стержня в трубку лампочка освещает внутренность исследуемой кишки. Нагнетательный баллон позволяет путем вдувания воздуха расправлять спавшуюся кишку. За 1 — 2 часа до введения ректороманоскопа нижний отдел толстой кишки очищают при помощи клизмы. В случае поноса больному дают за час до исследования 8 — 10 капель опия.

При помощи ректороманоскопа можно осмотреть слизистую оболочку прямой и сигмовидной кишок до глубины 35 см. Нормальная слизистая представляется гладкой, влажной, умеренно красной. При остром воспалении она отечна, гиперемирована, мутна и покрыта слизью. Применив этот метод исследования, можно увидеть также кровоизлияния, эрозии, язвы, геморроидальные узлы, трещины заднего прохода. Ректороманоскопия способствует раннему распознанию раковых опухолей прямой кишки и нижней части сигмовидной. В современных ректороманоскопах имеется специальное приспособления для проведения прицельной биопсии с последующим морфологическим исследованием полученного кусочка слизи.

Сигмоидоскопия

Сигмоидоскопия проводится гибким сигмоидоскопом, дающим возможность осмотреть 40 — 60 см дистального отдела толстой кишки. Введение сигмоидоскопа менее болезненно, больные при этом испытывают минимальный дискомфорт. Сигмоидоскопия имеет решающее значение при диагностике небольшого рака прямой и сигмовидной кишки, который не был замечен при ирригоскопии из-за изгиба толстой кишки, в ректосигмовидном отделе и выраженной складчатости ее стенки. Кроме того, 50% всех опухолей толстой кишки локализуются в пределах, достижимых только гибким сигмоидоскопом. Сигмоидоскопия позволяет выявить ранние изменения слизистой оболочки (ее отек, гиперемию, легкую ранимость при дотрагивании, изъязвления).

Колоноскопия

Колоноскопия позволяет исследовать поверхность всей толстой кишки, от ануса до слепой кишки. Метод колоноскопии используют с целью диагностики (выявление потен-

циально курабельных опухолей, причин сегментарного сужения кишки, дивертикулеза, болезни Крона и т.д.) и лечения (удаление аденоматозных полипов). Колоноскопию в 40% случаев проводят при обнаружении во время ирригоскопии патологических сужений кишки, в 40% — по поводу желудочно-кишечных кровотечений. В остальных случаях колоноскопия выполняется больным с воспалительными кишечными заболеваниями.

Применяют два метода подготовки к колоноскопии. Подготовка по первому методу состоит в том, что обследуемый в течение 2 дней принимает только жидкую пищу, вечером накануне и утром в день исследования — сернокислую магнезию и очистительную клизму с теплой водой. Второй метод заключается в тщательном промывании толстой кишки невсасывающимся полиэтиленгликоль/электролитным раствором без применения слабительных средств или клизмы. Подготовка занимает всего несколько часов. Перед процедурой больному внутривенно вводят седативные средства: диазепам или феназепам. Больным с выраженным местным спазмом для релаксации необходимо внутривенное введение холинолитиков и глюкагона.

Колоноскопия осложняется кровотечением и перфорацией у 0,5—1,3% больных, летальность составляет 0,02%. При полипэктомии осложнения развиваются в 1—2%.

Противопоказаниями для колоноскопии являются острый инфаркт миокарда и перфорация кишки.

Мезентериальная ангиография

Мезентериальная ангиография позволяет диагностировать острую (артериальную эмболию) или хроническую (брюшную жабу) ишемию кишечника и определять локализацию артериолярного блока. Ангиографию применяют для определения объема кровопотери, если скорость кровотечения превышает 0,5 мл/мин.

Радиоизотопное сканирование

Радиоизотопное сканирование проводят при кровотечениях из толстого или тонкого кишечника. Источник кровотечения выявляют с помощью внутривенного введения собственных эритроцитов, меченых ^{99m}Tc. Место кровотечения определяется по локализации в брюшной полости радиоактивного изотопа. Этот метод проводят вместе с ангиографией или эндоскопией. Он противопоказан при подозрении на кровотечение из пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки.

УЗИ, КТ и МРТ. УЗИ — дешевый и информативный метод при обследовании больных с заболеваниями желчного пузыря, желчных путей, печени, поджелудочной железы; допплер-УЗИ позволяет оценить скорость и направление кровотока в воротной вене. КТ более точно выявляет объемные образования в нижних отделах живота (инфильтраты при болезни Крона, дивертикулит и др.). МРТ дает точную информацию о глубине инвазии рака прямой кишки, метод позволяет получить изображение сосудов, не прибегая к их катетеризации.

Лапароскопия

Лапароскопия используется для диагностики опухолей в брюшной полости и области таза, их операбельности; выявления причин болей в брюшной полости и биопсии печени под визуальным контролем. Лапароскопию выполняют после детального исследования больного (анализа крови, свертываемости крови, группы крови и совместимости с двумя дозами цельной крови; рентгенологического исследования грудной клетки, почек, мочевого пузыря) в стерильных условиях после внутривенного введения наркотического пре-

парата и/или диазепама. Проводят местную анестезию 1% раствором лидокаина, делают разрез длиной 5 мм, вводят пневмоперитонеальную иглу и через нее — закись азота. Затем расширяют разрез до 10—15 мм и в брюшную полость проводят канюлю с троакаром, троакар удаляют и через канюлю проводят перитонеоскоп. Исследуют содержание брюшной полости и при необходимости делают биопсию. После завершения процедуры удаляют закись азота при натуживании больного (прием Вальсальвы), канюлю убирают, разрез зашивают. Систему для внутривенного вливания оставляют на 24 ч, через 6 и 24 ч проверяют наличие кровотечения или инфицирования.

Осложнения: кровотечение, бактериальный перитонит, перфорация внутренних органов.

Абсолютные противопоказания: нарушение свертывания крови, перитонит, обструкция кишечника, нежелание больного.

Относительные противопоказания: тяжелая патология сердца или легких, большие абдоминальные грыжи, многократные операции на брюшной полости в анамнезе, выраженный асцит.

Копрологическое исследование

Копрологическое исследование производят путем внешнего осмотра, микроскопического, химического и, если необходимо, бактериологического исследования.

Кал может иметь различную консистенцию. В норме он выделяется в оформленном виде. При патологических процессах в кишечнике (энтерите, колите) он становится жидким, при спастических запорах приобретает форму овечьего кала. При подпеченочной желтухе, обусловленной закрытием просвета общего желчного протока камнем или злокачественным новообразованием, кал вследствие отсутствия стеркобилина теряет свою обычную окраску, становится обесцвеченным, напоминая цвет белой глины. Иногда кал приобретает черную, дегтеобразную окраску (мелена), которая встречается обычно при кровотечении из желудочно-кишечного тракта, чаще всего из его верхних отделов. Наличие свежей крови в кале наблюдается при раке и полипе сигмовидной кишки, геморрое и дизентерии. При хронических колитах и дизентерии с калом выделяется слизь в виде отдельных хлопьев или длинных пленок.

Микроскопическое исследование кала дает возможность выявить в кале мышечные волокна, жир, крахмал и другие клеточные элементы. Наличие в кале большого количества мышечных волокон, сохранивших свою поперечную исчерченность, свидетельствует о нарушении полостного пищеварения, встречается часто при нарушении внешней секреции поджелудочной железы. При этом может наблюдаться также избыточное количество капель нейтрального жира. Микроскопия кала при окраске суданом III дает важные сведения, соответствующие данным количественного определения жира по методу Ван-де-Камер. В норме уровень жира в кале не превышает 6 г/сут, т. е. более 94% коэфициента всасывания жира.

Микроскопическое исследование позволяет выявить лейкоциты и эритроциты при дизентерии и кровотечениях из нижнего отдела кишечника и яйца различных гельминтов (аскариды и т.д.). Большое практическое значение имеет исследование кала на скрытую кровь.

Для оценки всасывания жиров применяют дыхательную пробу с ^{14}C-триоленом, который дают внутрь. При его гидролизе высвобождается и всасывается меченый глицерин, который адсорбируется и окисляется в печени. Образующийся CO_2 измеряют в выдыхаемом воздухе в течение 6 ч. В норме за 1 ч выделяется более 3,5% введенного ^{14}C (0,185 МБк, или 5 мкКи).

Проба с ксилозой — самая распространенная проба на всасывание углеводов. Обследуемому дают внутрь 25 г ксилозы и измеряют ее экскрецию с мочой за 5 ч (в норме 4,5 г или 27 ммоль). Более информативно измерение ксилозы в крови через 2 ч после ее введения, норма — 2 ммоль/л (300 мг/л). Нарушение всасывания ксилозы свидетельствует о заболеваниях двенадцатиперстной и тощей кишок.

Для диагностики нарушений всасывания и переваривания применяют различные тесты, приведенные в табл. 59.

Таблица 59

Тесты, применяемые для диагностики нарушений процесса всасывания и пищеварения

Тест	Показатели в норме	Типичные изменения		Примечания
		Нарушения всасывания	Нарушения пищеварения	
Содержание жира в кале	<6 г/сут: всасывание жира > 95%	>6 г/сут	>6 г/сут	Лучший тест диагностики стеатореи. Хороший скрининговый
Проба с ксилозой	За 5 ч с мочой выводится >26ммоль/л	↓	N	Тест на нарушение всасывания углеводов
Исследование крови				
Кальций	2,2—2,7 ммоль/л (90—100 мг%)	Часто ↓↓	Обычно N	При снижении концентрации альбумина и глобулинов
Альбумин	35—55 г/л	Часто ↓↓	Обычно N	Подозревают экссудативную энтеропатию
Холестерин	3,9—5,2 ммоль/л (150—180 мг%)	Часто ↓	↓	Обычно снижен при энтеропатии
Железо	10—21 мкмоль/л (80—150 мкг%)	Часто ↓	Обычно ↑	Понижение указывает на уменьшение запасов железа
Цинк	12—20 мкмоль/л	Часто ↓	Обычно N	Адекватные скрининговые тесты
Каротин	>1000 МЕ/л	↓	Обычно ↓	Для выявления мальабсорбции
Витамин А	>1000 МЕ/л	↓	↓	
Протромбиновый индекс	70-100%, 14-15 с	Часто ↑	Часто ↑	
Исследование мочи				
Экскреция витамина B_{12} (проба Шиллинга)	За 48 ч выделяется более 8% введенного витамина B_{12}	Часто ↓	Часто ↓	Позволяет дифференцировать мальабсорбцию витамина B_{12} при болезнях желудка от таковых при болезнях тонкой кишки
Уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты	10—47 мк моль/сут (2—9 мг/сут)	↑	N	Повышенный уровень (12—16 мг/сут) характерен для нетропических СПРУ
Биопсия тонкой кишки		Изменения	N	Специфический диагноз установить трудно
Дыхательные пробы				
Содержание H_2 в выдыхаемом воздухе после приема 50 г лактулозы	Следы	Возможно ↑	N	↑ при недостаточности лактозы
Содержание H_2 в выдыхаемом воздухе после приема 10 г лактулозы	Следы	N	N	Быстро увеличивается при избыточном росте бактерий; применяют для определения времени прохождения по кишечнику
Содержание $^{14}CO_2$ после приема ^{14}C-ксилозы	Следы	N	Обычно N	↑ при избыточном росте бактерий

Окончание табл. 59

Тест	Показатели в норме	Типичные изменения		Примечания
		Нарушения всасывания	Нарушения пищеварения	
Содержание $^{14}CO_2$ после приема ^{14}C -гликохолевой кислоты	<1% от выдыхаемого воздуха за 4 ч количества CO_2 <4% от количества экскретируемого с калом	N	N	↑ при избыточном росте бактерий и нарушении всасывания желчных кислот (после резекции или воспаления подвздошной кишки)
Содержание $^{14}CO_2$ после приема ^{14}C -триолеина	<3,5% от выдыхаемого за 1 ч количества $^{14}CO_2$	↓	↓	Хорошо коррелирует с содержанием жира в кале
Прочие				
Число бактерий в тонкой кишке	$<10^3$ мл $^{-1}$	N	N	$>10^5$ мл$^{-1}$ — признак избыточного роста бактерий

Для обнаружения скрытой крови применяют пробу с бензидином (реакция Грегерсена), которая крайне чувствительна. Она может дать положительный результат при кровоточивости десен, носовых кровотечениях, у совершенно здорового человека, в пищевом режиме которого присутствуют мясо, свежие овощи. Поэтому, чтобы убедиться, что положительная реакция с бензидином обусловлена наличием в кале скрытой крови, необходимо предварительно в течение 3-х дней держать больного на диете, не содержащей мяса и свежих овощей.

Реакция с бензидином проводится следующим образом. На предметное стекло наносят стеклянной палочкой небольшое количество заранее размешанного жидкого кала и к нему прибавляют несколько капель свежеприготовленного раствора бензидина, в который добавляют перекись водорода. При наличии в кале скрытой крови появляется синее окрашивание.

Синдром нарушенного всасывания

О нарушении всасывания (мальабсорбция) следует думать при необъяснимом уменьшении массы тела, диарее и характерных биохимических изменениях. К симптомам мальабсорбции относят изменения гемопоэтической системы (анемию и геморрагические феномены); мочеполовой системы (никтурию, снижение АД, азотемию, аменорею, снижение полового влечения); костно-мышечной системы (общую слабость, ночную слепоту, ксерофтальмию, периферическую невропатию); кожи (экзему, пурпуру, дерматиты, фолликулярный гиперкератоз). Каждый из перечисленных признаков необходимо учитывать для определения причин нарушения процессов всасывания, которые представлены в ниже.

Причины нарушения всасывания (Н. Гринберг, К. Иссельбахер, 2002)

I. Недостаточность питания
- Постгастрэктомическая стеаторея
- Недостаточность или инактивация панкреатической липазы
  - Экзокринная панкреатическая недостаточность
    - Хронический панкреатит
    - Рак поджелудочной железы
    - Кистозный фиброз поджелудочной железы

- Резекция поджелудочной железы
- Синдром Золлингера — Эллисона (гастринома)

II. Снижение концентрации желчных кислот в кишечнике (с нарушением формирования мицелл)
- Болезни печени
  - Паренхиматозная болезнь
  - Холестаз (внутри- или внепеченочный)
- Патологическая пролиферация микроорганизмов в тонкой кишке
  - Синдром приводящей петли
  - Стриктуры тонкой кишки
  - Межкишечные свищи
- Синдром слепой петли
  - Множественные дивертикулы тонкой кишки
  - Нарушения моторики (при диабете, склеродермии, кишечной псевдонепроходимости)
- Прерывание внутрипеченочной циркуляции желчных кислот
  - Резекция подвздошной кишки
  - Воспалительные процессы в подвздошной кишке (очаговый энтерит)
- Медикаментозное лечение (секвестрация или преципитация желчных кистот)
  - Неомицин
  - Карбонат кальция
  - Холестирамин

III. Недостаточность всасывающей поверхности
- Резекция кишечника или обходные анастомозы
- Болезни сосудов брыжейки при массивной резекции кишечника
- Очаговый энтерит множественная резекция тонкой кишки
- Тощеподвздошный анастомоз
  - Гастроилеостомия (случайная)

IV. Закупорка лимфатических путей
- Лимфангиэктазия кишечника
- Болезнь Уиппла
- Лимфома

V. Сердечно-сосудистые болезни
- Перикардиты
- Застойные формы сердечной недостаточности
- Недостаточность мезентериальных сосудов
- Васкулиты

VI. Первичные нарушения целостности слизистой оболочки тонкой кишки
- Воспалительные или инфильтративные болезни
  - Очаговый энтерит
  - Амилоидоз
  - Склеродерма
  - Лимфома
  - Лучевые энтериты
  - Эозинофильный энтерит
- Инфекционные энтериты (сальмонеллез)
- Неспецифический язвенный колит
- Биохимические или генетические болезни
- Нетропическая СПРУ; целиакальная СПРУ
- Недостаточность дисахаридаз
- Гипогаммаглобулинемия
- Абеталипопротеинемия
- Мальабсорбция моносахаридов

VII. Эндокринные и метаболические болезни
Сахарный диабет
Гипопаратиреоз
Недостаточность надпочечников
Синдром Золлингера — Эллисона (гастринома)
Карциноидный синдром

Резекция желудка

Резекция желудка по Бильроту II чаще приводит к синдрому нарушения всасывания, чем резекция по Бильроту I. Стеаторея вызывается рядом факторов. При резекции по Бильроту II выключена двенадцатиперстная кишка, в ее начальный отдел попадает мало желудочного содержимого, что приводит к уменьшению выделения секретина, холецистокинина и ферментов поджелудочной железы. Поступающие в двенадцатиперстную кишку ферменты и желчные кислоты плохо перемешиваются с желудочным содержимым, попадающим в тощую кишку из желудка и ускоряющим перемещение кишечного содержимого. Застой кишечного содержимого в приводящей петле приводит к избыточному росту бактерий и нарушению обмена желчных кислот. Нарушение всасывания приводит к дефициту белка и нарушению синтеза ферментов поджелудочной железы. Поэтому может быть эффективным лечение ферментами поджелудочной железы. При увеличении аэробов и анаэробов в тощей кишке более 10^5 мл$^{-1}$ проводят антибактериальную терапию.

Болезни печени и желчных путей

Болезни печени и желчных путей (острый вирусный гепатит, длительная подпеченочная желтуха, микро- и макронодулярный, первичный билиарный циррозы печени) приводят к развитию стеатореи. Предполагают, что стеаторея обусловлена недостаточным образованием смешанных мицелл из-за нарушения синтеза и выделения конъюгированных желчных кислот. При первичном билиарном циррозе печени нарушается всасывание витамина Д и кальция, что приводит к тяжелым процессам в костях (остеопорозу, истончению кортикального слоя кости, компрессионным переломам позвонков, спонтанным патологическим переломам).

Синдром короткой кишки

Синдром короткой кишки развивается после резекции тонкой кишки, инфаркта, множественных резекций при болезни Крона и при тощеподвздошном анастомозе при лечении больных с тяжелым ожирением. К синдрому нарушенного всасывания приводит удаление более 50 см терминального отдела подвздошной кишки, в котором всасываются соли желчных кислот и витамин B_{12}. Невсосавшиеся соли желчных кислот поступают в толстую кишку и вызывают секреторную диарею. Резекция проксимальной части тонкой кишки нарушает всасывание кальция, фолиевой кислоты и железа, что может привести к анемии и тетании.

Рекомендуется назначение больным холестирамина, связывающего избыток солей желчных кислот и прекращающего диарею, в дозе 4 г внутрь 4 раза в сутки. Но если диарея возникает при резекции более 100 см подвздошной кишки, после которой теряется большое количество холатов и нарушается всасывание жиров, холестирамин может усилить диарею. Улучшения достигают назначением диеты с низким содержанием жиров (50 — 75 г/сут) и среднецепочных триглицеридов (3 — 4 столовые ложки в сутки, в одной столовой ложке 14 г жиров). Масло с этими триглицеридами невкусно, поэтому его добавляют

к различным блюдам. После резекции подвздошной кишки показан прием жирорастворимых витаминов и препаратов кальция и внутримышечное введение витамина B_{12}.

Патологическая пролиферация бактерий в тонкой кишке развивается при заболеваниях, сопровождающихся застоем в кишечнике (дивертикулезе тощей кишки, синдроме отводящей петли после резекции желудка по Бильрот II, частичной непроходимости тонкой кишки при наличии спаек и болезни Крона и др.). Бактерии оказывают непосредственное токсическое действие, захватывают витамин B_{12}, поступающий в тонкую кишку, и вызывают распад солей желчных кислот, что сопровождается нарушением всасывания жира. Клиника проявляется диареей (кал обычно зловонный) и мегалобластической анемией. Диагноз подтверждается при посеве аспиратов, полученных из тощей кишки. Наличие микроорганизмов более 10^4 является отклонением от нормы. При чрезмерном размножении бактерий увеличивается содержание $^{14}CO_2$ в выдыхаемом воздухе у больных. Лечение проводят антибиотиками широкого спектра действия (тетрациклин по 250 — 500 мг 4 раза в сутки внутрь). Антимикробную терапию проводят длительно прерывистыми курсами (по 2 недели ежемесячно). При анатомических изменениях, вызвавших стаз, возможна хирургическая коррекция.

Закупорка лимфатических путей, приводящая к мальабсорбции, может быть первичной (врожденной) или вторичной (при туберкулезе кишечника, болезни Уиппла, травме, новообразовании или ретроперитонеальном фиброзе).

Болезнь Уиппла

Болезнь Уиппла характеризуется патологическим расширением сосудов брыжейки и нарушением процессов всасывания в кишечнике. Болезнь относится к редко встречающимся, ее ведущими симтомами являются диарея, боли в животе, прогрессивное уменьшение массы тела, артралгии. При обследовании выявляют субфебрильную температуру, усиление пигментации кожи, периферическую лимфоаденопатию. Возможны проявления нарушений функций ЦНС (снижение памяти, нистагм, спутанность сознания, локальные признаки поражения черепно-мозговых нервов). Диагноз подтверждается данными лаборатории: стеаторея, нарушение всасывания ксилозы, гипоальбуминемия, обусловленная выведением большого количества сывороточного альбумина, анемия. В биоптатах тощей кишки обнаруживают PAS-положительные макрофаги, сглаживание верхушек ворсин слизистой оболочки, расширенные лимфатические сосуды.

Лечение антибиотиками способствует улучшению состояния больных. Рекомендуют сочетанную терапию тетрациклином или пенициллином с бактримом (триметоприм/сульфаметоксазол), которые необходимо принимать в течение года в дозе 160 — 400 мг внутрь 2 раза в сутки. Препарат противопоказан больным с реакциями гиперчувствительности к сульфаниламидам. Иногда при дефиците фолиевой кислоты развиваются мегалобластическая анемия, лейкопения или тромбоцитопения. Препарат в высоких дозах угнетает костномозговое кроветворение.

Лимфома тонкой кишки

Лимфома тонкой кишки — злокачественное новообразование, характеризующееся массивной инфильтрацией злокачественными лимфоидными клетками собственной мембраны. Полиморфные лимофидные клетки инфильтрируют и разрушают крипты. Ворсины слизистой оболочки тонкой кишки уплотнены, укорочены и могут полностью отсутствовать. При кишечной лимфоме вырабатываются или секретируются иммуноглобулины А с тяжелой цепью (болезнь альфа-цепей).

У больных лимфомой тонкой кишки развивается типичный синдром мальабсорбции с уменьшением массы тела и измененными абсорбционными пробами. Мальабсорбция при лимфоме обусловлена диффузным поражением слизистой оболочки тонкой кишки, обструкцией лимфатических сосудов, локальными стенозами кишки и бактериальной инвазией. У большинства больных имеются боли в животе, лихорадка и симптомы кишечной непроходимости. Диагноз подтверждается путем лапаротомии и многократной пероральной биопсией слизистой оболочки тонкой кишки.

Прогноз неблагоприятный. Длительность заболевания от момента появления первых симптомов колеблется от 6 мес до 5 лет. Терминальными осложнениями могут быть перфорация кишки, кровотечение и кишечная непроходимость. Лучевая терапия, лечение химиопрепаратами или органическая резекция кишки малоэффективны.

Целиакия

Целиакия (глютеновая энтеропатия) характеризуется мальабсорбцией, изменением структуры тонкой кишки и непереносимостью глютенсодержащих пищевых продуктов, содержащихся в пшенице, ячмене, рисе и, возможно, овсе.

В патогенезе заболевания основное значение имеет токсическое действие глютена и его высвобождающей субстанции глиадина. Существует две теории механизма их действия: "токсическая " и "иммунологическая". По первой теории возможный механизм заключается в снижении уровня специфической слизистой пептидазы, что приводит к нарушению гидролиза глютена и других глутаминсодержащих пептидов до дипептидов или аминокислот. В результате действия токсических пептидов развиваются гистологические изменения в слизистой оболочке (отслоение поверхностных абсорбтивных клеток, компенсаторное усиление пролиферации клеток, гипертрофия крипт). По второй теории механизм энтеропатии может быть связан с развитием иммунологических реакций в слизистой оболочке под воздействием глютена и глютеновых метаболитов, что подтверждается появлением мононуклеарных воспалительных инфильтратов в мембране слизистой оболочки, наличием антител к глиадину в сыворотке у больных и эффективностью кортикостероидов.

Разрушение слизистой оболочки приводит к уменьшению выработки секретина и холецистокинин-панкреозимина, что сопровождается снижением стимуляции поджелудочной железы и уровня ее гормонов на поступление в кишечник пищевых продуктов.

При биопсии слизистой оболочки выявляют ее уплотнение и уплощение с исчезновением ворсинок и удлинением крипт, плотные воспалительные инфильтраты, деформацию поверхностного эпителия.

Клинические симптомы в типичных случаях впервые появляются в детском возрасте. Диарея, стеаторея, отставание в физическом развитии — характерные признаки нарушения всасывания. В юношеском периоде наблюдается спонтанная ремиссия. Обострение заболевания развивается у взрослых с клиникой типичного синдрома мальабсорбции. У некоторых больных может быть выявлена железодефицитная анемия без явной кровепотери. Иногда при отсутствии диареи определяют метаболические изменения в костях (боли в костях, деминерализация костной ткани, компрессионные деформации, кифосколиозы) и психические нарушения.

Диагностика целиакии основывается на наличии мальабсорбции, изменении в биоптате тощей кишки (уплотнение и уплощение ворсин с аномалией поверхностного эпителия) и эффекта безглютеновой диеты.

Основу лечения составляет безглютеновая диета. Из рациона исключают все продукты, содержащие пшеницу, рожь, ячмень и овес. Улучшение обычно наступает через несколько недель. Отсутствие эффекта может быть связано с ошибочным диагнозом, не-

строгим соблюдением диеты, наличием конкурирующих заболеваний (нарушений функции поджелудочной железы, язвы тощей или подвздошной кишки, лимфомы кишечника). Иногда целиакия рефрактерна к безглютеновой диете. В таком случае больному показана стероидная терапия. Доза преднизолона зависит от тяжести состояния больного и колеблется от 20 до 40 мг/сут, поддерживающая доза 5—10 мг/сут на протяжении года.

Синдром недостаточности дисахаридаз

Синдром недостаточности дисахаридаз бывает первичный (генетический или семейный) и вторичный (приобретенный). У взрослых чаще всего встречается первичный дефицит лактазы, который сопровождается непереносимостью лактозы. Так как она является основным углеводом молока, недостаточность лактазы приводит к нарушению гидролиза лактозы. Негидролизированная лактоза не всасывается и вызывает благодаря своим осмотическим свойствам перемещение жидкости в кишечник. Нарушается выработка молочной кислоты и жирных кислот с короткими цепями из лактозы, что сопровождается уменьшением кислотности каловых масс.

Заболевание проявляется чувством дискомфорта после приема 100—240 г молока. У больных развиваются вздутие живота, спастические боли, метеоризм и диарея. Непереносимость лактозы можно подтвердить тестом толерантности к лактозе. После приема лактозы (0,75—1,5 г/кг) в крови повышение уровня глюкозы не превышает 200 мг/л. Но в 20% случаев результаты могут быть ложноположительными и ложноотрицательными, что связано с темпом опорожнения желудка и метаболизмом глюкозы. Более чувствительным и специфичным тестом является определение количества водорода в выдыхаемом воздухе после введения 50 г глюкозы.

Вторичный дефицит лактазы выявляется у больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися изменениями слизистой оболочки (целиакией, хроническим энтеритом, лямблиозом, язвенным колитом и др.).

К синдрому недостаточности дисахаридаз относится патология слизистой оболочки тонкой кишки, сопровождающаяся снижением сахаразы-изомальтазы и непереносимостью сахарозы. Но эта патология встречатся редко.

Синдром раздраженной кишки

Синдром раздраженной кишки — заболевание толстой кишки, сопровождающееся нарушением двигательной и транспортной функций без необратимых структурных изменений кишечника. Существует три варианта клинического течения: спастический колит, интермиттирующая диарея и смешанный вариант, — патофизиологической сущностью которых является нарушение моторной функции кишечника.

Причинами функционального расстройства толстой кишки могут быть извращения ее реакции на высвобождение после еды холецистокинина и психоэмоциональные нарушения у больных с ипохондрическим, депрессивным и истерическим синдромами. У больных нарушается нормальная регуляция акта дефекации. При интермиттирующей диарее укорачивается период между сокращением и покоем, а при спастическом колите он, наоборот, удлиняется.

Типичными клиническими симптомами являются нарушения стула (диарея или запоры), продолжающиеся в течение нескольких месяцев или лет. Трех-, четырехкратное отхождение кала происходит обычно в утренние часы после пробуждения или завтрака. В течение остального дня состояние больного остается удовлетворительным. Диарея ку-

пируется спонтанно. Продолжительность ремиссии колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев.

Другими типичными проявлениями болезни могут быть боли в животе и запоры. Боли носят спастический характер, локализуются чаще всего в области сигмовидной кишки и уменьшаются после отхождения газов или кала. Возможны жалобы на вздутие живота, ощущение неполного опорожнения кишечника, изменение консистенции стула и примеси слизи в кале. Иногда больные жалуются на боли в пояснице, слабость, сердцебиение.

В настоящее время используют Римские критерии при диагностике синдрома раздраженной кишки, подробный анамнез, физикальное, лабораторное и инструментальные исследования.

Обследование при подозрении на синдром раздраженной кишки
(Tompson W.G. et al., 1994)

I. Римские критерии синдрома раздраженной кишки:
- А. Боль или неприятные ощущения в животе, которые
  - 1. Проходят после дефекации.
  - 2. Сопровождаются изменением частоты стула
  - или
  - 3. Сопровождаются изменением консистенции стула.
- Б. Два или более из следующих симптомов, которые наблюдаются по крайней мере при 25% дефекации или раз в четыре дня:
  - 1. Изменение частоты стула (чаще трех раз в сутки или реже трех раз в неделю).
  - 2. Изменение консистенции стула ("овечий", твердый или неоформленный, водянистый).
  - 3. Нарушение дефекации (натуживание, императивные позывы, чувство неполного опорожнения кишечника).
  - 4. Примесь слизи в кале.
  - 5. Метеоризм, вздутие живота, чувство распирания в животе.

II. Данные анамнеза, позволяющие исключить другие расстройства:
- А. Симптомы, не характерные для синдрома раздраженной кишки:
  - 1. Видимая или скрытая кровь в кале.
  - 2. Похудание.
  - 3. Лихорадка.
  - 4. Боль или понос, из-за которых больной просыпается по ночам.
- Б. Характер питания — позволяет исключить недостаточность лактозы, избыточное употребление сорбитов, фруктозы или кофеина.
- В. Прием лекарственных средств, оказывающих действие на ЖКТ.
- Г. Наличие депрессии или панического расстройства.

III. Физикальное исследование ничем не примечательно, при выявлении каких-либо изменений требуется дальнейшее обследование.

IV. Лабораторные и инструментальные исследования:
- А. Общий и биохимический анализ крови, СОЭ.
- Б. Колоноскопия (больным старше 40 лет и всем больным с поносом).
- В. Если ведущим симптомом является понос:
  - 1. Анализ кала на простейших, гельминтов и их яйца.
  - 2. Исследование функции щитовидной железы.
  - 3. Биопсия слизистой ректосигмовидного отдела толстой кишки для исключения лимфоцитарного и коллагенового колитов.

Необходимо подробно расспросить больного обо всех симптомах заболевания; лекарственных средствах, принимаемых больным; о характере питания, в частности, не злоупотребляет ли он напитками, содержащими кофеин, фруктозу или сорбит, способными вы-

звать понос, метеоризм, кишечные колики. Симптомы должны наблюдаться не менее трех месяцев (постоянно или периодически).

При функциональном исследовании определяют умеренную болезненность в левой подвздошной области. Другие симптомы обычно отсутствуют. Дополнительные исследования (колоноскопию с биопсией слизистой, ирригоскопию) проводят всем больным старше 40 лет при подозрении на опухоль толстой кишки и молодым больным для исключения язвенного колита и болезни Крона.

Лечение. Успех лечения зависит прежде всего от хорошего взаимоотношения врача и больного. Нужно помочь больному разобраться в сущности болезни, заверить его в безопасности и благоприятном течении синдрома раздраженной кишки. Некоторым больным назначают психотропные препараты (диазепам, феназепам, амитриптилин, мелипримин и др.) в течение 4—5 недель.

Главным в лечении больных является диетическое питание. Исключают из рациона продукты, напитки и лекарственные средства, содержащие фруктозу и сорбитол, молочные продукты и ограничивают прием кофеина. Рекомендуют продукты, содержащие клетчатку (пшеничные отруби, хлеб с отрубями, семя подорожника, овощи, фрукты), которые особенно эффективны при запорах.

При неэффективности указанных простых мер используют лекарственные средства, действующие на основной симптом. При наличии болей и вздутии назначают М-холиноблокаторы (настойку белладонны 5—10 капель внутрь 3 раза в сутки, дицикловир 10—20 мг 3—4 раза в сутки, циметроний бромид 50 мг 3 раза в сутки). При поносах используют антидиарейные средства (дифеноксилат 2,5—5 мг 4 раза в сутки, лоперамид 2 мг 2 раза в сутки). Если понос связан с нарушением всасывания желчных кислот в дистальном отделе подвздошной кишки, назначают холестирамин 2—4 г 1—2 раза в сутки. При запорах для стимуляции перистальтики кишечника назначают цизаприд 5—10 мг 3 раза в сутки или домперидон 10—20 мг 3—4 раза в сутки. При лечении синдрома раздраженной кишки применяют антагонисты кальция, блокаторы серотониновых рецепторов, аналоги соматостана и стимуляторы опиоидных к-рецепторов. Тяжелым больным проводят психотерапию и гипноз.

Хронический энтерит

Хронический энтерит — хроническое полиэтиологическое воспалительное заболевание тонкой кишки, сопровождающееся снижением ее барьерной функции.

Этиология. Возникновение хронического энтерита связано с различными инфекциями (дизентерией, салмонеллезом, вирусными инфекциями и др.); глистными инвазиями и лямблиями; алиментарными нарушениями, нерегулярным питанием, алкоголизмом; физическими и химическими повреждениями (антибиотиками, соединениями свинца, фосфора, ионизирующей радиацией). Нередко хронический энтерит развивается при хронических гастритах, болезнях печени, желчных путей и поджелудочной железы.

Патогенез заболевания связан с повреждением клеток, продуцирующих лизоцим, слизь и иммуноглобулины и обеспечивающих барьерную функцию стенки кишечника. Нарушение барьерного слоя приводит к нарушению заключительного этапа гидролиза пищевых продуктов в результате снижения активности мембранных ферментов. Одновременно ухудшается функция транспортных каналов и всасывание продуктов гидролиза, ионов и воды. В патогенезе хронических энтеритов принимают участие нарушение ферментативной активности пищеварительных желез, дисбактериоз, изменения иммунитета, расстройства обмена веществ, вторично поддерживающие дисфункцию тонкого кишеч-

ника. Тонкая кишка, имеющая скудную бактериальную флору, при энтеритах обильно заселяется различными микроорганизмами, усугубляющими нарушения пищеварения. Токсины, выделяемые микроорганизмами, оказывают повреждающее действие на кишечную стенку.

При преимущественном поражении подвздошной кишки нарушается абсорбция желчных кислот, избыточное поступление которых в толстую кишку вызывает хологенную диарею.

Клинические проявления хронического энтерита разделяют на две группы — кишечные (энтеральные) и внекишечные. К энтеральным относят синдромы недостаточности пищеварения, всасывания, экссудативной энтеропатии и дискинетический. Заболевание проявляется болями в животе, уменьшением массы тела, лихорадочным состоянием, диареей, стеатореей, гипоальбуминемией и белковой энтеропатией.

Внекишечные симптомы связаны с дефицитом пластиковых веществ из-за нарушенного всасывания. Характерны снижение трудоспособности, раздражительность, бессонница, похудание. У большей части больных выявляют трофические изменения кожи, ногтей, волос, парестезии, судороги мелких мышц. При снижении концентрации в сыворотке крови калия и кальция из-за нарушения их всасывания развиваются тахикардия и экстрасистолия. На ЭКГ отмечаются уменьшение вольтажа комплекса QRS, снижение интервала S—T, уплощение и двухфазность зубца T.

Диагноз подтверждается при гистохимических исследованиях биоптатов слизистой подвздошной кишки (наличие большого количества инволютивных изменений энтероцитов, занимающих всю дистальную часть ворсинок). О функциональном состоянии тонкой кишки судят по тестам, представленным в табл. 2.

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, сопровождающимися диареей. К ним относятся заболевания желудка, печени и поджелудочной железы, ишемический абдоминальный синдром, требующие клинических и гастроэнтерологических исследований. Некоторые гормонально-активные опухоли (карциноид) и эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, сахарный диабет, болезнь Аддисона) усиливают секрецию воды и электролитов в кишечник и вызывают диарею, резистентную к терапии.

Хронический энтерит следует дифференцировать с хроническим колитом и дисфункцией толстой кишки, при которых отсутствуют признаки нарушения всасывания, и редко встречающимися заболеваниями (целиакией, болезнью Крона, лимфомой, болезнью Уиппла и др.), имеющими морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки и тяжелое прогрессирующее течение. Поэтому каждому больному с хроническим энтеритом следует проводить рентгенологическое исследование кишечника и колонофиброскопию при выявлении очаговой патологии.

Лечение при наличии выраженной диареи включает диетотерапию, предусматривающую ограничение механических раздражителей и исключение блюд, усиливающих брожение и гниение в кишечнике. При снижение содержания белка в сыворотке крови переливают внутривенно плазму и аминокислоты по 100—250 мл капельно. При расстройствах водно-электролитного баланса рекомендуется введение электролитов и комплекса витаминов группы B, никотиновой кислоты, витаминов A, Д, K и E.

Обязательной является противовоспалительная терапия сульфасалазином (внутрь 2 г/сут) и антибиотиками (оксациллин или эритромицин внутрь 4 раза по 0,25 г или 200000 ЕД). Для улучшения пищеварения применяют ферментные препараты (креон, панцитрат, фестал, дигестал и др.). При диарее назначают цитомукопротектор смекту 1 пакет 3 раза в день после еды, буферные содержащие алюминий антациды (маалокс, гастал, протаб и др.) по 1 дозе 3—4 раза в день через 1 ч после еды и антидиарейные препараты, замедляющие перистальтику кишечника, — лоперамид (имодиум) по 2—4 мг на прием (16 мг/сут) до прекращения поноса. Прогноз при хроническом энтерите благоприятный.

Болезнь Крона

Болезнь Крона — болезнь неясной этиологии, характеризующаяся ограниченным воспалением какого-либо участка пищеварительного тракта (чаще — конечной части подвздошной кишки) с гранулематозными изменениями всей кишечной стенки, изъязвлениями слизистой оболочки, образованием свищей и сужением просвета кишки вплоть до полной обструкции. Распространенность заболевания в странах Европы и США составляет 70—150 на 100 тыс. человек. Болезнь Крона поражает людей любого возраста, но чаще — в возрасте между 15 и 35 годами.

Патогенез. Причины болезни Крона неизвестны. Воспаление терминального отдела подвздошной кишки впервые описано B. Crohn в 1923 г. В дальнейшем было установлено, что терминальный илеит является лишь одной из форм болезни. Главной морфологической особенностью болезни Крона является инфильтрация всех слоев кишечной стенки с распространением на брыжейку и регионарные лимфоузлы. Патологические изменения в тонкой и толстой кишках одинаковые.

По мере прогрессирования заболевания стенки кишки утолщаются, просвет кишки сужается, может произойти стенозирование любого отдела кишки. На далеко зашедшей стадии образуются язвы, проникающие в подслизистый и мышечный слои, они могут сливаться в интрамуральные каналы и образовывать внутренние и наружные свищи и трещины заднего прохода. Поражение серозной оболочки сопровождается образованием спаек между соседними петлями тонкой и толстой кишок и близлежащими органами (мочевым пузырем, влагалищем) и свищей. Характерным гистологическим признаком болезни Крона является наличие гранулем. По данным многочисленных исследований, при болезни Крона примерно в 30% поражается тонкая кишка (дистальный отдел подвздошной кишки), в 30% — только толстая кишка и в 40% — и та, и другая (обычно подвздошная и правая половина ободочной).

Клиническая картина болезни Крона характеризуется лихорадкой, болью в животе, поносом (часто без примеси крови), похуданием и утомляемостью. Заболевание обычно начинается в молодом возрасте с похудания, утомляемости, боли в правой половине подвздошной области и поноса. Иногда наблюдаются субфебрильная температура, снижение аппетита, тошнота и рвота. При физикальном исследовании выявляют болезненность в правой подвздошной области, где пальпируется припухлость или объемное образование, состоящее из спаянных петель кишок. Возможно развитие острого илеита с клинической картиной, сходной с острым аппендицитом. Точный диагноз удается поставить лишь при лапаротомии. При болезни Крона обнаруживают инфильтрацию и гиперемию подвздошной кишки, увеличение и отечность брыжеечных лимфатических узлов.

У некоторых больных первым клиническим проявлением заболевания может быть кишечная непроходимость, обусловленная острым воспалением и отеком пораженного участка кишки. На поздних стадиях болезни причиной непроходимости бывает склеротический стеноз кишки. Болезнь Крона часто осложняется образованием свищей между соседними петлями кишок, кишкой и мочевым пузырем с развитием инфекции мочевых путей. У многих больных болезнь проявляется трещинами заднего прохода, парапроктитом или параректальным свищем.

При прогрессировании заболевания у больных развиваются внекишечные осложнения: узловая эритема, кератиты и конъюнктивиты, острые артриты, анкилозирующий спондилит. Нарушения всасывания проявляются похуданием, трофическими расстройствами (ломкость ногтей и волос), снижением содержания железа и белков в сыворотке крови, умеренной анемией, обусловленной нарушением всасывания фолиевой кислоты и витамина B_{12} и остеопорозом.

В крови определяется лейкоцитоз и повышенная СОЭ.

Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием (ирригоскопией с двойным контрастированием). При болезни Крона характерны чередование пораженных и здоровых участков и мелкие изъязвления, между которыми определяются небольшие неровные выступы слизистой. Рельеф слизистой оболочки в пораженных участках резко изменен. Стенки неравномерно утолщены и склерозированы. Выявляются многочисленные стенозы кишки с четкими границами. Слизистая оболочка в месте сужения имеет ячеистый рисунок (вид "булыжной мостовой"), образующийся вследствие отека подслизистого слоя и наличия продольных язв и поперечных трещин, представляющих собой слепые свищевые ходы.

При **диагностике болезни Крона применяют эндоскопию**. Предпочтительнее проведение колоноскопии, которая позволяет обнаружить поражение ободочной кишки и иногда удается выполнить биопсию подвздошной кишки. В типичных случаях слизистая оболочка кишки отечна, утолщена, изъязвлена, с грубыми складками. В 30—50% случаев в биоптатах обнаруживают гранулемы, иногда — крипт-абсцессы и воспалительные инфильтраты.

Осложнения болезни Крона разделяются на местные и общие, описанные выше. К местным осложнениям относятся также перфорация кишки и токсический мегаколон. Перфорация кишки проявляется клиникой острого перитонита, требующего экстренной операции. Токсический мегаколон представляет собой синдром дилатации толстой кишки. Клиника синдрома проявляется высокой лихорадкой, гиповолемией, болью в животе, интоксикацией и тахикардией. При пальпации живота выявляют расширенную болезненную кишку. При обзорной рентгенографии живота выявляют расширение, чаще всего поперечной ободочной кишки, диаметр которой больше 6 см. Токсический мегаколон — неотложное состояние, требующее оперативного лечения.

Болезнь Крона дифференцируют с заболеваниями, характеризующимися сегментарными поражениями тонкой кишки (лимфомой тонкой кишки, дивертикулезом, полипозом, туберкулезом кишечника) и диффузными (язвенным колитом, амебной дизентерией, хроническим энтеритом, ишемическим абдоминальным синдромом). При болезни Крона, в отличие от заболеваний с сегментарными поражениями, одновременно поражается тонкая и толстая кишки. При лимфоме имеются особенности клинических проявлений и рентгенологических данных (см. выше). Туберкулез кишечника может приводить к стенозу дистального отдела подвздошной кишки, но при нем поражается вся слизистая. Для диагноза необходимы посев и микроскопия мазков, окрашенных по Цилю—Нильсену.

При диффузных поражениях тощей и подвздошной кишок характерны сильные боли, профузный понос, резкое похудание и гипопротеинемия. В биоптатах выявляют воспалительные инфильтраты собственной пластинки и обширное поражение слизистой с укорочением ворсинок.

Лечение больных включает базисную терапию сульфасалазином, кортикостероиды и парентеральное питание. Сульфасалазин Ⓐ назначают по 1 г 3 раза в день в течение 2 недель, в случае отсутствия эффекта дозу увеличивают до 6 г в день при отсутствии побочных эффектов (тошноты, головной боли, кожной сыпи). Поддерживающая доза — 1,5 таблетки в день.

Преднизолон назначают при выраженной активности или при отсутствии эффекта от лечения сульфасалазином. В первые дни назначают преднизолон в дозе 20—25 мг/сут, с последующим увеличением до 40 мг/сут. Через 3 недели дозу снижают на 5 мг в неделю. Лечение сульфасалазином и преднизолоном должно быть длительным Ⓐ. При болезни Крона свищи и абсцессы брюшной полости часто приводят к сепсису. Поэтому глюкокортикоиды назначают с осторожностью и в случае присоединения вторичной инфекции и гнойных осложнений применяют полусинтетические пенициллины (метициллин, ампициллин)

в дозе 0,5 — 1 г внутримышечно через 4 ч, курс лечения не должен превышать 2 недели из-за опасности развития дисбактериоза.

Для достижения клинического эффекта показано проведение иммуносупрессивной терапии[B]. Применяют меркаптопурин и азатиоприн в дозе 1,5 — 2 мг/кг, которые уменьшают выраженность воспаления, способствуют закрытию свищей и позволяют снизить дозу преднизолона.

Больным с нарушенным питанием назначают диету № 4, исключают продукты, к которым снижена толерантность, и добавляют бесшлаковые продукты (виосорб, сурвимед и др.). При сильно выраженном нарушении питания применяют парентеральное питание: растворы аминоксилот (аминозол, альвезин и др.) по 500 мл ежедневно, 10% раствор глюкозы по 1 — 1,5 л, жировые эмульсии (интралипид, липофундин) по 500 мл ежедневно[B]. Парентеральное питание позволяет обеспечить больного достаточным количеством калорий на протяжении нескольких недель и разгрузить кишечник у тяжелых больных. После стабилизации состояния больного, уменьшения болей в животе и диареи, снижения температуры переходят на энтеральное питание. Но заболевание может обостриться, как только больному разрешают есть. При обширном поражении тонкой кишки необходимо дополнительное введение электролитов, минеральных веществ и витаминов.

Хирургическое лечение назначают только при осложнениях. Но примерно 70% больных в течение болезни переносят хотя бы одну операцию. Показаниями являются 1) длительный или необратимый стеноз, осложненный кишечной непроходимостью; 2) наружные, кишечно-пузырные и кишечно-влагалищные свищи, резистентные к терапии; 3) перитонеальные свищи и абсцессы брюшной полости и забрюшинного пространства; 4) перфорация кишки или токсический мегаколон[A]. Рецидивы в течение 5 лет после операции составляют 50 — 75%.

Прогноз. Течение болезни Крона длительное с периодическими обострениями. Эффективность консервативного лечения со временем снижается и возрастает летальность, которая составляет 5 — 10%. Причиной смерти бывают перитонит и сепсис. Тем не менее, комплексное лечение, включая и хирургическое, продлевает жизнь больных и обеспечивает хорошее качество жизни.

Хронический колит

Хронический колит, воспаление слизистой оболочки толстой кишки, чаще развивается у женщин в возрасте 20 — 50 лет, у мужчин в 40 — 60 лет. Основное значение в этиологии заболевания имеют перенесенные кишечные инфекции (дизентерия и сальмонеллез) и дисбактериоз, развивающийся обычно после длительной терапии антибиотиками. Злоупотребление алкоголем, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни — факторы, способствующие развитию заболевания. Колит нередко сопутствует заболеваниям органов пищеварения (гастриту, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, стенозам кишки и др.); эндогенным интоксикациям (уремии, печеночно-клеточной недостаточности); заболеваниям эндокринных желез (гипертиреозу, недостаточности надпочечников).

По характеру воспаления различают катаральный, слизистый и фибринозный колиты. При катаральном воспалении слизистая отечна, гиперемирована, мутная, при длительном течении заболевания в слизистой развиваются атрофические изменения. Слизистый колит характеризуется гиперпродукцией слизи из образовавшихся кист, расположенных либо поверхностно, либо более глубоко в подслизистом слое. Фибринозное воспаление имеет особенности дифтиритического или крупозного.

Клинические признаки заболевания имеют сходство с таковыми при синдроме раздраженной кишки. Одним из наиболее распространенных симптомов колита является понос, наступающий рано утром и нарушающий сон больного. У некоторых больных понос возникает после, а иногда и во время еды. Возможно равномерное распределение действий кишечника в течение дня, нередко развиваются позывы, следующие один за другим с небольшими временными интервалами. Каловые массы содержат слизь, иногда кровь и гной. В ряде случаев при хроническом колите наблюдаются запоры, сменяющиеся частым необильным жидким стулом.

Нередко выявляются "ложные поносы" ("запорные поносы"), при которых имеется стаз кала в сигмовидной кишке. В таких случаях после первых порций плотного кала появляется обильный жидкий зловонный кал.

Больные с хроническим колитом жалуются на боли в левой подвздошной области, ощущение тяжести, метеоризм, громкое урчание и переливание. Боли и ощущение тяжести уменьшаются при отхождении газов и кала.

Состояние больных обычно удовлетворительное. Живот вздут. При пальпации определяются болезненные спастически сокращенные или расширенные участки толстой кишки. Возможны патологические симптомы, связанные с поражением желудка (неустойчивый аппетит, горечь во рту, отрыжка воздухом, тошнота, боли в эпигастральной области), печени и желчных путей (боли в правом подреберье, периодическая желтуха, увеличение печени).

Нередко заболевание сопровождается симптомами нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Больные жалуются на сердцебиение, перебои, боли в области сердца, общую слабость, головокружение.

При ректороманоскопии и колонофиброскопии выявляют гиперемию и отечность слизистой оболочки кишечника, легкую ее ранимость, единичные эрозии и петехии. Характерны признаки дистрофии и атрофии слизистой, которая становится бледной, с сетью просвечивающихся через нее мелких сосудов. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки позволяет подтвердить диффузные воспалительные и атрофические изменения.

Дифференциальный диагноз хронического колита проводят с функциональными заболеваниями кишечника (см. синдром раздраженной кишки), при которых отсутствуют выраженные морфологические изменения слизистой оболочки. Необходимо дифференцировать хронический колит с хроническим энтеритом (см. выше), при котором в отличие от колита нарушено всасывание, сопровождающееся снижением массы тела. Целесообразно для подтверждения диагноза колита проводить абсорбционные функциональные пробы, которые не изменяются при поражении толстой кишки. Особое значение имеет дифференциальная диагностика хронического колита с раком толстой кишки (см. ниже). Детальное и тщательное рентгенологическое исследование и эндоскопическое обследование позволяют выявить опухоль толстой кишки.

Лечение. При обострении колита назначают диету, включающую черствый белый хлеб, обезжиренные мясные и рыбные бульоны, паровые котлеты и омлеты, кисели, отвары, желе из черники, черемухи, шиповника, чай и кофе на воде. При стихании обострения рекомендуют диету механически щадящую. Больным с запором рекомендуют продукты, содержащие большое количество пищевых волокон (овощи, фрукты, пшеничные отруби). При хроническом колите с преобладанием поноса назначают белую глину 1 г, карбонат кальция 0,5 г, аттапульгит активированный по 4—2 табл. после каждого опорожнения кишечника, лоперамид (имодиум, лопедиум, лоперамид-акри)Ⓑ, тормозящий моторику кишечника, по 4—2 мг после каждого жидкого стула. Перистальтика ослабляется антихолинергическими средствами (атропином, препаратами красавки)Ⓑ. При тяжелом поносе

необходимо возмещать жидкость и электролиты (натрия хлорид, калия хлорид, глюкозу, лактат натрия, бикарбонат)🅐.

Больным с хроническим колитом показана физиотерапия. Рекомендуются сеансы электрофореза анальгезирующих смесей, хлорида кальция и сульфата цинка, диадинамические токи, ампли-пульс-терапия.

В период ремиссии рекомендуются отвары и настои лекарственных трав. При колитах с преобладанием поноса: а) ольховых соплодий, мяты, шиповника; б) шалфея, зверобоя, крапивы, черемухи; в) семени льна, черники, укропа, лапчатки. При преобладании запора: а) ромашки, коры крушины, петрушки; б) календулы, душицы, листа сенны.

Неспецифический язвенный колит

Неспецифический язвенный колит (колит язвенный идиопатический, колит язвенный трофический, проктаколит язвенный) — болезнь неясной этиологии, характеризующаяся хроническим колитом с развитием язв, кровоизлияний, псевдополипов и других поражений кишечной стенки.

Заболеваемость и распространенность неспецифического язвенного колита за последние годы имеют некоторую тенденцию к росту среди населения России, Европы и Северной Америки. Заболеваемость увеличилась до 6—8 случаев на 100 тыс. человек в год, распространенность — до 70—150 на 100 тыс. Болезнь поражает людей любого возраста, но чаще заболевают молодые люди в возрасте от 18 до 40 лет.

Этиология и патогенез. Этиология язвенного колита неизвестна. Существуют предположения о семейной или генетической предрасположенности, роли иммунологических и психологических факторов в развитии заболевания. Заболевают чаще всего лица европеоидной популяции, особенно евреи. Есть свидетельства о заболеваемости монозиготных близнецов. Однако пока не удалось выделить специфических генетических маркеров, которые могли бы подтвердить возможность развития язвенного колита. Не идентифицированы до настоящего времени бактериальные, грибковые и вирусные агенты, способные вызвать хронический язвенный колит.

Существуют косвенные подтверждения патогенетической роли гуморальных антител в патогенезе колита. К ним относятся внекишечные проявления (артриты и перихолангит), имеющие аутоиммунный патогенез; наличие гуморальных антител к клеткам толстой кишки и дефицит IgA; кожная аллергия и уменьшение числа Т-клеток в периферической крови.

Стрессовые ситуации (например, утрата близкого человека) могут явиться причиной развития язвенного колита. Большое значение имеют личностные особенности больного, обусловливающие подверженность чувству гнева, депрессии, беспокойства. Учитывать это сложно, но стоит помнить об их возможной этиологической роли.

Патоморфология. Болезнь начинается в ректосигмоидальной области. Макроскопически слизистая оболочка выглядит гиперемированной, изъязвленной и кровоточащей. Характерны непрерывность и однообразие воспаления. Постепенно воспаление распространяется проксимально и может захватить всю ободочную кишку. Развиваются дегенерация ретикуловых волокон, окклюзия субэпителиальных капилляров, прогрессирующая инфильтрация собственной пластинки плазматическими клетками, эозинофилами, лимфоцитами и нейтрофилами. Инфильтрация крипт обычно заканчивается образованием небольших абсцессов, их полной деструкцией и изъязвлением слизистой. При тяжелой форме стенки кишки резко истончены, слизистая оболочка исчезает, воспаление распро-

страняется до серозной оболочки, что приводит к расширению кишки, развитию токсического мегаколона и перфорации кишки.

Клиническая картина. Основными симптомами язвенного колита являются кровавая диарея и боли в животе. Кровавая диарея появляется внезапно, приступами, перемежающимися с периодами отсутствия каких-либо симптомов. Возможно постепенное начало приступов с позывов к дефекации и слабых колик в нижней части живота. В испражнениях появляются кровь и слизь. Тяжелое течение заболевания сопровождается частыми испражнениями, каловые массы жидкие, в них содержится кровь и гной. Больные жалуются на схваткообразные сильные боли в животе. Если воспаление распространяется проксимально, дефекация бывает по 10 — 20 раз в сутки с мучительными ректальными тенезмами. Стул становится водянистым, содержит кровь, слизь и гной. Одновременно повышается температура, развиваются анорексия и похудание.

К внекишечным проявлениям относятся артриты, кожные изменения и признаки поражения печени. Лихорадочные состояния сопровождаются тахикардией и постуральной гипотонией. В крови обнаруживают железодефицитную анемию, отражающую рецидивирующие кровотечения, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ. При выраженной диарее развиваются гипокалиемия и гипоальбуминемия.

Диагноз неспецифического язвенного колита подтверждается сигмоидоскопией и рентгенографией. На ранних стадиях слизистая оболочка диффузно гиперемирована, рыхлая, легкоранима, малейшая травма вызывает множественные точечные кровоизлияния. При осторожном взятии отпечатка со слизистой с помощью марлевого тампона на нем остаются пятна крови. При прогрессировании воспаления на слизистой оболочке появляются гноящиеся язвы. Для тяжелой формы болезни характерны изъязвления слизистой с обильным гнойным экссудатом. При хроническом воспалении образуются псевдополипы. Биопсия слизистой подтверждает активное воспаление.

Ирригоскопия с двойным контрастированием позволяет выявить потерю гаустраций, зазубренность контура кишки, полиповидные образования, появляющиеся в результате отека слизистой оболочки, и диффузные изъязвления. При хроническом язвенном колите характерны укорочения толстой кишки и сужение ее просвета.

Дифференциальный диагноз проводят прежде всего с острой дизентерией. Основное значение имеет отрицательный посев кала и отсутствие в крови антигенов дизентерийных бактерий. Эндоскопия при дизентерии выявляет лишь гиперемию слизистой, эрозии и геморрагии. Важно помнить, что антибактериальная терапия, дающая быстрый положительный эффект при дизентерии, может привести к прогрессированию язвенного колита.

При кровотечении из прямой кишки необходимо исключить **опухоли** (рак, лимфомы, аденоматозные полипы), в выявлении которых основное значение имеют колонофиброскопия и множественные повторные биопсии пораженных участков кишки.

Неспецифический язвенный колит следует дифференцировать с **синдромом раздраженной кишки**, при котором обычно отсутствуют слабость, лихорадка, изменения показателей крови (анемия, увеличение СОЭ, скрытая кровь и лейкоциты в кале). При синдроме раздраженной кишки не выявляют с помощью сигмоидоскопии, ректальной биопсии и ирригоскопии патологических изменений.

Важное значение имеет дифференциальная диагностика с **туберкулезом кишечника**, при котором имеются стенотические участки в терминальном отделе подвздошной кишки, в слепой и восходящей толстой кишке. Для подтверждения туберкулеза необходима специальная окраска биоптатов слизистой на кислотоустойчивые бактерии и исследование культур микроорганизмов.

Ишемическое поражение толстой кишки может сопровождаться болью в левой половине живота, запорами и выделением крови с калом. В отличие от неспецифического

язвенного колита, при ишемическом поражении отсутствуют симптомы интоксикации и диарея.

Осложнения

Перфорация толстой кишки может развиться при тяжелом язвенном колите, при котором в результате глубокого воспаления резко истончается ее стенка. Клиника та же, что и при остром перитоните другого генеза (симптомы раздражения брюшины, скопление свободного газа под диафрагмой на обзорной рентгенографии органов брюшной полости). Перфорация является показанием для срочной колэктомии.

Токсическое расширение толстой кишки является осложнением тяжелой формы язвенного колита, сопровождающееся растяжением толстой кишки. Осложнение может быть спровоцировано назначением средств, снижающих двигательную активность кишечника (кодеин, дифеноксилат, лоперамид, антихолинергические препараты) для купирования диареи. Клиника проявляется высокой температурой тела, апатией, тахикардией, сильными болями в животе, нарушением равновесия электролитов. Состояние больных тяжелое, обусловленное нарастающей интоксикацией. При пальпации определяется болезненность по ходу толстой кишки. Диарея в этот период болезни может уменьшиться. На обзорной рентгенографии выявляется увеличение диаметра (более 6 см) толстой кишки, воздух в ее стенке и изъязвления слизистой оболочки.

При длительном течении распространенного язвенного колита увеличивается риск **рака толстой кишки**. Если болезнь продолжается в течение 15 лет, риск развития рака составляет 12%, в течение 20 лет — 23%, в течение более 25 лет — 42%. При ограниченных формах язвенного колита риск рака невелик. При колите идентифицируются множественные плоские опухоли с выраженным инфильтрирующим ростом. Изъязвления и псевдополипы затушевывают небольшие раковые опухоли и затрудняют диагностику с помощью ирриго- и эндоскопии. Существует мнение о необходимости колэктомии при развитии рака прямой кишки.

Внекишечные осложнения при неспецифическом язвенном колите многочисленны. К ним относятся недеформирующий артрит. Поражаются в основном коленный, локтевой и лучезапястный суставы. Возможно развитие анкилозирующего спондилита и сакроилеита. Примерно у 15% больных развиваются поражения кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозные изъязвления) и болезни глаз (эписклерит, рецидивирующий ирит и увеит). У больных с хроническим колитом нередко появляются признаки неспецифического гепатита, перихолангита и склерозирующего холангита.

Лечение. Цель лечения — коррекция нарушений питания и купирование воспаления. После оценки общего состояния принимают решение о системе питания. Больные, состояние которых оценивается как удовлетворительное, могут принимать жидкую пищу. Тяжелым больным, у которых прием даже только жидкости стимулирует активность толстой кишки, назначают парентеральное питание через вены. Некоторое улучшение состояния наступает при внутривенной инфузии жидкостей и электролитов.

Консервативное лечение при язвенном колите включает сульфасалазин и кортикостероиды Ⓐ. Сульфасалазин эффективен при болезни легкой или средней тяжести. Его терапевтическая доза составляет 4—6 г/сут. Лечение начинают с приема 0,5 г дважды в день и увеличивают дозу в каждый следующий день по 1 г до достижения терапевтической. При длительном приеме сульфасалазина могут развиваться побочные явления. К ним относятся головная боль, рвота, аллергические кожные реакции и лейкопения. Лечение прекращают на 1—2 недели, а затем начинают вновь с доз 0,125—0,25 г/сут в течение 1 недели, постепенно увеличивая дозу на 0,125 г каждую неделю до достижения 2 г/сут.

Тяжелобольным, которые не могут принимать препараты внутрь, и при лечении которых необходим более быстрый эффект, назначают преднизолон в дозе 40—60 мг/сут внутривенно или АКТГ по 40—60 ЕД внутривенно в течение 8 ч. Улучшение состояния обычно

наступает через 7 — 10 дней: снижается температура тела, улучшается аппетит, уменьшается кровавая диарея🅔.

С этого момента больного можно переводить на щадящее питание через рот и постепенно уменьшают дозу кортикостероидов. Лечение ими продолжают в течение 2 — 3 мес после выписки из стационара в дозе 10 — 15 мг/сут. При одновременном применении сульфасалазина и преднизолона следует придерживаться схемы — уменьшение дозы преднизолона должно сопровождаться увеличением дозы сульфасалазина, которая должна быть 1,5 — 2 г.

Больным с анемией назначают препараты железа (ферроплекс, феррум лек, ферретат комп), витамин B_{12} по 200 мкг внутримышечно ежедневно, фолиевую кислоту по 5 мг 2 раза в сутки.

Больным с легкими формами язвенного колита проводят амбулаторное лечение сульфасалазином с приемом во время еды 0,5 — 1,0 г 4 раза в день. При наличии тенезмов применяют микроклизмы со стероидными гормонами. Клизму (100 мг гидрокортизона в 60 — 100 мл физиологического раствора хлорида натрия) ставят перед сном.

При токсическом мегаколоне сразу же после установления диагноза проводят интенсивную терапию. Внутривенно вводят жидкости, электролиты, переливают кровь. Исключают введение любых препаратов через рот и устанавливают назогастральный зонд. Внутривенно вводят гормональные препараты и назначают антибиотики широкого спектра действия из-за риска бактериемии и перфорации. При отсутствии эффекта и нарастании угрозы перфорации показана срочная колэктомия.

Исключительное значение придается психотерапии. Доверительность, отзывчивость и компетентность врача позволяют больным, большинство из которых молодые интеллигентные удрученные своим состоянием люди, поверить в благоприятный исход заболевания и вести активный образ жизни. Некоторым больным, особенно детям и пожилым людям, находящимся в тяжелой депрессии, необходима помощь психиатра.

Хирургическое лечение. Срочная колэктомия показана при перфорации кишки, токсическом мегаколоне, осложненном септическим состоянием, и профузном кровотечении. Плановая операция показана больным с хроническим активным язвенным колитом, при котором необходимо постоянное лечение гормонами.

Прогноз при эффективности сульфасалазина и кортикостероидов и адекватном парентеральном питании благоприятный. При остром язвенном колите ремиссия наступает у 90% больных. Летальность при первом остром приступе составляет 5%. При хроническом язвенном колите течение болезни вариабельно. При распространенном колите в течение 10 лет после тяжелого первого приступа болезни умирают 5 — 10% больных. У 75% больных колит протекает с обострениями, и 20 — 25% из них нуждаются в колэктомии.

Дивертикулез

Дивертикулы — врожденное или приобретенное выпячивание стенки, которое может локализоваться как в тонкой, так и в толстой кишке. Врожденный дивертикулез представляет собой грыжи на всю толщу кишечной стенки, а приобретенный — грыжевые выпячивания только слизистой оболочки через мышечные слои.

Дивертикулы тонкого кишечника могут локализоваться в двенадцатиперстной или тощей кишке. Дивертикулы в двенадцатиперстной кишке бывают обычно солитарными и клинически не проявляются. Лишь у отдельных больных развиваются признаки острого дивертикулита с болями в животе, повышением температуры тела и кровотечением. Дивертикулы выявляют при рентгенологическом исследовании.

Дивертикулы тощей кишки, как правило, множественные. Причиной их развития является значительное повышение внутрикишечного давления на изъязвленную стенку кишки. Дивертикулез тонкой кишки сопровождается синдромом нарушения всасывания и имеет клинику синдрома короткой кишки (см. выше), сопровождающегося деконъюгацией желчных солей и нарушением всасывания витамина B_{12}.

Дивертикулез Меккели (незараще́нный пупочно-желчный проток) является врожденным пороком развития пищеварительных путей. Этот дивертикул имеет длину около 5 см и образуется из противобрыжеечного края подвздошной кишки. Клинически не проявляется. Но у детей в возрасте до 10 лет может развиваться кровотечение, у детей старших возрастных групп — воспаление, симулирующее острый аппендицит. Возможны инвагинация дивертикула в просвет кишки или его заворот вокруг фиброзного остатка протока, требующие хирургического вмешательства.

Дивертикулы толстой кишки образуются в местах прохождения через стенку артериальных сосудов, чаще локализуются в сигмовидной кишке, реже — в проксимальных отделах ободочной кишки. Дивертикулы обычно выявляются случайно при ирригоскопии. Но у некоторых больных наблюдаются запоры и боль в проекции толстой кишки. Основными осложнениями дивертикулов толстой кишки являются воспаление (дивертикулит) и кровотечение. Дивертикулит может осложняться перфорацией толстой кишки с исходом в перитонит, образованием внутрибрюшных абсцессов и свищей, периколитом и непроходимостью кишки.

Дивертикулез толстой кишки дифференцируют с опухолью толстой кишки при помощи сигмоидо- и колоноскопии.

Больным с неосложненными формами дивертикулеза рекомендуют диетическое питание с регулярным приемом пшеничных отрубей грубого помола по 3—5 столовых ложек в день. При дивертикулитах назначают антибиотики широкого спектра действия (тетрациклин, ампициллин). При гнойных осложнениях и признаках острого живота показана резекция пораженного участка кишки.

Прогноз при дивертикулезе благоприятный.

Опухоли тонкой кишки

Опухоли тонкой кишки составляют 3—5% от всех новообразований желудочно-кишечного тракта. Их диагностируют с запозданием из-за неспецифической и неопределенной симптоматики. Заподозрить опухоль тонкой кишки возможно при нелокализованных коликообразных болях в животе, перемежающихся приступах непроходимости кишечника, инвагинации толстой кишки у взрослых и хронических незначительных кишечных кровотечениях.

Доброкачественные опухоли

Доброкачественные опухоли тонкой кишки (аденома, нейомиомы, миомы, ангиомы) бывают солитарными и чаще локализуются в подвздошной кишке. Клинические проявления малочисленны. Больные жалуются на неопределенные боли в животе, запоры или поносы в течение длительного времени.

Основной метод диагностики — рентгенологический. Эндоскопическим методом можно исследовать подвздошную кишку. Дифференциальный диагноз проводят с опухолями, исходящими из-за брюшинных лимфоузлов и брыжейки тонкой кишки, блуждающей почкой, кистой поджелудочной железы.

Лечение хирургическое. Доброкачественные опухоли способны перерождаться в злокачественные новообразования. Поэтому опухоли тонкой кишки подлежат удалению.

Злокачественные опухоли

Злокачественные опухоли (аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома тонкой кишки, карциноид) чаще развиваются у больных хроническим энтеритом и целиакией. Они характеризуются типичной клинической симптоматикой (лихорадкой, анорексией, истощением, кровотечением и пальпируемыми в брюшной полости опухолями). Опухоли обычно быстро вызывают сужение просвета кишки, изъязвляются и кровоточат, вызывая гипохромную анемию.

Аденокарцинома обычно локализуется в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки и проксимальном отделе тощей кишки, протекает с клиникой кишечных кровотечений и непроходимости тонкого кишечника. Рентгенологически неотличима от язвы двенадцатиперстной кишки или болезни Крона. Эндоскопия и биопсия позволяют уточнить диагноз. Лечение оперативное.

Лейомиосаркома, крупная опухоль, с диаметром более 5 см, легко определяется при пальпации. Ведущие клинические синдромы: непроходимость кишечника, кровотечения и перфорация с развитием перитонита.

Лимфома тонкой кишки — диффузная гистоцитарная опухоль, начальные симптомы которой проявляются со стороны кишечника (см. выше). Диагностируется поздно. При рентгенологическом исследовании выявляют дефекты наполнения в тонкой кишке и инфильтрированные складки слизистой оболочки. Но точный диагноз может быть поставлен при лапаротомии после резекции пораженного участка кишки. В случае локализованного процесса проводят удаление опухоли и курс лучевой терапии. Стойкая ремиссия наблюдается у 75% таких больных. При распространенном процессе назначают химио- и лучевую терапию, но стойкая ремиссия бывает лишь у 25% больных.

Карциноид — эпителиальная опухоль тонкой кишки, которая развивается из аргирофильных клеток либеркюновых крипт на большом протяжении: от середины двенадцатиперстной до средней части поперечной ободочной кишки. Опухоль и ее метастазы способны продуцировать серотонин, вызывающий флаш-синдром (выраженные изменения цвета кожи, вплоть до фиолетового, стеноз легочной артерии, правожелудочковая недостаточность и пороки трикуспидального клапана). Лечение оперативное.

Опухоли толстой кишки

Доброкачественные опухоли

Доброкачественные опухоли толстой кишки растут из слизистой оболочки. Выделяют аденоматозные, гиперпластические, воспалительные и ювенильные полипы.

Аденоматозные полипы толстой кишки — частое заболевание, число которых увеличивается с возрастом. Одиночные полипы в 80% случаев локализуются в ректосигмовидном отделе кишки и не имеют клинических проявлений. У 20% больных выявляют множественные полипы. При увеличении размеров полипов больше 1 см возможно кровотечение, реже развивается клиника непроходимости кишки. Следует помнить, что у 1% больных аденоматозные полипы малигнизируются. Выявляют полипы при скрининге или случайно при колоно- и ирригоскопии. Диагностируются полипы по результатам анализа кала на скрытую кровь. Все выявленные аденоматозные полипы следует удалять через эндоскоп и исследовать под микроскопом.

Гиперпластические полипы, небольшие выбухания слизистой оболочки размером до 5 мм, не имеют клинического значения. **Ювенильные полипы** состоят из собственной мембраны, содержат расширенные кистозные железы, появляются в детском возрасте и кровоточат. После удаления они обычно не рецидивируют. **Воспалительные полипы** гистологически напоминают ювенильные и развиваются после травм и воспаления в результате регенерации слизистой оболочки.

Рак толстой кишки

Рак толстой кишки по частоте занимает первое место среди злокачественных опухолей и одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин. Заболеваемость начинает расти к возрасту 40 лет и достигает максимума между 60 и 75 годами.

Предрасполагающими факторами являются хронический язвенный колит, гранулематозный колит и аденоматозные полипы, увеличивающие риск развития рака толстой кишки. В некоторых семьях рак толстой кишки отмечается в нескольких поколениях. Существует мнение о связи заболеваемости раком с диетой. Установлена некоторая корреляция между заболеваемостью раком и употреблением большого количества животных белков, жиров и рафинированных углеводов и малого количества продуктов, содержащих растительные волокна.

Клиническая картина. Длительное время аденокарцинома ободочной и прямой кишки протекает бессимптомно. Клинические проявления зависят от локализации и протяженности поражения и развивающихся осложнений. **Опухоли восходящей ободочной кишки** обычно грибовидные, достигают больших размеров, но непроходимость бывает только на поздних стадиях. Сравнительно рано развивается анемия. Поэтому чаще всего больные жалуются на прогрессирующую слабость, повышенную утомляемость и снижение работоспособности. **Рак нисходящей ободочной кишки** обычно охватывает кишку по окружности и вызывает попеременно то запор, то частый стул. Больные жалуются на коликообразные боли в животе. Возможна клиническая картина частичной или полной непроходимости. **Рак прямой кишки** сопровождается тенезмами, ощущением неполного опорожнения кишечника и наиболее частым симптомом — кровотечением. Боль длительно отсутствует и появляется при поражении перириктальной ткани. Метастазирование опухоли бывает в печень, легкие, головной мозг.

Диагноз рака ободочной и прямой кишки в 70% случаев подтверждается при фиброколоноскопии с биопсией и цитологическим исследованием биоптата. Рентгенологическое исследование имеет большое значение в диагностике рака ободочной кишки. Но при ирригоскопии не выявляется 30% опухолей. Колоноскопия позволяет определить имеющееся поражение и его протяженность.

Карциноэмбриональный антиген в сыворотке крови повышен у 70% больных, хотя он и не имеет специфической связи с колоректальным раком. В крови больных могут определяться повышенный уровень опухолевых маркеров — CA 19—9 и CA 125.

Осложнения. Наиболее частым осложнением является обтурация кишки с одновременным расширением ее проксимального отдела. Клинические проявления часто возникают при полной обструкции кишки. Большие, медленно растущие опухоли могут сдавливать матку, мочевой пузырь, мочеточники с соответствующими симптомами. Возможно развитие свищей между толстой кишкой и тазовыми органами. Иногда первым проявлением рака толстой кишки бывает ее перфорация с развитием острого перитонита. При прорастании опухоли в кровеносные сосуды, как правило, возникает ректальное кровотечение.

Лечение. Основным методом лечения является сегментарная резекция кишки вместе с сальником и регионарными лимфатическими узлами. При локализации ниже дугласова

кармана проводят брюшнопромежностную экстирпацию прямой кишки с наложением постоянной колостомы🅐. При более высокой локализации опухоли метод и объем операции зависят от размеров и распространенности опухоли. В качестве предоперационной подготовки используют облучение.

Паллиативные хирургические вмешательства показаны в случаях невозможности проведения радикальной операции. Продолжительность жизни после этого вмешательства не превышает 8 месяцев. При далеко зашедшем раке толстой кишки проводят лечение 5-фторурацилом, который рекомендуют принимать в течение 5 сут ежедневно в течение 4—5 недель, и неспецифическим иммуномодулятором — левамизолом. Временное улучшение состояния наступает у 35—40% больных, но общий срок выживаемости не увеличивается.

Общая пятилетняя выживаемость после радикальной операции составляет 50%. Выживаемость значительно увеличивается, если опухоль ограничена слизистой оболочкой.

Глава 42
БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В течение суток поджелудочная железа выделяет 1500—3000 мл изоосмотического (pH>8) сока, содержащего около 20 ферментов, которые имеют основное значение в переваривании белков, жиров и углеводов. Регуляция экзокринной функции поджелудочной железы осуществляется эндокринной и нервной системами. Секретин — гормон, продуцируемый слизистой двенадцатиперстной и проксимальных отделов тощей кишки, стимулирует выделение сока поджелудочной железы, богатого бикарбонатами, но бедного ферментами. Холецистокинин, выделяемый также слизистой указанных кишок под действием жирных кислот, HCl и некоторых незаменимых аминокислот (триптофана, валина, метионина и др.), способствует выработке поджелудочной железой сока, богатого ферментами. Желчные кислоты усиливают секрецию сока поджелудочной железы, что обеспечивает функциональное единство печени и поджелудочной железы.

На экзокринную функцию поджелудочной железы выраженное влияние оказывает блуждающий нерв, усиливающий выделение вазоактивного интестинального полипептида — агониста секретина.

Сок поджелудочной железы содержит электролиты (натрий, калий, кальций, хлор и др.). Основное значение имеют ионы бикарбоната, которые секретируются с водой клетками протокового эпителия.

Поджелудочная железа секретирует одновременно аминолитические (амилаза, мальтоза), липолитические (липаза, фосфолипаза А и холестеринэстераза) ферменты и протеазы (эндопептидазы — трипсин и хемотрипсин, экзопептидазы — карбоксипептидазы и аминопептидазы, а также эластазу). Ферменты поджелудочной железы активны в щелочной среде.

Расспрос

Основной жалобой больных являются боли. При поражении головки поджелудочной железы боли локализуются в эпигастральной области и в области пупка. При поражении

тела и хвоста — в левом верхнем квадранте живота. Боли могут носить опоясывающий характер и иррадиировать на переднюю и заднюю поверхность грудной клетки. Нередко они усиливаются после еды. Боли могут быть разной интенсивности: от чувства тяжести в верхней половине живота до очень сильных, требующих применения наркотиков. Типичная панкреатическая боль облегчается в положении сидя, согнутом положении или лежа на боку с притянутыми к груди коленями и усиливается в положении лежа на спине. Этот симптом объясняется растяжением париетального листка брюшины над увеличенной железой и уменьшением растяжения (и боли) в согнутом положении.

Диспептические расстройства не являются специфичными для заболеваний поджелудочной железы. Они носят общий характер и встречаются при различных заболеваниях органов пищеварения. Рвота бывает при остром панкреатите. В отличие от язвенной болезни при поражении поджелудочной железы рвота не облегчает боль.

Отсутствие аппетита и похудание — частые симптомы, характерные для рака поджелудочной железы, но могут быть и при хроническом панкреатите. Особенно сильное похудание вызывают панкреатические поносы, для которых характерен обильный жидкий или полужидкий мазеподобный или пенистый, с неприятным запахом кал. Вследствие выделения жирных кислот и нейтрального жира, каловые массы становятся золотисто-желтого цвета (стеаторея).

В анамнезе у многих больных имели место хронический холецистит, язвенная болезнь, избыточное употребление алкоголя, заболевания кишечника.

Внезапная слабость и потливость — симптомы, обусловленные гипогликемией вследствие поражения глюкагонообразующих клеток при хроническом панкреатите.

Осмотр

При исследовании больных с заболеваниями поджелудочной железы, можно выявить пониженное питание больного, иногда субиктеричность склер и кожных покровов, что обусловлено сдавливанием общего желчного протока увеличенной головкой поджелудочной железы; реже определяется выраженная желтуха.

При перкуссии часто имеет место болезненность в эпигастральной области, больше слева. При выраженном болевом симптоме при поверхностной пальпации в этой области может быть определено напряжение мышц живота.

У здоровых людей поджелудочная железа практически не прощупывается, и пальпация области ее расположения безболезненна. При увеличении или уплотнении железа становится доступной при пальпации.

У всех больных панкреатитом отмечается болезненность в области проекции тела поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку (в средней части эпигастрия на 3—5 см выше пупка). При поражении головки поджелудочной железы выявляется болезненность в холедохопанкреатическом треугольнике, так называемой зоне Шоффара, или более локально — в точке Дежардена, которая находится на линии, соединяющей пупок с верхушкой правой подмышечной впадины, на расстоянии 4—6 см от пупка. Отмечается болезненность в зонах Захарьина—Геда, соответствующих сегментам $Д_{7-9}$.

Некоторые авторы придают значение для диагностики панкреатита симптому Мейо—Робсона, т. е. определению при пальпации болезненной точки в левом реберно-позвоночном углу. Чаще этот симптом выявляется при диффузном поражении железы или изолированном вовлечении в патологический процесс хвоста поджелудочной железы.

Диагностические методы исследования

Лабораторные диагностические тесты

Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы используют следующие методы:

1. Определение ферментов поджелудочной железы в биологических жидкостях.
2. Исследование экзокринной функции при стимулировании поджелудочной железы с анализом содержимого двенадцатиперстной кишки.
3. Исследование продуктов внутрипросветного пищеварения.

Ферменты поджелудочной железы (амилаза, изоферменты и липаза) исследуют в сыворотке крови, моче, реже в плевральной и асцитической жидкостях.

Определение активности амилазы в сыворотке крови и/или моче является самым распространенным и информативным тестом. В физиологических условиях небольшое количество амилазы поступает (инкретируется) в кровь в основном из слюнных желез. Уровень амилазы в сыворотке крови не зависит от возраста, пола, физической активности и питания. При застое панкреатического секрета (камень, киста) или повышении проницаемости ацинарных клеточных мембран при остром воспалении уровень амилазы в крови резко возрастает. Почечный клиренс амилазы прямо пропорционален клиренсу креатинина и составляет около 3% гломерулярной фильтрации. Уровень амилазы в моче повышается у больных с гиперамилаземией, за исключением редких случаев так называемой макроамилаземии, когда патологическая амилаза (с высокой молекулярной массой) не проходит через почечный фильтр.

Причиной повышенного выделения амилазы с мочой является не только гиперамилаземия, но и повышенный клиренс фермента вследствие подавления канальцевой реабсорбции при обострении панкреатита.

Активность амилазы в сыворотке крови при остром панкреатите начинает повышаться через 2—12 часов после начала заболевания и достигает максимума к концу первых суток, к этому времени превышая верхнюю границу нормы в 5—20 раз. Обычно активность фермента в сыворотке крови быстро падает, и амилаза в больших количествах начинает выделяться с мочой.

Сывороточная амилаза полностью нормализуется в течение 2—4 дней, и новый подъем активности свидетельствует о плохом прогнозе и возможных осложнениях. Уровень амилазы в сыворотке крови зависит от степени непроходимости протоков и поражения паренхимы поджелудочной железы, от функциональной способности оставшейся части железы.

При хроническом панкреатите с фибринозными изменениями паренхимы обострение сопровождается относительно небольшим подъемом активности фермента по сравнению с острым панкреатитом. Однако при остром панкреатите и обширных некрозах поджелудочной железы гиперамилаземия может отсутствовать.

Повышение активности амилазы в сыворотке крови и/или в моче в 2 раза и более является симптомом поражения поджелудочной железы. Преимущество исследования активности амилазы в моче перед исследованием в сыворотке крови заключается, во-первых, в более легком получении материала, вследствие чего анализ можно часто повторять. Во-вторых, в моче, особенно собранной в течение нескольких часов, можно обнаружить даже незначительные изменения концентрации фермента и таким образом выявить относительно легкое поражение поджелудочной железы.

Определение активности липазы в сыворотке крови при патологии поджелудочной железы представляет собой более чувствительный и более специфический тест, чем

определение активности амилазы в сыворотке крови и моче. Повышение сывороточной липазы отмечается в 90% случаев, а сывороточной амилазы — в 78% случаев клинически выраженных панкреатитов. При непанкреатической гиперамилаземии уровень липазы нормальный.

Определение изоамилаз в сыворотке крови или моче применяют для диагностики панкреатита и установления непанкреатических причин повышения уровня амилазы в крови.

Исследование трипсиноподобной иммунореактивности (или уровня трипсиногена) сыворотки позволяет дифференцировать нормальную и измененную функцию поджелудочной железы. При остром панкреатите ее уровень повышается, понижается при хроническом панкреатите со стеатореей и остается нормальным при хроническом панкреатите без стеатореи и при стеаторее с нормальной функцией поджелудочной железы.

Функциональные тесты, применяемые для определения экзокринной функции поджелудочной железы, подразделяются на несколько групп:

1. Непосредственная стимуляция поджелудочной железы путем внутривенного введения секретина (доза 2 мг/кг в течение 30—60 с) с последующим забором содержимого двенадцатиперстной кишки. В норме скорость секреции более 2 мл/кг/ч, максимальная концентрация бикарбонатов более 80 ммоль/л, секреция бикарбонатов более 10 ммоль/ч. Проба с секретином и холецистокинином позволяет оценить секрецию амилазы, липазы, трипсина и химотрипсина и выявить скрытые формы панкреатита.

2. Непрямая стимуляция поджелудочной железы жирами, углеводами, аминокислотами (пробный завтрак Лундха) с последующим определением протеолитических, липолитических и аминолитических ферментов.

Проба с синтетическим трипептидом (бентиромидный тест) проводится для исследования активности химотрипсина, гидролизирующего в кишечнике принятый внутрь бентиромид до парааминобензойной кислоты, которая быстро всасывается и выводится с мочой, и дипептида N-бензол-L-тирозина. С мочой за 6 ч выводится >50% содержащейся в бетиромиде парааминобензойной кислоты. При хроническом панкреатите выделение парааминобензойной кислоты значительно снижено.

Копрологическое исследование — простой и информативный метод выявления недостаточности поджелудочной железы. Эти исследования назначают при наличии у больного жидкого или кашицеобразного стула. Оформленный твердый кал исключает недостаточность поджелудочной железы. Проводят макроскопическое и микроскопическое исследование кала и определяют количество жиров, азота и химотрипсина в фекалиях. При макроскопическом исследовании выявляют обильный жидкий или полужидкиий стул серого или золотисто-желтого цвета с неприятным запахом. Микроскопическое исследование кала проводят для выявления нейтрального жира и непереваренных мышечных волокон. Диагностическое значение имеет количественное измерение жиров, азота и химотрипсина в фекалиях. В норме всасывается более 94% жира и с калом выводится менее 6 г/сут. Стеаторея развивается при выделении жира более 15 г/сут. Активность химотрипсина в кале снижается у больных хроническим панкреатитом.

Инструментальные методы исследования поджелудочной железы

Рентгенологическое исследование. При патологии поджелудочной железы проводят обзорные снимки области поджелудочной железы, желчного пузыря, желчных путей и легких для выявления камней, кальцификатов или других контрастирующих образований, а также для обнаружения возможной реакции тканей и других органов, ближайших к

поджелудочной железе (например, в брюшной полости, легких); исследование соседних с поджелудочной железой органов методом контрастирования. С его помощью удается обнаружить вдавление увеличенной поджелудочной железой на желудке, двенадцатиперстной кишке, общем желчном протоке, толстой кишке, левой почке; изменение их контуров или смещение. Произведенный методически правильно обзорный снимок имеет большую роль в диагностике хронического панкреатита. Обызвествление поджелудочной железы встречается в 40—72% всех случаев алкогольного панкреатита и является достоверным его симптомом. Обызвествления в поджелудочной железе следует дифференцировать с отложениями извести в стенках сосудов (аорты) и в лимфатических узлах.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХП). Исследование включает дуоденоскопию, канюлирование большого дуоденального сосочка катетером, введение контрастного вещества (60% раствор верографина) в желчные и панкреатические ходы и рентгеноконтрастное исследование. Через катетер можно собирать сок поджелудочной железы для биохимического и цитологического исследования, измерять внутрипротоковое давление, вводить специальные жидкости.

ЭРХП позволяет выявить аномалии в системе протоков поджелудочной железы (стенозы, расширения и эктазию). Рак поджелудочной железы характеризуется обструкцией ее протока или общего желчного протока. Но дифференцировать опухоль с панкреатитом трудно из-за сходных изменений протоков.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявить увеличение, отек и воспаление поджелудочной железы у больных острым холециститом, кальцинацию, расширение протоков и изменения плотности железы при хроническом панкреатите. С помощью УЗИ выявляют опухоли в виде безэхогенных солидных образований и псевдокисты — неэхогенное круглое гладкое образование.

Компьютерная томография (КТ) имеет большое значение для выявления опухолей поджелудочной железы и отложений кальция. КТ позволяет обнаружить псевдокисты и абсцессы, содержащие жидкости. Но различить злокачественные опухоли и воспалительные образования иногда трудно. С помощью КТ выявляют признаки хронического панкреатита.

Селективная ангиография чревной и верхней мезентериальной артерий позволяет визуализировать поджелудочную железу и обнаружить в ней псевдокисты и новообразования, характерным признаком которых является перекрытие ими кровеносных сосудов.

Биопсия поджелудочной железы проводится чрескожно под контролем УЗИ и КТ. Гистологическое исследование биоптата дает возможность точно диагностировать воспаление и новообразования.

Панкреатиты

Острый панкреатит

Острый панкреатит — острое воспаление поджелудочной железы, варьирующее от отечного до некротизирующего.

Этиология и патогенез. Основное значение в развитии острого панкреатита имеют злоупотребление алкоголем и желчнокаменная болезнь. К более редким причинам относятся вирусная инфекция (эпидемический паротит, вирусный гепатит и др.), медикаментозные препараты (азатиоприн, сульфаниламиды, тиазидовые диуретики, фуросемид, тетрациклин) метаболические нарушения (гиперкальциемия, гиперглицеридемия, почечная недостаточность).

Существует мнение, что патогенез острого панкреатита связан с перевариванием поджелудочной железы протеолитическими ферментами (трипсином, хемотрипсином, проэластазой и фосфолипазой А), которые активируются не в желудке, а в поджелудочной железе. Активные ферменты переваривают клеточные мембраны и вызывают отек, интерстициальное кровотечение, коагуляционный и жировой некроз.

Клиническая картина. Основным симптомом острого панкреатита является боль в животе, которая локализуется в эпигастральной области и вокруг пупка, носит интенсивный характер, иррадиирует в поясницу, грудь, боковые и нижние отделы живота. Боль уменьшается в положении сидя с наклоном вперед и подтянутыми ногами, согнутыми в коленных суставах. Больные жалуются также на тошноту, рвоту, вздутие живота. Рвота облегчения не приносит.

Общее состояние больных тяжелое. При исследовании выявляют повышение температуры тела до 37,7—38,3 °С, тахикардию до 100—140 уд/мин, гипотензию. Нередко появляется желтуха, обусловленная отеком головки поджелудочной железы и сдавлением общего желчного протока. При пальпации живота обнаруживают болезненность без защитного напряжения и симптомов раздражения брюшины. Кишечные шумы значительно уменьшены или отсутствуют. Возможен асцит.

При тяжелых формах острого панкреатита нарастает интоксикация: резкая общая слабость, тахикардия, высокая лихорадка, синюшно-пятнистая, а в особо тяжелых случаях фиолетово-пятнистая окраска кожи (симптом Мандора). При исследовании легких иногда выявляют ограничение подвижности нижнего края, плеврит, медиастенальный абсцесс, пневмонию и ателектазы.

Лабораторные и инструментальные исследования

Для подтверждения острого панкреатита используют различные методы, но специфических тестов не существует. Уровень амилазы и липазы сыворотки увеличивается в первый день заболевания и возвращается к норме через 5—7 дней. Но повышенный уровень активности этих ферментов может быть при перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, окклюзии сосудов брыжейки, кишечной непроходимости и разрыве трубы при внематочной беременности, требующих срочной операции. Уровень сывороточной амилазы повышается также при поражении слюнных желез, макроамилаземии, опухолях, секретирующих амилазу и заболеваниях почек.

При остром панкреатите возможно увеличение соотношения клиренса амилазы и креатинина (норма 1—4%), но оно не является достаточно чувствительным и специфическим тестом заболевания.

В **периферической крови** выявляют лейкоцитоз ($15—20\times10^9$/л), гипергликемию, приблизительно у 25% больных гипокальциемию и 10% больных гипербилирубинемию. У некоторых больных возможно повышение щелочной фосфатазы и аспартатаминотрансферазы, коррелирующее с уровнем сывороточного билирубина.

Рентгенологические методы исследования при остром панкреатите мало информативны и позволяют лишь исключить другие заболевания, например, перфорацию полого органа, обызвествленные желчные камни, локализованный илеус и др. При **УЗИ** может быть виден отек поджелудочной железы. **КТ** обеспечивает нужную визуализацию поджелудочной железы.

Осложнения развиваются у 30—75% больных и у 10% обусловливают летальность. К осложнениям относится геморрагический панкреатит, являющийся следствием отечного. Развиваются забрюшинное кровотечение и массивный тканевой некроз. Кровотечение распознается по колебаниям уровня гемоглобина и гематокрита крови и данным УЗИ и КТ.

Респираторный дистресс-синдром обусловлен повреждением альвеоло-капиллярных мембран и повышением сосудистой проницаемости для высокомолекулярных белков.

Характеризуется некардиогенным отеком легких с нарушением внешнего дыхания и гипоксией.

Абсцесс поджелудочной железы развивается в первые дни заболевания, проявляется сильными болями в околопупочной области, высокой лихорадкой, быстрым ухудшением состояния больного, повышением сывороточной амилазы и лейкоцитозом.

Псевдокисты — скопления жидкости, продуктов распада, ферментов и крови в железе или пространстве, ограниченном поджелудочной железой и смежными струтурами. Псевдокисты у большинства больных (85%) локализуются в теле или хвосте железы, у 15% — в ее головке. Псевдокисты проявляются интенсивной болью, обусловленной сдавлением ею соседних органов, кровотечением, абсцессом и разрывом. Выявляют пседокисты с помощью УЗИ и КТ.

Асцит развивается при разрыве главного протока поджелудочной железы. Диагноз ставится при ЭРХП, при которой выявляют попадание контрастного вещества из главного протока или псевдокисты в брюшную полость, и при наличии очень высокого уровня сывороточной амилазы в перитонеальной жидкости.

При развитии указанных осложнений консервативное лечение неэффективно, и по жизненным показаниям больных после исследований, подтверждающих диагноз, следует оперировать.

Дифференциальный диагноз проводится с острым холециститом, острым аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, перфорацией язв, тромбозом мезентериальных артерий, расслаивающей аневизмой брюшной аорты и инфарктом миокарда.

При остром холецистите в отличие от острого панкреатита характерны боли в правом подреберье, иррадиирующие под нижний угол правой лопатки и правый плечевой сустав и усиливающиеся при дыхании, и выраженное раннее напряжение передней брюшной стенки. Клинические признаки острого аппендицита — напряжение мышц и болезненность в правой подвздошной области и положительный симптом Щеткина—Блюмберга. При перфорации язв желудка и двенадцатиперстной кишки возникает "кинжальная" боль в животе, развивается значительное напряжение мышц, появляется свободный газ под куполом диафрагмы.

Острая кишечная непроходимость проявляется схваткообразными болями в животе, нарушением отхождения газов и появлением чаш Клойбера. Тромбоз мезентериальных артерий развивается стремительно и сопровождается сильнейшими болями при отсутствии метеоризма и появлением примеси крови в кале. Расслаивающая аневризма брюшной аорты определяется по патологическому опухолевому пульсирующему образованию по ходу аорты и по признакам расслаивания аорты при УЗИ. Инфаркт миокарда имеет признаки очагового поражения миокарда на ЭКГ и значительное повышение активности креатинфосфокиназы и тропонинов сыворотки крови.

Прогноз зависит от тяжести клинических проявлений острого панкреатита. При некротическом панкреатите с кровотечением летальность колеблется от 10 до 50%. Неблагоприятный прогноз оценивается на основании критериев Рэнсона, пять из которых устанавливают при поступлении больного в клинику: 1) возраст более 55 лет; 2) сывороточный уровень глюкозы крови >200 мл%; 3) сывороточный уровень лактатдегидрогеназы выше 350 МЕ/л; 4) активность аспартатаминотрансферазы >250 МЕ/л; 5) содержание лейкоцитов в крови более 16×10^9/л. Остальные факторы определяются в течение первых двух суток после госпитализации; 6) снижение гематокрита >10%; 7) повышение азота мочевины >5 мг%; 8) PO_2 в артериальной крови <60 мм рт. ст.; 9) дефицит оснований >4 мэкв/л; 10) уровень кальция <8,0 мг%; 11) приблизительная задержка жидкости >6 л. Летальность увеличиватся пропорционально числу имеющихся критериев.

Лечение. Больные легкой и умеренной степенью тяжести острого панкреатита госпитализируются в хирургические отделения, с тяжелой — в палаты интенсивной терапии хи-

рургического профиля. Консервативное медикаментозное лечение эффективно у 85—90% больных. С момента госпитализации отменяют пероральное питание и через назогастральный зонд отсасывают содержимое желудка для уменьшения высвобождения гастрина и прекращения поступления содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. Для купирования боли назначают анальгетики (анальгин, баралгин, трамадол и др.), спазмолитические средства (но-шпу, папаверин), нитраты (изокет, кардикет, мономак и др.).

Используют антихолинергические препараты для подавления базальной и поздней фазы стимулированной секреции поджелудочной железы. Но возникновение тахикардии, уменьшение объема выделенной мочи, развитие пареза кишечника и мочевого пузыря ограничивают показания к этому лечению.

Антибиотики при остром панкреатите легкой и средней степени тяжести не эффективны, поэтому их назначение нецелесообразно. Но при вторичной инфекции некротизированной ткани поджелудочной железы (абсцесс, псевдокиста, флегмона) и при холедохолитиазе, осложненном обтурацией желчных протоков и восходящим холангитом, проводят лечение антибиотиками широкого спектра действия: цефатоксимом (клафораном), или цефоперазоном (цефобидом и др.), или цефпирамидом (темицином) по 1—2 г в/м или в/в 3 раза в сутки.

Коррекция водно-электролитного состава и поддержание внутрисосудистого объема в пределах нормы проводится изотоническим раствором хлорида натрия, 5% раствором глюкозы, реополиглюкином капельно внутривенно не менее 3 л за 24 часа.

Жидкую пищу больные начинают принимать на 3—6-й день, а на обычную диету переходят к 5—7 дню. При молниеносном панкреатите используют большое количество жидкости и проводят лечение, направленное на предупреждение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (шока, изменений миокарда, симулирующих инфаркт миокарда, перикардита) и органов дыхания (плеврита, ателектаза, пневмонии, медиастенального абсцесса, респираторного дистресс-синдрома у взрослых). Особое значение придается удалению токсического экссудата поджелудочной железы с помощью перитонеального лаважа через катетер для чрескожного диализа. При его неэффективности в течение 2—3 дней рассматривают вопрос о лапаротомии.

Хронический панкреатит

Хронический панкреатит — воспаление поджелудочной железы, характеризующееся длительным течением, постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью и развитием недостаточности экзо- и эндокринной функции железы.

Этиология и патогенез. Самой частой причиной хронического панкреатита у взрослых является алкоголизм. Реже встречается наследственный панкреатит, панкреатит, связанный с гиперпаратиреозом, закупоркой главного протока поджелудочной железы камнем, опухолью или рубцовым стенозом, развившемся после тяжелого острого панкреатита.

Патоморфологической основой хронического панкреатита являются преципитация ферментов внутри протоков, обусловливающая их закупорку и расширение, и диффузная деструкция ацинарного аппарата, которая в сочетании с прогрессирующим воспалением приводит к атрофии и фиброзу в протоковой системе железы. В некоторых белковых протоках развивается кальциноз (микро- и макролитиаз).

Клиника. Проявления хронического панкреатита зависят от его форм. Различают болевую (обструктивную), рецидивирующую (кальцифицирующую), воспалительную (паренхиматозную) и латентную (безболевую) формы.

Болевая форма рассматривается как классическая, для которой характерна боль в эпигастральной области, иррадиирующая в спину. Опоясывающая боль и боль в левом подреберье встречается у 1/3 больных. Нередко боль наблюдается в правом подреберье и по всему верхнему отделу живота, локализуется в глубине живота и иррадиирует в верхний отдел грудной клетки или в правый бок. Она усиливается после приема алкоголя и приема пищи, богатой жирами, и не купируется антацидами. Боли могут быть мучительными, приобретают острый характер, что требует применения наркотиков.

Рецидивирующий хронический панкреатит проявляется симптоматикой, сходной с таковой при остром панкреатите, но боль при нем может быть преходящей, а иногда она отсутствует. При латентной форме боль бывает слабой или даже отсутствует.

Часто больные с хроническим панкреатитом жалуются на плохой аппетит, тошноту, обусловленные дискинезией нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и дуоденостазом, отрыжку и рвоту при сильных болях. У многих больных нарушается функция кишечника, связанная с неполноценной секрецией ферментов и бикарбонатов. В результате нарушается внутриполостной гидролиз в тонкой кишке, что проявляется вздутием живота и поносом, чередующимся с запорами. Появляются и другие признаки мальабсорбции, приводящие к уменьшению массы тела. Прогрессирование внешнесекреторной недостаточности приводит к полифекалии и появлению жирного вида стула (стеаторея).

Разрушение островковых клеток сопровождается эндокринной недостаточностью, которая имеет клинические проявления сахарного диабета. Но у больных с хроническим панкреатитом обычно не развиваются кетоацидоз, нефропатия и диабетические поражения сосудов.

Состояние больных обычно удовлетворительное. При осмотре у некоторых больных выявляют желтуху, обусловленную частичной обструкцией общего желчного протока отечной, фиброзной головкой поджелудочной железы и непроходимостью двенадцатиперстной кишки.

При пальпации живота лишь у половины больных определяется локальная болезненность в области поджелудочной железы, но саму железу пропальпировать не удается. Возможна болезненность в точках Мейо — Робсона и Малле — Ги.

Классическая триада: кальциноз поджелудочной железы, стеаторея и сахарный диабет — позволяет диагностировать хронический панкреатит, но она выявляется у 1/3 больных.

Инструментальные методы диагностики

Характерным **рентгенологическим признаком** хронического панкреатита является рассеянный кальциноз железы, свидетельствующий о ее грубом нарушении и исключающий необходимость проведения скринингового теста. Кальциноз развивается обычно при хроническом алкоголизме, но может быть при гиперпаратиреозе, посттравматическом панкреатите и опухоли островковых клеток.

УЗИ позволяет диагностировать заболевание у 85—90% больных, исключить псевдокисты и рак и выявить кальциноз или расширения протоков железы.

Компьютерная томография (КТ) повышает возможности диагностики хронического панкреатита, особенно с использованием контрастных средств. Но КТ применяется главным образом для исключения медленно растущей карциномы железы.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРПХГ) позволяет выявить стеноз протоков и определить локализацию обструкции, обнаружить структурные изменения мелких протоков, внутрипротоковые кальцинаты и белковые пробки. При проведении ЭРПХГ возможно развитие осложнений острого панкреатита, холангита, сепсиса, аллергических реакций и др., частота которых колеблется от 1 до 35%. Летальность составляет около 1%. С помощью ЭРПХГ невозможно оценить изменения паренхимы железы.

Эндоскопическое исследование (эзофагогастродуоденоскопия) является необходимой для ЭРПХГ и позволяет:

- осуществить эндоскопический осмотр панкреатического протока;
- провести селективный забор панкреатического сока для ферментного исследования;
- исследовать состояние дуоденального сосочка;
- выявить заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, являющиеся возможной причиной развития хронического панкреатита.

Исследование активности (содержания) ферментов поджелудочной железы

Наиболее распространенным диагностическим тестом является изучение **активности амилазы в крови и моче**. Содержание амилазы в крови начинает повышаться через 2 — 12 часов от начала обострения, достигает максимума через 20 — 30 часов, нормализуется при благоприятном течении заболевания через 2 — 4 суток. В моче содержание амилазы начинает повышаться через 4 — 6 часов от начала обострения, а через 8 — 10 часов может нормализоваться.

При обострении хронического панкреатита происходит повреждение проксимальной части канальца нефрона, сопровождающееся снижением реабсорбции амилазы и увеличением почечного клиренса, что является дополнительной причиной гиперамилазурии. На этом основано определение клиренсов амилазы и креатинина. Но у некоторых больных при обострении панкреатита активность амилазы в крови и в моче остается нормальной, т.к. у таких больных изменение активности фермента происходит на фоне исходного низкого уровня, обусловленного фиброзными изменениями паренхимы.

Следует помнить, что амилаза не является панкреатоспецифическим ферментом и может повышаться при перфорации язвы, перитоните, тромбозе брыжеечных артерий, холангите, паротите, почечной недостаточности, внематочной беременности, остром аппендиците, раке легких, диабетическом ацидозе, употреблении сульфаниламидов, тиазидовых диуретиков, пероральных контрацептивов.

Более чувствительными тестами при диагностике хронического панкреатита является определение **активности трипсина и плазменных ингибиторов (α-1-антитрипсина и α-2-макроглобулина)**. Дольше активированного трипсина в крови циркулирует **трипсиноген**, содержание которого в крови используют при гиперферментемических панкреатитах.

Определенное диагностическое значение имеет исследование в крови фермента **фосфолипазы А2 типа1**, являющегося панкреатоспецифическим. Определяют активность фермента биохимическим, иммунофлюорометрическим и радиоиммунологическим методами. Активность фосфолипазы А2 типа1 повышается в крови раньше и удерживается дольше, чем увеличение активности амилазы.

В настоящее время предложен иммуноферментный метод исследования активности **человеческой эластазы** (ELISA, enzyme-linced immonosorbent assay). Активность этого фермента повышается раньше, чем уровень других ферментов, и удерживается дольше (10 — 12 дней).

Секретиновый тест используют для оценки экзокринной функции поджелудочной железы. При проведении этого теста вводят зонд в двенадцатиперстную кишку и собирают сок поджелудочной железы после ее внутривенной стимуляции секретином или секретин-панкреозимином. Хронический панкреатит можно предположить, если объем дуоденального содержимого нормальный (более 2 мл/кг), а уровень бикарбоната низкий (менее 90 мэкв/л). Но этот тест в большинстве больниц неосуществим из-за высокой стоимости стимуляторов (610 $).

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы может быть определена по содержанию **химотрипсина** в кале. Чувствительность метода варьирует в пределах 45 — 100%.

Широко используется также иммуноферментный метод определения **эластазы 1** в кале больных, которая высоко специфична для поджелудочной железы.

Стеаторея выявляется с помощью качественного копрологического исследования при соблюдении стандартной диеты (например, диета Шмидта — 105 г белка, 135 г жира, 180 г углеводов). Повышенное содержание в кале нейтрального жира и мыл при малоизмененном содержании жирных кислот свидетельствует о внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Тяжесть стеатореи может быть определена с помощью **количественного определения жира в кале**. В норме после приема 100 г жира с пищей за сутки выделяется до 7 г нейтрального жира и жирных кислот. При нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы в кале увеличивается количество жира.

Лечение. При обострении хронического панкреатита, протекающего с гиперферментемией, в первые 3 дня назначают голод и рекомендуют жидкость (щелочная минеральная вода без газа, отвар шиповника, некрепкий чай) по 200 мл 5—6 раз в сутки. С 3-го дня назначают малокалорийную, содержащую физиологическую норму белка диету с резким ограничением жира и углеводов с последующим постепенным переходом на стол № 5а.

Медикаментозная терапия направлена на купирование болевого приступа. Назначают 50% раствор анальгина и 2% раствор папаверина по 2 мл или 5 мл баралгина. При отсутствии эффекта в течение 3—4 часов вводят внутривенно 2,5—5 мг дроперидола с 0,05—0,1 мг фентанила. Наркотические средства назначают при выраженном болевом приступе, не купирующемся указанными препаратами.

С целью снижения синтеза стимуляторов активности поджелудочной железы (холецистокинина и секретина), продуцируемых желудком, применяют блокаторы протонной помпы (омепразол 20—40 мг 1—2 раза/сут или ланзопразол 30 мг 1—2 раза/сут) и H_2-блокаторы (зантак 50—100 мг 4 раза/сут или квамател 20 мг 4 раза/сут).

Для уменьшения экзокринной и эндокринной секреции поджелудочной железы, а также секреции гастрина, соляной кислоты, холецистокинина и секретина рекомендуется подкожное введение синтетического аналога сомастатина — октреотида 100 мкг 3 раза в сутки в течение первых 5 дней. Если возникают побочные эффекты (боли в животе, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея, стеаторея и др.), рекомендуется уменьшить дозу препарата или его отменить и назначить ферментные препараты.

В качестве дезинтоксикационной терапии и предупреждения гиповолемического шока внутривенно вводят полиглюкин 400 мл в сутки, гемодез 300 мл/сут, 10% раствор альбумина 100 мл/сут, 5—10% раствор глюкозы 500 мл/сут с адекватным количеством инсулина.

Комплекс медикаментозного лечения хронического панкреатита включает пищеварительные ферменты, основным компонентом которых является экстракт железы — панкреатин. Ферменты назначают для купирования боли и в качестве заместительной терапии при внешнесекреторной панкреатической недостаточности. Существует несколько групп ферментных препаратов, подразделение которых связано с комбинацией входящих в их состав компонентов:

- экстракты слизистой оболочки желудка, действующим веществом в них является пепсин (абомин, пепсидил, ацидин-пепсин);
- панкреатические энзимы, в состав которых входят амилаза, липаза и трипсин (креон, панкреатин, мезим-форте, панкурмен, трифермент, пангрол);
- препараты, содержащие панкреатин, компоненты желчи, гемицеллюлозу (фестал, дигестал, панстал, энзистал);
- комбинированные ферменты: панзинорм-форте — комбинация липазы, амилазы, трипсина, химотрипсина, холевой кислоты и гидрохлоридов аминокислот;
- ферменты, содержащие лактазу (лактраза).

Препаратами первого выбора являются креон и мезим-форте, которые при хронических панкреатитах с внешнесекреторной недостаточностью назначают пожизненно. С целью предупреждения инактивации препаратов в двенадцатиперстной кишке рекомендуется сочетать их прием с антацидами, содержащими гидроокись алюминия (маалокс, фосфалюгель, альмагель), по 1 дозе за 15 мин до и через 1 час после еды или H_2-блокаторами.

При гипермоторных нарушениях желчного пузыря назначают спазмолитики (мебеверин (дюспаталин), галидор, но-шпа, папаверин и др.), при гипомоторных — прокинетики (эглонил, домперидон, цизаприд и др.) в терапевтических дозах.

Обострения хронического панкреатита, сопровождающиеся активацией инфекции в билиарной системе и воспалением дуоденального сосочка, нарушающим отток желчи и панкреатического секрета, являются показанием для проведения антибактериальной терапии. Назначают полусинтетические пенициллины, препараты тетрациклинового ряда, цефалоспорины, макролиды, выделяющиеся с желчью. Подбор препарата, дозы и продолжительность курса лечения определяются индивидуально.

После купирования выраженного болевого синдрома с 4-го дня от начала лечения рекомендуется дробное питание с ограничением животного жира. Перед каждым приемом пищи назначают полиферментный препарат креон (1—2 капсулы) или панцитрат (1—2 капсулы). Постепенно отменяют анальгетики и уменьшают инфузионную терапию.

Течение и прогноз болезни зависят от адекватности назначенной терапии и выполнения больными рекомендаций, предписанных врачом. Течение хронического панкреатита характеризуется частыми рецидивами, приводящими к инвалидизации. Поэтому все больные должны быть под диспансерным наблюдением терапевта и гастроэнтеролога в поликлинике.

Тестовые вопросы к части 3 "Заболевания органов пищеварения"

01. Рефлюкс-эзофагит диагностируется при наличии следующих симптомов, кроме:
- а) дисфагии при глотании;
- б) изжоги;
- в) снижения тонуса нижнего сфинктера пищевода до 3 мм рт. ст.;
- г) сегментарного спазма, "штопорообразного" пищевода (синдрома Бартони–Тешендорфа) при рентгенологическом исследовании;
- д) снижение pH нижней трети пищевода до 3,5.

02. Метаплазия многослойного эпителия нижнего отдела пищевода цилиндрическим однослойным, являющаяся причиной развития аденокарциномы, характерна для:
- а) рефлюкс-эзофагита;
- б) скользящей грыжи пищевода;
- в) ахалазии пищевода;
- г) пищевода Баррета;
- д) пептической язвы пищевода.

03. При лечении ахалазии пищевода применяют следующие группы лекарственных средств, кроме:
- а) нитратов;
- б) антагонистов кальция;
- в) антихолинэргических средств;
- г) ингибиторов протонного насоса.

04. При осмотре и пальпации живота обнаружено локальное напряжение брюшной стенки в правом подреберье. Каков механизм этого напряжения?
- а) парез диафрагмы, уменьшивший брюшной тип дыхания;
- б) повышение внутрибрюшного давления;
- в) воспаление и уплотнение париетальной брюшины;
- г) рефлекторное напряжение мышц при вовлечении висцеральной брюшины при перигастрите или перихолецистите.

05. Какие изменения выявляют при осмотре живота при скоплении жидкости в брюшной полости (асците)?
- а) живот увеличен в размерах, участвует в акте дыхания, пупок втянут, перкуторно – громкий тимпанический звук;
- б) в эпигастрии выявлены выбухание и периодически возникающие волны перистальтики;
- в) живот увеличен в размерах, в горизонтальном положении больного – распластан, в вертикальном – отвисший, пупок – выбухает;
- г) при осмотре брюшная стенка не участвует в дыхании, выраженное диффузное напряжение мышц брюшной стенки.

06. Симптомом какой патологии является шум плеска в эпигастральной области, выявленный через 6–8 часов после еды?
- а) в брюшной полости свободная жидкость;
- б) симптом, выявляемый в норме;
- в) симптом стеноза привратника;
- г) большое количество газа в толстом кишечнике.

07. Следующие этиологические факторы имеют значение в развитии хронического гастрита, кроме:
- а) Helicobacter pylori;
- б) аутоиммунных механизмов;
- в) отягощенной наследственности;
- г) приема медикаментов;
- д) атеросклероза периферических артерий.

08. Следующие методы функциональной диагностики применяют при хронических гастритах, кроме:

а) фракционного зондирования;
б) интрагастральной pH-метрии;
в) рентгенологического исследования;
г) эзофагогастродуоденоскопии;
д) компьютерной томографии.

09. При исследовании больного, предъявляющего жалобы на диспепсические расстройства, боли в эпигастральной области после еды, периодические запоры, выявлены при фракционном зондировании после введения дигидрохлорида гистамина (0,008 мг/кг): общая кислотность 90 ммоль/л, свободная HCl 75 ммоль/л, дебит-час общей кислотопродукции 8,3 ммоль, pH натощак 1,2; при эндоскопии – гиперемия и отек слизистой диффузного характера, складки слизистой ригидные и деформированные; HP. Каков диагноз?

а) хронический аутоиммунный гастрит с пониженной кислотообразующей функцией;
б) хронический гастрит, ассоциированный с HP и повышенной кислотообразующей функцией;
в) хронический медикаментозный гастрит;
г) болезнь Менетрие;
д) медикаментозный гастрит.

10. Хронический аутоиммунный гастрит ассоциирован со следующими клиническими проявлениями, кроме:

а) наличия антител против обкладочных клеток;
б) повышения уровня гастрина сыворотки;
в) ахлоргидрии;
г) вовлечения привратника;
д) β_{12}-дефицитной анемии.

11. При лечении хронического аутоиммунного гастрита применяют следующие схемы лечения, кроме:

а) заместительной терапии в сочетании с ферментными препаратами;
б) стимуляторов секреторной функции с гастроцито-протекторами;
в) семидневной эрадикационной схемы;
г) прокинетиков, обволакивающих и адсорбирующих средств растительного происхождения.

12. В этиологии язвенной болезни желудка имеют значение следующие факторы, кроме:

а) наследственной предрасположенности;
б) нервно-психических факторов;
в) вредных привычек;
г) железодефицитной анемии;
д) Helicobacter pylori.

13. В патогенезе язвенной болезни желудка имеют большое значение следующие факторы агрессии, кроме:

а) гиперсекреции HCl и пепсина;
б) гиперсекреции гастрина;
в) нарушения моторной функции желудка;
г) способности эпителиальных клеток к быстрой регенерации;
д) активации перекисного окисления;
е) Helicobacter pylori.

14. В клинику поступил больной, 38 лет, с жалобами на интенсивные ночные боли в эпигастральной области, продолжающиеся до 1,5 часов, изжогу, тошноту, периодические запоры. При пальпации определяется болезненность в эпигастрастральной области. При гастродуоденоскопии обнаружен дефект, захватывающий слизистый, подслизистый и мышечные слои, с деструкцией и некрозом по периферии в антральном отделе желудка. Наиболее вероятный диагноз:

а) обострение хронического гастрита, ассоциированного с HP;
б) рак желудка;
в) язвенная болезнь желудка;

д) обострение хронического панкреатита;
е) грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

15. Язву двенадцатиперстной кишки считают гигантской при размере:
а) 0,3 см;
б) 0,7 см;
в) 1,5 см.

16. У больного с язвенной болезнью желудка изменилась клиническая картина заболевания: боли в эпигастральной области усилились, утратили стереотипность, не купируются антацидами, стали иррадиировать в поясничный отдел позвоночника, повысилась температура до 37,3–37,5 °С, в крови выявлены лейкоцитоз до 10^9/л, СОЭ – 28 мм/ч и α-амилаза 128 ед. При рентгеноскопии рядом с желудком выявлена дополнительная тень и трехслойность в язвенной "нише". Какое осложнение язвенной болезни развилось у больного?
а) перфорация язвы;
б) стеноз привратника;
в) малигнизация язвы;
г) пенетрация язвы;
д) перигастрит.

17. Все перечисленные осложнения язвенной болезни являются показаниями к оперативному лечению, кроме:
а) пенетрации;
б) перфорации;
в) рубцовой деформации привратника;
г) частых рецидивов;
д) повторяющихся кровотечений.

18. К какой группе препаратов относится Омепрозол:
а) H_2-антигистаминных средств;
б) антацидных средств;
в) адсорбирующих средств;
г) ингибиторов протонного насоса;
д) блокаторов М-холинорецепторов.

19. Какой препарат воздействует на Helicobacter pylori?
а) ранитидин;
б) висмута тридицитрат;
в) алюминия фосфат;
г) диосмектит;
д) сукральфит.

20. Синдром Золлингера–Эллисона характеризуется образованием гастродуоденальных язв у больных с гастринпродуцирующими опухолями, которые развиваются в перечисленных органах, кроме:
а) поджелудочной железы;
б) проксимальной части двенадцатиперстной кишки;
в) печени и селезенки;
г) легких и бронхов;
д) надпочечников.

21. К факторам повышенного риска рака желудка относятся нижеперечисленные, кроме:
а) N-нитрозных соединений, образующихся из нитратов пищи;
б) атрофии слизистой оболочки желудка;
в) злоупотребления алкоголем;
г) аденоматозных полипов желудка.

Вопросы 22–26.
Для каждого больного с диареей подберите наиболее вероятную причину заболевания.

а) кишечная инфекция Escherichia coli;
б) усиленная секреция воды;
в) повышение осмотического давления в тонкой кишке;
г) нарушение моторной функции кишечника;
д) частое употребление слабительных.

22. Больной, 37 лет, жалуется на выделения жидкого кала более 200 г/сут, боли в животе, похудание, трофические изменения кожи, ногтей, волос. При лабораторных исследованиях обнаружены стеаторея, гипоальбуминемия, снижение концентрации в сыворотке калия и кальция.

23. Больной, 28 лет, жалуется на большое количество жидкого зловонного кала в течение нескольких лет, боли в животе, артралгии, похудание, субфебрильную температуру, усиленную пигментацию кожи. Данные лаборатории: стеаторея, нарушение всасывания ксилозы, гипоальбуминемия, обусловленная нарушением всасывания альбумина, снижение сывороточного железа.

24. У здорового мужчины, 25 лет, внезапно появилась диарея с примесью крови, схваткообразные боли и субфебрильная температура. Курс противовоспалительной терапии в течение 5 дней привел к исчезновению всех симптомов.

25. У мужчины, 65 лет, после ежедневного приема дюфалака в дозе 15—30 г/сут в течение 7 дней появились боли в животе и водянистая диарея.

26. Больной 42 лет, страдающий депрессивным синдромом, жалуется на трехкратную диарею, возникающую обычно в утренние часы. В течение остального дня стул отсутствует. Диарея купируется спонтанно. Периодически возникают боли в левой подвздошной области, усиливающиеся после отхождения газов и кала.

27. Синдром мальабсорбции подтверждается нижеприведенными пробами, кроме:
а) содержания жира в кале 7,5 г/сут,
б) экскреции ксилозы с мочой за 5 ч после ее приема внутрь в дозе 25 г, составляющей 3,6 г;
в) уровня каротина сыворотки 900 МЕ/л при нормальном питании;
г) экскреция витамина B_{12} с мочой за 48 ч составила 10% введенного витамина B_{12} (проба Шиллинга).

28. Перечисленные ниже признаки характерны для болезни Крона, кроме:
а) гранулематозных изменений всей кишечной стенки;
б) изъязвления слизистой оболочки кишечника;
в) образования внутренних и наружных свищей в стенке кишечника;
г) развития сужений просвета кишки;
д) преобладания воспалительных изменений в слизистой оболочке с микроабсцессами либеркюновых крипт.

29. Укажите на наиболее характерный симптом неспецифического язвенного колита:
а) кровавая диарея, возникающая при тяжелом течении до 10 — 20 раз в сутки;
б) схваткообразные боли в животе;
в) артралгии;
г)лихорадочные состояния, сопровождающиеся тахикардией и постуральной гипотонией.

30. Для лечения неспецифического язвенного колита применяют следующие препараты, кроме:
а) сульфосалазина;
б) преднизолона;
в) индометацина;
г) антибиотиков широкого спектра действия.

31. Показаниями для срочной колэктомии при неспецифическом язвенном колите являются:
а) перфорация кишки;
б) токсический мегаколон, осложненный септическим состоянием;
в) некупирующееся профузное кровотечение;
г) все перечисленное.

32. Нормальная активность амилазы в сыворотке крови составляет:

а) 2 — 8 мг/мл;
б) 9 — 10 мг/мл;
в) 12 — 32 мг/мл;
г) 34 — 54 мг/мл.

33. Укажите на наиболее распространенную неалкогольную причину острого панкреатита:
а) вирусная инфекция;
б) тиазидовые диуретики;
в) желчнокаменная болезнь;
г) гиперкальциемия;
д) гипертриглицеридемия.

34. При остром панкреатите могут развиться осложнения, угрожающие жизни больного, кроме:
а) массивного тканевого некроза и забрюшинного кровотечения;
б) респираторного дистресс-синдрома;
в) псевдокист;
г) инфаркта миокарда;
д) асцита.

35. Какой признак свидетельствует об инкреторной недостаточности поджелудочной железы из перечисленных?
а) желтуха;
б) диспептические расстройства;
в) вздутие живота, боли в животе;
г) стеаторея, креаторея;
д) повышение содержания глюкозы в крови и моче.

36. При обострении хронического панкреатита используют группы препаратов, кроме:
а) ненаркотических обезболивающих средств;
б) блокаторов протонной помпы;
в) кортикостероидов;
г) Н2 — блокаторов;
д) синтетического аналога сомастостатина — октреотида.

Ответы и пояснения

01. Правильный ответ — г.
Сегментарный спазм, "штопорообразный" пищевод, выявляемый при рентгенологическом исследовании, характерный признак диффузного эзофагоспазма, обусловленного нарушением двигательной функции пищевода и стойкими, длительными, сегментарными, с высокой амплитудой спазмами при глотании.

02. Правильный ответ — г.
Пищевод Баррета — заболевание, характеризующееся метаплазией многослойного плоского эпителия пищевода однослойным цилиндрическим эпителием желудочного типа, может явиться причиной аденокарциномы.

03. Правильный ответ — г.
Ахалазия пищевода характеризуется нарушениями перистальтики и способности его нижнего сфинктера к расслаблению. Ингибиторы протонного насоса не применяют при кардиоспазме, т.к. они не могут уменьшить давление в области нижнего сфинктера.

04. Правильный ответ — г.
Локальное напряжение брюшной стенки в правом подреберье является рефлекторным и обусловлено вовлечением висцеральной брюшины в воспаление при перигастрите или перехолецистите.

05. Правильный ответ — в.

Увеличение живота, его распластанность в положении на спине, смещение вниз в положении стоя и выбухание пупка — признаки скопления жидкости в брюшной полости (асцита).

06. Правильный ответ — в.
Появление шума плеска через 6—8 часов после еды с высокой долей вероятности свидетельствует о стенозе привратника.

07. Правильный ответ — д.
Хронический гастрит — хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, которое обычно не вызывается атеросклерозом периферических артерий.

08. Правильный ответ — д.
При исследовании больных с хроническим гастритом не имеет смысла применение компьютерной томографии, так как все другие перечисленные методы позволяют диагностировать с большой достоверностью хронический гастрит.

09. Правильный ответ — б.
Характерные жалобы, повышение общей кислотности, свободной HCl и дебит-часа при субмаксимальной нагрузке дигидрохлоридом, гиперацидность натощак, эндоскопические признаки и наличие HP — симптомы хронического гастрита, ассоциированного с HP и повышенной кислотообразующей функцией.

10. Правильный ответ — г.
Хронический аутоиммунный гастрит имеет иммунный механизм, что подтверждается наличием антител против обкладочных клеток, вырабатывающих соляную кислоту и расположенных в теле желудка, а не в привратнике. Развивается дефицит внутреннего фактора, вырабатываемого париетальными клетками, что приводит к развитию B_{12}-дефицитной анемии. Одновременно увеличивается содержание гастрина сыворотки из-за дефицита соляной кислоты, блокирующей выработку гастрина.

11. Правильный ответ — в.
При аутоиммунном хроническом гастрите Helicobacter pylori в слизистой оболочке отсутствует. Поэтому проведение семидневной эрадикационной терапии нецелесообразно.

12. Правильный ответ — г.
Железодефицитная анемия может быть следствием хронических заболеваний ЖКТ (хронических гастродуоденитов, энтеритов и колитов) и операций на желудке и кишечнике (резекции).

13. Правильный ответ — г.
Способность эпителиальных клеток к быстрой регенерации после любого повреждения относится к защитным факторам в патогенезе язвенной болезни желудка.

14. Правильный ответ — в.
У больного — язвенная болезнь с локализацией язвы в антральном отделе, характерными признаками которой являются поздние и "голодные" боли, наличие глубокого дефекта, захватывающего все слои стенки желудка с некрозом и деструкцией по периферии. Другие указанные заболевания не имеют таких клинических проявлений и данных гастродуоденоскопии.

15. Правильный ответ — в.
Язва двенадцатиперстной кишки более 1,0 см относится к гигантским.

16. Правильный ответ — г.
У больного развилась пенетрация язвы, вероятно, в поджелудочную железу, что привело к изменению болевого синдрома, появлению симптомов интоксикации и повышению уровня α-амилазы в крови и углублению язвенной "ниши".

17. Правильный ответ — г.
К осложнениям язвенной болезни, требующим оперативного лечения, относятся пенетрация, перфорация, рубцовая деформация (стеноз) привратника, повторяющиеся кровотечения. Частые рецидивы следует лечить консервативно по существующим схемам.

18. Правильный ответ — г.
Ингибиторы протонного насоса (омепразол, лапсопрозол и др.) подавляют H^+, K^+-АТФазу на апикальных мембранах париетальных клеток слизистой оболочки желудка и секрецию соляной кислоты, как базальную

(ночную и дневную), так и стимулированную, и обеспечивают клинико-эндоскопическую ремиссию при язвенной болезни.

19. Правильный ответ — б.

На Helicobacter pylori влияет из перечисленных препаратов только висмута тридицитрат, который входит в десятидневную схему эрадикационной терапии.

20. Правильный ответ — г.

Гастринпродуцирующие опухоли при синдроме Золлингера—Эллисона развиваются, главным образом, из островковых клеток поджелудочной железы. Но в настоящее время гастриномы обнаружены в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, печени и селезенки, надпочечниках. В легких и бронхах гастринпродуцирующие опухоли не обнаруживают.

21. Правильный ответ — в.

К факторам повышенного риска рака желудка относятся N-нитрозные соединения, образующиеся из пищи (пищи, насыщенной солями, маринованных продуктов и копченостей), атрофия слизистой оболочки желудка, адематозные полипы. Злоупотребление алкоголем не относится к факторам риска рака желудка.

22—26. Правильные ответы — 22 б, 23 в, 24 а, 25 д, 26 г.

Усиленная секреция воды в кишечнике развивается обычно при хроническом энтерите, при котором в тонкой кишке повреждаются клетки, продуцирующие лизоцим, слизь, иммуноглобулины и обеспечивающих барьерную функцию стенки кишечника, что приводит к ухудшению функции транспортных каналов и всасыванию продуктов гидролиза, ионов и воды.

Повышение осмотического давления в тонкой кишке развивается при нарушении всасывания плохо переваренных компонентов пищи, что приводит к повышению осмотического давления, удерживающего воду в просвете кишки. Осмотический понос характерен для болезни Уиппла, синдрома короткой кишки и недостаточности лактозы.

Кишечная инфекция Echerichia coli — распространенная причина острого энтерита, протекающего с поносом с кровью, субфебрильной температурой, болями в животе и закачивающего после короткого курса противовоспалительной терапии выздоровлением.

Причиной диареи у больного явился прием слабительного препарата дюфалака в большой дозе в течение 7 дней. Дюфалак — препарат с осмотическими свойствами.

У больного развился синдром раздраженной кишки, характеризующийся нарушением двигательной и транспортной функции кишки. Поражается обычно толстая кишка без необратимых структурных изменений. Часто заболевание развивается у больных с психоэмоциональными нарушениями.

27. Правильный ответ — г.

При синдроме мальабсорбции характерны увеличение содержания жира в кале более 6 г/сут, уменьшение экскреции ксилозы ниже 4,5 г за 5 ч после ее приема внутрь 25 г и снижения уровня каротина сыворотки (норма >1000 МЕ/л). При пробе Шиллинга экскреция витамина B_{12} в норме должна быть более 8% введенного количества витамина, увеличение его экскреции не характерно для синдрома мальабсорбции.

28.Правильный ответ — д.

Болезнь Крона характеризуется гранулематозными изменениями с воспалением всех слоев в любом отделе кишечника, глубокими линейными изъязвлениями с развитием внутренних и наружных свищей и сужений просвета кишки. Воспалительные изменения в слизистой оболочке с микроабсцессами либеркюновых крипт не характерно для болезни Крона.

29.Правильный ответ — а.

Неспецифический язвенный колит характеризуется развитием язв, кровоизлияний и псевдополипов, наиболее характерным симптомом которых является кровавая диарея. Дефекация бывает до 10 — 20 раз в сутки с мучительными ректальными тенезмами. Боли могут носить схваткообразный характер, но они в меньшей степени беспокоят больных. Артралгии, субфебрильная температура, тахикардия и постуральная гипотония являются осложнениями заболевания.

30.Правильный ответ — в.

Индометацин — НПВС, противопоказан при неспецифическом язвенном колите.

31.Правильный ответ — г.

При всех перечисленных осложнениях неспецифического язвенного колита показана срочная колэктомия.

32.Правильный ответ — в.

Нормальная активность амилазы в сыворотке крови составляет 12 — 32 мг/мл.

33.Правильный ответ — в.

Холелитиаз является причиной всех острых панкреатитов у 35 — 40 % больных. Другими более редкими причинами являются вирусные инфекции (вирусный гепатит, эндемический паротит), лечение тиазидовыми диуретиками, гиперкальциемия и гипертриглицеридемия.

34.Правильный ответ — г.

Острый панкреатит дифференцируют с гастралгической формой инфаркта миокарда, но который не развивается при остром панкреатите и не относится к его осложнениям. Все остальные осложнения угрожают жизни больного и показаны к оперативному лечению.

35.Правильный ответ — д.

Инкреторная недостаточность у больных с хроническим панкреатитом развивается при разрушении островковых клеток и проявляется симптомами сахарного диабета (гипергликемией и глюкозурией).

36.Правильный ответ —в.

При лечении хронического панкреатита не применяют кортикостероиды.

Часть 4
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Глава 43
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Расспрос

Жалобы. У больных с заболеваниями печени и желчных путей жалобы могут отсутствовать в случае скрытого и бессимптомного течения, но детальный и тщательный расспрос позволяет выявить некоторые из них.

Боли в правом подреберье являются основными жалобами при поражении печени и желчных путей. Боли могут быть тупыми, ноющими, давящими, имеющими волнообразный характер. Такие боли обычно возникают при опухолях и абсцессах печени, сопровождающихся развитием перигепатита. Давящие боли могут возникать при увеличении печени (гепатомегалия), например, при хронической сердечной недостаточности (застойная печень).

Боли могут носить острый приступообразный характер, их причиной является спастическое сокращение гладких мышц желчного пузыря и желчных протоков (печеночная колика), развивающееся при продвижении камня по желчным путям. Интенсивность боли нарастает. Нередко во время болевого приступа развивается диспептический синдром: тошнота и многократная рвота, не приносящая облегчения.

Боли обычно имеют типичную иррадиацию в правый плечевой сустав, правую половину шеи и нижний угол правой лопатки.

Нередко у больных с поражениями печени и желчных путей возникают **тошнота и рвота**, особенно после нарушения диеты (прием жареной или жирной пищи). Некоторые больные жалуются на **снижение аппетита, горький вкус во рту по утрам, отрыжку, вздутие живота, расстройства стула** (запоры сменяются поносом).

Характерным симптомом болезней печени и желчных путей является **кожный зуд**, который обычно развивается при печеночной и подпеченочной желтухе. Зуд обычно усиливается по ночам и нарушает у больного сон. На коже обычно появляются инфицированные расчесы.

У многих больных с нарушенной функцией печени развиваются **нарушения функции центральной нервной системы**, проявляющиеся утомляемостью, головными болями, раздражительностью. При прогрессировании заболеваний присоединяются нарушения сна, апатия, замедление реакций, изменения почерка с последующей дезориентацией во времени и пространстве.

Анамнез играет большую роль в выявлении причин болезней печени. Случаи желтухи, анемии, холецистэктомии у ближайших родственников позволяют предположить у больного возможность гемолитической анемии, врожденной или семейной гипербилирубинемии, желчно-каменной болезни. Необходимо выявить возможное воздействие токсинов, таких как фосфор, бензол, медь, свинец, четыреххлористый углерод, бериллий и др. Необходимо расспросить больного о внутривенных введениях наркотиков, использовании стимулирующих препаратов, аминазина, метилтестостерона, изофенина, группы тетрациклиновых антибиотиков, диуретиков, сульфаниламидных противодиабетических препаратов, противотуберкулезных препаратов (изониазид, этамбутол). Большое значение имеют сведения о потреблении алкоголя больными, которые следует проверить, расспросив родственников или друзей.

Необходимо установить возможные контакты с больными желтухой. Заражение может произойти в случаях инъекций в течение последних 6 месяцев, при взятии крови на анализы, переливании крови или плазмы, стоматологических процедурах и хирургических вмешательствах.

Физикальное обследование

Осмотр. Состояние больных может быть как удовлетворительным, так и тяжелым. При поражении печени развивается похудание, достигающее иногда кахексии. У таких больных видна выраженная асимметрия тела: истощенная верхняя половина и увеличенная нижняя за счет массивных отеков и асцита.

При общем осмотре можно обнаружить бледность кожных покровов, развивающуюся обычно при циррозе или опухолях печени и анемии; желтушность — основное проявление повышенного содержания билирубина в крови. На коже выявляют сосудистые звездочки (телеангиоэктазии), гиперемию (пальмарная эритема) ладоней ("печеночные ладони") и стоп, развивающиеся при циррозах печени вирусной и алкогольной этиологии. Возможно появление на коже изменений сосудов по типу геморрагического васкулита (болезнь Шейнлейна—Геноха), отражающего активность хронического гепатита или цирроза печени.

Нередко при гепатитах и циррозах печени на коже обнаруживают геморрагические петехии и кровоподтеки, развивающиеся в результате снижения содержания протромбина и тромбоцитов. При первичном билиарном циррозе, хроническом холестазе, находят расчесы, утолщение ногтевых фаланг ("барабанные палочки"), ксантомы (депо холестерина) на веках, рубцово-фиброзные уплотнения ладонного апоневроза (контрактура Дюпюитрена). При алкогольном циррозе печени вследствие нарушения метаболизма эстрогенов развивается гинекомастия. Нередко у таких больных выявляются атрофия яичек, увеличение околоушных слюнных желез и облысение в подмышечной и лобковой областях. Язык обычно обложен желтовато-коричневым налетом, у больных циррозом печени он может быть ярко-красным ("кардинальский" язык). В углах рта выявляют ангулярный стоматит.

При осмотре живота можно обнаружить асимметрию и отставание при движении брюшной стенки в правом подреберье при увеличении печени в связи с объемными образованиями, циррозом и хронической сердечной недостаточностью. У некоторых больных циррозом печени видны расширенные околопупочные вены (голова Медузы) и асцит.

При развитии хронической печеночной недостаточности развиваются некоторые изменения психики: снижение интеллекта и минимальные изменения личности — и неврологические симптомы: хлопающий тремор кистей, нарушение походки, изменение почерка.

Пальпация печени по В.П. Образцову проводится с целью обнаружения нижнего края печени, установления его формы, определения его консистенции и болезненности. При пальпации больной лежит на спине с вытянутыми вдоль тела руками. Мышцы живота должны быть максимально расслаблены. Врач сидит справа от больного, левая рука должна фиксировать правую половину грудной клетки в нижней трети, усиливая тем самым экскурсию печени при дыхании. Правая пальпирующая рука лежит плашмя на правой половине брюшной стенки на уровне пупка, латеральнее наружного края прямой мышцы. Средний палец слегка сгибают.

Пальпация проводится синхронно с дыханием. В момент выдоха пальпирующая рука погружается в брюшную полость перпендикулярно к брюшной стенке. На вдохе рука движется вверх и вперед. Образующаяся кожная складка на высоте вдоха пропускается под пальцами. Этот прием повторяется 2—3 раза до контакта с краем печени. При очередном глубоком вдохе кончики пальцев встречаются с опускающимся краем печени, из-под которого они выходят (рис. 126). У здорового человека край печени расположен на уровне реберной дуги, имеет мягкую консистенцию, ровный и безболезненный.

Смещение нижнего края выявляется при опущении печени, но в этом случае опустится и верхняя граница печени, определяемая при перкуссии. Обычно это наблюдается при увеличении печени, развивающемся при венозном застое в печени, острых и хронических гепатитах, циррозах, опухолях и кистах печени, обструкции желчных протоков. При застойной печени край острый, может быть закругленным, консистенция печени мягкая. При хронических гепатитах и циррозах край печени заострен, более плотный, неровный и болезненный; при опухолях край фестончатый. При развитии гепатомы или метастазов пальпируется увеличенная плотная печень, на ее поверхности определяются крупные узлы. Малые размеры плотной печени позволяют предположить декомпенсированный цирроз. Продолжающееся быстрое ее уменьшение свидетельствует о массивном некрозе печени или тяжелом гепатите.

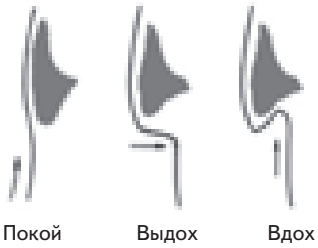


Рис. 126. Пальпация печени по В.П. Образцову (объяснения в тексте)

При наличии асцита не удается провести пальпацию печени. В таком случае рекомендуется пальцами правой руки наносить толчкообразный легкий удар по брюшной стенке в правом подреберье. При ударе по печени врач ощущает плотное тело, которое углубляется в асцитическую жидкость и возвращается в исходное положение (симптом "плавающей льдинки").

Желчный пузырь у здоровых не пальпируется. Иногда виден и пальпируется увеличенный желчный пузырь (симптом Курвуазье) в случае закупорки желчных путей при желчно-каменной болезни и при раке головки поджелудочной железы. При ощупывании желчного пузыря можно определить болезненность в правом подреберье. При резкой болезненности в этом же месте при пальпации определяется мышечное напряжение. Обычно этот симптом выявляется при острых холециститах и обострении хронических, особенно развивающихся на фоне желчно-каменной болезни. При заболевании желчного пузыря и желчных путей выявляют некоторые болезненные точки (рис. 127):

- точка желчного пузыря, расположенная в месте прикрепления правого края прямой мышцы живота к реберной дуге;
- эпигастральная зона;
- холедохопанкреатическая зона, расположенная справа от пупка на 5 см и на 2 см выше от этой точки;
- точка диафрагмального нерва, расположенная между ножками правой грудиноключичной мышцы; надавливание в этой точке вызывает боль под ключицей, на плече, а иногда в правом подреберье (френикус-симптом);

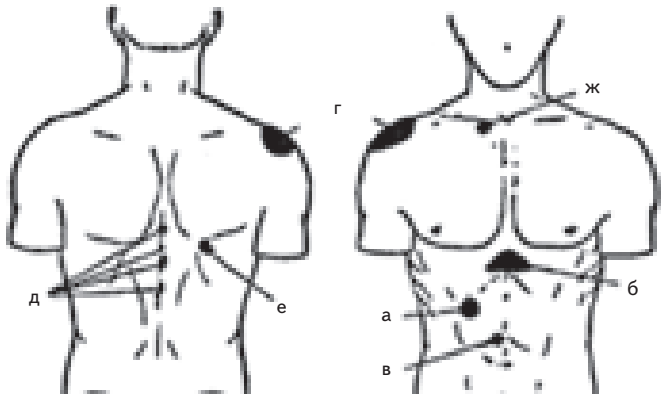


Рис. 127. Болевые точки при заболеваниях желчных путей: а — точка желчного пузыря; б — эпигастральная зона болезненности; в — холедохопанкреатическая зона; г — акромеальная точка; д — точки VIII, IX и X позвонка; е — точка лопаточного угла; ж — точка диафрагмального нерва

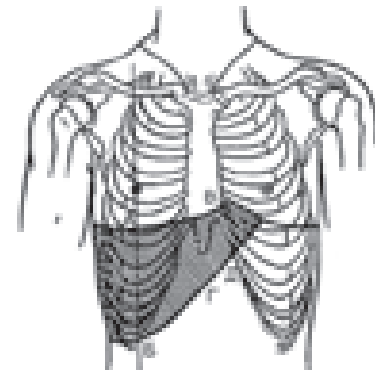


Рис. 128. Определение размеров печени

— акромеальная точка на правом плече;
— лопаточная точка, расположенная у нижнего угла правой лопатки;
— точки VIII, IX и X позвонков.

Селезенка. Пальпацию проводят в положении больного на правом боку. Правая нога должна быть выпрямлена, левая — согнута в коленном и тазобедренном суставах. Врач левой рукой фиксирует грудную клетку в нижней трети, правой проводит глубокую скользящую пальпацию в перпендикулярном направлении к левому подреберью синхронно с дыханием. В норме селезенка не пальпируется. Увеличенная селезенка при глубоком вдохе опускается в левое подреберье и соприкасается с пальцами исследующего. При значительном увеличении нижний край селезенки опускается в левое подреберье, ее поверхность становится доступной для прощупывания и определения консистенции и болезненности, хорошо определяется характерная вырезка.

Перкуссия печени начинается с определения верхней границы по правой срединно-ключичной линии. Палец-плессиметр располагают во II межреберье параллельно реберным дугам и проводят тихую перкуссию сверху вниз по ребрам и межреберьям до появления тупого звука. Верхняя граница (точка А) в норме находится в V межреберье (рис. 128). Нижнюю границу определяют по этой же линии, но палец-плессиметр перемещают на уровень пупка, устанавливают параллельно предполагаемой границе и проводят тихую перкуссию снизу вверх до получения тупого звука (точка Б). В норме нижняя граница проходит по правой срединно-ключичной линии по нижнему краю реберной дуги. В норме полученное расстояние — первый прямой размер — между верхней и нижней границей равняется 9±1 см.

Второй прямой размер определяют по передней срединной линии. Верхнюю границу печени по этой линии определить невозможно, так как выше печени расположено сердце. Поэтому верхнюю границу определяют условно, проводя горизонтальную линию из верхней точки первого размера до пересечения со срединной линией (точка В). Для определения нижней границы печени палец-плессиметр устанавливают на уровне пупка перпендикулярно к срединной линии, наносят тихие удары и смещаются вверх до появления тупого перкуторного тона (точка Г). Полученное расстояние между точками — второй прямой размер — в норме равняется 8±1 см.

Третий размер определяют по левой реберной дуге. Условная верхняя точка совпадает с верхней точкой второго размера. Для определения нижней точки палец-плессиметр

устанавливают на реберную дугу перпендикулярно к ней, наносят тихие удары и смещаются до появления тупого перкуторного звука (точка Д). Расстояние между установленными точками — левый косой размер — в норме равняется 7±1 см.

Перкуссию селезенки проводят по методу Курлова в положении больного лежа при неполном повороте на правый бок по X ребру, начиная от позвоночника. По границам притупленного звука определяют продольный размер (длинник) селезенки, который в норме равняется 8 см. Ширину (поперечник) селезенки определяют по направлению от передней подключичной линии к задней перпендикулярно к длиннику селезенки. Ширина селезенки в норме составляет 5 см. Следует отметить небольшую точность перкуторного определения размеров селезенки.

При **аускультации живота** иногда выявляют венозный шум над расширенными коллатеральными венами в области пупка и над крупными регенерирующими узлами при циррозе печени. Появление шума трения над печенью указывает на новообразование или абсцесс.

Диагностические методы исследования

Многие заболевания печени приводят к выраженным нарушениям некоторых функций печени при нормальном состоянии остальных функций. Поэтому точно поставить диагноз на основании результатов только одного теста, используемого в качестве надежного способа оценки общей функции печени, невозможно. Каждому больному нужно отбирать наиболее подходящие наборы тестов, оценивать их потенциальные возможности и интерпретировать результаты в зависимости от клинических проявлений болезни. Отобранные тесты должны помочь врачу оценить различные функции печени, их динамику в течении заболевания при серийном исследовании. Следует учитывать при интерпретации полученных результатов возможность их ошибочности.

Функциональные печеночные пробы

Билирубин образуется в процессе катаболизма небелковой части гемоглобина (гема) из дегенерирующих эритроцитов в клетках ретикулоэндотелиальной системы (70—80%). Другим источником остальных 20—30% билирубина являются гемопротеины, локализованные преимущественно в костном мозге и печени. Билирубин из-за внутренних водородных связей не растворяется в воде. **Неконъюгированный** (свободный) билирубин транспортируется в плазме в виде соединения с альбумином, не проходит гломерулярную мембрану и поэтому не появляется в моче.

Билирубин поглощается печенью, в клетках которой соединяется с глюкуроновой кислотой. Образуется диглюкоронид билирубина, или **конъюгированный** (связанный) билирубин. Он водорастворим и через мембрану гепатоцита путем экскрекции попадает в желчные капилляры. Таким образом, в норме транспорт билирубина через гепатоцит происходит только в одном направлении — от кровеносного к желчному капилляру.

Конъюгированный билирубин секретируется в желчные канальцы вместе с другими составными частями желчи. В кишечнике под действием кишечной флоры билирубин деконъюгируется и восстанавливается до стеркобилиногена и уробилиногена. Стеркобилиноген превращается в стеркобилин, выделяется с фекалиями, придавая стулу коричневый цвет. Уробилиноген всасывается в кровь, поступает в печень и повторно экскретируется с желчью.

Билирубин в крови обычно определяется методом Ендрашека, по которому в норме концентрация общего билирубина равна 6,8 – 21,0 мкмоль/л, свободного – 1,8 – 17,1 мкмоль/л (75% и более общего), связанного – 0,86 – 4,3 мкмоль/л (не более 25% общего).

Определение сывороточных ферментов проводят с целью выявления степени повреждения клеток печени, в первую очередь цитоплазмы и органоидов клетки, с нарушением проницаемости мембран, характеризующей **цитолитический синдром**, относящийся к основным показателям активности патологического процесса в печени, включая острый гепатит и активную фазу хронического гепатита и цирроза печени. Активность ферментов исследуют и при обструкции желчных путей. Следует помнить, что чувствительность и специфичность всех проб ограничена, а иногда активность ферментов повышается при внепеченочных процессах.

Аспартатаминотрансфераза (АСТ, оксалатная трансаминаза): норма 7 – 40 усл. ед., 0,1 – 0,45 мкмоль/л и **аланинаминотрансфераза** (АЛТ, пировиноградная трансаминаза): норма 7 – 40 усл. ед., 0,1 – 0,68 мкмоль/л – самые информативные индикаторы гепатоцеллюлярных нарушений. АЛТ в гепатоцитах находится исключительно в цитозоле, АСТ – в митохондриях и в цитозоле. Уровень этих ферментов резко повышен при массивном некрозе, тяжелом вирусном гепатите, токсическом повреждении печени, диффузном и очаговом хроническом активном гепатите. При обструкции желчных путей уровень ферментов повышается минимально. Обычно уровень АСТ параллелен уровню АЛТ, за исключением алкогольного гепатита, при котором отношение АСТ/АЛТ может увеличиться в два раза в результате уменьшения количества АЛТ вследствие дефицита кофактора пиридоксин-S-фосфата. Но гиперферметемия (АСТ и АЛТ) развивается не только при повреждении печени, но и при патологии мышц, иногда при остром нефрите, тяжелых гемолитических заболеваниях и др.

Щелочная фосфатаза (ЩФ): норма (в зависимости от метода) при стандартном исследовании 25 – 85 МЕ, по Боденскому – 1,4 – 4,5 усл. ед., в единицах Кинга – Армстронга – 1,5 – 4,5 усл. ед. – отражает нарушение функции желчных путей, усиление синтеза фермента гепатоцитами и эпителием желчных путей. Активность фермента чаще всего повышается при обструкции желчных путей, холестазе, объемных образованиях и диффузных поражениях печени. Для установления причины повышенной активности щелочной фосфатазы, которая может быть связана с патологией костной ткани, кишечника и других тканей, используют тепловое фракционирование. Щелочная печеночная фосфатаза стабильна при воздействии тепла (56 °С в течение 15 мин).

Гаммаглутамилтрансфераза (ГГТФ): норма у мужчин 15 – 106 усл. ед., 250 – 1770 нмоль/л; у женщин 10 – 66 усл. ед., 167 – 1100 нмоль/л – катализирует перенос глутаминовой группы на другие аминокислоты, содержится в гепатобилиарной системе и в других тканях и представляет собой наиболее чувствительный индикатор желчных путей. Уровень ГГТФ повышается при болезнях поджелудочной железы, сердца, почек и легких, диабете и алкоголизме. Метод неспецифичен, что снижает его диагностическую ценность для клиники.

Глутаматдегидрогеназа (ГДГ): норма 0 – 0,9 усл. ед., 0 – 15 нмоль/л, повышается при острой интоксикации алкоголем и лекарствами, при остром холестазе и опухолях печени.

5′-нуклеотидаза: норма 2 – 17 усл. ед., 11 – 12 нмоль/л повышается при тех же заболеваниях печени, которые сопровождаются повышением ГГТФ и ЩФ. При обструкции желчных путей, холестазе и диффузных заболеваниях печени диагностическое значение изменений активности 5′-нуклеотидазы и ЩФ примерно одинаково.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ): норма 100 – 340 усл. ед., 0,8 – 4 мкмоль/л – определяется во всех тканях и ее измерение обычно не помогает в диагностике болезней печени. ЛДГ умеренно повышается при остром вирусном гепатите, циррозе, метастазах рака в печени и иногда при болезнях желчных путей.

Продукты синтеза

Белки сыворотки отражают синтезирующую функцию печени. Они не относятся ни к ранним признакам, ни к чувствительным индикаторам болезней печени и поэтому не имеют большой ценности для дифференциальной диагностики. **Альбумин** — основной белок, синтезируемый печенью (норма в сыворотке 35—50 г/л). Снижение его уровня в сыворотке отражает тяжелые заболевания, например, циррозы печени. **Глобулины** сыворотки (норма в сыворотке 20—35 г/л) представлены альфа- и бета-глобулинами, включающими гамма-фракцию и иммуноглобулины A, G, M. Гамма-глобулины сыворотки крови (норма 8—17 г/л или 14—21,5% от общего количества белка); Ig A: норма 97—213 ед., 90—450 мг/мл; Ig G — 70—236 ед., 565—1765 мг/10 мл; Ig M —105—207 ед., мужчины — 60—250 мг/100 мл, женщины 70—280 мг/100 мл. Выраженное повышение гамма-глобулина и иммуноглобулинов выявляется при активном хроническом гепатите и активных формах цирроза печени.

Факторы свертывания крови, за исключением фактора VIII, синтезируются в печени. Период полувыведения большинства из них составляет несколько часов или суток.

Синтез факторов II, VII, IX и X зависит от витамина K. Способность печени синтезировать факторы свертываемости крови оценивают путем определения протромбинового времени (ПВ) (норма 11—16 с), отражающего взаимодействие этих факторов (скорость превращения протромбина в тромбин в присутствии тромбопластина и кальция). Большинство факторов свертывания зависит от витамина K. Тяжелые острые или хронические паренхиматозные болезни печени сопровождаются удлинением протромбинового времени, свидетельствующем о неблагоприятном прогнозе. Протромбиновое время увеличивается также при дефиците витамина K. О его дефиците свидетельствуют уменьшение ПВ после парентерального назначения витамина K. Частичное тромбопластиновое время, отражающее активность фибриногена, протромбина и факторов V, VIII, IX, X, XI и XII при тяжелых болезнях печени также может удлиняться.

Холестерин, липиды и липопротеиды синтезируются в печени. Изменения их содержания в сыворотке крови относятся к чувствительным, но не специфическим индикаторам болезней печени. У больных с тяжелыми паренхиматозными поражениями печени уровень холестерина бывает обычно низким, снижается уровень липопротеидов. Внутри- и внепеченочный холестаз сопровождается повышением в сыворотке уровней неэстерифицированного холестерина и фосфолипидов.

Желчные кислоты (ЖК) образуются в печени и участвуют в расщеплении и всасывании жиров. Из крови воротной вены поступают в печень, но при повреждении паренхимы и портокавального шунтирования возможен возврат ЖК в кровь. Определение ЖК в сыворотке крови пока не получило широкого применения в клинической практике.

Аммиак крови (норма 19—43 мкмоль/л) повышается при некоторых острых и хронических болезнях печени вследствие нарушения цикла мочевины, которой печень детоксицирует аминогруппы. Однако абсолютное значение этого показателя не коррелирует с тяжестью клинических проявлений.

Бромсульфалеиновая (БСФ) проба позволяет оценить экскреторную функцию печени. После внутривенного введения 5% стерильного раствора БСФ из расчета 5 мг/кг его уровень в сыворотке в течение 45 минут снижается и в норме остается не более 5%, а затем в течение 2 ч возрастает, что отражает процесс поглощения БСФ печенью, его конъюгацию и возвращение в кровь. Но при использовании БСФ возможны токсические реакции, что ограничивает использование этой пробы.

Индикатор регенерации и опухолевого роста печени — α-фетопротеин (АФП) в сыворотке или отсутствует, или определяется в минимальных концентрациях — менее 15—25 нг/мл. Значительное (пяти-восьмикратное) увеличение α-фетопротеина в сыворотке крови является характерным признаком гепатоцеллюлярной карциномы. При возникно-

вении регенераторных процессов в печени при тяжелых формах гепатитов концентрация α-фетопротеина повышается в 1,5—4 раза. В клинике определение АПФ используют как скрининговый тест.

Вирусные антигены и антитела описаны далее.

Антитела к митохондриям имеют важное диагностическое значение. Они выявляются в высоких титрах у 95% больных с первичным билиарным циррозом печени, у 30% больных с хроническим аутоиммунным гепатитом и у некоторых больных коллагенозами. Эти антитела отсутствуют у больных с механической обструкцией желчных путей и первичным склерозирующим холангитом. У 70% больных хроническим гепатитом в крови выявляют антитела к гладким мышечным волокнам и антинуклеарные антитела к двухцепочечной ДНК.

Инструментальные исследования

Обзорная рентгенография позволяет определить размеры печени и селезенки, выявить асцит и обнаружить кальцифицированные образования (доброкачественные гемангиомы, эхинококковые клетки). Исследование с барием применяют для выявления варикозно расширенных вен пищевода, но легче обнаружить их при эндоскопии.

Холецистография и холангиография. Пероральная холецистография позволяет определить состояние желчного пузыря после приема накануне вечером иопаноевой кислоты, которая концентрируется в желчном пузыре. Утром натощак делают рентгеновский снимок. Результат зависит от побочных явлений: понос, тошнота, рвота, — которые уменьшают вероятность получения достаточной тени желчного пузыря. Применение этого метода возможно при нормальной экскреторной функции печени при уровне билирубина ниже 25 мг/л. Метод позволяет более точно, чем УЗИ, определить количество и тип камней. Но метод оральной холецистографии все больше замещается УЗИ и холесцинтиграфией в связи с большей простотой их использования и отсутствием осложнений.

Ультрасонография — высокочувствительный метод визуализации желчной системы, функция печени при этом не имеет значения. Достоверность выявления камней в желчном пузыре превышает 95%, но определить их количество бывает трудно из-за наложения камней друг на друга. Часто обнаруживают полипы желчного пузыря. С помощью УЗИ выявляют желчные протоки как трубчатые структуры. Общий желчный проток имеет диаметр меньше 6 мм. При обструктивной желтухе можно определить локализацию закупорки; при внепеченочной непроходимости выявляются расширенные протоки. Кроме того, УЗИ позволяет обнаружить уплотнения размером в 1—2 см и дифференцировать абсцессы или кистовидные образования от солидных образований. Метод УЗИ дает возможность визуализации поджелудочной железы, почек, кровеносных сосудов, асцит.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХП) проводится после осмотра больного с желтухой или холестазом неясной этиологии для установления места препятствия (камни желчного пузыря, стенозирующий папиллит, рак большого дуоденального сосочка, сдавление общего желчного протока опухолью), при подозрении на болезнь поджелудочной железы при невозможности ее установления другими методами исследования и болевом синдроме в верхней половине живота после операции на желчных путях. С помощью ЭРХП можно выполнить биопсию, провести сфинктеротомию, удаление желчного камня и размещение стента в желчном протоке при его стенозе.

Исследование включает фибродуоденоскопию, канюлирование большого дуоденального сосочка катетером, введение контрастного вещества (60% верографин) в желчные и панкреатические ходы и рентгенографию.

При ЭРХП возможны осложнения в 3—5% случаев: острый панкреатит или обострение хронического холангита, холангиогенный сепсис.

Чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХ) имеет те же показания, что и ЭРХП. Метод заключается в пункции печеночных протоков тонкой иглой 22 калибра (диаметр 0,7 мм) под УЗ или рентгенологическим контролем. При введении контрастного вещества в желчные пути выявляют расширенные желчные протоки, дивертикулоподобные выпячивания во внутрипеченочных желчных протоках. ЧЧХ показана для дифференциальной диагностики холестаза и при подозрении на аномалию желчных протоков в детстве.

Осложнения составляют 4—12%: желчный перитонит, кровотечение, сепсис при образовании свищей между желчными протоками и кровеносными сосудами.

Лапароскопия — диагностическая операция, проводимая с целью эндоскопической оценки цвета, размеров, структуры печени, выявления очаговых изменений, состояния желчного пузыря и прицельной биопсии печени. Лапароскопию выполняют после УЗИ лапароскопами, оснащенными устройствами для фото- и киносъемки, пункционной биопсии печени, электрокоагуляции и др. Исследование проводят после наложения пневмоперитонеума, вводят воздух или газ (углекислый газ или закись азота). При асците предварительно выпускают жидкость из брюшной полости. Во время лапароскопии может выполняться чреспеченочная холецистохолангиография.

Противопоказания: геморрагический диатез, ХСН IIБ—III ст., ССН III и IV ф. кл., инфаркт миокарда, печеночная эклампсия, кахексия, большие грыжи передней брюшной стенки.

Осложнения: боль после наложения пневмоперитонеума, тошнота, рвота, подкожная эмфизема, пневмоторакс, субфебрильная температура.

Радионуклидные методы исследования

Печеночно-селезеночное сканирование проводится для оценки размеров и формы печени и селезенки, идентификации внутрипеченочных дефектов накопления и функции печени при диффузных поражениях. Сканирование проводят после внутривенного введения коллоидных растворов, меченых ^{198}Au, ^{111}In или коллоидного раствора серы, меченого ^{99m}Tc. В норме радиоактивность распространяется равномерно, что дает возможность определить размеры и очертания органов. При развитии в печени объемных образований (кисты, абсцессы, опухоли или метастазы) возникает "холодный" узел. При диффузных поражениях печени (гепатиты, циррозы) происходит гетерогенное снижение поглощения радиоактивных веществ печенью и увеличение их поглощения селезенкой.

Холесцинтиграфия — метод сканирования гепатобилиарной экскреторной системы, при проведении которого используют меченые ^{99m}Tc, производные иминодиуксусной кислоты, представляющие собой органические анионы, переходящие из плазмы в желчь, как билирубин. Больной не должен принимать пищу перед исследованием в течение 2 ч. Нормальная сканограмма характеризуется быстрым, равномерным поглощением печенью, быстрой экскрекцией в желчные протоки, визуализацией желчного пузыря и двенадцатиперстной кишки в течение 1 ч. При остром холецистите с обструкцией пузырного протока желчный пузырь не выявляется. Холесцинтиграфия позволяет оценить целостность гепатобилиарной системы, а после холецистэктомии — количественно определить желчный дренаж и дисфункцию сфинктера Одди.

Компьютерная томография используется для получения последовательных изображений поперечного сечения печени. КТ позволяет более четко выявлять структуры печени, чем УЗИ. Ожирение и наличие газов в кишечнике не искажают данные КТ. Предварительное введение контрастных веществ помогает дифференцировать структуры одинаковой плотности и характеризовать сосудистую систему и желчные пути. КТ особенно полезна для выявления объемных образований (метастазы в печень) и жидкостных

(кисты, абсцессы, гематомы). С помощью этого неинвазивного метода можно исследовать поджелудочную железу при подозрении на внепеченочную непроходимость и селезенку. Часто результаты КТ и УЗИ идентичны при объемных образованиях. Но КТ — дорогостоящий метод и сопровождается лучевой нагрузкой. Поэтому УЗИ в этих случаях должно быть методом выбора.

Метод ядерного магнитного резонанса (ЯМР) основан на различии магнитных свойств молекул в разных типах клеток при действии поля мощного магнита, пригоден для изучения печеночного кровотока, степени раскрытия воротной вены и обнаружения опухолей.

Биопсия печени

Чрескожная биопсия печени применяется для прижизненного морфологического исследования печени с целью установления характера гепатопатии, активности и тяжести поражения печени, контроля за динамикой течения и эффективности терапии.

Показания к биопсии печени:

- увеличение печени и селезенки неясной этиологии;
- необъяснимое повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови;
- холестаз неясного происхождения;
- подозрение на токсическое поражение печени;
- подозрение на первичную опухоль печени или на метастаз;
- определение степени активности хронического гепатита;
- подозрение на системные или инфильтративные заболевания: заболевания кроветворной системы, милиарный туберкулез, саркоидоз, лихорадка неясного генеза;
- контроль за течением и эффективностью лечения.

Противопоказания к пункционной биопсии печени подразделяются на абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- выраженная интоксикация с нарушением сознания;
- нарушения гемостаза, подтвержденные клиникой или инструментальными исследованиями: тромбоцитопения, гемофилия, удлинение частичного тромбопластинового времени и времени кровотечения;
- диагностированные нагноительные процессы в правой плевральной полости (гнойный плеврит, поддиафрагмальный абсцесс) или острый бактериальный холангит;
- кисты, эхинококкоз печени, гемангиома печени.

Относительные противопоказания:

- выраженный асцит;
- резко выраженный метеоризм;
- множественные метастазы опухоли в печени;
- предположение, что после получения результатов морфологического исследования не произойдет существенных изменений в течении болезни и лечении больного.

Биопсию проводят под местной анестезией иглой Мангини (аспирационная биопсия), Клаукини или Вима—Сильвермани (режущая) при трансплевральном либо подреберном доступе.

После биопсии за больным наблюдают в течение 3—4 ч. В этот период возможно развитие осложнений: кровотечение, желчный перитонит, повреждение легкого с развитием пневмоторакса, разрыв печени, желчный перитонит. Нередко возникает боль в месте прокола и подложечной области, иррадиирующая в правое плечо, снимается слабыми анальгетиками. Частота осложнений достигает 2%. Смертность при пункции печени низкая и составляет около 0,01%.

К ограничениям метода относятся: 1) неверное взятие образца ткани или малый объем пунктата, не позволяющие судить о перестройке архитектоники печеночной дольки, что возможно при циррозе и объемных образованиях; 2) невозможность дифференцировать гепатиты разной этиологии; 3) трудности морфологической оценки в случае холестаза.

Глава 44
ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Желтуха

Желтуха — это пожелтение кожи, склер и других тканей, обусловленное чрезмерным количеством билирубина в крови. В зависимости от механизма нарушения метаболизма билирубина выделяют надпеченочную (предпеченочную) желтуху, печеночную (печеночно-клеточную, паренхиматозную) желтуху и подпеченочную (постпеченочную, обтурационную) желтуху.

В отечественной литературе выделяют надпеченочную, печеночную и подпеченочную варианты желтух.

Надпеченочная желтуха развивается при повышенном распаде эритроцитов или их незрелых предшественников. В крови больных увеличивается количество неконъюгированного билирубина до 40—50 мкмоль/л (3,5—5 мг%). Нормально функционирующая печень не может метаболизировать весь образовавшийся билирубин, который водонерастворим и не проходит через почечный фильтр. В кале резко увеличивается содержание стеркобилиногена, в моче определяется уробилиноген.

Основной причиной надпеченочной желтухи является внутрисосудистый или внутриклеточный гемолиз при врожденных и приобретенных гемолитических анемиях. Желтуха может быть более выраженной при заболеваниях печени с нарушенной функцией. В крови больных возможен ретикулоцитоз.

Синдром Жильбера — состояние, при котором единственным отклонением от нормы является умеренное повышение в крови неконъюгированного билирубина. Синдром выявляется у молодых людей, длится, вероятно, всю жизнь, сопровождается неопределенными неспецифическими жалобами. Патогенез неясен. В отличие от гепатита, при синдроме Жильбера функция печени нормальная, от гемолиза его отличает отсутствие анемии или ретикулоцитоза.

Синдром Криглера—Найяра — редкое наследственное заболевание, характеризующееся билирубинемией, обусловленной недостаточностью глюкоронилтрансферазы. Выделяют две формы болезни: полную (аутосомно-рецессивное наследование приводит к гибели в течение первого года жизни от ядерной желтухи) и частичную (аутосомно-доминантное наследование, неконъюгированный билирубин меньше 20 мг%, длительная выживаемость без неврологических нарушений).

Синдром Дабина—Джонсона — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением экскрекции билирубина. В крови содержится большое количество конъюгированного билирубина, в моче — билирубин. Печень пигментирована из-за наличия в клетках меланоподобной субстанции.

Синдром Ротера имеет характеристики, аналогичные таковым при синдроме Дабина — Джонсона. Однако при пероральной холецистографии желчный пузырь контрастируется, результаты бромсульфалеиновой пробы нормальные.

Печеночная желтуха развивается при острых и хронических заболеваниях печени с некрозом части гепатоцитов, инфекционном мононуклеозе, токсических лекарственных и алкогольных поражениях печени. Конъюгированный билирубин в результате нарушения проницаемости мембран гепатоцитов выходит в синусоиды и затем поступает в кровеносное русло. В сыворотке крови резко повышен билирубин с преобладанием прямой фракции, в моче определяются билирубин и уробилиноген, в кале пониженное количество стеркобилина. Наряду с желтухой, у больных с хроническими заболеваниями печени в крови обнаруживают признаки цитолиза гепатоцитов (гиперферментемия), гипергаммаглобулинемия, нарушения синтетической функции печени (снижение активности холинестеразы).

Вариантом печеночной желтухи является **холестатическая желтуха**, развивающаяся при острых лекарственных гепатитах (прием аминазина, сульфаниламидов, анаболических стероидов, андрогенов), холестатической форме вирусного гепатита, первичном билиарном циррозе печени. В патогенезе этого варианта желтухи основное значение имеют внутриклеточный холестаз, нарушение формирования желчной мицеллы и экскреция желчи непосредственно из гепатоцита и регургитация конъюгированного билирубина в кровеносные капилляры. Холестатическая желтуха может развиться также при острых бактериальных инфекциях и сепсисе, амилоидозе печени, саркоидозе, муковисцедозе и др.

Подпеченочная желтуха развивается при препятствиях току желчи из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку и характеризуется высоким содержанием конъюгированного билирубина в крови. В моче обнаруживают билирубин, но отсутствует уробилиноген. Каловые массы ахоличные, обесцвечивание связано с отсутствием в них стеркобилина.

Обтурация печеночного или общего желчного протока, ампулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки возникает при желчно-каменной болезни, камнях печеночного протока и большого дуоденального сосочка. Клиника закупорки камнями: желтуха развивается в течение суток и сопровождается интенсивной болью, потрясающим ознобом, диспептическими расстройствами. Локализация конкрементов устанавливается с помощью чрескожной холангиографии.

Второй причиной обтурации являются опухоли желчных путей и большого дуоденального сосочка, сдавление желчных протоков извне при раке головки поджелудочной железы, первичном раке печени и метастазировании рака из различных отделов желудочно-кишечного тракта. Желтуха обычно начинается в таких случаях без боли, развивается сравнительно медленно, может сопровождаться субфебрильной температурой. Для диагностики используют рентгенологическое исследование, УЗИ, сканирование поджелудочной железы и печени, при подозрении на первичный рак печени — выявление в плазме крови α-фетопротеина.

Портальная гипертензия

Портальная гипертензия — повышение давления в системе воротной вены, вызванное нарушением кровотока в портальных сосудах, печеночных венах или нижней полой вене. В настоящее время в зависимости от причин, вызывающих портальную гипертензию, ее подразделяют на внутрипеченочную, надпеченочную и подпеченочную.

Наиболее частой является внутрипеченочная гипертензия (синусоидальный блок), характеризующаяся высоким заклиненным венозным печеночным давлением. Основной причиной затруднений внутрипеченочного кровотока является цирроз печени, при котором образующиеся ложные дольки вследствие регенерации и фиброза имеют свою синусоидальную сеть, отличающуюся от нормальных печеночных долек. Поля соединительной ткани, располагающиеся в междольковом пространстве, сдавливают разветвления воротной вены и расчленяют синусоидальную сеть печени. Аналогичные процессы развиваются при остром алкогольном гепатите, первичном билиарном циррозе печени, первичном склерозирующем холангите и хроническом гепатите.

Подпеченочная гипертензия (пресинусоидальный блок) обусловлена блокадой портального притока, развивающегося при окклюзии воротной вены или ее разветвлений в результате тромбоза или флебита, сдавления опухолью или увеличенными узлами ворот печени, аневризмой печеночной или селезеночной артерии.

Надпеченочная гипертензия (постсинусоидальный блок) развивается при нарушении оттока крови по печеночным венам. Этиологическими факторами являются окклюзия вен при синдроме Бадда — Киари, констриктивный перикардит и тромбоз нижней полой вены. В результате резко увеличивается сопротивление всей сосудистой системы печени, приводящее к постепенному развитию гистологической картины цирроза печени.

Клиника портальной гипертензии характеризуется триадой синдромов: коллатеральное венозное кровообращение, асцит и увеличение селезенки (спленомегалия).

Коллатеральное кровообращение обеспечивает ток крови из воротной вены в верхнюю и нижнюю полые вены, минуя печень через три венозных системы: вены нижней трети пищевода, верхние геморроидальные вены и вены брюшной стенки. Вены в результате увеличенного кровотока расширяются, образуются варикозные узлы, которые могут разрываться спонтанно или в результате травмы, приводя к сильному кровотечению. Расширенные вены пищевода выявляют при эзофагоскопии и рентгеноскопии. Кровотечение из вен пищевода проявляется кровавой рвотой ("кофейная гуща") при попадании крови в желудок и дегтеобразным стулом (мелена) — при попадании в кишечник, и может оказаться смертельным. Кровотечение из расширенных геморроидальных вен возникает реже и проявляется примесями алой крови в каловых массах. Развитие коллатералей в венах брюшной стенки сопровождается образованием фигуры, получившей название "голова Медузы". Все больные с желудочно-кишечным кровотечением на фоне портальной гипертензии должны быть госпитализированы. Рекомендуется проведение эндоскопии в течение первых часов для установления источников кровотечения, переливания жидкости и крови. Для остановки тяжелого кровотечения используют механическую баллонную тампонаду с помощью зонда Миннесота с отверстиями для отсасывания содержимого пищевода, зонда Синетакена — Блейкмора с баллоном для пищевода и желудка и зонда Линтона — Нахласа с большим желудочным баллоном. Но тампонада любым зондом может привести к осложнениям: аспирационной пневмонии, разрыву пищевода, асфиксии.

Острое кровотечение может быть остановлено методом эндоскопической склеротерапии — введением в варикозно расширенные вены склерозирующих веществ. При склеротерапии возможны осложнения: изъязвления и перфорация пищевода, тромбоз воротной вены.

Асцит — накопление жидкости в брюшной полости вследствие портальной гипертензии — представляет собой транссудат, образующийся в результате ультрафильтрации из расширенных капилляров. Асцит обычно развивается медленно и вначале сопровождается метеоризмом и диспептическими расстройствами. По мере накопления асцит приводит к значительному увеличению живота, появлению пупочной и бедренной грыж, бледных стрий. Одновременно нарушается объем циркулирующей плазмы, активизируется ренин-

ангиотензин-альдостероновая система, задерживается почками натрий, увеличиваются объем, коллоидно-осмотическое давление плазмы и фильтрация жидкости в брюшную полость.

Для уточнения причины асцита можно использовать лапароскопию с биопсией печени и диагностический парацентез, который проводят в стерильных условиях иглой диаметром до 1,5 мм. Иглу под местной анестезией вкалывают в правом нижнем углу живота, извлекают до 50 мл жидкости и направляют ее на цитологическое и биохимическое исследование.

Небольшое количество жидкости в брюшной полости выявляют при перкуссии (появление тупого звука в нижних отделах живота), с помощью УЗИ и компьютерной томографии. При выраженном асците примерно у 10% больных выявляют правосторонний плевральный выпот. Сравнительно часто в результате сдавления асцитической жидкостью нижней полой вены развиваются отеки нижних конечностей и варикоцеле.

Спленомегалия — характерный признак портальной гипертензии. Увеличение селезенки может сопровождать цитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) как проявление синдрома гиперспленизма.

Печеночно-клеточная недостаточность

Печеночно-клеточная недостаточность — синдром метаболической недостаточности печени, приводящий к поражению мозга с развитием нейропсихических расстройств, которые обозначают терминами "портально-системная энцефалопатия", "печеночная энцефалопатия", "печеночная кома". Выделяют острую и хроническую печеночную недостаточность.

Острая печеночная недостаточность развивается в результате массивного некроза печени, приводящего к внезапному нарушению функции печени, вызванного различными причинами:

- острые вирусные гепатиты В, А, ни А ни В, дельта;
- цитомегаловирус, вирусы инфекционного мононуклеоза, опоясывающего лишая;
- риккетсиозы, микоплазмы;
- лекарства, алкоголь, промышленные токсины, грибы.

Хроническая печеночно-клеточная недостаточность развивается у больных с поздними стадиями цирроза печени и может быть следствием операций порто-системного шунтирования. Течение энцефалопатии ускоряется специфическими, потенциально обратимыми стрессами (кровотечение, инфекция, гипокалиемия, запои у алкоголиков) и приемом лекарственных средств (транквилизаторы, седативные средства, анальгетики, диуретики).

Ведущее значение в патогенезе печеночной энцефалопатии имеет поступление в систему кровообращения токсических продуктов пищеварения, всасывающихся из кишечника. Эти продукты или не метаболизируются и не обезвреживаются при поражении клеток печеночной паренхимы, или из воротной вены идут в обход печени. Токсические вещества точно не известны. Предполагают, что в развитии повреждения мозга участвуют многие факторы: аммиак, продукты переработки белков, ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин и триптофан), жирные кислоты с короткими углеродными цепочками. Токсическое воздействие на мозг связывают с увеличением проницаемости мозговых сосудов и нарушением целостности. Возможно, токсические амины могут изменить энергетический метаболизм и тормозить нервные импульсы. В развитии печеночно-клеточной недостаточности участвует гамма-аминомасляная кислота — основной тормозной медиатор головного мозга.

Клиническая картина. Острая печеночная энцефалопатия переходит в кому. Хроническая развивается медленно, начальными ее проявлениями могут быть изменения личности: неадекватное поведение, плохое настроение, нарушение способности оценивать ситуацию. К ранним симптомам энцефалопатии относятся изменения сна (сонливость днем, бессонница по ночам, замедление психических реакций и речи), конструктивная апраксия, при которой больной не может воспроизвести на бумаге звезду или круг, хлопающий тремор пальцев и астериксис ("печеночное порхание") — грубые медленные неритмичные движения рук, если больной держит вытянутые перед собой руки с раскрытыми запястьями. При дыхании появляется кисло-сладкий запах — так называемый печеночный запах. В последующем нарастают оглушенность, сонливость и сопор, развивается гиперрефлексия и выявляется рефлекс Бабинского. Заключительная стадия энцефалопатии — кома. Сознание отсутствует, развивается ригидность мышц конечностей, исчезает реакция на болевые раздражители.

Печеночную энцефалопатию классифицируют по стадиям, что позволяет проследить ее течение и оценить эффективность лечения (табл. 60).

Таблица 60

Клинические стадии печеночной энцефалопатии

Стадии	Психический статус	Астериксис	ЭЭГ
I	Эйфория или депрессия, замедленные психические реакции, нарушения сна и речи	+/−	Обычно в пределах нормы
II	Летаргия, более глубокие нарушения психики	+	Отклонение от нормы
III	Нарушения сознания, бессвязанная речь, сонливость, возбудимость	+	То же
IV	Кома, вначале реакция на болевые раздражители сохраняется, затем исчезает	−	−//−

Функция печени не коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Уровень аммиака в крови обычно повышен, но также слабо коррелирует с клиникой энцефалопатии. На ЭЭГ выявляют диффузную медленноволновую активность.

Прогноз печеночной энцефалопатии неблагоприятный. При молниеносном гепатите, осложненном комой, погибает до 80% больных. При хронических болезнях печени энцефалопатия поддается лечению, но только если провоцирующая причина обратима. Больные с длительной хронической печеночной недостаточностью часто умирают в состоянии печеночной комы.

Холестаз

Синдром холестаза развивается в результате нарушения тока желчи в любой точке пути от печеночных клеток до фатерова соска. Холестаз подразделяют на внутрипеченочный и внепеченочный. Внутрипеченочный развивается при вирусных гепатитах, алкогольном поражении печени, первичном билиарном циррозе печени, беременности, опухоли. Внепеченочный холестаз развивается чаще всего при закупорке камнем общего желчного протока или раком головки поджелудочной железы, реже — при склерозирующем холангите и хроническом панкреатите.

При холестазе в крови накапливается билирубин, желчные соли и липиды. Поступление их в кишечник уменьшено. У больных выявляют гипербилирубинемию с высоким содержанием конъюгированного билирубина в моче, кал обесцвечен. Высокая концентрация желчных солей в крови является причиной кожного зуда, а нарушение их экскре-

ции в кишечник приводит к нарушению всасывания жира и витамина К, приводящему к стеаторее и гипопротромбинемии. Задерживание холестерола и фосфолипидов приводит к гиперлипидемии, которые циркулируют в виде патологического липопротеида низкой плотности — липопротеина-Х. Уровень триглицеридов обычно нормальный. Длительный холестаз с сопутствующей мальабсорбцией Са и витамина D может привести к остеопорозу или остеомаляции.

В клинической картине холестаза основными симптомами являются желтуха, зуд, темная моча и обесцвеченный кал. При хроническом холестазе развиваются отложения липидов в коже (ксантолазмы и ксантомы), боли в костях, геморрагический диатез.

Дифференциальная диагностика внутри- и внепеченочного холестаза трудна. Ведущее значение имеют тщательно изученный анамнез и физикальное исследование. Симптомы гепатита, злоупотребления алкоголем, воздействия гепатотропных факторов, включая и прием лекарств, позволяют предположить внутрипеченочный холестаз. Боли в правом подреберье, эпигастральной и околопупочной области, ригидность мышц брюшной стенки, характерные для заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы, могут свидетельствовать о внепеченочном холестазе. Лабораторные тесты (высокий уровень щелочной фосфатазы и трансаминаз) свидетельствуют об изменении функции печени, но не выявляют причину холестаза. Высокий уровень амилазы в сыворотке указывает на внепеченочный холестаз, наличие антимитохондриальных антител — на первичный билиарный цирроз печени. Информативными методами для установления обструкции желчных путей являются УЗИ, ЭРХП или ЧЧХ.

Лечение. Внепеченочная обструкция желчных путей является показанием для хирургического вмешательства (эндоскопическое удаление камней, установление стентов и дренажных катетеров при стенозах, эндоскопическая папилло-, сфинктеротомия с экскрецией камней)🅐. При больших камнях в протоке применяют литотрипсию🅐 с удалением фрагментов, иногда они выходят спонтанно.

Внутрипеченочный холестаз является противопоказанием для оперативных вмешательств, обычно проводится лечение основного заболевания. Кожный зуд уменьшается после приема внутрь холестирамина по 4—16 г/сут два раз в день, связывающего желчные соли в кишечнике. Снижение протромбина требует назначения фитоменадиона (витамина К) по 2,5—10 мг/сут в течение 3—5 дней.

Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром — остро развивающаяся печеночно-почечная недостаточность, характеризующаяся печеночно-клеточной недостаточностью с олигурией и задержкой натрия в организме при отсутствии установленных факторов дисфункции почек. Этот синдром обычно развивается при декомпенсированных циррозах печени с асцитом, реже — при острых гепатитах и как осложнение операций на желчных путях по поводу подпеченочной желтухи или на печени.

Патогенез синдрома неизвестен, возможно, имеет значение нарушение почечной гемодинамики и дисбаланс метаболитов арахидоновой кислоты (простагландин и тромбоксан). При исследовании мочи, проведении пиелографии и УЗИ патологических изменений в почках не обнаруживают.

Гепаторенальный синдром может быть спровоцирован сильным желудочно-кишечным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, массивным диурезом при назначении мочегонных средств или парацентезом. У некоторых больных синдром развивается без видимых причин.

Клиника характеризуется нарастающей печеночно-клеточной недостаточностью, артериальной гипертензией, прогрессирующей олигурией, усугублением азотемии, гиперкалиемией и гиперхлоремическим алкалозом, т.е. острой почечной недостаточностью, которая приводит к дополнительному образованию аммиака. Задержка натрия и воды усиливает портальную гипертензию. Диагноз подтверждается уменьшенной экскрецией натрия с мочой (менее 5 мЭкв/л).

Прогноз неблагоприятный. Лечение неэффективно.

Глава 45
ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Хронический гепатит — полиэтиологическое воспалительное заболевание печени, продолжающееся более 6 месяцев.

Этиология и патогенез. Ведущее значение в развитии хронического гепатита имеют вирусы B, C и D. После перенесенного вирусного гепатита (ВГ) B частота хронических исходов 6—10%, после ВГС — 75—85%. При ВГD исходы зависят от формы заболевания: при коинфекции (заражение одновременно ВГВ + ВГD) хронизация наблюдается у 30% переболевших острым гепатитом. Если ВГВ развивается у носителей HBs Ag (суперинфекция), формирование хронического гепатита происходит у 70—80% переболевших.

При вирусном гепатите B иммуноферментным методом в крови определяются:

HBs Ag — поверхностный антиген;

HBe Ag — антиген, свидетельствующий о репликации вируса;

HBc Ag — антиген сердцевины ("коровский");

анти-HBs — антитела к поверхностному антигену;

анти-HBc — антитела к коровскому антигену.

Вирусный гепатит дельта D характеризуется наличием в крови больных анти-HDV (антитела к вирусу D) класса IgM, HBs Ag, являющегося оболочкой вируса D, и другие маркеры ВГВ. При ВГС в крови циркулируют анти-HCV IgM и G и РНК HCV, являющегося показателем репликации вируса.

Репликация вируса поддерживает иммуновоспалительный процесс, способствующий прогрессированию заболевания. Длительная стадия репликации развивается обычно при дефектах клеточного и гуморального иммунитета, приводящих к повреждению гепатоцитов с участием Т-лимфоцитов. В сыворотке крови больных выявляют гладкомышечные, митохондриальные и другие аутоантитела и иммунные комплексы, которые при снижении комплемента за счет гепатодепрессии становятся обычно агрессивными.

Хронический алкогольный гепатит развивается в результате прямого воздействия на печень алкоголя и его метаболитов (ацетальдегид). В печени характерны перивенулярное поражение гепатоцитов, проявляющееся набуханием отдельных гепатоцитов, просветлением цитоплазмы и кариопикнозом (баллонная дистрофия), перицеллюлярным фиброзом и наличием алкогольного гиалина (тельца Маллори).

Хронический гепатит вызывается многочисленными лекарствами. **Лекарственные гепатиты**, протекающие с некрозами печеночной паренхимы и характеризующиеся выраженной тяжестью заболевания, развиваются при лечении допегитом, тубазидом (изониазидом), рифампицином, парацетамолом, метатрексатом, дифенином и др. Менее тяжелые гепатиты развиваются при приеме некоторых антибиотиков (левомицетин, тетрациклин, гентамицин, цепорин и др.), сульфаниламидов, салуретиков, нестероидных противовос-

палительных средств. Холестатические формы лекарственного гепатита чаще возникают при назначении аминазина и его производных, тестостерона, пероральных контрацептивов и др.

Классификация хронического гепатита (МКБ-10)

1. Хронический вирусный гепатит	Шифр В 18
2. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (вирусом) или хронический вирусный гепатит В без дельта-агента (вируса)	Шифр В 18.0 Шифр В 18.1
3. Хронический вирусный гепатит С	Шифр В 18.2
4. Хронический активный гепатит (люпоидный), не классифицированный в других рубриках	Шифр К 73.2

При постановке диагноза необходимо указывать не только этиологию ХВГ, но и степень его активности, стадию и фазу. Это возможно при проведении пункционной биопсии печени, так как клинические признаки и изменение биохимических показателей не всегда коррелируют со степенью активности процесса, особенно при ХГВС. Различают следующие степени активности :

1) минимальную, соответствующую персистирующей форме в старой классификации;
2) малую;
3) умеренную;
4) выраженную или высокую.

По данным пункционной биопсии определяется индекс гистиоцитарной активности (ИГА) по Кноделю (табл. 61), а также степень фиброзирования (табл. 62). Эти данные позволяют установить не только степень активности гепатита, но и его стадию вплоть до развития цирроза печени.

Таблица 61

Индекс гистиоцитарной активности (Кнодель Р., 1981)

Морфологические изменения печени	Баллы
Воспалительная инфильтрация портальных трактов:	
+ слабая (меньше 1/3)	1
+ умеренная (1/3–2/3)	3
+ выраженная (больше 2/3)	4
Некроз гепатоцитов (разрушение паренхимы воспалительным инфильтратом)	
+ лобулярный	1–4
+ ступенчатый	1–4
+ мостовидный	5–6
+ мультилобулярный	10

Таблица 62

Гистологический индекс склероза печени при ХГ (Кнодель Р., 1981)

Характер фиброза	Баллы
Отсутствует	0
Слабый фиброз и расширение портальных трактов	1
Умеренный	2
Портопортальные и (или) портоцентральные септы, тяжелый фиброз	3
Цирроз	4

На основании индекса Кноделя, при котором учитываются 3 перечисленных компонента, хроническому гепатиту с минимальной активностью соответствует 1–3 балла, с малой (слабовыраженной) активностью – 4–8 баллов; с умеренной активностью – 9–12 бал-

лов; тяжелый гепатит (высокой активности) — 13—18 баллов. Морфологические изменения в печени выявляются при пункционной биопсии и у так называемых "здоровых" носителей HBsAg. Поэтому носительство HBsAg в течение 6 и более месяцев приравнивается к хроническому гепатиту.

Для хронических вирусных гепатитов важно определение фазы: наличие или отсутствие репликации вируса. Показателем репликации является обнаружение ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV с помощью метода ПЦР. При ХВГВ показателем репликации служит также выявление HBeAg, но он обнаруживается редко.

Хронический вирусный гепатит

ХВГ характеризуется воспалительным инфильтрацией печени, склерозом портальных и перипортальных полей с распространением на внутридольковую строму и дистрофическими изменениями гепатоцитов.

Клиническая картина. ХВГ в период обострения проявляется повторными эпизодами желтухи, увеличением печени и неспецифическими синдромами. К ним относят астеновегетативный синдром, который включает жалобы на общую слабость, утомляемость, раздражительность, нервозность, быстрое выраженное похудание.

Боли в области печени носят постоянный, ноющий характер, усиливаются при небольшой физической нагрузке. У некоторых больных отмечается чувство тяжести и переполнения в правом подреберье. Боли нередко сопровождаются постоянной тошнотой, усиливающейся после приема пищи и лекарств. В период обострения ХВГ у больных возможны симптомы "малой" печеночной недостаточности: сонливость, кожный зуд, кровоточивость, преходящий асцит.

При функциональном исследовании выявляют умеренную желтушность кожных покровов, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боль и умеренную деформацию мелких суставов. Иногда обнаруживают сосудистые звездочки на коже верхнего плечевого пояса и "печеночные ладони", но при улучшении состояния больных они исчезают, в отличие от циррозов печени.

У всех больных ХВГ печень увеличена, выступает из подреберья на 5—7 см, плотная, болезненная; край печени заострен.

В период ремиссии состояние больных удовлетворительное, они работоспособны. Могут сохраняться жалобы на слабость, плохое настроение, умеренные тупые боли в правом подреберье. Печень сокращается, но может выступать из-под реберной дуги на 2—3 см.

При обострении ХВГ выявляют гипергаммаглобулинемию, гипоальбуминемию, повышение активности АЛТ и АСТ, содержания белка и конъюгированного билирубина.

В сыворотке крови выявляют ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV и маркеры гепатита В HBeAg и анти-HBe класса IgM, свидетельствующие о репликации вируса. Обнаружение анти-HBe указывает на благоприятный прогноз заболевания.

Наличие HBsAg в сочетании с анти-HBeC класса IgG и анти-HBe свидетельствуют об отсутствии репликации вируса. В сыворотке крови больных часто обнаруживают циркулирующие антигладкомышечные, антимитохондриальные и антитиреоидные аутоантитела.

Течение ХВГ рецидивирующее. Иногда гепатит не проявляется клинически в течение нескольких месяцев, хотя может продолжаться некроз гепатоцитов. Это состояние может перейти в клинически неактивную фазу, но возможен переход в цирроз печени.

Прогноз зависит от типа гепатита. У 60—80% больных достигается излечение с полной клинической, биохимической и гистологической ремиссией. У больных, положительных по HBsAg, возможно тяжелое течение, осложняющееся недостаточностью печени и

печеночной комой, являющимися основной причиной смерти. ХВГ переходит в цирроз у 30—40% больных и может привести к поздней смерти от осложнений: кровотечения из варикозно-расширенных вен или в результате случайной инфекции.

Хронический аутоиммунный гепатит

Хронический аутоиммунный гепатит (ХАГ) характеризуется выраженными иммунными нарушениями и описывается под различными названиями: активный ювенильный цирроз, люпоидный гепатит, подострый гепатит, подострый печеночный некроз и др. ХАГ является вариантом ХВГ, но имеет некоторое отличие патогенеза и клиники. ХАГ имеет выраженные внепеченочные проявления и высокую степень активности процесса.

Одним из основных морфологических признаков ХАГ является портальная и перипортальная инфильтрация с вовлечением в процесс паренхиматозных клеток. На ранней стадии заболевания выявляют большое количество плазматических клеток, в портальных полях — фибробласты и фиброциты, нарушается целостность пограничной пластинки. Сравнительно часто обнаруживают очаговые некрозы гепатоцитов и дистрофические изменения, тяжесть которых может варьировать даже в пределах одной дольки. Возможно формирование макро- и микронодулярного цирроза печени.

Клиническая картина. Хроническим аутоиммунным гепатитом заболевают в основном девушки и молодые женщины в возрасте 15—35 лет. Начальные клинические проявления ХАГ неотличимы от таковых ХВГ: слабость, диспептические расстройства, боли в правом подреберье. У всех больных быстро развивается интенсивная желтуха.

У некоторых больных в начале заболевания выявляются внепеченочные симптомы: лихорадка, боли в костях и суставах, геморрагические высыпания на коже голеней и стоп, тахикардия, увеличение СОЭ до 45—55 мм/час, — которые иногда служат поводом для ошибочного диагноза: системная красная волчанка, ревматизм, миокардит, тиреотоксикоз.

Прогрессирование ХАГ сопровождается нарастанием тяжести состояния больных и характеризуется прогрессирующей желтухой; лихорадкой, достигающей 38—39 °С и сочетающейся с увеличением СОЭ до 60 мм/час; артралгиями; рецидивирующей пурпурой, проявляющейся геморрагическими высыпаниями; узловой эритемой и др.

ХАГ — системное заболевание. У всех больных диагностируют эндокринные нарушения: аменорея, гирсутизм, угри и стрии на коже, — поражение серозных оболочек и внутренних органов: плеврит, миокардит, язвенный колит, гломерулонефрит, иридоциклит, поражения щитовидной железы. Характерны патологические изменения крови: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, — генерализованная лимфоаденопатия. У некоторых больных развиваются легочные и неврологические нарушения с эпизодами "малой" недостаточности печени. Печеночная энцефалопатия развивается только в терминальной стадии.

У всех больных ХАГ наблюдают повышение уровня билирубина (до 80—160 мкмоль/л), аминотрансфераз и нарушения белкового обмена. Гипергаммаглобулинемия достигает 35—45%. Одновременно выявляют гипоальбуминемию ниже 40% и замедление ретенции бромсульфалеина. Тромбоцитопения и лейкопения развиваются на поздних стадиях заболевания. У 50% больных ХАГ обнаруживают LE-клетки, антинуклеарный фактор, тканевые антитела к гладкой мускулатуре, слизистой оболочке желудка, клеткам печеночных канальцев и паренхимы печени.

Течение. ХАГ у большинства больных имеет непрерывное течение. Обострения возникают часто и сопровождаются желтухой, лихорадкой, гепатомегалией, геморрагическим синдромом и др. Клиническая ремиссия не сопровождается нормализацией биохимических показателей. Повторные обострения протекают с менее выраженной симптоматикой.

Прогноз при ХАГ более серьезный, чем у больных ХВГ. Наибольшая смертность приходится на ранний, наиболее активный период болезни, особенно при стойком холестазе с асцитом, эпизодами печеночной комы. У всех больных, переживших критический период, развивается цирроз печени. Средняя продолжительность жизни 10 лет.

Дифференциальный диагноз ХВГ и ХАГ проводится с циррозами печени, с болезнями соединительной ткани — ревматоидным полиартритом и системной красной волчанкой, клинические проявления которых (артриты, артралгии, поражения плевры, печени и почек) могут быть причиной ошибочного диагноза.

Ревматоидный артрит (РА) в отличие от ХВГ — хроническое системное симметричное поражение суставов с наличием в крови ревматоидного фактора. При РА выявляют двустороннее симметричное поражение пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых и др. суставов с околосуставным остеопорозом, выпотом в трех суставных зонах, эрозией и декальцификацией костей. Возможны внесуставные проявления: ревматоидные узелки на коже, миокардит, экссудативный плеврит. Функция печени обычно нормальная.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны изменения кожи: эритема на щеках и в области спинки носа (бабочка), очаги дискоидной эритемы. У многих больных развиваются очаговые или диффузные изменения ЦНС: депрессия, психозы, гемипарезы и др., — поражения сердца: миокардит и перикардит, — и почек: очаговый и диффузный нефрит. В крови обнаруживают гипохромную анемию, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, LE-тест, антинуклеарные антитела.

Цирроз печени является исходом ХВГ и характеризуется нарушением дольковой структуры с образованием псевдодолек. Клиническая картина заболевания, в отличие от ХВГ, проявляется синдромами портальной гипертензии, паренхиматозной недостаточности и гиперспленизма.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) печени развивается при длительном нарушении оттока желчи из печени через выводящую систему, измененную гранулематозным воспалительным процессом, поражающим интерлобулярные желчные ходы. В отличие от ХВГ, ведущими клиническими симптомами ПБЦ являются кожный зуд, боли в конечностях на поздних стадиях остеомаляция и остеопороз с переломом кости в результате гиповитаминоза D, ксантоматоз на ладонях, ягодицах, голенях. Заболевание приводит к печеночной недостаточности или кровотечению, являющимся основной причиной гибели больных.

В некоторых случаях ХВГ необходимо дифференцировать с доброкачественной гипербилирубинемией: синдром Жильбера, Даббина—Джонсона, Ротера, — проявления которой описаны выше.

Лечение

Важнейшим фактором, позволяющим поддерживать нормальную функцию печени, является режим, исключающий употребление алкоголя, несбалансированное питание, контакт с гепатотропными токсинами на производстве, физические и нервно-психические перегрузки. Не рекомендуется назначение лекарств, обезвреживающихся печенью (транквилизаторы, седативные средства, анальгетики, слабительные и т.д.). Противопоказаны физиотерапевтические процедуры на печень.

Рекомендуется диета № 5 с ограничением жирных сортов рыбы и мяса, жареных блюд, копченых и соленых продуктов, острых закусок. При обострении гепатитов назначают диету № 5а, механически и химически щадящую. Количество жира ограничивается до 70 г, свиное, баранье и гусиное сало запрещается.

В диету включают легко усвояемые жиры до 50 г/сут; углеводы по 4—6 г на 1 кг массы тела в день (мед, сахар, рисовая, манная и овсяная каши); натуральные соки и свежие ово-

щи (исключают вишню, сливы, помидоры) и минеральные щелочные воды (смирновская, славяновская, волжанка) до 2 л/сут.

Медикаментозная терапия хронического вирусного гепатита В

Лечение ХВГ проводится с учетом формы и стадии гепатита и включает этиотропную (противовирусную) и базисную терапию.

Препаратами выбора противовирусной терапии являются интерфероны (ИФН)[A], противовирусное действие которых обусловлено их способностью разрушать ДНК и РНК вирусов и подавлять синтез вирусных белков. ИФН обладают иммуномодулирующим эффектом, активизируют Т-клетки и макрофаги и разрушают инфицированные вирусом клетки.

Используют генно-инженерные рекомбинантные интерфероны:

- вэллферон — лимфобластоидный интерферон (Глаксо-Вэлком, Великобритания);
- интрон-А (Шеринг-Плау, США);
- реаферон — лейкоцитарный человеческий интерферон (Россия);
- роферон-А (Хоффман Ля Рош, Швейцария);
- пегасис — пролонгированный интерферон (Швейцария);
- пег-интерферон (пегинтрон) — пролонгированный интерферон (США), и производные нуклеозидов:
- ламивудин (зефрикс, эпивир) (Глаксо-Вэлком);
- амантадин (ремантадин) (Ай-Си-Эн МАрбифарм);
- рибавирин (Хоффман Ля Рош, Швейцария);
- ребетол (Шеринг-Плау, США);
- веро-рибавирин (Россия).

Показаны ИФН при лечении ВГ В и ВГ С с целью устранения маркеров репликации, уменьшения воспаления и уменьшения склерозирования печени.

Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, выраженные нарушения функции печени и почек, нарушения функции ЦНС, беременность, аутоиммунные заболевания, заболевания щитовидной железы, декомпенсированный цирроз печени; хронический гепатит у больных, получивших незадолго до этого или получающих терапию иммунодепрессантами (за исключением кратковременного предварительного лечения стероидами).

Лечение хронического ВГ В проводится ИФН курсами по схеме 5 000000 ЕД внутримышечно 3 раза в неделю в течение 6 месяцев или по 10 000000 ЕД 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Эффективность лечения ИФН повышается при одновременном назначении с рибавирином по 0,2 г 1 раз в день. Пегасис и пегинтрон назначают 1 раз в неделю, что удобно и эффективно. На ранних стадиях ХВГ В и при наличии внепеченочных поражений возможна монотерапия ламивудином по 100—150 мг/сут в течение 6 месяцев.

В настоящее время применяют индукторы эндогенного интерферона: циклоферон, амиксин и др. Эти препараты менее активны, чем интерфероны, используют их при лечении затяжных форм ВГ В, больных пожилого возраста, имеющих противопоказания для лечения ИФН, и для закрепления эффекта курса лечения интерфероном. Назначают внутрь после еды по схеме: в первый день две таблетки по 0,125 г, затем каждые 48 ч по 1 таблетке. Курс лечения составляет 10—12 таблеток. Повторное лечение следует проводить через 2 месяца в течение года.

В комплексной терапии применяют виферон, содержащий рекомбинантный ИФН α_2-В, выпускается в свечах. Применяют при лечении беременных и новорожденных по 1 свече 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 свече 3 раза в неделю в течение 6—12 месяцев.

Побочные действия при лечении ИФН. У некоторых больных появляются вялость, субфебрильная температура, снижение аппетита, мышечные боли, головокружение, тош-

нота, рвота, сухость во рту, похудание, диарея, боли в животе, запоры, метеоризм, нарушения функции печени и почек, кожные аллергические реакции, тромбоцито- и лейкопения, депрессия, раздражительность, нарушения сна, выпадение волос, ослабление либидо. Большинство побочных реакций исчезает при уменьшении дозы препарата или его отмене.

Выделяют несколько типов ответа на противовирусное лечение:

1. Стойкий (полный) ответ, характеризуется исчезновением маркеров репликации вирусов и нормализацией уровня АЛТ через 6 и более месяцев после лечения.
2. Нестойкий (транзиторный) ответ. Маркеры репликации исчезают, нормализуется уровень АЛТ, но через 6 месяцев после лечения развивается рецидив болезни.
3. Частичный ответ — сохраняется репликация вируса, но уровень АЛТ становится нормальным.
4. Отсутствие ответа — сохраняется репликация вируса и повышенный уровень АЛТ.

Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С

Лечение ХВГС необходимо начинать с момента диагностики острого ВГС, который связан с генотипом 1 вируса С, являющегося самым распространенным, сопровождается более высокой вирусемией и худшим ответом на противовирусную терапию.

Интерферонотерапия ХВГС предусматривает введение 3 000000 ЕД препарата 3 раза в неделю в течение 6 — 12 месяцев. Улучшение результатов лечения может быть достигнуто комбинацией интерферона с аналогом нуклеозидов — рибавирином по 1000 мг (2 капсулы утром и 3 капсулы вечером) в течение 6 месяцев. Более эффективным является лечение пегинтроном с ребетолом, дозы которых подбираются индивидуально по массе пациента и его приверженности к противовирусному лечению.

Есть группа больных хроническим ВГВ и ВГС, которым противовирусная терапия противопоказана. Таким больным для замедления дальнейшего прогрессирования процесса необходимо как минимум 2 раза в год проводить патогенетическую гепатопротективную и симптоматическую терапию в течение 10 — 15 дней с внутривенным введением солкосерила по 2 — 4 мл в день или актовегина по 4 — 10 мл 1 раз в день. Оба препарата активизируют обмен веществ в печени, улучшают трофику и стимулируют процесс регенерации.

Больным с ХВГВ рекомендуется назначение гепатопротекторов, укрепляющих мембраны гепатоцитов и усиливающих обезвреживающие функции печени путем повышения активности ферментных систем. В эту группу входят адеметионин (гептрал), силибин, силимарин (легалон), бетаин цитрат и др.

Гептрал, кроме регенерирующего действия на гепатоциты, обладает антиоксидантными и антидепрессантными свойствами. Препарат назначают внутривенно (вводится очень медленно) по 5,0 — 10,0 мл в течение 7 — 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 1 таблетке (400 мг) 2 — 3 раза в день в течение 2 — 3 недель. Бетаин цитрат УПСА, обладающий мягким гепатопротективным действием, назначают по 1 табл. (шипучая) в 1/2 стакана воды 2 — 3 раза в день внутрь во время или после еды. Силибин, легалон и др. назначают в период улучшения состояния больных и уменьшения желтухи.

Гепатопротективным действием обладает эссенциале. Препарат нормализует метаболизм липидов и белков, способствует активации и защите фосфолипидзависимых ферментных систем, улучшает детоксикационную функцию печени. Курс лечения составляет минимум 3 месяца, начинают с комбинированного парентерального и перорального назначения. Внутривенно вводят по 2 — 4 ампулы в день, разведенных предварительно кровью пациента в соотношении 1 : 1, в течение 10 — 12 дней. Одновременно назначают эсслив форте по 2 капсулы 2 — 3 раза в день во время еды с небольшим количеством воды.

При обострении ХВГВ возможны назначения рибоксина (инозина), обладающего антигипоксическим и анаболическим действием, внутривенно по 200 — 400 мг струйно или

капельно в течение 10—15 дней с последующим пероральным приемом по 0,6 г/сут в три приема, дозу постепенно увеличивают до 1,2—2,0 г, курс лечения 4—12 недель.

Лечение аутоиммунного гепатита

Препаратом выбора для лечения больных хроническим аутоиммунным гепатитом является преднизолон, обладающий широким спектром действия, который влияет на все виды обмена веществ и дает выраженный противовоспалительный эффект. Снижение активности гепатита под влиянием преднизолона обусловлено прямым иммунодепрессивным и антипролиферативным, противоаллергическим и антиэкссудативным действием.

Азатиоприн оказывает иммунодепрессивное и цитостатическое действие, подавляет активно пролиферирующий клон иммунокомпетентных клеток и элиминирует специфические воспалительные клетки.

Критериями к назначению иммунодепрессивной терапии являются клинические критерии (тяжелое течение гепатита с желтухой и выраженными системными проявлениями), биохимические критерии (повышение активности аминотрансфераз более чем в 5 раз и уровня гамма-глобулинов выше 30%), иммунологические критерии (повышение содержания IgG выше 2000 мг/100 мл, высокие титры антител к гладкой мускулатуре), морфологические критерии (наличие мостовидных или мультиформных некрозов).

Существуют две схемы иммунодепрессивного лечения аутоиммунного гепатита.

Первая схема. Начальная суточная доза преднизолона составляет 30—40 мг, длительность 4—10 недель с последующим постепенным снижением по 2,5 мг в неделю до поддерживающей дозы 10—15 мг в день. Уменьшение дозы проводят под контролем биохимических показателей активности. Если при снижении дозы развивается рецидив заболевания, дозу увеличивают. Поддерживающая гормональная терапия должна производиться длительно (от 6 месяцев до 2, а иногда 4 лет) до достижения полной клинико-лабораторной и гистологической ремиссии.

Побочные действия преднизолона и других глюкокортикоидов при длительном лечении проявляются изъязвлением желудочно-кишечного тракта, стероидным диабетом, остеопорозом, синдромом Кушинга и др.

Абсолютные противопоказания к применению преднизолона при хроническом аутоиммунном гепатите отсутствуют. Относительными противопоказаниями могут быть язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелая гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность.

Вторая схема. С самого начала лечения гепатита назначают преднизолон в дозе 15—25 мг/сут и азатиоприн в дозе 50—100 мг. Азатиоприн можно назначать с момента снижения дозы преднизолона. Основная цель сочетанной терапии — предотвращение побочных эффектов преднизолона. Поддерживающая доза преднизолона составляет 10 мг, азатиоприна — 50 мг. Длительность лечения та же, что и при применении только преднизолона.

Побочные действия. Со стороны системы кроветворения возможно развитие лейкопении, тромбоцитопении, анемии; мегалобластного эритроцитоза и макроцитоза; в единичных случаях — гемолитической анемии. Со стороны пищеварительной системы возможны тошнота, рвота, анорексия, холестатический гепатит, панкреатит. У некоторых больных развиваются аллергические реакции: артралгия, кожная сыпь, миалгии, лекарственная лихорадка. Однако сочетание азатиоприна с преднизолоном уменьшает токсический эффект азатиоприна.

В общий комплекс лечения возможно включение гепатопротекторов и полиферментных препаратов поджелудочной железы — креона, мезим-форте, фестала и др. по 1 капсуле 3 раза в день перед едой в течение 2 недель ежеквартально.

Глава 46
ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени — хроническое полиэтиологическое заболевание, характеризующееся развитием обширного фиброза и образованием аномальных регенераторных узлов, проявляющееся снижением функции печени и портальной гипертензией. Сущность патологического процесса заключается в гибели (некрозе) гепатоцитов, разрушении ретикулярной сети с последующим фиброзированием, перестройкой сосудистой архитектоники и узелковой регенерацией сохранившейся паренхимы. Цирроз печени следует рассматривать как конечную стадию многих хронических заболеваний печени. Темпы развития фиброза и цирротических узлов неодинаковы. Так, при алкогольном циррозе и вирусном циррозе структура долек нарушается на ранней стадии, а при длительной закупорке желчных проходов — на поздней.

В клинике в настоящее время для описания циррозов печени используется классификация Всемирной ассоциации по изучению печени, принятая в Акапулько (Мексика) в 1974 г. и международная статистическая классификация.

Классификация циррозов печени

1. По этиологии:
- вирусные гепатиты (B, B + D, C, G);
- алкоголь;
- метаболические расстройства (гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит α_1-антитрипсина, гликогеноз IV типа, галактоземия, врожденный тирозиноз);
- длительный холестаз (внутри- и внепеченочный) — первичный и вторичный билиарный цирроз;
- хроническая недостаточность кровообращения;
- обструкция печеночных вен (веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда—Киари, констриктивный перикардит);
- нарушение иммунитета (аутоиммунный гепатит);
- токсические и терапевтические агенты (метотрексат, амиодарон);
- прочие причины (саркоидоз, паразитарные инвазии, сифилис — только в неонатальном периоде и др.);
- криптогенный (неустановленной этиологии).

2. По морфологическим признакам:
- микронодулярный тип;
- макронодулярный тип;
- смешанный.

3. Клинико-функциональная характеристика:

3.1. Стадия болезни:
- компенсации (начальная);
- субкомпенсации (клинических проявлений);
- декомпенсации (развития печеночно-клеточной недостаточности и прогрессирования портальной гипертензии).

3.2. Активность процесса:
- минимальная;
- умеренная;
- выраженная.

3.3. Течение болезни:
- медленно прогрессирующее;
- быстро прогрессирующее.

3.4. Синдром портальной гипертензии.
3.5. Осложнения:
- желудочно-кишечное кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- печеночная и портосистемная энцефалопатия и кома;
- синдром гиперспленизма;
- спонтанный бактериальный перитонит.

Морфология микроузловой (микронодулярной) формы характеризуется узлами диаметром 1—3 мм. Ложные дольки представляют часть печеночных ацинусов и не содержат портальных трактов и центральных вен. Печень может быть как нормальных размеров, так и немного увеличенной. Эта форма цирроза наблюдается при алкоголизме, обструкции желчных протоков, нарушенном венозном оттоке.

При крупноузловой (макронодулярной) форме узлы имеют диаметр больше 3 мм, некоторые узлы достигают 5 мм. Перегородки, образующие псевдодольки, широкие, имеют неправильную форму, напоминают рубцы и включают несколько участков портального тракта. Печень может иметь увеличенные, нормальные и уменьшенные размеры. Чаще всего подобная морфологическая картина развивается при постнекротическом циррозе печени. Существует смешанная форма, при которой выявляют одинаковое количество мелких и крупных узлов.

Международная статистическая классификация циррозов печени (МКБ-10)

Фиброз и цирроз печени	Шифр К 74
Фиброз печени	Шифр К 74.0
Склероз печени	Шифр К 74.1
Фиброз печени в сочетании со склерозом печени	Шифр К 74.2
Первичный билиарный цирроз	Шифр К 74.3
Хронический негнойный деструктивный холангит	
Вторичный билиарный цирроз	Шифр К 74.4
Билиарный цирроз неуточненный	Шифр К 74.5
Другой и неуточненный цирроз печени БДУ Криптогенный Крупноузловой (макронодулярный) Мелкоузловой (микронодулярный) Смешанного типа Портальный Постнекротический	Шифр К 74.6

Этиология. Циррозы по этиологическим факторам условно разделяют на три группы:
- циррозы с установленными этиологическими факторами;
- циррозы с возможными этиологическими факторами;
- циррозы неизвестной этиологии.

К установленным этиологическим факторам относится вирусный гепатит, алкоголизм🅐, нарушение обмена веществ, обструкция желчных ходов, хроническая сердечная недостаточность, химические и лекарственные вещества, саркоидоз, врожденная геморрагическая телеангиоэктазия.

Роль вирусного гепатита доказана в многочисленных работах. Частота развития цирроза у больных, перенесших хронический гепатит вирусной этиологии колеблется от 1 до 12%. Одной из основных причин цирроза является алкоголизм. Ежедневное употребление алкоголя (60 г у мужчин, 20 г у женщин) может привести к циррозу печени. В настоящее

время имеется тенденция к увеличению числа больных алкогольным циррозом печени среди женщин и лиц молодого возраста.

Нарушения обмена веществ, приводящие к циррозу, разнообразны. К ним относится α_1-антитрипсиновая недостаточность, характеризующаяся снижением α_1-антитрипсина в крови и отложением его в гепатоцитах, что приводит к повышению чувствительности гепатоцитов к повреждению другими веществами, например, алкоголем, нарушению синтеза и транспорта белков. К этой группе этиологических факторов относятся также врожденное отсутствие галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, проявляющееся галактоземией; болезни накопления гликогена; гемохроматоз — генетически обусловленное нарушение обмена железа; болезнь Вильсона — Коновалова; врожденная геморрагическая телеангиоэктазия.

Нарушение проходимости внутри- и внепеченочных желчных протоков может стать причиной вторичного билиарного цирроза печени. Это состояние обычно развивается при желчнокаменной болезни, послеоперационных стриктурах внепеченочных желчных протоков, первичном склерозирующем холангите, реже — при опухолях и кистах внутрипеченочных желчных протоков. В патогенезе вторичного билиарного цирроза существенную роль играет расширение внутрипеченочных протоков и инфицирование при хронических холангитах.

В этиологии цирроза печени имеют значение химические вещества, обладающие гепатотропным действием (четыреххлористый углерод, метотрексат, диметилнитроксолин, этиленгликоль, растительные яды и др.), и лекарственные средства (метилдофа, изониазид, ипразид, индерал, цитостатики и др.).

Хроническая сердечная недостаточность III функционального класса по классификации NYHA (II Б ст. по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко) приводит к циррозу печени в результате снижения давления крови, поступающей в печень, насыщения крови кислородом и повышения центрального венозного давления, приводящих к атрофии и некрозу печеночных клеток. Это приводит к регенераторной активности и образованию септ между центральными венами. В последующем развиваются регенерация желчных протоков, портальный фиброз и регенераторные узлы.

К возможным этиологическим факторам цирроза печени относят недостаточность питания, микотоксины, аутоиммунитет, инфекционные и паразитарные болезни (эхинококк, шистосомоз, бруцеллез, токсоплазмоз).

Циррозы неизвестной этиологии (криптогенные) составляют по данным разных авторов от 12 до 40%. К ним относят первичный билиарный цирроз, цирроз как исход клинически не установленного вирусного гепатита В, ни А ни В и др.

Клиническая картина. Клиническая картина цирроза печени зависит от этиологии, стадии болезни и активности процесса. **Начальная (компенсированная) стадия** характеризуется небольшой выраженностью симптомов. Больные могут жаловаться лишь на метеоризм, чувство тяжести в правом подреберье, астенизацию, снижение работоспособности. При функциональном исследовании выявляют небольшое увеличение печени, край печени плотный, заострен. Незначительное увеличение селезенки отражает начальную стадию портальной гипертензии.

Стадия клинических проявлений (субкомпенсация) включает увеличение печени и селезенки. Консистенция обоих органов плотная, и в период обострения печень и селезенка становятся болезненными. На коже плечевого пояса появляются "сосудистые звездочки", симптом "печеночных ладоней", желтуха, гинекомастия.

У больных развивается гепатолиенальный синдром с гиперспленизмом, характеризующийся снижением миелоидных элементов костного мозга, лейкопенией, нейтро- и лимфопенией; торможением пластинкообразования в костном мозге и тромбоцитопенией в периферической крови. У всех больных выявляются нарушения функциональных свойств

лейкоцитов. При циррозе печени часто наблюдается анемия, которая может быть микроцитарной железодефицитной после желудочно-кишечных кровотечений, макроцитарной вследствие нарушения обмена витамина B_{12} и фолиевой кислоты и, кроме того, гемолитической в результате повышенного разрушения эритроцитов в селезенке.

При выраженной активности цирроза развивается желтуха, и повышается температура тела. Лихорадка не поддается лечению антибиотиками и проходит только при улучшении функции печени.

Ведущим в клинике цирроза является синдром портальной гипертензии и ее последствия, такие как варикозно расширенные вены пищевода, желудка и прямой кишки, кровотечение из которых является наиболее серьезным осложнением заболевания, и асцит.

В эту стадию нередко развивается хронический гастрит; у 10—18% больных — эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; поражение поджелудочной железы, протекающее по типу панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью (стеаторея, слабость, похудание) и гипергликемией. При циррозе в результате длительной интоксикации отмечаются психические расстройства, нарушения сна, адинамия, вялость, снижение памяти.

При циррозе печени выявляются изменения сердечно-сосудистой системы. Характерны увеличения ударного и минутного объемов сердца, сердечного индекса, объема циркулирующей крови. Прогрессирование заболевания может сопровождаться ухудшением сократительной способности миокарда с повышением конечно-диастолического давления в желудочках и появлением признаков сердечной недостаточности, особенно при нарастании асцита.

Цирроз печени сопровождается различными эндокринными нарушениями. У мужчин нарушается половая функция, развивается гипогонадизм и феминизация. У женщин выявляют дисменорею, аменорею и бесплодие. Сахарный диабет у больных циррозом печени развивается в 4—5 раз чаще, чем в популяции. У большинства больных нарушается функция надпочечников, проявляющаяся гиперальдостеронизмом, усугубляющим водно-солевой обмен и способствующим развитию асцита.

Стадия декомпенсации характеризуется признаками печеночноклеточной недостаточности и осложнений портальной гипертензии. Печеночноклеточная недостаточность является следствием уменьшения массы нормально функционирующих клеток и снижением обезвреживающей функции печени и проявляется энцефалопатией.

Осложняется портальная гипертензия кровотечениями прежде всего из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, что является основной причиной смерти. Характерно увеличение асцита и периферических отеков, требующих терапии диуретиками в больших дозах.

Активность цирроза определяется клиническими проявлениями болезни и изменениями биохимических показателей: конъюгированная гипербилирубинемия и гипергаммаглобулинемия, повышение активности АЛТ и АСТ. Но в терминальной стадии эти ферменты или нормальные, или несколько повышенные, что обусловлено нарушением их синтеза. Дополнительными критериями активности цирроза являются повышение уровня иммуноглобулинов всех классов, выявление антител к компонентам печеночной клетки, угнетение бластной трансформации лимфоцитов, увеличение числа супрессорных/цитотоксических клеток.

Морфологичекие признаки активности цирроза выявляют при изучении пунктатов печени, в которых обнаруживают большое количество ступенчатых некрозов, резко выраженную дистрофию, очаговые скопления гистиолимфоидных инфильтратов в узлах регенерации, разрастание соединительной ткани между ними, утолщение трабекул вследствие регенерации печеночных клеток и др.

Сканирование с коллоидным золотом или технецием позволяет выявить диффузное неравномерное распределение радионуклида в печени и накопление его в селезенке, что свидетельствует об активном циррозе печени. УЗИ и компьютерная томография определяют увеличение печени, состояние сосудов портальной системы и асцитическую жидкость. Диагноз портальной гипертензии и обнаружение варикозных вен пищевода ставится с помощью эзофагического и рентгенологического исследования пищевода.

Дифференциальный диагноз

Начальные стадии цирроза печени дифференцируют с ХВГ и фиброзом печени. Разграничение цирроза с ХВГ иногда невозможно. В пользу цирроза свидетельствуют телеангиоэктазии, значительные уплотнения и неровность нижнего края печени, спленомегалия, значительное варикозное расширение вен пищевода.

Фиброз печени обычно не сопровождается клиническими проявлениями, функция печени обычно нормальная. Развитие портальной гипертензии у больных с фиброзом печени при алкоголизме, саркоидозе и шистосомозе затрудняет диагностику. Достоверное разграничение цирроза и фиброза возможно при биопсии печени. В отличие от цирроза, при фиброзе дольковая архитектоника сохранена.

Рак печени напоминает стадии клинического проявления цирроза. Рак отличается от цирроза более острым развитием болезни, лихорадкой, быстрым истощением, болевым синдромом, лейкоцитозом, анемией, резко увеличенной СОЭ. При раке выявляют α-фетопротеины реакцией преципитации в агаре. Диагноз подтверждается с помощью ангиографии и прицельной биопсии под контролем УЗИ и компьютерной томографии.

Идиопатический гемохроматоз (сидерофилия, бронзовый диабет, пигментный цирроз печени) напоминает медленно прогрессирующий цирроз печени. Гемохроматоз — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся накоплением гемосидерина в печени в результате усиления всасывания железа в кишечнике и недостаточной связи его с трансферином. Заболевание развивается главным образом у мужчин в возрасте 35—50 лет. Клиника характеризуется постепенным нарастанием симптомов. Жалобы отсутствуют, некоторые больные жалуются на гиперпигментацию кожи, импотенцию, иногда одышку, связанную с поражением сердца. Печень увеличена, плотная, функциональные показатели близки к показателям начальной стадии цирроза. У многих больных выявляются эндокринные нарушения: гипогенитализм, надпочечниковая недостаточность, гипергликемия. Характерно для гемохроматоза развитие кардиомиопатии, сопровождающейся хронической сердечной недостаточностью. В крови повышена концентрация железа больше 400 мг/% (50 мкмоль/л).

Болезнь Вильсона—Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) протекает с клинической картиной медленно прогрессирующего цирроза печени. Болезнь является наследственной ферментопатией и характеризуется понижением образования в печени церулоплазмина — транспортного белка (2-глобулин), связывающего медь в крови. Медь непрочно соединена с белком и откладывается в тканях, угнетает окислительные ферменты и в результате нарушает обменные процессы. Клинически проявляется симптомами цирроза печени и экстрапирамидными расстройствами (дрожание конечностей, повышение мышечного тонуса, нарушения походки, маскообразное сальное лицо и др.) Нередко развиваются интеллектуальные и эмоциональные нарушения. Как правило, появляется кольцо Кайзера—Флейшера зеленовато-бурого цвета по периферии роговицы. В сыворотке крови повышена концентрация меди (больше 30 мкмоль/л). Нередко обострения цирроза сопровождаются выраженной гемолитической анемией.

Осложнения

Течение далеко зашедшего цирроза имеет обычно осложнение состояниями, не зависящими от этиологии заболевания. К ним относится портальная гипертензия, проявля-

ющаяся варикозным расширением вен пищевода, желудка, геморроидальных вен, спленомегалией, асцитом; гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия; инфекционные осложнения, такие как пневмония, сепсис, бактериальный эндокардит или спонтанный бактериальный перитонит; гепатоцеллюлярная карцинома.

Прогноз при циррозе печени неблагоприятный, хотя благодаря совершенствованию методов лечения прогноз улучшается. Декомпенсированный цирроз приводит к гибели 60—80% больных в течение 3 лет. Продолжительность жизни больных с асцитом не превышает 3—5 лет. При печеночной коме летальность достигает 90—100%, при перитоните — 50%. При алкогольном циррозе прогноз лучше, чем при вирусном. При условии прекращения приема алкоголя и проведении лечения после 5 лет выживает 70% больных. При первичном билиарном циррозе продолжительность жизни составляет 5—15 лет.

Лечение. Режим и лечебные мероприятия зависят от этиологических факторов, стадии и степени компенсации цирроза, активности воспалительно-некротического процесса и осложнений. Режим должен быть щадящим с ограничением физической нагрузки. Обязательным является полное исключение алкоголя и контактов с гепатотоксичными веществами.

Диета. Вне обострений и тяжелых состояний назначают 4—5 разовое питание по типу диеты № 5. Лечебные мероприятия рекомендуется проводить в соответствии с классами цирроза по Чайльд—Пью (табл. 63).

Техника использования критериев Чайльд—Пью: один показатель группы А оценивается в 1 балл, тот же показатель в группе В — в 2 балла, а в группе С — в 3 балла. По суммарным критериям выделяют 3 класса: первый класс — 5—7 баллов, второй класс — 8—10 баллов и третий класс — 11 баллов и более.

Таблица 63

Система критериев класса цирроза по Чайльд—Пью

Клинические признаки	Различные группы		
	A	B	C
Билирубин	<2 мг%	2-3 мг%	>3 мг%
Альбумин	>3,5 г%	2,8 - 3,4 г%	<2,7 г%
Протромбиновый индекс	60—80	40—59	<39
Асцит	отсутствует	небольшой транзиторный	большой торпидный
Печеночная энцефалопатия	отсутствует	I—II степени	III—IV степени

Больным с циррозом печени компенсированным (класс А) рекомендуется диета № 5, поливитамины: витамины группы В (тиамин до 100 мг), пиридоксин 30 мг, фолиевая кислота 1 мг в день. При холестазе и дефиците жирорастворимых витаминов вводят раствор витамина А — ретинол (100000 ЕД), раствор витамина Д — эргокальциферол (100000 ЕД), раствор витамина Е — токоферол (100 мг), раствор витамина К — викасол 5 мг и др., и гепатопротекторы (см лечение ХВГ). Для устранения симптомов диспепсии возможно назначение креона, перитола, галстена, мезим форте и др.

Больным с субкомпенсированным циррозом (группа В) рекомендуется ограничение белка (0,5 г/кг массы тела) и поваренной соли (менее 2,0 г/сут). Необходимо ограничение потребления жидкости до 1500 мл/сут. Если после ограничения соли диурез не нормализуется, и масса тела не уменьшается, назначают диуретики. Препаратом выбора является спиронолактон (верошпирон) внутрь по 100 мг в день в течение длительного времени. При отсутствии эффекта осторожно назначают фуросемид по 40—80 мг в неделю постоянно или по показаниям. Рекомендуется назначение лактулозы (дюфалак) внутрь по 45—60 мл сиропа в 2—3 приема в день.

Больным с декомпенсированным циррозом печени проводят курсы интенсивной терапии:

1. Терапевтический парацентез с однократным выведением асцитической жидкости и одновременным введением 10 г альбумина на 1,0 л удаленной асцитической жидкости и 150 — 200 мл полиглюкина.
2. Клизма с сульфатом магния (15 — 20 г на 100 мл воды) при запорах и/или при указании на предшествующие пищеводно-желудочно-кишечные кровотечения.
3. Внутрь или через назо-гастральный зонд лактулозу 60 — 80 мг в 3 приема в день.
4. Внутривенное капельное введение электролитов (раствор Рингера с добавлением сульфата магния при выявленном его дефиците) в количестве 500 — 700 мл/сут.
5. Комбинированное парентеральное введение эссенциале по 10 — 20 мл с назначением капсул внутрь по 2 — 3 капсулы 3 раза в день. Курс комбинированного лечения от 3 недель до 2 месяцев. По мере улучшения состояния больных назначают только капсулы внутрь, курс лечения продолжается 3 — 6 месяцев.
6. Антибиотики широкого спектра действия (неомицин сульфат 1,0 г или ампициллин 1,0 г 4 раза в сутки в течение 5 дней) назначают внутрь или вводят через назогастральный зонд.

Интенсивная терапия проводится в период декомпенсации. Базисная терапия, включая диету, режим и лекарства, проводится пожизненно. Лекарственные средства, рекомендуемые для длительного применения, полиферментные препараты перед едой постоянно, верошпирон 100 мг в день постоянно, фуросемид 40 — 80 мг/нед; лактулозу внутрь 60 мл/сут постоянно; неомицин сульфат или ампициллин 0,5 г 4 раза в день, курс 5 дней каждые 2 месяца.

Особенности медикаментозного лечения некоторых форм цирроза печени. При циррозе печени, развившемся и прогрессирующем на фоне хронического активного вирусного гепатита В или С, при выявлении репликации вируса и высокой активности процесса проводят лечение интерферонами (см. лечение ХВГ).

При циррозе печени, развившемся на фоне аутоиммунного гепатита, назначают преднизолон 5 — 10 мг/сут (постоянная поддерживающая доза) и азатиоприн 25 мг/сут при отсутствии противопоказаний — гранулоцитопении и тромбоцитопении.

При гемохроматозе (пигментный цирроз печени) назначают диету, богатую белками, без продуктов, содержащих железо, используют кровопускания 1 раз в неделю по 500 мл для удаления железа из организма. Кровопускания проводят до развития легкой анемии, гематокрита менее 0,5 и общей железосвязывающей способности сыворотки крови менее 50 ммоль/л. Применяют дефероксамин (десферал, десферин) по 10 мл 10% раствора внутримышечно или капельно внутривенно, курс лечения 20 — 40 дней. Одновременно проводят лечение сахарного диабета и сердечной недостаточности.

Лечение болезни Вильсона — Коновалова направлено на ограничение поступления меди с продуктами питания (баранина, куры, утки, колбасы, рыба, шампиньоны, щавель, лук-порей, редис, бобовые, орехи, чернослив, какао и др.) и выведение избытка меди из организма препаратами, связывающими медь. Используют Д-пеницилламин в средней дозе 1000 мг/сут. Лечение проводят пожизненно.

Лечение асцита и отеков

Асцит и отеки развиваются в результате задержки натрия почками, уменьшения онкотического давления плазмы, повышения гидростатического давления в воротной вене или в печеночных синусоидах и увеличения висцерального лимфотока.

Диета предусматривает ограничение поваренной соли до 1,5 — 2 г/сут и назначение белка до 1 г/кг массы тела. В начале лечения показана госпитализация для ежедневного контроля за массой тела и уровня электролитов в сыворотке. Если после ограничения по-

требления натрия диурез не нормализуется, и масса тела не уменьшается, следует начать лечение диуретиками.

При циррозе печени задержка натрия в организме обусловлена гиперальдостеронизмом. Поэтому препаратами выбора являются антагонисты альдостерона — калийсберегающие диуретики: спиронолактон, амилорид и триамтерен. Спиронолактон (верошпирон, альдактон) блокирует работу натриевого насоса, обеспечивающего реабсорбцию натрия и воды, и подавляет секрецию ионов калия. Спиронолактон вначале назначают внутрь по 25 мг 2 раза в день с ежедневным увеличением дозы на 100 мг/сут в течение нескольких дней до достижения максимальной дозы 600 мг/сут. При отсутствии увеличения диуреза следует добавить петлевой диуретик фуросемид, блокирующий реабсорбцию натрия и хлора на всем протяжении толстой части восходящего отдела петли Генли и обладающий мощным и быстрым диуретическим эффектом. Назначают фуросемид в дозе 40—80 мг ежедневно. Следует тщательно контролировать у больных, принимающих фуросемид, уменьшение объема циркулирующей крови, нарушения электролитного баланса, нарастание симптомов энцефалопатии и почечной недостаточности.

Ограничение приема жидкости обычно не требуется, но у больных с гипонатриемией на фоне внеклеточной гипергидратации потребление жидкости ограничивают до 1—1,5 л/сут.

Парацентез производят с диагностической целью или у больных с напряженным асцитом, нарушающим функцию дыхания. Допустимо удаление до 5 л асцитической жидкости при наличии отеков и медленном (30—60 мин) выведении жидкости. В дальнейшем ограничивают прием жидкости для предупреждения гипонатриемии. В редких случаях удаление всего 1 л жидкости приводит к коллапсу, энцефалопатии или почечной недостаточности.

Изредка у больных с рефрактерным асцитом применяют раствор альбумина с низким содержанием солей и дофамин. Альбумин вызывает кратковременный эффект, так как быстро выводится из сосудистого русла. Дофамин назначают в дозах, улучшающих почечный кровоток за счет вазодилатирующего эффекта (1—5 мкг/кг/мин). Больным с асцитом, рефрактерным к лекарственной терапии, показано перитонеовенозное шунтирование по Ле Вину. Пластмассовый шунт с работающим в одну сторону клапаном позволяет асцитической жидкости оттекать из брюшной полости в более высоко расположенную полую вену. Но этот метод показан 5—10% больных из-за частых осложнений, таких как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоз шунта и инфекции. Шунтирование противопоказано больным с инфицированным асцитом, гепаторенальным синдромом, геморроидальным кровотечением в анамнезе, коагулопатией и выраженной билирубинемией.

Лечение пищеводно-желудочных кровотечений

Кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка характеризуется высокой летальностью и требует экстренного вмешательства. Больных с кровотечение помещают в блок интенсивной терапии, в котором при необходимости (обеспечение проходимости дыхательных путей, предотвращение аспирации) выполняют интубацию трахеи.

Показано срочное переливание одногруппной цельной свежезаготовленной крови внутривенно капельно 300—500 мл со скоростью до 1 л/ч, при продолжающемся кровотечении переливают до 2 л/сут до остановки кровотечения под контролем за центральным венозным давлением, диурезом, электролитами, кислотно-щелочным балансом и психическим состоянием. Возможно внутривенное введение плазмозамещающих растворов (раствора Рингера, желатиноля, 5% раствора глюкозы с витаминами) капельно до 2 л/сут для устранения гиповолемии и подавления белкового катаболизма.

Одновременно вводят гемостатические препараты: Е-аминокапроновую кислоту, глюконат кальция, викасол, дицинон до 2,5—3 г/сут, свежезамороженную плазму.

При продолжающемся кровотечении внутривенно вводят вазопрессин в дозе 100 МЕ в 250 мл 5% раствора глюкозы (что соответствует 0,4 МЕ/мл) с помощью дозатора по схеме: 0,3 МЕ в течение 30 мин с последующим повышением на 0,3 МЕ каждые 30 мин вплоть до остановки кровотечения, развития осложнений или достижения максимальной дозы — 0,9 МЕ/мин. Вазопрессин, введенный внутривенно, суживает сосуды в брюшных органах и печеночные артериолы, в результате чего снижается кровоток в системе воротной вены.

Опасные осложнения лечения вазопрессином — ишемия и инфаркт миокарда, ишемия и инфаркт кишечника, острая почечная недостаточность и гипонатриемия. Кровотечение купируется в 20% случаев, но рецидивирует более чем у половины больных после уменьшения дозы или прекращения введения вазопрессина.

После стабилизации состояния больного для уточнения источника кровотечения проводят эндоскопию и приступают к специальным, но потенциально опасным лечебным мероприятиям, если кровотечение продолжается.

Эндоскопическое склерозирование может быть проведено у постели больного, как только подтвержден диагноз кровотечения из варикозных вен пищевода. В варикозно расширенную вену вводят склерозирующее вещество (например, моруат натрия) через катетер с игольчатым наконечником, введенный через эндоскоп. Склеротерапия купирует кровотечение в 90% случаев. Повторное кровотечение после склеротерапии возникает у 50% больных и может быть остановлено повторным склерозированием. При неэффективности повторных инъекций применяют другие методы лечения. Осложнения склеротерапии — изъязвления, стриктуры и перфорация пищевода, сепсис, плевральный выпот и дистресс-синдром взрослых.

Баллонная тампонада варикозно расширенных вен позволяет воздействовать непосредственно на кровоточащий узел или на кардиальный отдел желудка для остановки кровотечения. Используют несколько типов зондов: зонд Сенгстейкена—Блейкмора имеет и желудочный, и пищеводный баллоны, зонд Линтона имеет только большой желудочный баллон, миннесотский зонд имеет большой желудочный и пищеводный баллоны. После введения в желудок баллон заполняют воздухом и немного выводят назад. Если кровотечение не прекращается, для дополнительной тампонады заполняют воздухом пищеводный баллон. Временный гемостаз наступает быстро, но окончательной остановки кровотечения удается добиться редко. Возможно серьезное осложнение — разрыв пищевода.

Операция шунтирования состоит в создании портокавального или дистального спленоренального шунта. Кровотечение из варикозных вен останавливается у 95% больных. Но интраоперационная и госпитальная летальность достигает 12—15%, часто развивается тяжелая энцефалопатия, особенно у больных с тяжелым поражением печени. Показаниями для шунтирования у больных с сохраненной функцией печени являются кровотечения, не поддающиеся склеротерапии, и повторные кровотечения, угрожающие жизни больных вследствие болезней сердечно-сосудистой системы. Профилактическое шунтирование у больных с некровоточащими варикозно расширенными венами не рекомендуется.

Лечение печеночной энцефалопатии

Лечение следует начинать как можно раньше. Необходимо устранить провоцирующие факторы и исключить белок из диеты, сохраняя ее калорийность (25—30 ккал/кг) за счет углеводов, которые назначают внутрь или внутривенно. При клиническом улучшении состояния больного добавляют белок по 20—40 г/кг/сут с последующим увеличением по 10—20 г/сут каждые 3—5 сут.

Медикаментозное лечение направлено на устранение влияния токсических продуктов, всасывающихся из кишечника, и включает лактулозу (дюфалак), неомицин, метронидазол.

Лактулоза — синтетический дисахарид, слабо всасывающийся в кишечнике, вызывает осмотическую диарею и изменяет кишечную флору. Лактулозу назначают внутрь по 15—45 мл сиропа 2—4 раза в сутки. Поддерживающую дозу подбирают так, чтобы вызвать опорожнение кишечника мягким калом 2—3 раза в сутки. Лактулоза внутрь противопоказана при предполагаемой или подтвержденной кишечной непроходимости. Передозировка может привести к выраженной диарее, метеоризму, дегидратации и гипернатриемии. Некоторым больным назначают клизмы с лактулозой. К 700 мл воды добавляют 300 мл лактулозы и вводят 2—3 раза в сутки.

Для лечения печеночной энцефалопатии применяют неомицин. Препарат назначают внутрь по 1 г каждые 4—6 часов. Неомицин относится к аминогликозидам, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, уменьшает образование и всасывание бактериальных токсинов. Примерно 1—3% введенного неомицина всасывается, поэтому в редких случаях возможно его ототоксическое и нефротоксическое действие. При почечной недостаточности риск этих осложнений возрастает. При печеночной энцефалопатии вместо неомицина назначают ампициллин 1,0 г 4 раза в сутки.

Одновременно проводят дезинтоксикационную терапию — внутривенно капельно вводят 5% раствор глюкозы с витаминами (аскорбиновая кислота, кокарбоксилаза) и электролитами (хлорид калия, глюконат кальция, панангин). За сутки вводят 2,5—3 л жидкости.

Билиарный цирроз печени

Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) — заболевание, характеризующееся воспалением внутрипеченочных желчных канальцев и хроническим холестазом.

Этиология и патогенез. Этиология ПБЦ неизвестна. Установлено, что заболевание не связано с инфекционными агентами. Определенную роль играют генетические факторы. У больных ПБЦ обнаружено преобладание генотипов HLA—DR3, DR4 или DR2. В патогенезе заболевания ведущее значение имеют аутоиммунные реакции, направленные против антигенов гистосовместимости (HLA) клеток дуктулярного эпителия. У 95% больных ПЦБ обнаруживают в сыворотке крови циркулирующие IgG — антимитохондриальные антитела, у 80—90% больных повышаются уровни IgM и криопротеинов, состоящих из иммунных комплексов, способных активизировать альтернативный путь комплемента. В воротной зоне обнаруживают скопления лимфоцитов, окружающих поврежденные желчные протоки. Эти признаки сходны с выявленными при реакции "трансплантации против хозяина" после пересадки печени и костного мозга. Предполагают, что повреждение желчных протоков начинает реакцию отторжения и обусловлено или модификацией системы HLA, или дефектом популяции клеток-супрессоров.

На основании морфологических признаков выделяют 4 стадии ПБЦ. Первую стадию обозначают как печеночный деструктивный холангит, который характеризуется разрушением средних и мелких желчных протоков в результате некротизирующего воспалительного процесса, слабым фиброзом и иногда застоем желчи. Во вторую стадию воспалительный инфильтрат становится менее выраженным, число желчных протоков уменьшается, развивается пролиферация более мелких желчных канальцев, блокада экскреции желчи и регургитация ее в кровь. В третью стадию уменьшается количество междольковых протоков, гибнут гистиоциты, перипортальный фиброз превращается в фиброзную сеть. Четвертая стадия характеризуется развитием либо мелко-, либо крупноузлового цирроза. Образующиеся фиброзные септы распространяются от нормальных трактов к центру дольки.

Клиническая картина. Первичным билиарным циррозом печени заболевают преимущественно женщины в возрасте 35—55 лет. Ранними симптомами заболевания являются зуд и утомляемость примерно у 50% больных, у остальных больных жалобы отсутствуют. Через годы присоединяются жалобы на нарастающую слабость, похудание, боли в костях. При физикальном исследовании выявляют желтушное окрашивание с зеленоватым оттенком, часто видны расчесы, на коже век образуются ксантелазмы, на других участках — ксантомы, постепенно темнеют обнаженные части тела (меланоз). Печень выступает на 2,5—4 см из-под реберной дуги. Она плотная, умеренно болезненная, край гладкий, заострен. Спленомегалия выявляется у половины больных и не сочетается с гиперспленизмом. Нередко у больных развивается синдром мальабсорбции жирорастворимых витаминов Д, А, К. Это приводит к стеаторее, остеопорозу, а затем — остеомаляции, ксерофтальмии и геморрагическому синдрому. Синдром Шёгрена (поражение слюнных и слезных желез) выявляют у 70—90% больных, аутоиммунный тиреоидит — у 25%. Среди других заболеваний, с которыми сочетается ПБЦ, могут быть ревматоидный полиартрит, миастения, инсулинзависимый сахарный диабет, поперечный миелит и др. В разгар заболевания печень становится огромной, занимает оба подреберья, развиваются признаки портальной гипертонии. Асцит бывает редко и только в терминальной стадии. Больные умирают при явлениях печеночно-клеточной недостаточности, которую могут провоцировать осложнения билиарного цирроза печени: переломы костей, портальная гипертензия, язвенные кровотечения. К поздним осложнениям ПБЦ относится развитие холангиокарциномы.

Лабораторные данные. ПБЦ диагностируется в ранней бессимптомной стадии на основании повышения в 3—5 раз уровня сывороточной щелочной фосфатазы. Активность аминотрансферазы и уровень билирубина остаются в пределах нормы. Диагноз подтверждается положительными результатами антимитохондриального теста, который относительно специфичен. По мере прогрессирования заболевания увеличивается содержание билирубина до 300—350 мкмоль/л на поздних стадиях, повышается концентрация желчных кислот и содержание меди в сыворотке крови. Характерны гиперлипидемия, резкое повышение неэстерифицированного холестерина, гипопротромбинемия, изменяется уровень сывороточного липопротеида (липопротеид Х).

Диагноз подтверждается с помощью биопсии печени. При гистологическом исследовании в биоптате выявляют негнойный деструктивный внутрипеченочный холангит на ранних стадиях заболевания и формирование билиарного цирроза — на поздних. Но эти данные неспецифичны. Наиболее информативной является ретроградная эндоскопическая или чрескожная чреспеченочная холангиография, позволяющая оценить состояние внутрипеченочных желчных протоков (стенозирование отдельных внутрипеченочных желчных ходов и расширения новообразованых протоков) и нормальные внепеченочные желчные ходы. С помощью УЗИ выявляют также неизмененные внепеченочные желчные протоки.

Дифференциальный диагноз ПБЦ проводят с такими заболеваниями, как обструкция внепеченочных ходов, карцинома внутрипеченочных желчных путей, хронический активный гепатит, холестаз, вызванный медикаментами и др.

Дифференциальную диагностику ПБЦ необходимо проводить главным образом с **внепеченочным холестазом**, при котором развивается нарушение оттока желчи, вызванное механическими факторами: камнем, аденокарциномой, опухолью головки поджелудочной железы, стенозом сфинктера и опухолью большого дуоденального сосочка, хроническим панкреатитом, — которые могут быть обнаружены с помощью ультразвукового, компьютерного или рентгенологического исследования.

ПБЦ отличается от **хронического активного гепатита** тем, что при нем обнаруживают антимитохондриальные антитела класса М, преобладание IgM, и в биоптате печени превалируют поражения желчных протоков над изменениями паренхимы печени и перифе-

рический холестаз. При ХАГ выявляют высокую активность аминотрансфераз и антитела к гладкой мускулатуре.

Хронический холестаз, вызванный лекарствами, в отличие от ПБЦ, протекает с умеренно выраженной деструкцией междольковых желчных ходов. Антимитохондриальные антитела отсутствуют. Отмена лекарств может привести к обратному развитию болезни.

Течение ПБЦ длительное. При отсутствии симптомов у 50% больных признаки поражения печени выявляются через 15 лет. Медленное прогрессирование заболевания обеспечивает длительное выживание.

Значительное повышение билирубина, особенно на фоне аутоиммунных поражений, и выраженные гистологические изменения ухудшают прогноз.

Вторичный билиарный цирроз (ВБЦ) развивается при длительном нарушении оттока желчи по крупным внутри- и внепеченочным желчным протокам. Ведущее значение в развитии ВБЦ имеют желчнокаменная болезнь, воспалительные и рубцовые сужения желчевыводящих путей, опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны и врожденные пороки развития внепеченочных желчных путей. Внепеченочный холестаз обычно сочетается с бактериальной инфекцией. Гистологическая картина ВБЦ напоминает таковую при ПБЦ, за исключением отсутствия деструкции междольковых и мелких желчных протоков и накопления желчи в цитоплазме центролобулярных гепатоцитов и в просвете желчных капилляров.

Клиника ВБЦ характеризуется симптомами внутрипеченочного холестаза и повышением температуры тела до 38 – 40 °С. Температура сопровождается ознобами, обильным потоотделением и болью в правом подреберье.

Лечение. Специфической терапии не существует. Зуд можно лечить холестирамином в дозе 10 – 12 г/сут (по 1 чайной ложке на стакан воды 3 раза в день) за 40 мин до завтрака, через 40 мин после завтрака и за 40 мин до обеда. Дополнительно назначают витамины А, Д, Е, К преимущественно парентерально.

Кортикостероиды используют, но из-за возможного потенциирования ими остеопороза и остеомаляции, сочетающихся с ПБЦ, их обычно избегают.

При лечении ПБЦ применяют Д-пеницилламин в дозе от 300 – 600 до 900 мг/сут в сочетании с витамином B_6.

Препарат нормализует уровень IgM и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови и улучшает показатели выживаемости. Но Д-пеницилламин обладает серьезными побочными эффектами: угнетением костно-мозгового кроветворения с цитопенией и сепсисом, развитием нефропатии, лихорадки, артралгии, миалгии. При хорошей переносимости поддерживающая доза 150 – 250 мг/сут.

Азатиоприн может улучшить клинические и лабораторные показатели в начале лечения. Но его клинические испытания показали отсутствие положительного влияния на прогноз и развитие опасных осложнений. Поэтому применение азатиоприна при ПБЦ не оправдано.

ПБЦ является одним из главных показаний для трансплантации печени, которая может вернуть здоровье больному на несколько лет.

Трансплантация печени – метод лечения больных с необратимыми изменениями печени в терминальной стадии. Точно определить время, когда следует проводить операцию, сложно. Больным с молниеносной формой печеночной недостаточности показаниями для трансплантации являются энцефалопатия III или IV стадии, нарушения свертывания крови (протромбиновое время более 20 сек), выраженная гипогликемия. Пересадка печени показана больным с хроническими заболеваниями печени: цирроз печени, первичный и вторичный билиарный цирроз, злокачественные опухоли печени, врожденная и приобретенная атрезия внутри- и внепеченочных желчных протоков, врожденные нарушения обмена веществ и др., – осложненными асцитом, не поддающимся лечению, энцефалопатией,

кровотечением из варикозных вен пищевода, а также спонтанным бактериальным перитонитом и тяжелыми нарушениями синтетической функции печени (коагулопатией, гипоальбуминемией).

Глава 47
ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчные камни представляют собой кристаллические структуры, образующиеся путем слипания нормальных или патологических компонентов желчи. Различают холестериновые, смешанные и пигментные типы камней. Холестериновые и смешанные содержат более 70% моногидрата холестерина. В них входят также соли кальция и желчных кислот, протеины и фосфолипиды. Пигментные камни содержат в основном билирубинат кальция и менее 10% холестерина.

Образование холестериновых и смешанных камней происходит при образовании в желчном пузыре литогенной (камнеобразующей) желчи. В нормальных условиях холестерин, желчные кислоты и лецетин растворены в желчи. Ведущее значение в образовании литогенной желчи имеет усиление секреции холестерина, что происходит при ожирении, приеме высококалорийной пищи или некоторых лекарственных средств (например, клофибрат), повышающих активность гидроксиметилглутарилкофермента А (ГМК-КоА) редуктазы. В результате формируются неполноценные желчные мицеллы, в которых имеется избыточное количество холестерина и уменьшенное содержание фосфолипидов и желчных кислот. Желчь становится литогенной.

Фактором, предрасполагающим к образованию холестериновых и смешанных камней могут быть семейная и наследственная предрасположенность, нарушения всасывания жирных кислот при заболеваниях подвздошной кишки или ее резекции, снижение секреции желчных кислот у женщин зрелого возраста и при приеме контрацептивов, сахарный диабет, беременность и другие факторы.

Камнеобразование происходит в результате выделения (нуклеации) из перенасыщенной холестерином желчи и продукции кристаллов моногидрата холестерина, их сращения и образования макроскопических агрегатов. Муцин и другие протеины желчи желчного пузыря содействуют образованию холестериновых камней.

Пигментные камни состоят в основном из билирубината кальция. Увеличение количества неконъюгированного билирубина в желчи у больных с хроническими гемолитическими анемиями или алкогольной болезнью печени сопровождается осаждением билирубина, который при инфицировании желчи агрегируется с образованием гнезда для роста камней, в том числе и смешанных.

Желчные камни формируются внутри желчного пузыря, но возможно образование камней в желчных путях при застое желчи, возникающем при их стенозировании, или в желчных протоках после холецистэктомии.

Клиническая картина. У большинства больных в течение длительного периода, а иногда и всей жизни, какие-либо симптомы отсутствуют. Клинические проявления желчнокаменной болезни связаны с прохождением камней по пузырному или общему желчному протоку и развившемся воспалением или его обструкцией.

При перемещении камня развивается желчная колика — специфический и характерный синдром, продолжающийся несколько часов. Обструкция желчных протоков сопровождается сильными болями в правом подреберье или эпигастральной области и иррадиирует в правый плечевой сустав и нижний угол правой лопатки. Боль постепенно нарастает

до определенного уровня ("плато") и постепенно затухает. Приступ болей обычно сопровождается тошнотой и рвотой. После приступа боли в правом подреберье могут сохраняться в течение суток, но интенсивность их незначительная. Повышение билирубина в сыворотке крови свидетельствует о закупорке общего желчного протока. Повышение температуры при колике обычно наблюдается при обострении предшествующих хронических холециститов, панкреатите или холангите.

Жалобы больных на диспептические расстройства, отрыжку, усиленное газообразование, тяжесть в эпигастральной области после приема жирной пищи неспецифичны для камней в желчных путях и могут быть обусловлены функциональными нарушениями или хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Диагноз желчнокаменной болезни подтверждается с помощью рентгенологических, ультразвуковых и радионуклидных методов исследований.

Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет выявить кальцинированные желчные камни (10—20% от всех камней), известковую желчь, фарфоровый желчный пузырь, "эмфизематозный" желчный пузырь. Метод имеет малую чувствительность и противопоказан при беременности.

Пероральная холецистография — простой, доступный метод, точность в идентификации желчных камней которого достигает 90—95% при хорошей визуализации желчного пузыря. Но метод имеет существенный недостаток — плохая визуализация желчного пузыря, которая может быть обусловлена нарушением проходимости пузырного протока и шейки, уровнем билирубина в сыворотке больше 300—520 мкмоль/л (20—35 мг%), нарушением всасывания в тонкой кишке и выделительной функции печени. Камни очень малого размера могут не визуализироваться. Пероральная холецистография противопоказана при беременности и реакции на йодированное контрастное вещество в анамнезе.

Внутривенная холеграфия может сопровождаться выраженной аллергической реакцией с падением АД, вплоть до коллапса, поэтому проводят ее в присутствии врача, имеющего стерильные шприцы, преднизолон, сосудистые средства. Через 30 мин после введения 40 мл 5% раствора билигноста исследуют крупные желчные протоки, через 60 мин — желчный пузырь. Визуализация желчного пузыря высокая, но общего желчного протока — низкая. Метод противопоказан при беременности, непереносимости йода и гипербилирубинемии выше 50—60 мкмоль/л. Обычно внутривенную холеграфию проводят при невозможности использования других более эффективных методов холеграфии.

Ультразвуковое исследование желчного пузыря характеризуется высокой точностью идентификации желчных камней (более 95%), позволяет определить объем желчного пузыря и его сократительную способность, провести одновременно сканирование желчных протоков, печени, поджелудочной железы. Диагностические возможности ограничены при ожирении, асците и наличии большого количества газов в кишечнике.

Радионуклидная холецистография (радионуклидная сцинтиграфия гепатобилиарной системы) проводится с помощью препаратов "ХИДА", "ДИСИДА", "ИДА" и др. (производные иминодиуксусной кислоты, меченые ^{99m}Tc). Холецистограмма имеет малую разрешающую способность. Достоинство метода — точная идентификация обструкции желчных протоков и указание блокады пузыря. Визуализация желчного пузыря возможна при умеренной желтухе (уровень билирубина выше 126—210 мкмоль/л).

Осложнения желчнокаменной болезни связаны с перемещением камней из желчного пузыря в желчные пути и застреванием их там. Наиболее часто камни застревают в пузырном протоке перед сфинктером шейки или в кишечном отрезке перед его впадением в общий желчный проток.

Основным симптомом вклинения камня в шейку или в пузырный проток является колика. Закупорка может быть неполной и полной. При неполной закупорке камень сохраняет подвижность в пузырном протоке и создает препятствие для оттока желчи. Полная

закупорка пузырного протока сопровождается упорными, длительными и интенсивными болями в правом подреберье и значительным увеличением желчного пузыря.

Частым осложнением ЖКБ является закупорка общего желчного протока. Камень выходит из желчного пузыря, сначала застревает в пузырном протоке, что сопровождается печеночной коликой, затем проходит по общему желчному протоку беспрепятственно до места сужения в фатеровой ампуле. Величина камня, спазм протока или его воспаление определяют закупорку этого отдела общего желчного протока. При прочной закупорке вышележащие отделы общего желчного протока значительно расширяются, печень увеличивается.

Ведущим клиническим синдромом закупорки камнем общего желчного протока является желтуха, характеризующаяся интенсивной окраской кожи и слизистых оболочек. Кал обесцвечен. В крови значительно повышен уровень билирубина и желчных кислот. В моче появляется большое количество билирубина, уробилин отсутствует. Часто наблюдается кожный зуд, который ведет к расчесам.

Обычным симптомом закупорки общего желчного протока является лихорадка, обусловленная вспышкой воспалительного процесса в желчных ходах. Характерно развитие холангита. Температура носит ремиттирующий характер, периодически повышаясь до высоких цифр.

Функции печени обычно не нарушаются. В крови обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз, увеличивается СОЭ.

При выходе камня в двенадцатиперстную кишку симптомы закупорки быстро исчезают. Но такое движение по естественному пути наблюдается редко. Чаще камень прокладывает себе искусственный путь в кишечник через свищ.

Желчнокаменная болезнь обычно сопровождается различными формами холецистита (см. ниже).

Редким осложнением ЖКБ является образование свищей. Свищи могут развиться при наличии спаек пузыря с соседними органами; некрозе, вызванном давлением камня на стенку пузыря или протока, или при гнойном расплавлении окружающей камень стенки пузыря или протока и сросшейся с ним стенки соседнего полого органа. Так образуются соустья с двенадцатиперстной кишкой, желудком, изредка с протоком поджелудочной железы, с плевральной полостью. Отток инфицированной желчи может привести к тяжелым осложнениям — перитониту и сепсису. При выходе крупного камня через образовавшийся свищ в двенадцатиперстную кишку может развиться желчнокаменная непроходимость кишечника. Диаметр камня, вызывающего обструкцию, бывает более 2,5 см, и место обструкции обычно находится у илеоцекального клапана. Клиническая картина непроходимости может развиться быстро. Состояние больных средней степени тяжести или тяжелое. Боли в животе становятся схваткообразными, позднее — постоянными, разлитыми. У многих больных наблюдается вздутие живота. Диагноз подтверждается при рентгенографии брюшной полости (обструкция тонкой кишки с газом в системе желчных протоков и кальцифицированным эктопическим желчным камнем) или при серийной рентгенографии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (холецистодуоденальный свищ с обструкцией тонкой кишки у илеоцекального клапана). Показана ранняя лапароскопия с энтеролитотомией и тщательным контролем проксимального участка тонкой кишки и желчного пузыря для исключения других камней.

Лечение

При латентных формах ЖКБ больным рекомендуется ежедневная ходьба 5—6 км со средней скоростью 4,5—5 км/час, утренняя гимнастика без интенсивных приседаний и прыжков. Питание должно препятствовать литогенности желчи и быть дробным 4—5 раз в сутки. В диету необходимо включать овощи и растительное масло, запрещаются тугоплав-

кие жиры, жареные блюда, холодные шипучие напитки. Больным следует воздерживаться от обильной еды на ночь.

Четких показаний к оперативному лечению до настоящего времени нет. Обычно учитывают риск активизации болезни и появления осложнений (10% в течение 5 лет). Основаниями для хирургического лечения могут быть следующие факторы:

- частое развитие симптомов обострения ЖКБ, сопровождающегося тяжелой клинической картиной и нарушающего привычный образ жизни больного;
- указание в анамнезе на прежние осложнения ЖКБ: острый холецистит, панкреатит, желчнокаменный свищ и др.;
- обызвествленный или "фарфоровый желчный пузырь" и аденомиоматоз желчного пузыря (из-за онкологической предрасположенности);
- размеры камней более 2 см и наличие камня во врожденном аномальном желчном пузыре.

Дополнительными основаниями для хирургического лечения могут быть сахарный диабет, гемолитическая анемия, ферментопатическая гипербилирубинемия, повышающие вероятность развития холецистита. Существует мнение о целесообразности проведения холецистэктомии у больных в возрасте до 50 лет с бессимптомными камнями.

Противопоказаниями к оперативному лечению являются ИБС ССН III и IV ф. кл., инфаркт миокарда с зубцом Q и осложнениями (нарушения ритма, блокады, острая левожелудочковая недостаточность), гипертоническая болезнь III ст. высокого и очень высокого риска, ХСН III и IV ф. кл. (НIIБ — III ст. по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко), острые нарушения мозгового кровообращения, тяжелая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью III ст.

Литотрипсия (растворение желчных камней) проводится с помощью солей желчных кислот больным с мелкими холестериновыми (рентгеноконтрастными) камнями🅐. Пигментные желчные камни, рентгеноконтрастные или кальцифицированные желчные камни, камни более 1,5 см в диаметре не растворяются при этом виде лечения. Блокада желчного пузыря, патология желчевыводящих путей и поджелудочной железы, синдром мальабсорбции, хронический гепатит и цирроз печени, беременность являются противопоказаниями для проведения литолитической терапии.

Используют хенодеоксихолевую кислоту (ХДХК) и урсодеоксихолевую кислоту (УДХК)🅐. ХДХК обладает холестатическим, желчегонным и гипохолестеринемическим действием; тормозит ферментативный синтез холестерина в печени, ведет к постепенному растворению холестериновых камней и почти полностью всасывается из кишечника. В печени конъюгируется с аминокислотами, секретируется в желчь и вновь выделяется в кишечник, откуда частично реабсорбируется (остальная часть выводится с фекалиями). Назначают внутрь из расчета 15 мг/кг/сут массы тела (1/3 утром и 2/3 вечером). Курс лечения 6 — 12 месяцев. Возможны побочные действия: тошнота, боль в эпигастральной области, диарея, зуд и кожные высыпания.

УДХК образует с молекулами холестерина жидкие кристаллы и препятствует его всасыванию в кишечнике, снижает холато- и холестериновый индекс, литогенность желчи, предупреждает образование холестериновых желчных камней и способствует растворению существующих. УДХК назначают из расчета 8 — 10 мг/кг массы тела внутрь перед сном, заливая достаточным количеством жидкости. Курс лечения от 6 мес до 4 лет. УДХК редко вызывает диарею, но у 10% больных развивается кальцифицирование прежде некальцифицированных камней.

По данным общеамериканского кооперативного исследования, полное растворение камней установлено у 13,5% больных, частичное — у 27,3%, полное и частичное — у 40,8%. Во время лечения и после его прекращения необходимо проведение УЗИ как наиболее чувствительного метода наблюдения, чем пероральная холецистография. После успешной

литотерапии и прекращения лечения возможен рецидив холелитиаза, если в течение этого времени не устранены факторы, первоначально вызвавшие литогенез.

Купирование приступа желчной колики на поликлиническом этапе или до перевода из терапевтического отделения в хирургическое проводят по следующей схеме: постельный режим; применение обезболивающих средств (2—5 мл 50% раствора анальгина внутримышечно или 2—5 мл раствора баралгина внутримышечно или внутривенно, или раствор трамала 1—2 мл (50—100 мг) внутримышечно или внутривенно; при сильной боли вводят 1—2 мл 2% раствора промедола подкожно); спазмолитические средства (2—3 мл 2% раствора но-шпы или 2 мл 2% раствора папаверина внутримышечно); холинолитические средства (1 мл 0,1% раствора атропина подкожно); холод на правое подреберье в виде пузыря с холодной водой или льдом; голод. Дальнейшее лечение проводят в хирургическом отделении стационара, где большинство больных подвергается оперативному лечению.

Глава 48
ХОЛЕЦИСТИТЫ

Холецистит — воспалительное заболевание, вызывающее поражение стенки желчного пузыря, образование в нем камней и моторно-тонические нарушения билиарной системы.

Острый калькулезный холецистит

Острый калькулезный холецистит — острое воспаление стенки желчного пузыря, развивающееся обычно после закупорки пузырного протока камнем, сопровождающееся нарушением оттока желчи. При непродолжительной блокаде неинфицированного желчного пузыря возникает лишь приступ желчной колики. У большинства больных сравнительно быстро восстанавливается отток желчи, так как камень либо возвращается в полость пузыря, либо смещается в общий желчный проток.

Воспаление может развиться при сохраняющемся нарушении оттока желчи, что сопровождается повышением давления внутри желчного пузыря, растяжением с развитием ишемии слизистой оболочки. Возможно повреждающее действие на слизистую оболочку лизолецитина, выделяемого из лецитина желчи под действием фосфолипазы. У 60—85% больных острый холецистит развивается при воздействии микроорганизмов, выделенных из желчи: кишечной палочки, клебсиеллы, стрептококка группы Д, стафилококка и клостридии.

Острый холецистит начинается с приступа боли в правом подреберье. Боль иррадиирует в межлопаточную область, в правую лопатку и правый плечевой сустав. Боли могут усиливаться при глубоком дыхании и при сотрясении. Одновременно появляются диспептические расстройства: тошнота и рвота. Рвота неукротимая и может сопровождаться симптомами обезвоживания. Характерно повышение температуры тела до субфебрильных цифр, но нередко бывает озноб с высокой лихорадкой. Желтуха появляется рано и бывает интенсивной.

При функциональном исследовании определяют болезненность в правом верхнем квадранте. Увеличенный желчный пузырь пальпируется у 1/3—1/2 всех больных. При

давлении на область правого подреберья возникает непроизвольная задержка дыхания (симптом Мерфи). Поколачивание внутренним краем кисти по правой реберной дуге вызывает выраженное усиление боли (симптом Ортнера). Возможно появление локализованного симптома Щеткина – Блюмберга. В крови определяют увеличенное число лейкоцитов ($10-15\times10^9$/л) со сдвигом формулы влево. Уровень в сыворотке билирубина повышается незначительно. Диагноз подтверждается УЗИ и сканированием с радионуклидами. Пероральная и внутривенная холецистография обычно не информативны.

Дифференциальный диагноз проводится с печеночной коликой, обусловленной продвижением камня. Боль при колике интенсивная и, в отличие от острого холецистита, сопровождается беспокойством и двигательной активностью больного. При пальпации выявляется умеренная болезненность в правом подреберье, слабоположительный симптом Ортнера. Температура тела нормальная или субфебрильная. В крови умеренный лейкоцитоз, формула без сдвига влево. При УЗИ выявляют блокированный камнем увеличенный желчный пузырь.

Иногда проводят дифференциальную диагностику с обострением хронического калькулезного холецистита.

Осложнения

Эмпиема – острое гнойное воспаление желчного пузыря – осложняет прогрессирующий острый холецистит при постоянной обструкции пузырного протока и присоединении суперинфекции желчи гноеродными бактериями. Ведущими симптомами эмпиемы являются сильная боль в правом верхнем квадранте живота, высокая температура тела, крайняя степень слабости, высокий лейкоцитоз и ускоренная СОЭ. При эмпиеме высок риск сепсиса грамотрицательными микроорганизмами и/или перфорации. При подозрении на эмпиему следует немедленно оперировать больного с назначением соответствующих антибиотиков.

Гангрена и перфорация. Гангрена желчного пузыря развивается вследствие ишемии и некроза тканей его стенки, обусловленных окклюзией артерий в результате перерастяжения или перекрута желчного пузыря. Различают локальную и свободную перфорации. Локальная перфорация ограничивается прилежащим сальником или спайками, развившимися при рецидивах холецистита. Суперинфекция желчи приводит к развитию околопузырного абсцесса, требующего или срочной холецистэктомии, или дренирования абсцесса с наложением стомы на желчный пузырь. Свободная перфорация в брюшную полость возникает на раннем этапе острого холецистита, приводит к генерализованному перитониту и сопровождается высоким (около 30%) показателем смертности.

Возможна перфорация в смежные органы – двенадцатиперстную, тощую, ободочную кишку или в желудок. Прохождение большого камня в тощую кишку может вызвать желчнокаменную непроходимость (см. выше).

Лечение больных с острым калькулезным холециститом следует проводить в хирургическом отделении. Рекомендуются с самого начала следующие варианты антибактериальной терапии. Чаще используется один.

1. Ципрофлоксацин (индивидуальный режим), обычно внутрь по 500 мг 2 раза в сутки (в отдельных случаях разовая доза может составлять 750 мг, а кратность применения 3–4 раза в сутки). Таблетки следует проглатывать целиком натощак, запивая небольшим количеством воды. По показаниям терапия может быть начата с в/венного введения 200 мг 2 раза в сутки (предпочтительнее капельно). Продолжительность лечения – от 10 дней до 4-х недель.

2. Доксициклин, внутрь или в/венно (капельно) назначают в 1-й день лечения 200 мг/сут в последующие дни – по 100–200 мг/сут в зависимости от тяжести клинического течения заболевания. Кратность приема (или в/венной инфузии) – 1–2 раза в сутки. Продолжительность лечения от 10 дней до 4-х недель.

3. Цефалоспорины, например, фортум или кефзол, или клафоран в/м по 2,0 г каждые 12 ч или по 1,0 г каждые 8 ч. Курс лечения в среднем 7 дней.

4. Септрин внутрь по 960 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов (или в/венно капельно) из расчета 20 мг/кг триметоприма и 100 мг/кг сульфаметоксазола в сутки, кратность введения — 2 раза, продолжительность лечения 2 недели. Раствор для проведения в/в инфузии следует готовить ex tempore, на 5—10 мл (1—2 ампулы) септрина используется соответственно 125—250 мл растворителя (5—10% растворы глюкозы или 0,9% раствор натрия хлорида).

Сроки лечения антибактериальными средствами включают и послеоперационный период.

Выбор антибактериального препарата определяется многими факторами. Важно не использовать препараты, обладающие гепатотоксическим действием. При гнойном процессе препаратом выбора является меронем (500 мг в/венно капельно через каждые 8 часов).

Симптоматические средства, также как и антибактериальные, назначаются в предоперационном периоде для полноценной подготовки к операции:

домперидон (мотилиум) или цизаприд (координакс) — 10 мг 3—4 раза в день или

дебридат (тримебутин) — 100—200 мг 3—4 раза в день, или метеоспазмин по 1 капс. 3 раза в день.

Дозы, схемы и лекарственные средства с симптоматическим эффектом определяются многими факторами с учетом индивидуального подхода к их назначению.

При невозможности приема препарата внутрь препарат с симптоматическим эффектом назначается парентерально. Например, папаверина гидрохлорид или но-шпу 2 мл 2% раствора в/м 3—4 раза в сутки. Иногда при выраженном болевом синдроме используют в инъекциях баралгин (5 мл).

Примерно у 75% больных, леченных консервативно, острая симтоматика купируется в течение 2—7 дней от начала лечения, но у 25% развиваются осложнения (см. выше). Из 75% больных, у которых симптомы холецистита купировались медикаментозной терапией, в течение года холецистит рецидивирует у 30—35%. Поэтому при остром калькулезном холецистите предпочтительнее всего как можно более раннее хирургическое лечение (холецистэктомия, папиллосфиктеротомия и др.).

Острый бескамневой холецистит

Острый бескамневой холецистит развивается у больных, у которых не определяются камни, а иногда и основное заболевание, вызвавшее воспаление. Развитие бескамневого холецистита может быть связано с ожогами, тяжелыми травмами, с послеродовым периодом после продолжительных родов, с обширными операциями (кроме операций на печени). Провоцирующими факторами могут быть васкулит, сахарный диабет, облитерирующая аденокарцинома желчного пузыря, паразитарные и бактериальные инфекции желчного пузыря (лептоспироз, сальмонеллез, холера и др.). Бескамневой холецистит может развиться при саркоидозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, туберкулезе и других системных заболеваниях.

Клинические проявления бескамневого холецистита неотличимы от калькулезного. Диагностическое значение имеет выявление основного тяжелого заболевания, осложнившегося острым воспалением желчного пузыря. Дополнительная диагностическая информация может быть получена при УЗИ, КТ и радионуклидных исследованиях, позволяющих выявить крупный, плотный, с трудом опорожняющийся желчный пузырь без камней. Частота осложнений при бескамневом холецистите превышает таковую при калькулезном.

Лечение бескамневого холецистита аналогично лечению острого калькулезного холецистита. Предпочтительнее при этой форме холецистита хирургическое вмешательство.

Газовый (эмфизематозный) холецистит

Газовый (эмфизематозный) холецистит начинается как острый (калькулезный или бескамневой) с последующим развитием ишемии или гангрены стенки желчного пузыря и инфицированием микроорганизмами, продуцирующими газ. Инфицирование возможно анаэробными (клостридии) или аэробными (кишечная палочка) бактериями. Заболевают чаще всего мужчины престарелого возраста, страдающие сахарным диабетом. Клинические проявления газового холецистита неотличимы от негазового. Решающее диагностическое значение имеет обычная рентгенография, при которой выявляют газ в желчном пузыре, расслоение стенки желчного пузыря с образованием газового кольца в ней или в окружающих желчный пузырь тканях. Частота осложнений и смертность высока. Показано срочное хирургическое вмешательство и введение соответствующего антибиотика.

Хронический холецистит

Хроническое воспаление желчного пузыря у большинства больных обусловлено желчными камнями, вызывающими постоянное раздражение стенки желчного пузыря, и повторными приступами острого холецистита.

Бактериологическое исследование желчи и окраска по Граму позволяют выявить у 35—40% больных клостридии, кишечную палочку, стрептококки, клебсиеллы и др.

Хронический холецистит характеризуется тупой болью в правом подреберье, иррадиирующей в правый плечевой сустав, правую половину шеи и нижний угол правой лопатки. Боль усиливается после жирной и обильной пищи, холодных газированных напитков и после тряской езды, при переносе тяжестей. Боль может сочетаться с изжогой, тошнотой, отрыжкой воздухом и пищей. У некоторых больных развиваются тупые боли в области сердца, возможно появление экстрасистолии. Нередко развиваются и неинтенсивные боли по всему животу, вздутие живота и запоры.

Состояние больных удовлетворительное. При пальпации живота выявляется болезненность в точке желчного пузыря и холедохо-панкреатической зоне, слабоположительный симптом Ортнера. Может быть положительным френикус-симптом. Печень обычно не увеличена.

Анализы периферической крови и мочи нормальные. С помощью пероральной холецистографии и внутривенной холеграфии выявляют деформацию стенки пузыря и пузырного протока, изменение конфигурации пузыря и камни в них. Желчный пузырь увеличивается в размерах, становится шарообразным, иногда напоминает "большой фрукт на тонкой ножке". УЗИ позволяет определить утолщение и деформацию стенок желчного пузыря особенно в период обострений и наличие камней.

При наличии камней желчного пузыря определяют состояние общего желчного протока и его диаметр, который в норме равен 8 мм и менее. Если невозможно выполнить УЗИ, используют холецистохолангиографию и эндоскопическую ретроградную холангиографию.

В период обострения клиника заболевания аналогична клинике острого холецистита. Состояние больных ухудшается, усиливаются боли в правом подреберье, нарастают симптомы интоксикации, появляются тошнота и рвота.

Осложнения. Течение хронического холецистита может осложняться **водянкой** или **мукоцеле желчного пузыря**, что обычно происходит при длительной обструкции пузырного протока крупным камнем. Желчный пузырь постепенно растягивается чистой отечной жидкостью (водянка) или слизью (мукоцеле), продуцируемыми слизистыми эпителиальными клетками. Водянка желчного пузыря часто не имеет клинических проявлений. Отдельные больные жалуются на постоянную тупую боль в правом подреберье. При пальпации определяется безболезненная масса, распространяющаяся из правого верхнего квадранта в правую подвздошную область. При водянке показана холецистэктомия.

Осложнениями хронического холецистита могут быть эмпиема, гангрена и перфорация желчного пузыря, образование свища и желчнокаменная непроходимость кишечника (см. выше).

Известковая (кальциево-молочная) желчь и "фарфоровый желчный пузырь". Известковая желчь появляется обычно в отечном желчном пузыре. В просвет пузыря секретируются соли кальция в повышенной концентрации, и происходит выпадение кальция. Развивается эффект диффузной опасцификации желчи или эффект наслоения на обычной рентгенограмме органов брюшной полости. Кальциево-молочная желчь безвредна, но отечный желчный пузырь является показанием для холецистэктомии.

"Фарфоровый желчный пузырь" развивается в результате отложения солей кальция в стенках хронически воспаленного пузыря и обнаруживается при обычной рентгенографии брюшной полости. Существует мнение о целесообразности холецистэктоми в связи с возможностью развития карциномы желчного пузыря.

Дифференциальную диагностику проводят с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому всем больным необходимо эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки.

Иногда проводят дифференциальную диагностику с перигепатитом, при котором, в отличие от хронического холецистита, выявляют увеличение и болезненность по всему нижнему краю. При УЗИ выявляют характерную картину перигепатита.

Лечение

При обострении хронического холецистита назначают полупостельный режим до стихания интенсивной боли, затем — общий. Рекомендуется диета № 5 с нормальным соотношением белков и углеводов. Количество жиров уменьшают до 70 г, 30 г из них — растительного происхождения. При стихании процесса увеличивают количество общих блюд (тертая сырая морковь, свекла, винегреты и др.)

Антибактериальная терапия та же, что и при остром холецистите. Симптоматическое медикаментозное лечение проводится по показаниям.

1. Цизаприд (координакс) или домперидон (мотилиум) по 10 мг 3—4 раза в день или дебридат (тримебутин) 100—200 мг 3—4 раза в день, или метеоспазмол по 1 капсуле 3 раза в день. Продолжительность курса не менее 2-х недель[B].

2. Хоритол по 2—3 табл. 3 раза в день или аллохол по 2 табл. 3—4 раза в день или другие препараты, усиливающие холерез[B]. Продолжительность курса лечения 3—4 недели.

3. Даистал или фестал, или креон, или панзинорм, или другой полиферментный препарат, применяемый по 1 дозе спустя 1,5—2 часа после еды[B].

4. Маалокс или фосфалюгель, или ремагель, или протаб, или другой антацидный препарат применяются по одной дозе спустя 1,5—2 часа после еды[B].

Поддерживающая терапия включает ходьбу до 5 км в день, диету, назначение желчегонных средств и минеральных вод (Ессентуки № 4 и № 14, Смирновская, Славянская, Ижевская и др.). Лечение на курортах больным хроническим холециститом показано вне обострения.

Противопоказано направление на курорты больных с холециститом острым, хроническим с выраженным обострением, водянкой желчного пузыря, тяжелым холангитом,

пожилых больных; больных, у которых есть подозрение на рак желчного пузыря. Относительными противопоказаниями для курортного лечения являются частые обострения холецистита, истощение больных. Не рекомендуется направление больных до истечения 1 месяца после острого приступа холецистита.

Консервативное лечение хронического холецистита не всегда предотвращает осложнения этого заболевания. Поэтому у ряда больных возникают показания к хирургическому лечению, которое рассматривается как один из элементов комплексного лечения холециститов.

Глава 49
ХОЛАНГИТЫ

Холангит — воспаление внутри- и внепеченочных желчных путей. Заболевание наблюдается преимущественно у женщин. У большинства больных холангиту сопутствует желчнокаменная болезнь и холецистит, но он может развиться и как самостоятельное заболевание.

Застой желчи, возникающий при закупорке общего желчного протока камнем (холедохолитиаз) или сдавлении его опухолью головки поджелудочной железы или фатерова соска, при рубцово-воспалительном его сужении и т.д., имеет основное значение в возникновении холангита.

Желчные камни проходят в общий желчный проток примерно у 15—25% больных с желчнокаменной болезнью. Чаще всего это холестериновые или смешанные камни, образовавшиеся в желчном пузыре. Первичные камни, образующиеся в протоках, обычно бывают пигментными и выявляются при хронических гемолитических анемиях, врожденных аномалиях желчных протоков, хроническом холангите и склерозированных или стенозированных протоках. Холангиты подразделяют на острые (катаральные и гнойные) и хронические.

Острый холангит

Острый холангит начинается внезапно, с озноба, сопровождающегося премежающейся лихорадкой. Возникают сильные боли в правом подреберье, иррадиирующие в правый плечевой сустав и нижний угол правой лопатки, одновременно появляется желтуха. Боль в правом подреберье, лихорадка и желтуха составляют типичную для острого холангита триаду Шарко. Нередко у больных наблюдается тошнота и рвота. В патологический процесс обычно вовлекается печень. Она увеличивается, край ее мягкий, болезненный, выступает из-под реберной дуги на 1,5—2 см; нередко увеличивается селезенка. В крови определяется нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, изменяются печеночные пробы. Особенно тяжелое течение имеет острый септический холангит, при котором образующийся гной находится под высоким давлением в обтурированной системе протоков и который вызывает тяжелую форму токсемии (спутанность сознания, бактериемия и септический шок). В печени часто образуются множественные абсцессы. Лечение антибиотиками неэффективно. Уровень смертности достигает 100%, если не прибегнуть к срочной хирургической коррекции обтурированных путей и дренированию инфицированной желчи.

Осложнениями острого холангита являются перихолангиолит, острый гепатит, абсцесс печени. Возможно развитие острого панкреатита и некроза поджелудочной железы. Течение холангита может осложниться поддиафрагмальным абсцессом, плевритом, перитонитом и печеночной недостаточностью.

Дифференциальный диагноз острого холангита проводят с острым холециститом, желчнокаменной болезнью и абсцессом печени, при которых имеются существенные отличия клинической картины. Диагноз подтверждается УЗИ и компьютерной томографией. Холедохолитиаз диагностируется при холангиографии.

Лечение. Медикаментозное лечение острого катарального холецистита проводится независимо от неотложных лечебных мероприятий в связи с диагностируемым холедохолитиазом. Назначают парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия: цефатоксим (клафоран) или цефоперазон (цефобид и др.), или цефпирамид (темицин) по 1—2 г в/м или в/в 3 раза в сутки. Эффективно сочетание ампициллина с аминогликозидами (амикацином, гентамицином, канамицином и др.). Одновременно проводится дезинтоксикационное лечение: альвезин новый в/в капельно по 1000—2000 мл ежедневно.

В большинстве случаев при холедохолитиазе с острым холангитом выполняют холецистэктомию с холедохолитотомией и дренированием желчных протоков с помощью Т-образной трубки. Нехирургическим альтернативным методом лечения, особенно пожилых людей, является эндоскопическая сфинктеротомия с последующим спонтанным или корзиночным извлечением камней.

Хронический холангит

Хронический холангит развивается как следствие острого или присоединяется к желчнокаменной болезни, хроническому холециститу и рубцово-воспалительным стенозам желчных путей. По течению выделяют латентный, рецидивирующий и длительный затяжной септический хронический холангит. Больные предъявляют жалобы на тупые боли в правом подреберье, усиливающиеся после погрешности в еде (жирное или жареное мясо, копченые продукты, алкогольные напитки и др.) и после тяжелых физических нагрузок, сотрясений тела и резких движений.

Болевые ощущения периодически усиливаются, нередко иррадиируют в правый плечевой сустав и правую лопатку. Часто больные отмечают горечь во рту, металлический вкус, иногда диспептические расстройства: тошноту и рвоту.

У больных с рецидивирующим холангитом в период обострения наблюдается кратковременное повышение температуры тела, не превышающее субфебрильных цифр, усиление болей в правом подреберье и диспептических явлений.

При исследовании у большинства больных изменения окраски кожных покровов не выявляется. Печень увеличивается умеренно, нижний край выступает из-под правой реберной дуги на 1,5—3 см. Край печени мягкий, умеренно болезненный. В крови обнаруживают умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, более выраженный в период обострения, увеличенную СОЭ, повышение в сыворотке щелочной фосфатазы.

Более выражены клинические проявления при затяжном септическом холангите. Все описанные симптомы, свойственные латентному и рецидивирующему холангитам, усиливаются. Кроме того, наблюдаются прогрессирующее исхудание и затяжная перемежающаяся лихорадка. При осмотре обнаруживается легкая желтушность кожных покров, у некоторых больных — изменение пальцев в виде барабанных палочек. Печень значительно увеличена, умеренно плотная, болезненная, у многих больных отмечается увеличение се-

лезенки. В крови закономерно повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, значительное увеличение в сыворотке щелочной фосфатазы.

Течение хронического холангита длительное и зависит от активности хронического холецистита и холестаза при холедохолитиазе или других причин. Осложнениями являются развитие гепатита с переходом в билиарный цирроз печени, панкреатита и возникновение рубцово-воспалительного стенозирования крупных желчных протоков.

Лечение. Назначают диету № 5 с частыми приемами пищи, двигательный режим. В период обострения проводят терапию, аналогичную таковой при остром холангите. В большинстве случаев при холангите, развившемся при холедохолитиазе, рекомендуется холецистэктомия с холедохолитотомией и дренированием желчных протоков (см. выше).

Глава 50
ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Постхолецистэктомический синдром — общее название осложнений холецистэктомии. К ним относятся новые или рецидивирующие боли, синдром культи пузырного протока, стеноз или дискинезия сфинктра Одди, гастрит или диарея, вызванные желчными солями.

Постхолецистэктомические боли напоминают печеночную колику. Чаще всего причиной сохранения или появления болей являются незамеченные небольшие камни или внепеченочные заболевания (пептические язвы, панкреатит, рефлюксный эзофагит, синдром раздраженного кишечника). У некоторых больных возможно образование новых камней в желчных протоках. Выявление камней возможно с помощью холангиографии и УЗИ.

Синдром культи желчного протока. Длинная культя пузырного протока (более 10 мм), оставленная во время операции, постепенно растягивается, в ней прогрессирует воспаление, могут образовываться желчные камни и рубцы. Клиника этого синдрома проявляется тупыми болями в правом подреберье, повторными приступами печеночной колики. Нередко развиваются симптомы холангита, сопровождающиеся увеличением количества билирубина или ферментов, свидетельствующих о холестазе, или подъемы сывороточной амилазы. Диагноз может быть подтвержден УЗИ или ретроградной эндоскопической холангиопанкреатографией, которые позволяют увидеть культю пузырного протока, выявить рубцовые перетяжки, иногда — камни.

Лечение проводится так же, как лечение хронического холецистита и холангита. Наличие камня в желчном протоке является показанием для повторной операции.

Стеноз сфинктера Одди — это органическое (структурное) или функциональное поражение терминальных участков протоков и сфинктеров в области фатерова соска. Фиброз сфинктера Одди бывает обусловлен предшествующим воспалением или операционной травмой. У больных с функциональным нарушением сфинктера отсутствуют какие-либо структурные изменения. Клинические проявления стеноза сфинктера связаны с повышением давления желчи в протоке до места сужения и характеризуется спастическими болями, сопровождающими транзиторный холестаз. Диагноз подтверждается с помощью ЭРХП, позволяющей выявить расширение желчных путей и протока поджелудочной железы. Во время эндоскопических исследований целесообразно проведение сфинктерной манометрии для определения уровня давления в области сфинктера. Лечение с помощью эндоскопической сфинктеротомии показано только больным с органическим стенозом и не рекомендуется больным с функциональным.

Гастрит после холецистэктомии объясняют рефлюксом желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок. Гастрит обозначают терминами "желчный рефлюксный гастрит", "щелочной рефлюксный гастрит", "желчная рвота" и др. Больные отмечают быстрое насыщение, боли в эпигастральной области, тошноту и рвоту. Одновременно у больных появляется **диарея**, которую объясняют нарушением печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот, и которая уменьшается при приеме холестирамина.

Медикаментозное лечение проводят по схеме:

1. Цизаприд или домперидон 10 мг 3 — 4 раза в день, или дебридат 100 — 200 мг 3 — 4 раза в день в течение 2 недель.

2. Эритромицин 0,25 г 4 раза в день в течение 7 дней.

3. Маалокс или рамагель, или гастерин-гель, или фосфалюгель по 15 мл 4 раза в день через 1,5 — 2 часа после еды в течение 4 недель.

4. Возможно применение по показаниям полиферментных препаратов (креон, панцитрат, фестал, дагестал и др.).

Лечение проводят до исчезновения болевого и диспепсического синдромов, уменьшения клинических проявлений болезни и восстановления трудоспособности.

Глава 51
ДИСКИНЕЗИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Дискинезия желчных путей — это дискинезия мышечной стенки желчных протоков, проявляющаяся нарушением отведения желчи из печени и желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку.

Различают две формы дискинезии: гипертонически-гиперкинетическую, характеризующуюся повышением тонуса желчных путей, и гипотонически-гипокинетическую, характеризующуюся снижением тонуса и двигательной активности желчных протоков.

Этиология и патогенез. Дискинезии желчных путей развиваются при нарушении нейрогуморальной регуляции у больных с неврозом, диэнцефальным синдромом, гормональными расстройствами (гипер- и гипотиреоз, климакс, недостаточная функция надпочечников и яичников и др.). Возможно рефлекторное развитие дискинезий при язвенной болезни желудка и поражениях кишечника, использовании острых блюд с большим количеством приправ и специй. Эти факторы обычно ведут к развитию гипертонически-гиперкинетической дискинезии. Астенизация больных после тяжелых инфекционных заболеваний и вирусных гепатитов, недостаточное и нерегулярное питание и авитаминозы способствуют возникновению гипотонически-гипокинетической дискинезии.

Клиническая картина. Критерии диагностики дискинезии неопределенные. При обеих формах дискинезий ведущим является приступообразная боль в правом подреберье. При гипертонически-гиперкинетической дистонии боли напоминают печеночную колику, но менее интенсивные, легко купируются спазмолитическими средствами и сопровождаются вегетативными реакциями (потливость, бледность кожных покровов, головная боль, сердцебиение и т. д.). При гипотонически-гипокинетической дистонии боли в правом подреберье носят тупой, давящий характер, мало интенсивны и часто длительны.

При обследовании состояние больных удовлетворительное, при пальпации выявляется незначительная болезненность в области желчного пузыря. Повышение температуры тела, желтуха, изменения в крови после болевого приступа отсутствуют.

Детальное инструментальное исследование (обзорная рентгенография брюшной полости, оральная холецистография, УЗИ, радиоизотопное сканирование) позволяет исключить органические поражения желчного пузыря и печеночных протоков. Диагноз и вид дискинезий может быть подтвержден ЭРПХГ и сфинктерной манометрией.

Дифференциальная диагностика дискинезий желчных путей проводится с холециститами и холангитами, холелитиазом и холедохолитиазом, опухолями желчевыделительной системы, имеющими значительные отличия клинической картины и данных инструментальных методов исследований.

Течение заболевания длительное. Обострения дискинезий могут быть спровоцированы эмоциональными стрессами, нарушениями диеты, физическими перегрузками.

Лечение. Больным рекомендуют правильный режим дня (чередование труда и отдыха), умеренную физическую активность, щадящую диету. При гипертонически-гиперкинетической дискинезии эффективны спазмолитические и холинолитические средства (галидор, но-шпа, папаверин, атропин, белластезин, платифиллин и др.), антагонисты допаминовых рецепторов (дромперидон, реглан, церукал и др.) и нитраты (нитромак, нитрогранулонг, нитронг и др.), тепловые физические процедуры.

При гипотонически-гипокинетической форме дискинезии рекомендуется назначение желчегонных средств (хофитол, гепабил, холагол, желчные сборы); препаратов, повышающих тонус и моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд, координакс, перистил); физиотерапевтические тонизирующие процедуры (фарадизация, гальванизация, диадинамотерапия).

Если консервативное лечение больных с гипертонически-гиперкинетической формой дискинезии, проводимое в течение 3 — 4 недель, неэффективно, больным могут быть показаны эндоскопическая сфинктеротомия или хирургическая сфинктеропластика. Больным с гипотонически-гипокинетической формой дискинезии оперативное лечение противопоказано.

Глава 52
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

В настоящее время выделяют **гепатоцеллюлярную** и **метастатическую карциному печени**.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома развивается из гепатоцитов и является первичной злокачественной опухолью. Метастатическая карцинома — злокачественная эпителиальная опухоль — относится к вторичным опухолям печени. Первичный очаг может быть расположен в желудке, кишечнике, легком и др.

Чаще диагностируются метастатические, реже — первичные опухоли печени, соотношение между ними составляет 7 — 15:1. Гепатоцеллюлярная карцинома встречается чаще у мужчин и в развитых странах составляет 1 — 5% среди всех выявляемых злокачественных опухолей.

Этиология. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы у многих больных связано с носительством вируса гепатита В, генный аппарат которого может ассоциироваться с генным аппаратом гепатоцита. Хромосомы гепатоцита связываются с ДНК вируса гепатита В, развивается цирротическая трансформация печени, которая может явиться причиной развития карциномы. Кроме носительства вируса гепатита В, в этиологии гепатоцеллюлярной карциномы имеет значение потребление алкоголя, которое коррелирует с частотой развития карциномы. Особенно часто злокачественная опухоль развивается у больных с вирусно-алкогольным циррозом печени.

К канцерогенным факторам относится афлатоксин — продукт обмена желтого плесневого гриба, часто обнаруживаемого на пищевых продуктах, хранящихся вне холодильника. Сущность канцерогенного эффекта афлатоксина не установлена.

Клиническая картина первичного рака печени зависит от его формы. Общим признаком всех форм является особое состояние больных: по данным многих авторов, больные обнаруживают какое-то странное спокойствие или безразличие. У больных рано появляются диспептические расстройства (снижение аппетита, отвращение к жирной и мясной пище, метеоризм, тошнота, рвота). Быстро развивается исхудание.

Массивный рак сопровождается большим увеличением печени. Край печени закруглен и пальпируется иногда ниже пупка. Обычно печень увеличивается целиком, но иногда бывает увеличена одна из долей. Печень твердая, безболезненная. На ее передней поверхности через брюшную стенку можно прощупать большую опухоль.

При первичном раке печени у половины больных выявляется субфебрильная лихорадка, но у отдельных больных она бывает высокой. Желтуха встречается у меньшей половины больных. Она развивается при сдавлении узлами желчных протоков.

Селезенка при первичном раке печени иногда увеличена. Обычно это наблюдается у тех больных, у которых карцинома присоединилась к циррозу печени. У других больных увеличение селезенки может быть обусловлено сдавлением селезеночной вены опухолью или ее тромбозом.

Асцит развивается в половине случаев. Он обусловлен сдавлением воротной вены раковыми узлами или даже ее закупоркой. Накопление жидкости в брюшной полости является поздним симптомом, если карцинома не развивается в цирротической печени. При разрыве поверхностных сосудов опухоли асцитическая жидкость становится геморрагической (гемоперитонеум). Одновременно развиваются отеки на нижних конечностях.

Часто выявляют анемию и повышение уровня щелочной фосфатазы, иногда — полицитемию, гипогликемию, приобретенную порфирию, гиперкальциемию и дисглобулинемию.

Диагноз подтверждается сцинтиграфическим исследованием, позволяющим выявить одно или несколько образований, но оно не дает возможность различить регенерирующие узелки при циррозе печени и первичные или метастатические опухоли. УЗИ и компьютерная томография подтверждают наличие опухолевых образований в печени. С помощью печеночной ангиографии можно выявить характерные признаки опухоли: изменения формы или обструкцию артерий и неоваскуляризацию ("опухолевую гиперемию") и ее протяженность. Этот метод исследования используют при планировании хирургического вмешательства.

Большое диагностическое значение имеет обнаружение в сыворотке крови α-фетопротеина — фетального α_1-глобулина, который повышается в сыворотке беременных с нормально протекающей беременностью и исчезает вскоре после родов. Почти у всех больных с гепатоцеллюлярной карциномой его уровень превышает 40 мг/л. Более низкие значения α-фетопротеина не специфичны для первичной опухоли печени и могут выявляться у 25—30% больных при остром или хроническом вирусном гепатите.

Чрескожная биопсия печени из пальпируемого узла, проводимая под контролем УЗИ или КТ, имеет большое диагностическое значение при выявлении гепатоцеллюлярной карциномы. Для подтверждения диагноза проводят лапароскопию или лапаротомию с открытой биопсией печени.

Течение болезни обычно молниеносное, больные умирают в течение нескольких месяцев. При раннем выявлении солитарной опухоли возможно ее иссечение путем частичной гепатэктомии. Но у большинства больных диагноз устанавливается поздно. Опухоль не поддается лечению ионизирующим излучением и химиотерапии. Больные погибают от желудочно-кишечных кровотечений, прогрессирующей кахексии или нарушения функции печени.

Метастатический рак печени

Метастатические злокачественные опухоли — наиболее частая форма опухоли печени. Метастазирование обычно происходит гематогенно, этому способствуют большие размеры печени, интенсивный кровоток и двойная система кровообращения (сеть печеночной артерии и воротной вены). Наиболее часто метастазируют опухоли легких, желудочно-кишечного тракта, молочной железы, поджелудочной железы, реже — щитовидной и предстательной желез и кожи.

Клинические симптомы могут быть связаны с первичной опухолью без признаков поражения печени, метастазы выявляют при обследовании больных. Характерны неспецифические проявления, например, потеря веса, чувство слабости, анорексия, повышение температуры тела, потливость. У некоторых больных развиваются боли в животе.

У больных с множественными метастазами печень увеличена, плотная, болезненная. На далеко зашедших стадиях болезни пальпируются бугры на печени разных размеров. Иногда выслушивается над болезненными участками шум трения.

Функциональные печеночные пробы изменены мало, типичным является повышение уровней щелочной фосфатазы, γ-глутамилтрансферазы и иногда лактатдегидрогеназы.

Для подтверждения диагноза необходимо проведение УЗИ и компьютерной томографии, но данные этих методов имеют низкую чувствительность и специфичность. Точность диагностики повышается при чрескожной игольчатой биопсии, положительный результат получают в 70—80% случаев. Процент правильных диагнозов увеличивается, если биопсию проводят под контролем УЗИ двух- или трехкратно.

Лечение метастазов обычно не эффективно. Химиотерапия может замедлить рост опухоли, но на непродолжительное время и не излечивает болезнь. Прогноз в настоящее время остается неблагоприятным.

Тестовые вопросы к части 4 "Заболевания печени и желчевыводящих путей"

01. Укажите на концентрацию в сыворотке индикатора регенерации и опухолевого роста (α-фетопротеина), характерную для гепатоцеллюлярной карциномы:
- а) 15–25 нг/мл;
- б) 30–45 нг/мл;
- в) 50–70 нг/мл;
- г) 105–250 нг/мл.

02. При каком синдроме желтухи у больных в крови выявляют резкое повышение билирубина с преобладанием прямой фракции, гиперферментемию, гипергаммаглобулинемию, гиперхолистеринемию; в моче определяются билирубин и уробилиноген?
- а) надпеченочной желтухе;
- б) синдроме Жильбера;
- в) печеночной желтухе;
- г) синдроме Дабина–Джонса;
- д) подпеченочной желтухе.

03. Синдром холестаза развивается при следующих состояниях, кроме:
- а) вирусных гепатитов;
- б) билиарного цирроза печени;
- в) беременности;
- г) рака головки поджелудочной железы;
- д) осмотической диареи.

04. Для прижизненного морфологического исследования печени проводят чрескожную биопсию печени, показаниями к которой являются следующие состояния, кроме:
- а) увеличения печени и селезенки неясной этиологии;
- б) подозрения на токсическое поражение печени;
- в) кисты, эхинококкоза и гемангиомы печени;
- г) определения степени активности хронического гепатита;
- д) контроля за течением и эффективностью лечения заболеваний печени.

05. Эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию используют при диагностике следующих состояний, кроме:
- а) желтухи или холестаза неясной этиологии для установления места препятствия оттоку желчи (камни желчного пузыря, стенозирующий папиллит, рак большого дуоденального сосочка);
- б) болезни поджелудочной железы при невозможности ее установления другими методами исследования;
- в) болезни Крона;
- г) болевого синдрома в верхней половине живота после операции на желчных путях.

06. Течение тяжелой энцефалопатии может ускоряться под влиянием различных стрессов, кроме:
- а) желудочно-кишечного кровотечения;
- б) инфекции;
- в) гипокалиемии;
- г) антибактериальной терапии;
- д) приема транквилизаторов, диуретиков.

07. При лечении асцита, осложнившего течение портальной гипертонии, применяют перечисленные виды лечения, кроме:
- а) антагонистов альдостерона – калийсберегающих мочегонных;
- б) парацентеза;
- в) перитенеовенозного шунтирования по Ле Вину;
- г) неограниченного потребления натрия.

08. Какие из следующих веществ (лекарств) могут привести к развитию хронического гепатита?
- а) алкоголь;
- б) тубазид;
- в) парацетамол;
- г) дифенин;
- д) НПВС;
- е) аминазин и его производные;
- ж) все выше перечисленные.

09. Наиболее гепатотропной вирусной инфекцией, вызывающей развитие хронического вирусного гепатита, является:
- а) HBV-инфекция,
- б) HCV-инфекция,
- в) HAV-инфекция,
- г) HDV-инфекция.

10. Репликация вируса подтверждается наличием в сыворотке крови:
- а) маркеров гепатита В HBeAg и анти-HBe класса Ig M;
- б) HBsAg в сочетании с анти-HBeC класс Ig G.

11. Укажите наиболее часто встречающиеся побочные эффекты интерферонотерапии:
- а) воспалительные инфильтраты в легких, экссудативный плеврит;
- б) сухость во рту, боли в животе, запоры, метеоризм, нарушения функции печени, депрессивный синдром, сонливость;
- в) ожирение, кардиомиопатия, артериальная гипертензия;
- г) депрессивный синдром, кожные аллергические реакции, фотосенсибилизация, гипергликемия.

12. Цирроз печени рассматривают как конечную стадию многих заболеваний печени, к которым относятся указанные состояния, кроме:
- а) констриктивного перикардита;
- б) α_1-антитрипсиновой недостаточности;
- в) поражения печени этиленгликолем;
- г) гемохроматоза;
- д) болезни Вильсона—Коновалова.

13. Лечение больных с декомпенсированным циррозом печени включает перечисленные методы, кроме:
- а) терапевтического парацентеза;
- б) назначения лактулозы (дюфалака);
- в) внутривенного капельного введения электролитов;
- г) иммунодепрессантов;
- д) антибиотиков широкого спектра действия.

14. У больного с циррозом печени при исследовании выявлены: содержание билирубина 2,5 мг%, альбумин 3,2 г%, протромбиновый индекс 56, небольшой транзиторный асцит, печеночная энцефалопатия I степени. К какому классу (стадии) по Чайльд—Пью относится цирроз печени у больного?
- а) первый класс (компенсированный) цирроз печени;
- б) второй класс (субкомпенсированный) цирроз печени;
- в) третий класс (декомпенсированный) цирроз печени.

15. Первичный билиарный цирроз печени подтверждается следующими лабораторными данными, кроме:
- а) активности щелочной фосфатазы 350 МЕ/л по Боденскому;
- б) содержания билирубина 350 мкмоль/л;
- в) активности АЛТ — 50 МЕ/л;
- г) содержания холестерина 120 мг%;
- д) положительного антимитохондриального теста.

16. Показаниями к хирургическому лечению желчнокаменной болезни являются перечисленные состояния, кроме:
- а) частых обострений, сопровождающихся тяжелой клинической картиной;
- б) наличия желчнокаменного свища;
- в) обызвествления и аденомиоматоза желчного пузыря;
- г) наличия камней размером 10 мм и менее.

17. Купирование приступа желчной колики до перевода больного из терапевтического в хирургическое отделение проводят следующими способами, кроме:
- а) внутримышечного и внутривенного введения обезболивающих средств;
- б) использования спазмолитических средств;
- в) подкожного введения холинолитических средств;
- г) липотрипсии.

18. Гепатоцеллюлярная карцинома отличается от цирроза печени одним из указанных признаков:
- а) повышение уровня билирубина;
- б) поверхность увеличенной печени бугристая;
- в) повышение уровня α-фетопротеина;
- г) повышение активности АЛТ и АСТ.

19. Причинами развития постхолецистэктомического синдрома являются указанные заболевания, кроме:
- а) пептической язвы;
- б) хронического панкреатита;
- в) рефлюксного эзофагита;
- г) неспецифического язвенного колита;
- д) предшествующего воспаления сфинктера фатерова соска.

Ответы и пояснения

01. Правильный ответ — г.
Нормальное содержание α-фетопротеина в сыворотке 15—25 нг/мл. При хронических гепатитах, сопровождающихся процессами регенерации, концентрация α-фетопротеина повышается до 70 нг/мл, а при гепатоцеллюлярной карциноме — до 105—250 нг/мл.

02. Правильный ответ — в.
Печеночная желтуха развивается при острых и хронических заболеваниях печени с некрозом гепатоцитов. Происходит нарушение проницаемости мембран гепатоцитов, что сопровождается выходом конъюгированного билирубина, развитием синдрома цитолиза, характеризующегося гиперферментемией, и нарушением синтезирующей функции печени, приводящим к гипергаммаглобулинемии и гипохолестеринемии.

03. Правильный ответ — д.
Осмотическая диарея развивается при повышении осмотического давления в тонкой кишке, развивающегося при нарушении всасывания плохо переваренных компонентов пищи и лекарственных средств у больных с болезнью Уиппла, синдромом короткой кишки, недостаточностью экскреторной функции поджелудочной железы.

04. Правильный ответ — в.
Кисты, эхинококкоз и гемангиома печени являются абсолютными противопоказаниями для пункции печени.

05. Правильный ответ — в.
При диагностике болезни Крона, характеризующейся воспалением какого-либо участка пищеварительного тракта (чаще конечной части подвздошной кишки), используют рентгенологическое исследование и колоноскопию с биопсией пораженного участка кишки.

06. Правильный ответ — г.
Печеночная энцефалопатия развивается у больных с поздними стадиями цирроза печени и может быть следствием операций порто-системного шунтирования, сопровождается повышением уровня, главным образом,

аммиака в крови и усугубляется при желудочно-кишечных кровотечениях, инфекциях, гипокалиемии и приеме транквилизаторов и диуретиков. Противовоспалительная терапия антибиотиками может улучшить состояние больных за счет подавления бактерий, образующих аммиак.

07. Правильный ответ — г.

Лечение асцита, развивающегося при портальной гипертонии, проводят антагонистами альдостерона — калийсберегающими мочегонными с ограничением приема поваренной соли, парацентезом при нарушении функции дыхания и перитенеовенозным шунтированием по Ле Вину.

08. Правильный ответ — ж.

Все перечисленные вещества и лекарства могут вызвать гепатиты, протекающие с некрозами печеночной паренхимы.

09. Правильный ответ — а.

Наиболее распространенной вирусной инфекцией, вызывающей хронические гепатиты, является HBV-инфекция.

10. Правильный ответ — а.

Обнаружение в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом HBsAg в сочетании с анти-HBeC класса Ig G свидетельствует об отсутствии репликации вируса.

11. Правильный ответ — б.

Наиболее частыми побочными эффектами интерферонотерапии являются расстройства желудочно-кишечного тракта (сухость во рту, боли в животе, запоры, метеоризм), нарушения функции печени, депрессивный синдром.

12. Правильный ответ — в.

Этиленгликоль оказывает острое токсическое действие, состоящее в баллонной (гидропической) дистрофии гепатоцитов и эпителия канальцев почек, приводящее к острой печеночно-почечной недостаточности, в тяжелых случаях — к отеку мозга, метаболическому ацидозу и гибели больных.

13. Правильный ответ — г.

Декомпенсированный цирроз печени сопровождается выраженными нарушениями функции печени, которые являются противопоказанием для применения иммунодепрессантов.

14. Правильный ответ — б.

У больного по классификации Чайльд—Пью второй класс (субкомпенсированный) цирроз печени, так как сумма баллов составляет 10.

15. Правильный ответ — г.

При первичном билиарном циррозе печени развивается внутри- и внепеченочный холестаз, сопровождающийся значительным повышением уровня холестерина, активности щелочной фосфатазы и содержания билирубина и нормальной активностью АЛТ.

16. Правильный ответ — г.

Хирургическое лечение не показано больным с камнями в желчном пузыре размерами менее 10 мм. Остальные состояния являются показаниями к оперативному лечению.

17. Правильный ответ — д.

Липотрипсия — растворение желчных камней не применяется для купирования желчной колики. Липотрипсия показана больным с мелкими холестериновыми (рентгенконтрастными) камнями, используют хенодеоксихолевую или урсодеоксихолевую кислоты внутрь два раза в день, курс лечения 6—12 месяцев.

18. Правильный ответ — в.

Диагностическим критерием гепатоцеллюлярной карциномы является обнаружение в сыворотке крови фетального α_1-глобулина — α-фетопротеина.

19. Правильный ответ — г.

Неспецифический язвенный колит — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, сопровождающееся язвенно-деструктивными изменениями ее слизистой оболочки, не является причиной развития постхолецистэктомического синдрома.

Часть 5
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Глава 53
РАССПРОС

Болезни почек и мочевыводящих путей имеют специфические симптомы, но у некоторых больных выявляются неспецифические жалобы, требующие детального анализа. Углубленное изучение анамнеза заболевания, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования позволяют поставить точный диагноз.

Изменения мочеиспускания

Мочеотделение у здоровых людей бывает примерно 4—8 раз в сутки, главным образом, в течение дня. **Учащенное мочеиспускание (поллакиурия)** без общего увеличения объема мочи развивается при воспалительной инфильтрации и отеке слизистой мочевого пузыря, сопровождающихся снижением эластичности его стенки и функциональным снижением его емкости. Это состояние может развиться также при камнях и опухоли в мочевом пузыре. Выделение мочи обычно происходит небольшими порциями, после которых могут сохраняться ложные позывы (тенезмы).

Дизурия (болезненное мочеиспускание) развивается при бактериальной инфекции, вызывающей воспаление шейки мочевого пузыря или уретры, и ощущается как жжение. Стойкая дизурия без инфекции может быть при наличии камней, инородных тел и опухоли в мочевом пузыре, а также у женщин в постменопаузе, у которых из-за снижения уровня эстрогенов развивается атрофия эпителия основания мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. Боль возникает в результате раздражения мочой поврежденной слизистой оболочки.

Никтурия (учащенное мочеотделение в ночное время) является патологическим, но неспецифическим симптомом, развивающимся в начальную стадию болезни почек при уменьшении их концентрационной способности. Но никтурия может быть у больных с хронической сердечной и печеночной недостаточностью без поражения почек. Никтурия возможна у здоровых людей при чрезмерном потреблении жидкости поздним вечером.

Энурез (ночное недержание мочи) в первые 2—3 года жизни — явление нормальное и патологическое в возрасте, предполагающем контроль за мочеиспусканием. Энурез обычно сочетается с расстройствами сна или является следствием действия психическо-

го стресса (вторичный энурез). Реже диагностируются органические расстройства, например, врожденные аномалии нервно-мышечного аппарата нижних отделов мочевого тракта, нарушения иннервации тазовых органов, сахарный и несахарный диабет, опухоли малого таза, для выявления которых необходимо проведение специальных исследований. Иногда ночное недержание мочи бывает связано с психическими нарушениями ребенка или членов его семьи.

Недержание мочи (непроизвольное мочеиспускание без позывов) развивается при поражении мочевого пузыря (экстрофии), эктопических устьях мочеточников, врожденной или приобретенной нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и повреждениях, полученных при родах или во время простатэктомии.

У женщин недержание мочи при небольшом физическом напряжении (смехе, кашле, поднятии небольшой тяжести) может быть связано с укорочением уретры и с выпрямлением заднего уретровезикулярного угла в результате растяжения мышц малого таза (цистоцеле), связанного с возрастом или многократными родами. Обструкция выхода из мочевого пузыря или понижение тонуса пузыря, развивающееся при остром или хроническом перенапряжении пузыря, могут приводить к парадоксальной ишурии, при которой внутрипузырное давление преодолевает сопротивление на выходе, и из переполненного мочевого пузыря моча непрерывно выделяется каплями, но больной не может начать или продолжить мочеиспускание с нормальной струей.

Затрудненное мочеиспускание и истончение струи с выделением мочи каплями в конце развиваются при наличии стенозов, локализующихся дистальнее мочевого пузыря. Чаще этот симптом выявляют у мужчин при сдавлении простатой, реже — при стриктурах уретры. Наличие этого симптома у мальчиков свидетельствует о врожденной стриктуре уретры.

Затрудненное болезненное мочеиспускание называется **странгурией**, наиболее частой его причиной является спазм мышечного слоя шейки мочевого пузыря.

Изменения диуреза

В норме взрослые за сутки выделяют от 800 до 1800 мл мочи. Увеличение суточного диуреза более 2250 мл называется **полиурией**. Полиурия может быть связана с потреблением большого количества жидкости, но чаще — с приемом мочегонных средств, гиперкальциемией и гипергликемией. Полиурия является симптомом хронических воспалительных заболеваний почек, несахарного диабета (недостаточность АДГ) и тубулярной дисфункции (почечный несахарный диабет).

Снижение суточного диуреза меньше 500 мл/сут называется **олигурией**, меньше 100 мл/сут — **анурией**. Олигурия обычно бывает острой и развивается в результате острого повреждения почек нефротоксическими факторами, уменьшения почечной нагрузки при шоке различной этиологии (преренальные факторы) и закупорке на выходе мочеточников или мочевого пузыря (постренальные факторы). Анурия обычно сочетается с уремией и свидетельствует об острой или конечной стадии хронической почечной недостаточности. Внезапная анурия возникает при задержке мочи у больных с нормальной функцией почек, но остро развивающейся непроходимостью мочевых путей (аденомой или раком предстательной железы, парапроктитом, заболеваниями ЦНС, применением наркотических анальгетиков, ганглиоблокаторов и других медикаментозных средств).

Боли при поражении почек и мочевыводящих путей

При поражении почек **боль** обычно имеет тупой характер и локализуется в области поясницы в пространстве между 12-м ребром и гребешком подвздошной кости, реже — в боковой части живота. Основной причиной боли является растяжение почечной капсулы при остром гломерулонефрите, пиелонефрите или острой непроходимости мочеточника, вызывающих набухание паренхимы.

Резкие односторонние боли развиваются при воспалении или растяжении почечной лоханки или мочеточника и иррадиируют в паховую область, яичко или половую губу и в верхнюю область бедра.

Почечная колика — мучительная приступообразная боль, которая локализуется обычно в боку или в области почек, имеет типичную иррадиацию по ходу мочеточника и в область гениталий и сопровождается тошнотой, рвотой и метеоризмом. Нередко у больных бывают одновременное повышение температуры тела, гематурия и учащенное мочеиспускание. Основной причиной почечной колики является закупорка камнем чашечки, лоханки или мочеточника. При острой почечной колике, вызванной закупоркой камнем мочеточника, возможно временное прекращение функции пораженной почки.

Воспаление мочевого пузыря сопровождается болью внизу живота и сочетается с болезненным и учащенным мочеиспусканием. Боль при острой задержке мочи носит мучительный характер и локализуется в надлобковой области, но при хронической задержке мочи больные испытывают незначительный дискомфорт. Заболевания предстательной железы вызывают тупые боли в области промежности или прямой кишки.

Отеки

Развитие отеков обусловлено нарушением экскреторной функции почек, задержкой натрия и воды в сосудистом русле, приводящими к повышению гидростатического давления. В результате натрий и вода на фоне повышенной проницаемости капилляров при заболеваниях почек поступают во внеклеточное пространство. Отеки сначала появляются на лице, обычно по утрам. При прогрессировании заболевания задержка жидкости увеличивается, отеки становятся выраженными и стойкими. У больных развиваются анасарка, скопление жидкости в брюшной полости (асцит), в плевральных полостях (гидроторакс) и в полости перикарда (гидроперикард).

Изменения внешнего вида мочи

Моча в норме имеет соломенно-желтый цвет, но может быть светлой при полиурии или темно-желтой при различных желтухах в результате экскреции билирубина или уробилина. Цвет мочи изменяется при выделении принятых пищевых пигментов или медикаментов. Моча может приобретать красный, черный, коричневый, голубой или зеленый цвет. Например, нитрофурановые препараты и рифампицин окрашивают мочу в оранжевый цвет, фенилин — в розовый, метронидазол — в темно-коричневый. При исключении указанных факторов, вызвавших изменение цвета мочи, следует выявить патологические состояния (миоглобулинурию, порфирию, гематурию, пиурию). Пиурия, связанная с воспалением мочевых путей, вызывает помутнение мочи. Но помутнение может быть при

осаждении аморфных фосфатов в щелочной моче. Истинная причина помутнения устанавливается при исследовании мочевого осадка и химическом анализе мочи.

Гематурия (кровь в моче) изменяет цвет мочи до красного и иногда коричневого в зависимости от количества крови и кислотности мочи. Гематурия без боли может быть при гломерулонефрите, опухоли мочевого пузыря или почки, поликистозе почек, гидронефрозе и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Гематурия при почечной колике может быть связана с камнем мочеточника или инфарктом почки. Моча, имеющая цвет "мясных помоев", — признак острого гломерулонефрита.

К **неспецифическим симптомам** заболеваний почек относятся слабость, одышка, анорексия, потеря веса, тошнота и рвота, периферическая невропатия, характерные для развивающейся уремии. При гломерулонефрите и окклюзии сосудов почек характерна вторичная артериальная гипертония.

Анамнез заболевания

Заболевания почек имеют наследственную предрасположенность. Поэтому необходимо изучить данные семейного анамнеза о наследственной нефропатии, например, поликистозе и сопутствующем поражении ушей и глаз. При опросе важны данные о перенесенных инфекционных болезнях органов дыхания и эндокарда, вирусных гепатитах B и C и системных заболеваниях, поражающих почки (сахарных диабет, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

Вовлечение почек возможно при системных васкулитах, ассоциированных с выработкой антител к цитоплазме нейтрофилов и фосфолипазам (антифосфолипидный синдром). Поражение почек может быть связано с приемом лекарственных средств (антибиотиков из группы аминогликозидов, препаратов золота, пеницилламина, противоэпилептических средств и др.) и контактом с профессиональными факторами (ионизирующей радиацией, углеводородами, тяжелыми и редкими металлами, мышьяковистым водородом, нитробензолом и др.).

Имеют значение данные анамнеза о развитии анурии после коллапса или шока, гемотрансфузии и септического аборта. Особенно важно установить злоупотребление анальгетиками, алкоголем и наркотиками (героином).

Глава 54
ФИЗИКАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Осмотр

Общее состояние больных может быть как удовлетворительным, так и крайне тяжелым в зависимости о стадии заболевания и функционального состояния почек. В начальной стадии положение больных активное, сознание ясное. При развитии почечной эклампсии и уремии состояние больных тяжелое или крайне тяжелое. При эклампсии, развивающейся при остром гломерулонефрите и нефропатии беременных, наблюдаются потеря сознания, нарушения зрения и судорожные припадки; при уремии, являющейся терминальной

стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), выявляют пассивное положение, шумное дыхание Куссмауля, запах аммиака (мочи) изо рта. При почечной колике больные перевозбуждены, постоянно меняют положение, нередко стонут и кричат от боли.

Кожные покровы у большинства больных с заболеваниями почек бледные за счет спазма периферических капилляров или выраженной отечности. Желтушно-зеленоватый оттенок и сухость кожных покровов появляются у больных с выраженной ХПН, восковидная бледность — при амилоидозе.

При осмотре живота и поясницы у большинства больных видимых изменений не наблюдается. Асимметрия живота возможна при значительном увеличении почек (гидронефрозе, большой опухоли почки).

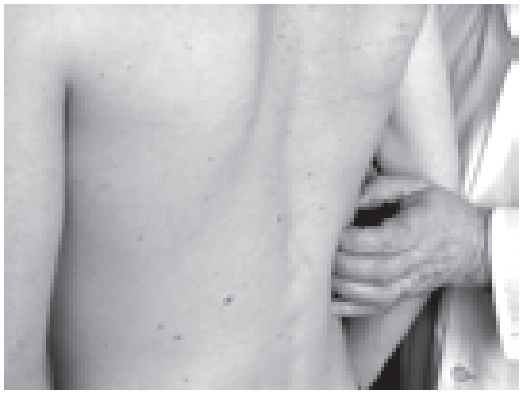
При острой задержке мочи может быть заметное выбухание в надлобковой области за счет переполнения мочевого пузыря. Накопление гноя в паранефральной клетчатке (паранефрит) приводит к сглаживанию поясницы на стороне поражения.

Пальпация

Пальпация почек проводится в положении больного стоя или лежа. При пальпации правой почки врач располагается справа от больного. Согнутые пальцы левой руки распо-



а



б

Рис. 129. Пальпация почки: положение пальпирующей руки спереди (а) и сзади (б)



Рис. 130. Симптом Пастернацкого (объяснения в тексте)

лагаются параллельно краю прямой мышцы спины ниже XII ребра, пальцы правой руки — перпендикулярно к краю прямой мышцы живота в правом подреберье (рис. 129, а и б). У большинства исследуемых почки не пальпируются. Если почка подвижна или опущена, то при глубоком вдохе она раздвигает пальцы рук, а при выдохе смещается в исходное положение. Нижний полюс почки гладкий и округлый. Пальпация левой почки проводится по тому же методу.

Симптом Пастернацкого характеризуется возникновением боли в области почек при легком поколачивании по поясничной

области кулаком через приложенную к телу другую руку врача (рис. 130). Возникновение болевых ощущений может быть обусловлено растяжением капсулы почки при остром гломерулонефрите, воспалении и растяжении почечной лоханки при пиелонефрите и гидронефрозе и гнойном паранефрите. При наличии жалоб на боли в поясничной области проверять симптом Пастернацкого не рекомендуется.

Аускультация сосудов почек проводится у всех больных с нефрологическими заболеваниями и у лиц с повышенным АД. Возможно выявление систолического шума над почками, который свидетельствует о приобретенном или врожденном стенозе почечных артерий (атеросклерозе с образованием бляшек в месте отхождения почечной артерии, аортоартериите).

Глава 55
ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные методы исследования имеют большое значение для подтверждения данных клинического обследования о заболеваниях почек и мочевыводящих путей, выявления латентных форм болезней, определения степени активности процесса и функциональной способности почек.

Анализ мочи

Анализ мочи включает оценку ее химического состава, микроскопическое исследование мочевого осадка и определение pH мочи.

Протеинурия — экскреция белка с мочой. Преобладающим белком при большинстве почечных заболеваний является альбумин, реже выявляются глобулины, мукопротеины и белки Бенс—Джонса. Количественное определение белка проводят с сульфасалициловой кислотой методом определения оптической плотности на фотоэлектрокалориметре. Используют также простой, но менее надежный способ определения белка Брандберга—Робертса—Стольникова, основанный на появлении через 2—3 мин кольца на границе слоев разведенной мочи и азотной кислоты. Простое быстрое тестирование возможно при использовании серийно выпускаемых тест-полосок. Метод позволяет определить уже 5—20 мг% альбумина. Для разделения мочевых белков и определения их количества используют электрофорез, иммуноэлектрофорез и радиоиммуноанализ.

Основные причины протеинурии следующие: 1)повышенная концентрация нормальных (например, гиперпротеинемия при миеломоноцитарном лейкозе) или патологических белков (протеинурия Бенс—Джонса в плазме крови при миеломной болезни); 2) увеличение канальцевой секреции белков (протеинурия Тамма—Хорсвелла); 3) снижение канальцевой реабсорбции белков, профильтровавшихся в нормальном количестве; 4) увеличение количества фильтрующихся белков, обусловленное изменением проницаемости клубочковой фильтрации.

Протеинурию подразделяют на интермиттирующую (перемежающуюся) и персистирующую (постоянную, устойчивую). При интермиттирующей протеинурии у больных обычно не выявляют каких-либо нарушений функции почек, и у большинства из них протеинурия исчезает. Постоянная или персистирующая протеинурия — симптом многих

заболеваний почек, включая и поражение почек при системных заболеваниях (СКВ, АГ, сахарном диабете, системных васкулитах, злокачественных новообразованиях).

Для контроля за развитием клинической картины заболевания измеряют количество белков, экскретируемых за сутки. В норме экскретируется меньше 150 мг/сут. Нарастание суточной протеинурии до 3,0—3,5 г/сут является признаком обострения хронических заболеваний почек, быстро приводящего к нарушению белкового состава крови (гипопротеинемии и гипоальбуминемии). Вместо этого используют количественное соотношение между белком произвольно взятого образца мочи и креатинином, которое в норме меньше 0,1. Отношение белок/креатинин больше 1,0 выявляют при хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом.

Протеинурия может развиться у здоровых людей при длительной ходьбе и беге на длинные дистанции (маршевая протеинурия), при длительном вертикальном положении тела (ортостатическая протеинурия) и высокой лихорадке.

Гликозурия — экскреция глюкозы с мочой — не превышает в норме 0,3 г/сут. Основная причина гликозурии — диабетическая гипергликемия при нормальном прохождении глюкозы через почечные фильтры. При нарушении функции почечных канальцев гликозурия может быть и при нормальной концентрации глюкозы в крови.

Кетонурия — появление кетоновых тел (ацетоуксусной кислоты и β-гидроксимасляной кислоты) в моче — служит признаком метаболического ацидоза, который имеет место при некомпенсированном сахарном диабете, голодании и иногда при алкогольной интоксикации. Кетонурия не специфична для заболеваний почек и мочевыводящих путей.

pH мочи исследуется с помощью тест-полосок, пропитанных различными красителями, которые реагируют изменениями цвета на pH от 5 до 9. Кислая реакция мочи определяется при pH 5,0, щелочная — более 5,0.

Микроскопическое исследование осадка

Для получения мочевого осадка центрифугируют 12 мл мочи при скорости 2000 об/мин в течение 10 мин. Осадок взбалтывают в 1 мл надосадочной жидкости и микроскопируют. Состав форменных элементов представлен в табл. 64.

Таблица 64

Форменные элементы мочи

Клетки крови	Клетки мочеполовой системы	Инородные клетки	Кристаллы
Эритроциты Лейкоциты Плазмоциты	Эпителиальные Почечных канальцев Переходного эпителия Плоского эпителия Сперматозоиды	Бактериальные Грибковые Паразитарные Опухолевые	Оксалаты Фосфаты Ураты Лекарственные вещества

У здоровых мужчин в утренней моче форменные элементы мочи или отсутствуют, или редко обнаруживаются в поле зрения микроскопа, но не более одного эритроцита, лейкоцита или эпителиальной клетки, а здоровых женщин — до 4 лейкоцитов.

Увеличенное количество эритроцитов может быть обусловлено инфекцией, опухолью, камнем или воспалением в любом участке почек или мочевыводящих путей. Выраженные морфологические изменения 75% эритроцитов с потерей гемоглобина свидетельствуют о почечной гематурии. Если же большинство эритроцитов нормальное, а эритроциты с нарушенной структурой составляют менее 17%, то гематурия имеет непочечное происхождение.

Большое количество лейкоцитов указывает на инфекционное или воспалительное заболевание и называется лейкоцитурией. Лейкоцитурия обычно сочетается с бактериурией. Исследование тонких мазков мочи, окрашенных методом Романовского — Гимзы, позволяет дифференцировать патологический процесс. Выявленные нейтрофилы — признак инфекционного воспаления, лимфоциты — иммунного. Инфекционное воспаление подтверждается получением при посеве свежей, неотцентрифугированной мочи более 10^5 колонийобразующих единиц в 1 мл. Посев мочи позволяет установить вид возбудителя и его чувствительность к антибактериальным препаратам. Бактериологическое исследование осадка мочи используют также для выявления грибов и диагностики туберкулеза мочевой системы.

Изменения pH мочи и повышение концентрации солей приводит к образованию их кристаллов. При кислой реакции мочи выявляют кристаллы мочевой кислоты, цистина и лекарственных веществ, при щелочной — кристаллы фосфата и оксалата кальция.

Для количественного исследования мочевого осадка используют подсчет количества лейкоцитов и эритроцитов в определенном объеме или за конкретное время. По методу Каковского — Аддиса за сутки здоровый человек выделяет 1 млн эритроцитов, до 2 млн лейкоцитов. По Нечипоренко 1 мл мочи здоровых содержит до 1 тыс. эритроцитов и до 2 — 4 тыс. лейкоцитов.

Цилиндры представляют собой цилиндрические массы мукопротеинов, в которых задерживаются клеточные элементы, белки или капельки жира. Различают простые цилиндры (гиалиновые и восковидные) и цилиндры с включением (эритроцитарные, лейкоцитарные, с эпителиальными клетками, зернистые, жировые). Гиалиновые и восковидные цилиндры состоят из гомогенного белка без клеточных элементов. В остальных цилиндрах белковая основа покрыта форменными элементами. Гиалиновые цилиндры могут появиться в моче здоровых людей после физической нагрузки и не имеют большого диагностического значения. Восковидные цилиндры образуются в дистальных отделах нефрона при далеко зашедшей почечной недостаточности. Цилиндры с включением эритроцитов, эпителиальных клеток, лейкоцитов и жира присутствуют в моче у больных при остром и хроническом гломерулонефрите, нефротическом синдроме, при остром повреждении канальцев. Зернистые цилиндры покрыты распадающимися клетками и свидетельствуют о выраженном поражении почек. При бактериальном пиелонефрите выявляют цилиндры, содержащие бактерии или кристаллы (бактериальные цилиндры).

Оценка функциональной способности почек

Функциональное состояние почек оценивается следующими методами:
- определение относительной плотности в однократном анализе мочи;
- проба Зимницкого;
- исследование концентрирующей способности почек
- определение содержания креатинина в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Относительная плотность мочи зависит от общей концентрации растворенных веществ, измеряется ареометром, оценивается по показателю преломления (рефрактометром) или тест-полоской с реактивом для определения плотности мочи. Если плотность мочи выше 1,018, функциональное состояние обеих почек нормальное. Более низкие величины плотности могут быть нормальными при увеличении употребления жидкости и патологическими при снижении концентрирующей способности почек.

Проба Зимницкого предполагает сбор мочи через каждые 3 часа в течение суток (восемь порций мочи) при обычном (не более 1500 мл/сут) водном режиме и определение объема и плотности мочи каждой порции. У здорового человека дневной диурез превышает ночной и составляет 2/3 — 3/4 общего количества суточной мочи. Объем различных порций колеблется от 50 до 250 мл, относительная удельная плотность мочи — от 1,018 до 1,025 в зависимости от времени сбора мочи и приема пищи. При нарушении функции почек может преобладать ночной диурез (никтурия) и снижаться плотность мочи до 1,012 и менее. Значительное снижение функции почек, развивающееся при необратимых изменениях почек, сопровождается выделением водянистой бесцветной мочи с фиксированной низкой плотностью 1,008 — 1,010, что свидетельствует о выраженном нарушении концентрационной функции почек. Это состояние называется **изостенурией**.

Концентрационную способность почек проверяют двумя методами: 1) прекращением приема воды в течение 14 — 18 ч и 2) по реакции на экзогенный вазопрессин. После прекращения приема с вечера до утра в течение 14 — 18 ч у здоровых людей повышается удельная плотность первой порции утренней мочи до 1,024, и в последующих порциях изменения плотности не превышают 0,001. В пробе с вазопрессином подкожно вводят 5 ЕД его водного раствора и через час определяют плотность мочи, которая у здоровых людей повышается до 1,023.

Следует помнить, что прекращение приема воды может быть **опасным** для больных с почечной недостаточностью и не дает информации для диагностики, так как концентрирующая способность почек у них всегда нарушена.

Отсутствие изменений плотности мочи после прекращения приема воды и введения вазопрессина может отражать нарушение концентрационной способности, обусловленное функциональной канальцевой недостаточностью и паренхиматозными заболеваниями почек.

Способность почек к разведению мочи определяют измерением удельной плотности и объема выделенной мочи после приема утром натощак 1500 мл (в среднем 20 мл/кг массы тела) воды или жидкого чая в течение 30 — 45 мин. Затем через каждый час в течение 4 ч больной мочится в отдельную посуду. У здоровых удельная плотность мочи снижается до 1,001 — 1,002, а объем выделенной мочи составляет 80 — 85% объема принятой воды.

Содержание креатинина в сыворотке используют в качестве показателя функционального состояния почек. При отсутствии заболеваний мышц образование креатинина и его экскреция постоянны в отличие от азота мочевины (АМК) крови, концентрация в крови которого может повышаться при полностью парентеральном питании, лечении глюкокортикоидами, пищевой белковой нагрузке, некоторых опухолевых заболеваниях, чрезмерном распаде белков при инфекциях и неконтролируемом сахарном диабете с нормальной функцией почек. Концентрация мочевины в сыворотке здоровых колеблется от 2,5 до 8,32 ммоль/л.

Нормальная концентрация креатинина в сыворотке крови составляет у мужчин среднего возраста 88 — 132 мкмоль/л, у женщин — около 100 мкмоль/л. У пожилых людей концентрация креатинина имеет тенденцию к повышению.

В клинике для выявления причины увеличения метаболизма мочевины используют отношение АМК/креатинин. В норме этот показатель меньше 15. Отношение АМК/креатинин позволяет отличить преренальную, ренальную (почечную) и постренальную азотемии. Увеличение отношения АМК/креатинин более 15 может быть при указанных причинах увеличения образования мочевины, преренальной азотемии, обусловленной шоком, массивным желудочно-кишечным кровотечением, тяжелой сердечной и печеночной недостаточности и двустороннем стенозе почечных артерий.

Нарастающее снижение функции почек приводит к повышению концентрации креатинина в сыворотке крови, отношение АМК/креатинин бывает нормальным.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является показателем образования первичной мочи (ультрафильтрата плазмы). Нормальная величина СКФ для мужчин 140–200 л/сут (70±14 мл/мин/м^2), для женщин – 180 л/сут (60±10 мл/мин/м^2). СКФ изменяется обратно пропорционально концентрации креатинина в сыворотке крови и рассчитывается по клиренсу (очищению, депурации) креатинина. Учитывают продукцию креатинина, зависящую от мышечной массы и возраста исследуемого и его расщепления.

Расчет клиренса креатинина ($К_{креат}$) по концентрации сывороточного креатинина у мужчин проводят по формуле

$$К_{креат} = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатин сыворотки (мкмоль/л)} \times 72}$$

Для женщин рассчетные значения умножаются на 0,85.

СКФ зависит от гидростатического давления в капиллярах клубочков (силы, способствующей фильтрации) и гидростатического давления в капсуле клубочка и онкотического давления в капиллярах клубочков (сил, противодействующих фильтрации). СКФ зависит также от почечного кровотока и общей площади поверхности клубочковых капилляров.

Уменьшение СКФ происходит при: 1) снижении гидростатического давления в капиллярах клубочков (например, при острой сердечно-сосудистой недостаточности); 2) уменьшении почечного кровотока (при хронической сердечной недостаточности III, IV ф. кл., тяжелой гиповолемии); 3) значительном повышении давления в почечных канальцах и соответственно в капсуле клубочка (при обструкции мочевых путей); 4) снижении проницаемости капилляров и капсулы клубочка (при гломерулонефрите); 5) значительном повышении онкотического давления плазмы (при гемоконцентрации у больных с выраженным обезвоживанием, миеломной болезни); 6) уменьшении площади поверхности капилляров (при прогрессирующей почечной недостаточности).

Повышение СКФ развивается обычно при гемодинамических нарушениях – расширении приносящих артериол клубочков и спазме или нормальном диаметре выносящих артериол, создающих высокий внутриклубочковый градиент гидростатического давления. Развившаяся стойкая внутриклубочковая гипертензия повреждает базальную мембрану клубочков, изменяет электростатические силы, препятствующие фильтрации белка. При поражении почечного фильтрационного барьера – стенки капилляров клубочка и капсулы – в клубочковый фильтр проникает значительное количество белка.

Исследование биохимических показателей

Для диагностики заболеваний почек большое значение имеет определение белка и белковых фракций. Гипопротеинемия (главным образом, гипоальбуминемия) развивается при нефротическом синдроме и тяжелом гиповолемическом шоке. Нефротический синдром обычно сопровождается гиперхолестеринемией. Воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей подтверждаются значительным увеличением α_2-глобулинов и СОЭ. При иммуновоспалительных заболеваниях почек в сыворотке крови повышаются уровни антистрептолизина, комплемента и γ-глобулинов, определяются С-реактивный белок, антинуклеарный фактор, антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), базальной мембране клубочков и кардиолипину, а также циркулирующие иммунные комплексы и криоглобулины.

Важное диагностическое значение имеет электролитный состав крови. Гиперкалиемия характерна для почечной недостаточности, и при решении вопроса о гемодиализе обязательно учитывают величину этого показателя. При начальной стадии ХПН выявляют

гиперфосфатемию в сочетании с гипокальциемией. В современной нефрологии для более точного определения течения и прогноза заболеваний используют показатели межклеточных взаимодействий (отношение цитокинов/хемокинов).

Иструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования используют для оценки анатомо-морфологического и функционального состояния почек и мочевыводящих путей. К ним относятся рентгенологическое, радиологическое и ультразвуковое исследования и биопсия почки.

Рентгенологические методы. Обзорная рентгенография (рентгенограмма почек, мочеточников, мочевого пузыря) может дать представление о размерах и локализации почек. Однако контуры почек могут быть неясными из-за кишечного содержимого, наличия около почки гематомы или абсцесса. Выявление камня в мочевом тракте, за исключением коралловидного, практически невозможно. Иногда заметны рентгеноконтрастные тела в области надпочечников, почек, мочеточников, мочевого пузыря или простаты. Для уточнения мест выявленных образований используют УЗИ и КТ, которые в настоящее время вытесняют рентгенографию.

Экскреторная урография (внутривенная урография) проводится путем внутривенного введения контрастного вещества [натрия амидотриазота (урографина)] и применяется для выявления контуров почек, чашечно-лоханочной системы и оценки функционального состояния почек.

Экскреторная урография проводится по следующей схеме:

1. Обзорный снимок, включая мочевой пузырь.
2. Введение контрастного вещества.
3. Снимки через 5, 20, 45 мин и т. д., пока видны почки и мочеточники.

В конце исследования делают снимок мочевого пузыря после мочеиспускания.

Если одна почка медленно выделяет контраст, рекомендуется сделать последний снимок через 6—12 ч после введения контрастного вещества.

На снимке, проведенном через 5 мин, выявляют расположение и контуры почек. В норме тела почек располагаются на уровне XII грудного — III поясничного позвонков. Правая почка может располагаться несколько ниже левой. Контуры почек ровные, толщина паренхимы (расстояние от наружного контура до сосочков пирамид) в средней части почек равна 2,5 см, на полюсах — 3—4 см. Все чашечки у здоровых контрастируются одинаково.

При наличии газа или большого содержимого в кишечнике контуры почек могут быть неясными. Но после соответствующей подготовки в патологии выявляют бугристость контура почки, что может быть обусловлено рубцами или опухолевыми образованиями, кистами и плотными опухолями в паренхиме. При хроническом пиелонефрите, обструктивной нефропатии, туберкулезе почек, сосочковом некрозе выявляют изменения чашечно-лоханочной системы. Экскреторная урография — основной метод исследования при наличии камней в мочевой системе.

Следует помнить, что адекватное исследование не осуществимо у больных, у которых мочевина в крови выше 16—18 ммоль/л или креатинина в плазме больше 250 мкмоль/л. У некоторых больных возможно развитие побочных явлений: тошноты, рвоты, покраснения кожи, аллергических реакций, астматического приступа, анафилактических реакций вплоть до шока и коллапса.

Компьютерная томография (КТ) показана при оценке характера и протяженности объемных поражений почек, забрюшинных образований, надпочечников.

Ангиография проводится ретроградным методом, при котором контрастное вещество вводится через периферическую артерию катетером непосредственно в почечную артерию (селективная ангиография). Применяют почечную ангиографию при подозрении на возможные сосудистые поражения (стенозы и аневризмы), неопределенных результатах КТ в случае объемных поражений, упорном почечном кровотечении, подозрении на почечную гипертонию.

На снимках вначале выявляют изображение почечных артерий и их ветвей (артериограмма), затем тень почки (нефрограмма) и в конце исследования отток контрастного вещества по венам (венограмма). Во время ангиографии возможно проведение баллонной дилатации и введение стента в почечную артерию при ее стенозировании, устранение кровотечения и артериовенозных фистул.

Венографию осуществляют путем чрескожного введения катетера через бедренную вену. Катетеризацию почечных вен используют для диагностики тромбоза почечных вен при нефротическом синдроме, получения образцов крови для определения уровня ренина в почечной вене и уточнения данных о злокачественных опухолях.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) дает непосредственное изображение почечных опухолей, кистозных поражений почек и сосудистых околопочечных структур, позволяет диагностировать тромбоз, аневризмы, артерио-венозные свищи. Морфологическая структура воспроизводится как трехмерная реконструкция ткани.

Радионуклидные методы исследования. Радионуклиды — нестабильные атомы, превращающиеся при распаде в другие нуклиды с испусканием электромагнитного излучения (γ-квантов, α- и β-частиц). При исследовании почек радионуклиды используют для определения скорости клубочковой фильтрации (^{99m}Tc-ДТПК), почечного кровотока (^{131}I-ортоиодгиппурат, ^{99m}Tc-мертиатид), почечной перфузии (^{99m}Tc-пертехнет) и морфологического исследования почек (^{99m}Tc-димеркаптоянтарная кислота). Препараты вводят парентерально. За излучением наблюдают с помощью внешней γ-камеры, результаты подвергаются компьютерному анализу раздельно для каждой почки.

Радионуклидное исследование дает информацию как о морфологии, так и функции почек. Метод позволяет получить изображение почечной коры, формы и размера каждой почки. Например, с высокой достоверностью выявляются ранний нефросклероз и особенности нарушения функции каждой почки. При реноваскулярной гипертензии, обусловленной стенозом почечной артерии, характерно увеличение времени накопления препарата, пиковая активность задерживается и экскреция уменьшается.

Введение каптоприла — ингибитора АПФ — сопровождается изменениями реограммы. Радионуклидное исследование позволяет дифференцировать необструктивные и обструктивные расширения мочевого пузыря. Преимуществом метода является возможность получения изображения почек при ХПН. Осложнения метода связаны с побочными действиями вводимых препаратов. Риск развития побочных явлений, включая и нефротоксичность, может быть уменьшен исключением назначения диуретиков.

Ультразвуковое исследование. Сканирование в различных позициях позволяет сравнительно точно определить контуры и положение почек, оценить чашечно-лоханочную систему, выявить опухоли, кисты, абсцессы почек и нефролитиаз, провести дифференцирование между кистами и опухолями почек, гидронефрозом и околопочечным скоплением жидкости. УЗИ почек используют для определения размеров почек и толщины паренхимы и при выборе оптимального места для чрескожной пункции почки. Ультразвуковая диагностика предпочтительна при хронических заболеваниях почек с нарушенной функцией, при которых поглощение контрастного вещества или изотопа нарушено, и при исследовании трансплантированной почки. Метод эффективен при выявлении забрюшинных опухолей, патологии брюшной полости и полости таза.

С помощью УЗИ хорошо визуализируются очертания мочевого пузыря и оценивается степень его опорожнения при наличии обструкции. Изменение контуров, смещение пузыря или изменение толщины его стенки могут быть связаны с опухолью пузыря или патологией малого таза.

Кровоток внепочечных и крупных почечных сосудов исследуют с помощью допплеровского УЗИ. Рассчитывают отношение пиковой скорости к диастолической (индекс сопротивления), отражающее сопротивление току крови через мелкие почечные артерии. Выраженный стеноз почечной артерии ослабляет и замедляет кровоток по внутрипочечным сосудам. Допплеровское УЗИ используют для исследования кровотока при острой почечной недостаточности, выявления тромбоза почечной вены и оценки динамики реакции отторжения почечного трансплантанта.

Биопсия почки

Существует два способа биопсийного исследования — открытый и чрескожный (пункционный). Открытый хирургический метод применяется редко: только если была недостаточной пункционная биопсия. Пункционная биопсия проводится в положении больного лежа на животе после введения седативных средств и местной анестезии кожи и мышц спины над областью почек специальной иглой. Почки визуализируются ультразвуком или с помощью рентгенограммы. Забирается ткань почки для морфологического исследования.

Биопсию почки проводят для уточнения диагноза, выяснения природы заболевания, оценки эффективности проводимого лечения и прогноза дальнейшего развития почечного заболевания.

Абсолютных противопоказаний для биопсии не существует. Относительными противопоказаниями являются опухоли почек, большие почечные кисты, гидронефроз, гнойный паранефрит, тяжелая, не поддающаяся лечению гипертензия, симптомы уремии у больных с первично- или вторично-сморщенными почками.

Глава 56
ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Мочевой синдром

Основным признаком мочевого синдрома является протеинурия и гематурия, у некоторых больных при исследовании мочи обнаруживают лейкоциты (лейкоцитурия) и цилиндры (цилиндрурия).

Протеинурия отражает повышение фильтрации белков плазмы через базальную мембрану клубочков при различных заболеваниях почек (гломерулонефритах, пиелонефритах), системных заболеваниях с поражением почек (амилоидозе, СКВ, сахарном диабете, ХСН, артериальной гипертензии) и приеме лекарств (пенициллина, препаратов золота).

Второй причиной протеинурии может быть неспособность проксимальных извитых канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки (иммуноглобулины, гемоглобин, миоглобин), которые фильтруются нормальными клубочками (канальцевая

протеинурия). Обычно эта протеинурия сочетается с повышенным содержанием низкомолекулярных белков в крови. Примерами такой протеинурии являются протеинурия Бенс-Джонса и миоглобинурия.

Протеинурия, обусловленная болезнями почек, поражением почек при системных заболеваниях и дисфункцией проксимальных извитых канальцев, характеризуется **постоянством**. Суточное выделение белка может достигать 2,0 — 2,5 г/сут (норма для взрослых не превышает 150 мг/сут).

Существует функциональная (эпизодическая) протеинурия. К функциональным относятся ортостатическая протеинурия, протеинурия напряжения и лихорадочная протеинурия. Ортостатическая протеинурия развивается у 10 — 15% здоровых после длительного пребывания в вертикальном положении и проходит самостоятельно. Протеинурия напряжения имеет канальцевый характер и выявляется у 20% здоровых людей после тяжелой физической нагрузки и длительной ходьбы ("маршевая" протеинурия). Белок обнаруживается только в первой порции мочи, собранной после нагрузки. Лихорадочная протеинурия — это протеинурия, возникающая при острых лихорадочных состояниях, чаще всего у детей и пожилых больных.

В настоящее время установлено, что белки плазмы являются фактором прогрессирования паренхиматозных заболеваний почек и обладают токсическим действием на эпителий канальцев. Длительная реабсорбция профильтрованных белков активирует эпителий проксимальных канальцев и приводит к экспрессии трансформирующего фактора роста β, моноцитарного хемоаттрактантного протеина I и эндотелинов, усиливающих воспаление и индуцирующих тубуло-интерстициальный фиброз. Все это сопровождается прогрессированием почечной недостаточности.

Гематурия — появление эритроцитов в моче. Выделяют макрогематурию (обнаруживается невооруженным глазом) и микрогематурию (эритроциты обнаруживают при микроскопии или тест-полоской). Макрогематурия видна при наличии 1 мл крови в 1 л мочи. Чаще всего она развивается при остром гломерулонефрите, заболеваниях мочевого пузыря, мочеиспускательного канала и предстательной железы. Микрогематурию выявляют при остром и хроническом гломерулонефрите, опухолях и поликистозе почек. Гематурия наблюдается при инфаркте почки, приеме некоторых медикаментов (сульфаниламидов, стрептомицина, канамицина, гентамицина, анальгина, фенилбутазона) и тяжелых металлов и при нефропатиях у больных с системными заболеваниями. Стойкая гематурия сочетается обычно с протеинурией, цилиндрурией и лейкоцитурией.

Диагностическое значение имеет трехстаканная проба, с помощью которой определяют источник гематурии. Больному предлагают собирать во время одного мочеиспускания отдельно первую, среднюю и последнюю порции мочи и исследуют, в какой порции имеется кровь. Если эритроциты обнаруживаются в первом стакане (инициальная гематурия), источником гематурии является уретра. Наличие крови в последнем стакане указывает на кровотечение из мочевого пузыря и предстательной железы. При почечной гематурии эритроциты обнаруживают во всех трех порциях.

От гематурии следует отличать примесь крови, попавшей в мочу из соседних органов, например при менструации или кровотечениях из половых органов и геморроидальных узлов.

Окрашивание мочи в красный цвет может быть связано с приемом и выведением почками других веществ:

- антацианы (свеклы, красных ягод);
- пищевых красителей красного цвета;
- порфиринов (свободного гемоглобина, миоглобина);
- некоторых лекарственных средств (феназопиридина, фенолфталеина при щелочной реакции мочи).

Больные, страдающие наркоманией, могут симулировать почечную колику и гематурию с целью получить инъекцию наркотического анльгетика.

Нефротический синдром

Нефротический синдром (НС) — симптомокомплекс, характеризующийся значительной протеинурией (более 3,0—3,5 г/сут), связанной с выраженным повышением проницаемости клубочков для белков; гипопротеинемией и выраженными отеками.

Нефротический синдром как ведущее клиническое проявление развивается чаще всего при хроническом гломерулонефрите. В настоящее время выделяют нефротический вариант хронического нефрита и смешанный, характеризующийся нефротическим и гипертоническим синдромами. Существует вариант подострого (злокачественного) нефрита, при котором быстро прогрессирует ХПН на фоне нефротического и гипертензивного синдромов.

Нефротический синдром развивается при иммунокомплексном нефрите и очаговом сегментарном поражении почек. НС выявляется при многих системных заболеваниях (метаболических, онкологических, инфекционных, включая ВИЧ, коллагенозах) и лекарственных воздействиях. Классификация основных заболеваний, сопровождающихся НС, представлена ниже.

Болезни, сопровождающиеся нефротическим синдромом

I. Острый и хронический гломерулонефриты, очаговый гломерулосклероз.
II. Поражение почек при
- системных заболеваниях (СКВ, геморрагическом васкулите, узелковом периартериите, саркоидозе, сывороточной болезни);
- амилоидозе;
- сахарном диабете;
- опухолях (бронхогенном раке, раке паренхимы почки, желудка, толстой кишки, молочной железы, злокачественной лимфоме).

III. Лекарственные поражения почек (препараты золота, висмута, ртути, пеницилламина, антибиотики, противоэпилептические средства, нестероидные противовоспалительные средства).
IV. Поражения почек при инфекционных заболеваниях (подостром инфекционном эндокардите, вирусном гепатите, опоясывающем лишае, ВИЧ, малярии, гельминтозах).

В настоящее время единственным обязательным компонентом нефротического синдрома считают высокую протеинурию даже в отсутствии гипоальбуминемии, нарушений липидного обмена и отеков, так как она свидетельствует о тяжелом поражении почек.

Основными клиническими симптомами НС являются различной степени выраженности отеки, общая слабость, недомогание, одутловатость век, атрофия мышц, боли в животе. Крайняя степень отеков — анасарка с асцитом и плевральным выпотом. Возможно развитие олигурии и иногда острой почечной недостаточности вследствие гиповолемии и сниженной перфузии.

При длительном НС развиваются разнообразные осложнения. Часто у больных возникают инфекционные заболевания (пневмонии, герпес, спонтанный перитонит), связанные, вероятно, с потерей иммуноглобулинов. Существует высокий риск тромбоза почечных вен и ТЭЛА вследствие повышения свертываемости крови, снижения фибринолитической активности и периодической гиповолемии. Возможно развитие белковой недостаточности, сопровождающейся уменьшением мышечной массы, ломкостью волос и ногтей; нарушений метаболизма кальция с деминерализацией костей; снижения содер-

жания калия; миопатии; тетании и толерантности к глюкозе с глюкозурией. Течение НС может осложниться нефротическим кризом, проявляющимся рожеподобной эритемой кожи, абдоминальными болями и резким снижением АД. Нефротический синдром сохраняется в течение всей болезни и значительно ухудшает ее течение.

Нефритический синдром

Нефритический синдром развивается при диффузных воспалительных изменениях в клубочках, характерных для острого постстрептококкового и быстропрогрессирующего гломерулонефрита, и поражениях почек при СКВ, узелковом периартериите и остром неинфекционном тубулоинтерстициальном нефрите. Нефритический синдром начинается внезапно. У больных появляются макрогематурия (моча вида "мясных помоев") с эритроцитарными цилиндрами и умеренной протеинурией, нарастают отеки с одутловатостью и бледностью лица, повышается АД, главным образом, диастолическое. Вторичная гипертония в сочетании с увеличением объема циркулирующей крови нередко является причиной острой левожелудочковой недостаточности. Нарушается функция почек, что приводит к олигурии и азотемии. У некоторых больных возможно развитие почечной энцефалопатии.

Гипертензивный синдром

Вторичная артериальная гипертония при заболеваниях почек называется нефрогенной. Выделяют три группы нефрогенных гипертоний: реноваскулярные АГ, АГ при паренхиматозных заболеваниях почек и АГ при нарушениях оттока мочи (рефлюксная АГ).

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность — синдром, проявляющийся быстро нарастающими олигурией с азотемией и нарушениями экскреторной функции почек. Патофизиологической сущностью ОПН является одновременно возникающие выраженные нарушения почечного кровотока, клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Существует три варианта ОПН: **преренальная** (недостаточность перфузии почек), **ренальная** и **постренальная** (обтурация). Важнейшие причины ОПН представлены в табл. 65.

Таблица 65

Основные причины ОПН

Варианты	Причины
Преренальная	Шоковая почка: большая потеря жидкости и электролитов, кровотечение, печеночная недостаточность, гемолиз, кардиогенный шок, септицемия, ожоги (потеря жидкости и электролитов, миоглобинурия, гемоглобинурия)
Ренальная	Токсическая почка: воздействие токсинов и рентгеноконтрастных веществ, острый гломерулонефрит, острый тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственная реакция, папиллярный некроз), обструкция артерий и вен, кортикальный некроз при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови
Постренальная	Острая обструкция мочевых путей: простатизм, опухоли мочевого пузыря и забрюшинные, камни, внутрипочечная преципитация (гиперкальциемия, ураты, миеломный белок)

Клиническая картина. В течение ОПН выделяют четыре стадии: начальную, олигурическую (азотемическую), полиурическую и восстановление функции почек.

Клинические проявления начальной стадии зависят от этиологии ОПН (шок, гемолиз, септицемия, ожоги, отравления, гломерулонефрит и др.).

В олигурическую стадию, которая обычно развивается к концу первых суток от начала заболевания, выявляют резкое снижение диуреза (олигурия, переходящая в анурию). Быстро нарастают признаки азотемии (тошнота, рвота, адинамия), ацидоза и электролитных нарушений. Характерны одышка, мышечные подергивания и гиперкалиемия, вызывающая нарушения ритма сердца, а иногда — внезапную остановку сердца. Отмечается ежедневный подъем уровня креатинина (1—2 мг%) и азота мочевины (10—15 мг%) в сыворотке крови. Гипонатриемия умеренная (сывороточный натрий 125—135 ммоль/л). Развивается нормохромная анемия средней тяжести. При реальной ОПН обнаруживают снижение относительной плотности мочи. Мочевой осадок при преренальной и постренальной ОПН скуден. Частые симптомы ОПН — боли в животе и увеличение печени. Олигурическая стадия продолжается 7—10 дней.

Полиурическая стадия начинается постепенным увеличением диуреза, сопровождающимся клиническим улучшением и снижением азотемии. Нормализуются биохимические показатели крови, возможна гипокалиемия (менее 3,8 ммоль/л). Продолжительность полиурической стадии колеблется от 6—8 недель до 2—3 месяцев.

Восстановление функции почек проявляется нормализацией в сыворотке крови креатинина и азота мочевины. Но у некоторых больных полностью не восстанавливаются клубочковая фильтрация и концентрационная способность почек.

Прогноз. ОПН излечима. Выживаемость составляет около 60%. Дальнейшее повышение этого показателя маловероятно из-за частого развития осложнений (сепсиса, легочной недостаточности, хирургических осложнений и ДВС-синдрома).

Лечение ОПН обычно ограничивается консервативными методами. Диализ показан при тяжелом поражении почек, осложнениях и сопутствующих заболеваниях.

При консервативном лечении обязательны ежедневное взвешивание больного, точное измерение количества выпитой, введенной и выделенной жидкости, 3—4 раза в неделю определение содержания электролитов сыворотки, азота мочевины, креатинина, кальция и фосфатов.

Инфузию жидкости определяют по результатам исследования объема циркулирующей крови (ОЦК) и при отсутствии его дефицита регулируют водно-натриевый баланс для предупреждения гипергидратации. Количество вводимой жидкости рассчитывается по объему скрытой потери (около 500 мл/сут при нормальной температуре) плюс количество жидкости, выделенное с мочой и другими путями. Прием поваренной соли (натрия хлорида) ограничивают 2—4 г/сут. При полиурии необходимо регулярно и тщательно контролировать ОЦК и содержание электролитов в сыворотке.

С целью уменьшения образования азотистых шлаков потребление белка ограничивают ориентировочно до 0,5 г/кг/сут с общей калорийностью пищи 35—50 ккал/кг/сут. При ОПН у больных с ожогами и в послеоперационном периоде, а также истощенных больных показана диета с более высоким содержанием белка. Потребление калия должно быть не более 40 мэкв/сут и фосфора — 80 мг/сут. Следует избегать продуктов, содержащих магний.

При лечении ОПН регулярно контролируется артериальное давление. Развившуюся гипотонию устраняют введением жидкости или вазопрессорных средств (дофамина, добутамина, изопретеренола) под контролем ОЦК. При артериальной гипертонии назначают гипотензивные средства, не снижающие почечный кровоток (клонидин, празозин) или вазодилататоры (гидролазин, нитраты). Гипертонические кризы поддаются лечению нитропруссидом натрия. Но у больных с почечной недостаточностью накапливается тиоцианат, поэтому при инфузии нитропруссида натрия необходимо постоянно контролировать со-

держание тиоцианата в сыворотке. Нитропруссид натрия может быть заменен лабетололом.

Для снижения содержания фосфата в сыворотке, повышенного при ОПН, рекомендуется ограничение в диете. При отсутствии эффекта целесообразно назначение антацидных препаратов, содержащих гидроокись алюминия по 15—30 мл 3 раза в день во время еды и уменьшающих всасывание фосфатов в кишечнике.

Гиперкалиемия требует коррекции только при содержании калия в крови >6 мэкв/л. Более значительная гиперкалиемия, сопровождаемая изменениями ЭКГ или нервно-мышечными расстройствами, требует срочного лечения. Рекомендуется ограничение калия в диете до 40—60 мэкв/сут и восполнение бикарбонатов из расчета 1,5—2,0 мэкв/кг/сут. У больных с нормальным АД, без отеков и высоким содержание калия в сыворотке эффективно назначение флудрокортизона (кортинеффа) — 0,1—0,2 мг внутрь 1 раз в сутки. При артериальной гипертонии и наличии отеков эффективен фуросемид. Гиперкалиемия, рефрактерная к медикаментозному лечению, является прямым показанием к проведению диализа.

Метаболический ацидоз с уровнем бикарбоната в сыворотке ≥16 мэкв/л не требует лечения. Более выраженный ацидоз компенсируется назначением бикарбоната натрия по 325—650 мг 3 раза в сутки. Выраженный декомпенсированный ацидоз (pH сыворотки ≤7,2) требует срочного внутривенного введения бикарбоната капельно. Рекомендуется к 1000 мл 5% раствора глюкозы добавить 2—3 ампулы 7,5% раствора NaHCO3 (44,6 мэкв в 1 ампуле). При достижении pH 7,2 введение бикарбоната прекращается. Ацидоз, не поддающийся медикаментозной терапии, требует проведения диализа.

Диализ — метод удаления низкомолекулярных неэлектролитов и электролитов из коллоидных растворов и растворов высокомолекулярных веществ, основанный на свойствах некоторых мембран пропускать молекулы и ионы и задерживать коллоидные частицы и макромолекулы. Диализ назначают больным с тяжелой гиперкалиемией, ацидозом или значительной объемной перегрузкой при неэффективности медикаментозной терапии. В начальных стадиях ОПН диализ не применяют. Но важно не упустить момент резкого ухудшения состояния больного, требующего проведения гемодиализа. Поэтому необходим ежедневный контроль за состоянием больного. Технические аспекты анализа см. ниже в разделе "Диализ и трансплантация почки"

В фазу восстановления диуреза следует проводить регулярный контроль электролитов сыворотки, ОЦК, диуреза и потерь электролитов с мочой. При высоком диурезе возмещают потери жидкости и электролитов введением 0,45% хлорида натрия.

Хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — синдром, развивающийся на конечной стадии многочисленных поражений почек и характеризующийся нарушением и недостаточностью экскреторной и регуляторной функций почек. В течение ХПН выделяют три стадии: компенсация, декомпенсация и уремия.

Этиология и патогенез. ХПН может развиваться при многочисленных заболеваниях, которые по аналогии с ОПН условно разделяют на три группы: преренальные, ренальные и постренальные (табл. 66). Возникновение ХПН может быть обусловлено поражением клубочков, интерстиции или сосудов, но у почек имеется высокая функциональная адаптация. Так, потеря 75% почечной ткани приводит к уменьшению клубочковой фильтрации всего лишь до 50% от нормы. При прогрессировании поражения почек происходит снижение их функции, но гомеостаз может поддерживаться на нормальном уровне за счет активации

гормональных систем и изменения гломерулотубулярного баланса (стадия компенсации). В стадию декомпенсации выявляют **азотемию**, проявляющуюся в увеличении содержания в плазме уровней мочевины и креатинина. **Уремия** сопровождается нарастанием азотемии, нарушениями вводно-солевого равновесия и возникновением клинических симптомов.

Таблица 66

Основные причины хронической почечной недостаточности

Группы факторов	Заболевания
Преренальные	Стеноз, аневризма и эмболия почечной артерии Тромбоз нижней полой вены
Ренальные	Хронический гломерулонефрит Хронический тубуло-интерстициальный нефрит Хронический пиелонефрит Поликистоз почек Сахарный диабет, артериальная гипертония, амилоидоз, ишемическая нефропатия, СКВ, системные васкулиты, миеломная болезнь
Постренальные	Длительная обструкция мочевыводящих путей

Клиническая картина. В стадию компенсации у большинства больных нет никаких симптомов. Нарушение функции почек может быть установлено только при исследовании скорости клубочковой фильтрации, которая в эту стадию составляет 20 — 40 мл/мин.

В стадию декомпенсации могут быть неопределенные симптомы: слабость, утомляемость, сонливость. Но у большинства больных наблюдаются никтурия, обусловленная нарушением способности почек концентрировать мочу в ночное время, полиурия и артериальная гипертония. СКФ снижается до 5 — 10 мл/мин. В крови повышается содержание мочевины и креатинина, снижается количество эритроцитов, развивается умеренный ацидоз с содержанием CO_2 в плазме от 15 до 20 ммоль/л.

Уремия имеет характерные клинические и лабораторные проявления. У больных развиваются мышечная слабость и апатия, снижается ясность мышления, появляются нервно-мышечные симптомы (периферические невропатии, нарушения чувствительности, мышечные спазмы). Почти у всех больных имеются жалобы со стороны органов пищеварения (анорексия, тошнота, рвота, стоматит, неприятный вкус во рту). Язык сухой, коричневый, изо рта ощущается запах мочи или аммиака. При уремии часто развиваются желудочно-кишечные язвы и кровотечения. Для ХПН характерны артериальная гипертензия и в терминальной стадии — фибринозный перикардит. Гипертензия и задержка почками натрия и воды приводят к сердечной недостаточности и/или ортостатическим отекам. У больных с терминальной стадией ХПН нередко выявляют сухой или экссудативный плеврит. Экссудат имеет геморрагический характер и содержит небольшое количество мононуклеарных фагоцитов. Нарушения обмена кальция, фосфора и витамина Д в сочетании с развивающимся гиперпаратиреоидизмом приводит к почечной остеодистрофии и остеомаляции.

Понижение костного метаболизма возникает, кроме того, вследствие задержки алюминия в организме при приеме связывающих фосфат средств, в состав которых входит алюминий, и при лечении гемодиализом. Основными признаками остеодистрофии и остеомаляции являются боли в костях, переломы, кальцификация мягких тканей, кожный зуд и мышечная слабость. Уровень фосфора сыворотки обычно повышен, а кальция снижен. Уровень паратиреоидного гормона сыворотки значительно повышен. Рентгенологическое исследование выявляет поднадкостничную резорбцию костной ткани, неравномерный остеосклероз и ложные переломы костей.

У многих больных кожа имеет желто-коричневую окраску, на коже наблюдается кристаллизация мочевины из пота ("припудривание" кожи). Больных с уремией беспокоит мучительный зуд.

В крови больных выявляют нормохромную анемию, лимфопению и тромбоцитопению, значительное повышение креатинина, мочевины, мочевой кислоты, аммиака. Изменения электролитного баланса проявляются повышением в сыворотке концентрации фосфатов, щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона, гиперкалиемией, гипонатриемией и гипермагниемией. Осмомолярность мочи составляет 300 — 320 мОсм/кг. В моче выявляют восковидные цилиндры. СКФ становится меньше 5 мл/мин.

Прогноз зависит от основного заболевания и развившихся осложнений, которые могут вызвать острое снижение почечной функции. Прогрессирование основного заболевания почек обычно не поддается лечению, но диетическое питание, дозированное потребление воды и солей, коррекция ацидоза, метаболизма фосфата, кальция, паратгормона и витамина Д могут замедлить развитие декомпенсации. Тем не менее у больных появляется олигурия, прогрессирует гиперкалиемия, развивается перикардит, свидетельствующие о претерминальном состоянии. Прогноз у таких больных может быть улучшен с помощью диализа или трансплантации почки.

Лечение. Консервативное лечение ХПН направлено на предупреждение и коррекцию метаболических расстройств и сохранение остаточной функции почек.

Коррекция метаболических нарушений и замедление прогрессирования ХПН могут быть достигнуты с помощью **диеты**. При появлении анорексии — раннего симптома уремии — необходимо ограничение белка в рационе. Если СКФ ниже 30 мл/мин, необходимо уменьшить суточное потребление белка до 0,6 — 0,7 г/кг и увеличить количество калорий до 35 — 50 ккал/кг/сут. Уменьшение катаболизма эндогенных белков достигается приемом большого количества углеводов и жиров, удовлетворяющих энергетические потребности и предупреждающих избыточное образование кетоновых тел. К этой порции белков добавляют белок в количестве, эквивалентном ежедневным потерям его с мочой. Следует внимательно наблюдать за больным, чтобы предупредить недоедание.

Потребление воды и натрия должно быть строго индивидуальным. Количество выпиваемой и вводимой воды при нормоволемии должно равняться суточному выделению мочи плюс 500 мл (дополнительный объем, необходимый для восполнения скрытых потерь воды). Потребление соли должно быть около 8 г/сут, содержание натрия в сыворотке — на уровне 135 — 145 ммоль/л. Потребление воды ограничивают при гипонатриемии или при выраженном увеличении массы тела за счет отеков. При ХПН, сочетающейся с сердечной недостаточностью или артериальной гипертонией, рефрактерной к лечению, необходимо значительно ограничить потребление воды и поваренной соли до 4 г/сут. Потребление калия обычно не требует регулирования. При СКФ менее 20 мл/мин количество калия в суточном рационе не должно превышать 40 мэкв.

ХПН сопровождается уменьшением выведения фосфора, что приводит к повышению его уровня в сыворотке и снижению кальция. Гипокальциемия увеличивает содержание паратиреоидного гормона в крови и способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза и почечной остеодистрофии. Кроме того, увеличенное содержание фосфора вызывает прогрессирование ХПН. При снижении СКФ менее 50 мл/мин содержание фосфора в суточном рационе не должно превышать 800 — 1000 мг. При отсутствии эффекта применяют внутрь связывающие фосфат препараты. Используют гидроокись алюминия по 15 — 30 мл во время еды. Но всасывание и откладывание в тканях алюминия сопровождается развитием токсических явлений (остеодистрофии, энцефалопатии, микроцитарной анемии). Для снижения всасывания пищевого фосфата и для улучшения кальциевого равновесия рекомендуется прием карбоната кальция по 1 — 2 г во время еды. Нельзя принимать карбонат кальция, если содержание фосфора в сыворотке ниже 7 мг%.

Лечение **небольшого ацидоза** не проводят. Но если содержание CO_2 в плазме меньше 16 мэкв/л, назначают бикарбонат натрия по 300 — 600 мг внутрь 3 раза в сутки. Дозу посте-

пенно увеличивают, пока CO_2 не повысится до 20 ммоль/л. Если возникают явления перегрузки натрием, уменьшают его потребление или назначают диуретики.

Артериальная гипертония отрицательно влияет на функцию сердца и ускоряет прогрессирование почечной недостаточности. Больные нуждаются в ограничении натрия и диуретической терапии (фуросемид, 80—240 мг два раза в день). Если АД не снижается и отеки не уменьшаются, к высоким дозам фуросемида можно добавить гидрохлортиазид, 50 мг два раза в день. При отсутствии эффекта лечение дополняют традиционными антигипертензивными средствами.

Анемия при ХПН обусловливает многие симптомы. Больным для лечения анемии вводят рекомбинантный человеческий эритропоэтин. Используют обычно эпоэтин альфа, 50 ЕД/кг п/к или в/в 2—3 раза в неделю с увеличением до 75 ЕД/кг через 1 мес; при необходимости (резистентность) дозу увеличивают на 25 ЕД/кг каждый месяц, но не более 200 ЕД/кг. Гематокрит удерживается между 30 и 35%. Терапия может осложняться развитием артериальной гипертонии, требующей активного лечения.

Если все возможности консервативного лечения исчерпаны, и ХПН прогрессирует, необходимо рассмотреть вопрос о диализе или о трансплантации почки.

Глава 57
ДИАЛИЗ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Гемодиализ

Диализ — метод почечной заместительной терапии, способствующий восстановлению при ХПН баланса воды и минеральных веществ и выведению из крови образующихся в процессе метаболизма связанных ионов водорода и продуктов азотистого обмена (мочевины, креатинина, мочевой кислоты и др.)

Гемодиализ — метод, основанный на диффузии растворенных в сыворотке низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану, представляющую собой синтетическую мембрану аппарата "искусственная почка".

Подключение больного к аппарату возможно с помощью артерио-венозного шунта из полимерного материала, который соединяет артерию (a.radialis) с веной (v.cefalica) "конец-в-конец", или образования искусственного соустья (фистулы) между сосудами "бок-в-конец". При ОПН для проведения гемодиализа проводят временную катетеризацию бедренной или подключичной вены. Кровь и диализат разделены полупроницаемой мембраной, пропускающей воду и растворенные вещества в диализат по градиентам концентрации и осмотического давления. Частота и длительность процедур гемодиализа зависят от уровня метаболизма, питания, ОЦК и типа аппарата "искусственная почка". Больным на гемодиализе увеличивают содержание в диете белка до 1—1,2 г/кг/сут. На любом этапе гемодиализа могут развиться осложнения (табл. 67).

Большинство больных нуждаются в 9—12 ч гемодиализа в неделю, поровну распределенных на несколько сеансов. Длительность диализа подбирают индивидуально в зависимости от массы, функции почек, сопутствующих заболеваний и интенсивности катаболизма. Об адекватности диализа судят по коэффициенту выведения мочевины (КВМ):

$$КВМ = \frac{(1 - АМК\ после\ диализа) \times 100\%}{АМК\ до\ диализа}$$

КВМ должен быть не менее 65%.

Гемодиализ имеет ряд существенных преимуществ. Он не занимает много времени, и позволяет больным сохранять обычный образ жизни между сеансами. При гемодиализе по сравнению с перитонеальным диализом быстро нормализуются уровни различных веществ в сыворотке.

Таблица 67

Осложнения диализа

Осложнения	Этиология и симптомы
Осложнения, вызванные антикоагулянтами	Острое кровотечение из места доступа, желудочно-кишечное кровотечение
Повреждения сосудистого доступа	Кровотечение в местах анастамозов и пункций, эндоваскулярная инфекция, аневризматическое расширение, тромбоз артерио-венозного шунта
Трансфузионные осложнения	Гепатит, гемосидероз
Артериальная гипотензия	Обусловлена уменьшением ОЦК; низким содержанием натрия в диализирующем растворе (диализате); аллергическими реакциями, вызванными материалом трубок или диализатора (стерилизующие средства); непереносимостью ацетатного диализата, вызывающего вазодилатацию
Синдром нарушенной осмомолярности	Развивается в результате быстрого снижения осмомолярности плазмы, приводящего к отеку мозга, и проявляется тошнотой, рвотой, головной болью, иногда судорогами и спутанностью сознания
Дефект оборудования	Отключение источника питания, потеря крови при разрыве системы, попадание воздуха, гипо- или гипертермия вследствие неправильно подогретого диализата

Больные с терминальной стадией ХПН на хроническом гемо- или перитонеальном диализе чаще всего погибают от неправильно леченной артериальной гипертонии или гиперлипопротеидемиии. Второй причиной смерти больных может быть истощение, являющееся осложнением ХПН, а не диализа, особенно при недостаточном потреблении белка.

Перитонеальный диализ

Перитонеальный диализ — метод, при котором в качестве диализной мембраны используют брюшину больного, проницаемую для растворенных веществ с молекулярным весом до 30000 дальтон. Для перитонеального диализа используют катетеры из пористого полиуретана, которые вводят в операционной под прямым визуальным контролем. Для лечения ОПН используют временные, а для ХПН — постоянные катетеры. При проведении перитонеального диализа используют различные устройства и режимы.

Фракционный перитонеальный диализ проводится с помощью Y-образной системы. Диализат в бутылках или мешках емкостью 1,5—3 л согревают до 37 °С с помощью сухого тепла, быстро (за 10 мин) вводят в брюшную полость, оставляют там на 20 мин — 1 ч для выравнивания осмотического давления раствора и плазмы. Затем примерно за 10 мин диализат отсасывают, после чего цикл повторяют. Длительность диализа может быть 12—48 ч. Циклический процесс осуществляется с постоянным участием среднего медицинского персонала или с помощью автоматизированного аппарата.

При непрерывном амбулаторном диализе больной сам меняет диализат 4—5 раз в сутки. Возможно использование автоматического насоса для проведения диализа во время сна — **постоянный циклический перитонеальный диализ**.

Противопоказания. Абсолютных противопоказаний для перитонеального гемодиализа нет. Относительными противопоказаниями являются недавно перенесенные операции

на брюшной полости, патологическое сообщение между брюшной и грудной полостями, целлюлит брюшной стенки.

Перитонеальный гемодиализ менее эффективен, чем гемодиализ, и не может применяться при выраженных нарушениях функции почек. Но перитонеальный диализ имеет ряд преимуществ: он не требует постоянной антикоагулянтной терапии, не вызывает резкого нарушения функции сердечно-сосудистой системы и более удобен для больного.

Перитонеальный диализ может вызывать различные **осложнения**. *Инфекционные осложнения* включают перитонит, развивающийся вследствие нарушения стерильности во время смены диализата, инфицирование кожи и подкожной клетчатки по ходу катетера. *Метаболические* осложнения включают гипергликемию, возникающую в результате всасывания глюкозы из диализата, и гипоальбуминемию. Возможны *механические* осложнения. К ним относятся подтекание диализата вокруг катетера, проникновение жидкости внутрь брюшной стенки с ее расслоением, обструкция катетера фибрином, сальником или кровяным сгустком, перфорация органов брюшной полости.

Гемофильтрацию проводят с помощью высокопроницаемой мембраны, через которую фильтруется кровь из бедренной артерии. Отфильтрованная кровь возвращается в бедренную вену. При гемофильтрации кровь движется под действием АД. Ультрафильтрат частично заменяется раствором Рингера. Гемофильтрация не дает возможности адекватно снижать содержание креатинина, мочевой кислоты и мочевины. Жидкость при гемофильтрации выводится медленно, что позволяет контролировать водный баланс. Но при гемофильтрации необходимо длительно вводить гепарин, и ее проведение возможно только в палатах интенсивной терапии.

Ультрафильтрация проводится для выведения большого количества жидкости, но не метаболитов при гипергидратации (анасарка при ХПН и хронической сердечной недостаточности) и неконтролируемой гипертонии. Ультрафильтрацию осуществляют той же техникой, что и гемодиализ, но диализат не используют. Ультрафильтрат плазмы получают и удаляют, изменяя градиент трансмембранного давления. Удаление большого количества жидкости за короткий промежуток времени может привести к артериальной гипотонии.

Трансплантация почки

Трансплантация — метод лечения, возвращающий больного с терминальной ХПН к нормальной жизни. Число больных, проживших год после трансплантации почки от родственников достигает 95%, а при пересадке трупной почки — 87%.

Подготовка к трансплантации включает гемодиализ для нормализации метаболических нарушений у больных, выявление и устранение нарушений мочевыводящих путей, санацию очагов инфекции, исследование функции сердечно-сосудистой системы. Обязательным является определение гистосовместимости донора и реципиента. Гистосовместимость определяют по системе антигенов человека HLA, реакции смешанной культуры лимфоцитов и типированию группы крови. Из числа доноров исключают лиц, страдающих гипертонией, диабетом, злокачественными заболеваниями, гепатитом, СПИДом, цитомегаловирусной инфекцией.

Иммуносупрессорная терапия проводится после трансплантации почки для предупреждения реакции отторжения. Существуют различные схемы лечения, зависящие от типа трансплантанта (трупная или донорская почка). Обычно назначают преднизолон с циклоспорином или азатиоприном. Циклоспорин назначают внутрь, суточная доза 3,5—6 мг/кг. Препарат обладает токсическим действием главным образом на мочевыдели-

тельную систему — вызывает нарушение функции почек с клиническими проявлениями ОПН и ХПН, сопровождающимися повышением концентрации мочевины и креатинина. Но увеличение их уровня может свидетельствовать о реакции отторжения. Другие побочные действия циклоспорина — головная боль, судороги, чувство тяжести в эпигастральной области, потеря аппетита, тошнота, мышечная слабость, миопатия, повышение концентрации калия и липидов. Метаболизируется циклоспорин в печени и может вызывать ее повреждения, приводящие к повышению билирубина и печеночных ферментов в крови. При развитии побочных эффектов дозу циклоспорина снижают. Применение циклоспорина привело к увеличению выживаемости после трансплантации трупной почки на 10—20% и уменьшению частоты кризов отторжения.

Инфекция — наиболее частая причина осложнений — может развиться в любое время после трансплантации. Наиболее часто встречаются инфекции мочевыводящих путей (у 60% больных), пневмония (у 20%), цитомегаловирусная инфекция, инфицирование раны или канюли, гепатит и сепсис. Диагноз инфекционных осложнений ставят при возникновении у больных лихорадки. Инфекционные осложнения являются главной причиной смерти больных после трансплантации.

Вторичная артериальная гипертензия может быть обусловлена высокой секрецией ренина собственными почками, отторжением, рецидивирующим гломерулярным заболеванием, стенозом сосудов трансплантанта, развивающимся чаще всего при внешнем сдавлении лимфангиомой или кистой, содержащей мочу, обструкцией мочеточника и гиперкальциемией.

Отторжение трансплантанта. Может быть *сверхострое* (немедленное), возникающее во время операции, *острое*, развивающееся в течение 40—60 дней после трансплантации, и *хроническое*, возникающее через 60 и более дней после пересадки.

Острое отторжение сопровождается лихорадкой, повышением уровня креатинина крови, олигурией, болезненностью трансплантанта, артериальной гипертензией и протеинурией. Необходимо исключить другие причины поражения почек (уменьшение ОЦК, нарушения кровотока в трансплантанте, обструкцию мочевыводящих путей, нефротоксическое действие циклоспорина). Диагноз отторжения должен быть подтвержден морфологическим исследование биоптата. Лечение острого отторжения проводят в специализированных отделениях. Лечение заключается в назначении высоких доз кортикостероидов в/в, антилимфоцитарного глобулина, моноклональных антител к Т-лимфоцитам, алкилирующих средств. Острое отторжение у большинства больных излечимо. Лишь у отдельных больных проводится удаление трансплантанта.

Хроническое отторжение протекает медленно в течение нескольких месяцев или лет. В трансплантанте развиваются фиброз интерстициальной ткани, атрофия канальцев и пролиферация интимы артерий. Клиника отторжения не имеет выраженных симптомов. У больных выявляют субфебрильную температуру, артериальную гипертензию, олигурию, отеки, увеличение массы тела. В моче нарастает протеинурия, в крови — гиперхолестеринемический метаболический ацидоз. Специфического лечения хронического отторжения не существует. Больным обычно проводят консервативную терапию ХПН.

Глава 58
ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Гломерулярные болезни включают заболевания, при которых развивается поражение клубочков, сопровождающееся снижением СКФ или появлением белка и крови в моче. В эту группу входит гломерулонефрит, клинические и морфологические варианты которого имеют различные причины, диагностические критерии, варианты лечения и прогноз.

Гломерулонефриты (ГН) — заболевания почек, впервые описанные около 150 лет назад Ричардом Брайтоном. Он установил связь между большими отеками и наличием белка в моче с выраженными изменениями почек. Основные морфологические варианты гломерулонефрита представлены в табл. 68. Гломерулонефритами называют все поражения клубочков: как воспалительные, так и невоспалительные. В более узком смысле под гломерулонефритом понимают воспалительные поражения клубочков, характеризующиеся лейкоцитарной инфильтрацией, отложением иммуноглобулинов и комплимента.

Таблица 68

Основные морфологические варианты гломерулонефрита

Морфологический вариант	Морфологические изменения
Диффузный пролиферативный гломерулонефрит	Увеличение числа клеток в клубочках (инфильтрация нейтрофилами и макрофагами, пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток)
Очаговый пролиферативный гломерулонефрит	Инфильтрация и пролиферация менее чем в половине нефронов, иногда с полулуниями
Экстракапиллярный гломерулонефрит	В большинстве клубочков участки фибриноидного некроза, полулуния (клетки париетального эпителия, макрофаги, фибрин)
Диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит	Диффузная пролиферация мезангиальных клеток, макрофагальная инфильтрация, накопление матрикса мезангиального, утолщение и удвоение мембран
Диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит	Пролиферация мезангиальных клеток, накопление внеклеточного матрикса
Диффузный мембранозный гломерулонефрит	Диффузное утолщение базальной мембраны, шипики вокруг отложений иммунных комплексов
Болезнь минимальных изменений	При световой микроскопии нормальная картина, слияние ножек подоцитов при электронной микроскопии
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	Склероз и гиалиноз части клубочковых петель
Тотальный гломерулосклероз (фибропластический гломерулонефрит)	Склероз большинства клубочков и интерстиция

Гломерулонефриты подразделяют на **первичные**, системные проявления которых обусловлены поражением почек, и **вторичные**, развивающиеся при системных заболеваниях. Выделяют **идиопатический нефрит**, этиология которого неизвестна, но морфологические изменения, клиническая симптоматика которого соответствуют первичному гломерулонефриту. В зависимости от давности заболевания выделяют острый гломерулонефрит (давность несколько недель), **подострый** (давность от нескольких недель до нескольких месяцев) и **хронический** (давность приближается к году).

Гломерулонефрит может быть **очаговым**, если поражается менее 50% клубочков, и **диффузным**, если поражается более 50% клубочков. При увеличении числа клеток в клубочке гломерулонефрит называется **пролиферативным**, он может быть **эндокапиллярным** и **экстракапиллярным**. Эндокапиллярный гломерулонефрит характеризующийся увеличением количества эндотелиальных и мезангинальных клеток. Для экстракапиллярного

гломерулонефрита характерно увеличение клеток париетального эпителия, которые вместе с макрофагами образуют дугообразные утолщения капсулы клубочков — **полулуния**. Гломерулонефрит с полулуниями представляет собой **быстропрогрессирующий гломерулонефрит**, приводящий к почечной недостаточности в течение нескольких недель или месяцев.

Выделяют **мембранозную нефропатию**, основным морфологическим признаком которой является утолщение и деформация базальной мембраны из-за отложения в ней иммунных комплексов. Разрастание мезангиального матрикса, утолщение базальных мембран и склероз полулуний приводит к частичному или полному замещению клубочков соединительной тканью, которое называется **гломерулосклерозом**.

Первичный гломерулонефрит

Выделяют различные формы первичного гломерулонефрита в зависимости от основного синдрома: нефритический синдром, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, нефротический синдром, изолированный мочевой синдром (гематурия, протеинурия) и латентный гломерулонефрит.

Острый нефритический синдром (острый гломерулонефрит)

Эпидемиология. Заболеваемость взрослых — 1—2 случая на 1000 случаев хронического гломерулонефрита. Чаще острый гломерулонефрит развивается у детей 3—7 лет и у взрослых 20—40 лет.

Этиология и патогенез. Острый нефритический синдром (острый гломерулонефрит) — это проявление острого воспаления клубочков, которое развивается быстро в течение нескольких суток. Основным этиологическим фактором заболевания является нарушение гуморального иммунитета после перенесенной стрептококковой инфекции (ангина, скарлатина, пневмония), вакцинации, введения лекарственных средств; при СКВ, инфекционном эндокардите, геморрагическом васкулите. В крови появляются нефритогенные аутоантитела, причиной образования которых могут быть, во-первых, попадающие в организм антигены, похожие на собственные антигены почек, во-вторых, появление аутоантигенов на поверхности мезангиальных клеток при экспрессии молекул HLA класса II поступающими антигенами и, в-третьих, поликлональная активация антигенами В-лимфоцитов, вырабатывающих нефритогенные аутоантитела.

Острый гломерулонефрит начинается с отложения иммунных комплексов в клубочке, механизм этого процесса может быть обусловлен соединением циркулирующих аутоантител с нормальными антигенами клубочков; осаждения циркулирующих антигенов в клубочке, где с ними связываются циркулирующие антитела (местное образование иммунных комплексов); осаждения в клубочке циркулирующих иммунных комплексов. В результате развивается иммунное воспаление клубочков, которое характеризуется поступлением лейкоцитов и тромбоцитов в клубочек. Возможно отложение иммунных комплексов и развитие воспаления на внутренней стороне базальной мембраны (субэндотелиально) и в мезангии, но и на ее наружной стороне или внутри ее. Одновременно активируется комплемент и образуются мощные факторы хемотаксиса лейкоцитов, сопровождающиеся выбросом медиаторов воспаления. При аутоиммунном воспалении невозможен фагоцитоз, и высокотоксические вещества (свободные радикалы, протеолитические и другие ферменты) лейкоцитов поступают непосредственно в ткани, разрушая клетки и межклеточное вещество.

Для острого гломерулонефрита характерно увеличение глии в клубочке. Вначале выявляют лейкоциты воспалительного инфильтрата, позже размножаются собственные клетки клубочка — мезангиальные и эндотелиальные. Пролиферация клеток при остром гломерулонефрите прекращается через несколько недель или месяцев.

Длительно существующие отложения иммунных комплексов в мезангии приводят к накоплению мезангиального матрикса, проникающего внутрь базальной мембраны, развитию склероза и ХПН.

Чаще всего острый нефритический синдром развивается после стрептококковой инфекции (ангины, скарлатины, пневмонии, дерматита, воспаления среднего уха). Но в культурах мочи и почечной ткани стрептококк не обнаруживается.

Иммунологическое повреждение клубочков может быть при инфекционном эндокардите, висцеральных абсцессах, ветряной оспе, инфекционном гепатите (HB_S Ag — положительный) и других заболеваниях.

Болезни, приводящие к развитию острого нефритического синдрома (Брэйди Х., Омира И., Бреннер Б., 2002)

Иммунокомплексные поражения
- Идиопатический
- Пролиферативный гломерулонефрит
- Экстракапиллярный гломерулонефрит
- Мезангиопролиферативный гломерулонефрит

Постинфекционный гломерулонефрит, включая инфекционный эндокардит и инфицированные шунты
- Волчаночный эндокардит
- Криоглобулинемия
- IgA-нефропатия
- Геморрагичексий васкулит
- Фибриллярный гломерулонефрит
- Абсцессы внутренних органов

Антительный гломерулонефрит
- Синдром Гудпасчера

Иммунонегативный гломерулонефрит
- Гранулематоз Вегенера
- Идиопатический экстракапиллярный гломерулонефрит
- Микроангиит

Прочие
- Злокачественная гипертония
- Гемолитико-уремический синдром
- Тромботическая тромбоцитарная пурпура
- Интерстициальный нефрит
- Почечный склеродермический криз
- Преэклампсия
- Атероэмболия

Клиническая картина характеризуется бурным началом, появляются отеки, олигурия, макрогематурия (моча в виде "мясных помоев"). При значительной задержке жидкости увеличивается масса тела, развивается гиперволемия и артериальная гипертензия, сопровождающаяся головной болью и расстройством зрения. Гиперволемия и артериальная гипертензия могут привести к левожелудочковой недостаточности с одышкой, переходящей в сердечную астму и отек легких. Но почти у половины больных субъективных симптомов нет.

Почечный кровоток и СКФ снижаются, усиливается канальцевая реабсорбция натрия и воды. В мочевом осадке содержатся измененные эритроциты, эритроцитарные цилиндры и лейкоциты. Протеинурия имеет различную степень выраженности. У некоторых

больных развивается ОПН с анурией, азотемией, гиперкалиемией, преходящей слепотой. Иногда течение заболевания осложняется гипертензивной энцефалопатией с тяжелым судорожным синдромом.

В крови нарастает титр антител к стрептококковым антигенам — антистрептолизина-О, антистрептокиназы, антигиалуронидазы и антидезоксирибонуклеазы В. Уровни комплемента в сыворотке (С3, С4, СН50) снижаются, иммунные комплексы выявляются только в течение первых двух-трех недель. Криоглобулинемия стойко удерживается в течение нескольких месяцев.

Острый нефритический синдром у большинства больных имеет хороший прогноз. Пролиферация почечных клеток исчезает в течение нескольких недель, однако воспалительная реакция варьирует и сравнительно часто развивается остаточный склероз. Протеинурия и гематурия могут сохраняться годами.

Лечение. Специфического лечения острого гломерулонефрита нет. Кортикостероиды и иммунодепрессанты неэффективны. При наличии очага инфекции назначают антимикробную терапию. Но при длительной значительной протеинурии более 1 месяца назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, при развитии нефротического синдрома преднизолон применяют в сочетании с гепарином. При гломерулонефритах, опосредованных иммунными комплексами и антителами против гломерулярной базальной мембраны (анти-ГБМ), назначают внутривенно больным до 200 мг преднизолона или проводят плазмаферез с одновременным назначением поддерживающих доз преднизолона и циклофосфамида по 1 мг/кг/сут или хлорамбуцила по 6—8 мг/кг/сут. При сердечной недостаточности, отеках или тяжелой гипертензии ограничивают потребление Na и назначают тиазидовые петлевые диуретики. При стойкой артериальной гипертензии проводят лечение нитропруссидом натрия, лабетололом, диазоксидом, гидралазином и триметафеном. При азотемии и метаболическом ацидозе ограничивают белок в пищевом рационе. При развитии тяжелой почечной недостаточности необходимо проведение диализа.

Хронический нефритический синдром (хронический гломерулонефрит)

Хронический нефритический синдром (ХНС) — медленнопрогрессирующий синдром, развивающийся при различных почечных заболеваниях, приводящих к диффузному склерозу клубочков и утрате функции почек.

ХНС у 80—90% больных имеет бессимптомное начало и выявляется обычно случайно при анализе мочи. Частота синдрома составляет 0,5—1,0%. В анамнезе острый нефритический синдром бывает у 10—15%. Заболевают чаще мужчины в возрасте 35—40 лет.

Этиология и патогенез. Этиология хронического нефритического синдрома различна. Существует мнение о значении β-гемолитического стрептококка как этиологического фактора. Но серологические исследования на стрептококковую инфекцию неубедительны. Высказывают предположения о роли HBs-антигена и паразитарных инфекциях (малярии, филяритоза) в этиологии ХНС и связанных с ними иммуновоспалительных реакций. Возможным подтверждением этого является обнаружение иммуноглобулинов и комплемента в клубочках, канальцах и интерстиции. Существует мнение о токсической этиологии (лекарственные средства и промышленные производственные факторы) ХНС. Но убедительных доказательств токсической этиологии нет. При гистологическом исследовании в почках обнаруживают фибринопептиды, образующиеся при активации системы свертывания, в моче, крови и иногда в почечной паренхиме. Но является их наличие причиной повреждения или следствием, неизвестно.

По данным гистологических исследований, ХНС развивается у 30% больных с очаговым и сегментарным склерозом, у 25% — с диффузным мезангиальным пролиферативным ГН, у 15% — с диффузным эндокапиллярным ГН, у 4% — с диффузным серповидным ГН.

В клубочках происходит увеличение внеклеточного мезангиального матрикса и спадение капиллярных петель без выраженного отложения иммуноглобулинов, сопровождающееся склерозом клубочков. Одновременно вовлекается интерстиций, и возможна атрофия канальцев. Прогрессирование гломерулонефрита может быть обусловлено протеинурией и токсическим действием макромолекул плазмы крови на эпителий канальцев. Развиваются диффузный, тяжелый гломерулярный склероз и поражения интерстиция, несоизмеримые со степенью гломерулярных изменений.

Клиническая картина. Начало заболевания обычно установить не удается, так как у большинства больных отсутствуют субъективные симтомы, а почечная функция нормальная. Диагностируется хронический нефрит при обнаружении в моче небольшого количества белка и эритроцитов. Нередко заболевание впервые диагностируется при выявлении уремических симптомов (утомляемости, кожного зуда, одышки, тошноты и рвоты), характеризующих конечную стадию болезни. У некоторых больных заболевание рецидивирует и протекает с выраженной протеинурией (более 3,5 г/сут), олигурией и отеками различной степени выраженности (нефротическая форма ГН по Е.М. Тареева) или эпизодами микрогематурии (до 20—30 эритроцитов в поле зрения) и реже — макрогематурией (гематурическая форма ГН). Часто бывает гипертензия любой тяжести с гипертрофией левого желудочка, изменениями глазного дна, сердечной недостаточностью и минимальными изменениями в моче. При гипертензивной форме сравнительно рано развивается почечная недостаточность.

Лабораторные данные. В моче постоянно обнаруживаются протеинурия, гематурия и эритроцитарные цилиндры. В мочевом осадке содержатся в небольших количествах мелко- и крупнозернистые и гиалиновые цилиндры. Восковидные цилиндры появляются только при сморщивании почек и атрофии канальцев. При прогрессировании ХНС в крови повышается уровень азота мочевины и в сыворотке — уровень креатинина, выявляются метаболический ацидоз, анемия и другие биохимические показатели ХПН.

Клинические и лабораторные проявления почечных заболеваний, приведших к развитию ХНС, бывают идентичными. Достоверным методом дифференциального диагноза на ранних стадиях является только биопсия почки. При выраженной ХПН, обусловленной сморщиванием почки, биопсия не показана, так как гистологическое исследование не дает информации о начале заболевания.

Лечение. Этиологический метод лечения ХНС у большинства больных осуществить невозможно. Используют методы патогенетической и симптоматической терапии. Рекомендуется применение глюкокортикоидов, способных тормозить образование антител и иммунных комплексов и стабилизировать клеточные мембраны. Назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела больного ежедневно в течение 1 мес с постепенным медленным снижением дозы. Но убедительных доказательств эффективности глюкокортикоидной терапии не существует. Поддерживающая терапия проводится в течение 3—4 мес. Глюкокортикоиды противопоказаны при высокой артериальной гипертензии и ХПН даже начальной стадии. Известно, что одинаковые курсы лечения преднизолоном у разных больных дают противоположные результаты. Кроме того, глюкокортикоиды вызывают побочные эффекты, ухудшающие прогноз заболевания.

Для подавления клеточного и гуморального иммунитета используют **цитостатики**: азатиоприн (имуран) — 1,5—3 мг/кг/сут, циклофосфамид (циклофосфан) — 2—3 мг/кг/сут, хлорамбуцил (лейкеран) — 6—8 мг/сут длительно (8—12 месяцев и более). С цитостатиками назначают небольшие дозы преднизолона. Но и эта терапия не предупреждает рецидивирование заболевания.

В общий курс лечения включают с учетом показаний, противопоказаний и побочных эффектов антикоагулянты (гепарины) и антитромбоцитарные препараты (аспирин, клопидогрел), нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, ибупрофен), препараты 4-аминохинолинового ряда (делагил и плаквинил). При этом лечении необходимо регулярно контролировать показатели гомеостаза, уровень креатинина и калия в крови, величины КФ, АД и диуреза. При выраженной активности ХНС возможно назначение плазмафереза. Методы лечения уремии описаны на стр. 738.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) имеет характерный морфологический признак — полулуния, образованные пролиферирующим париетальным эпителием и макрофагами (экстракапиллярная пролиферация). Острый нефритический и быстропрогрессирующий синдромы — варианты одного процесса, идущего с разной интенсивностью.

Патогенез в большинстве случаев неизвестен. Приблизительно в 60% случаев БПГН составляют идиопатические поражения почек. Но этот синдром может развиваться и при мембранозном гломерулонефрите, фокальном гломерулосклерозе, системных заболеваниях (СКВ, синдроме Гудпасчера, диссеминированном васкулите, гранулематозе Вегенера и др.).

Клиническая картина в типичных случаях заболевания проявляется быстро прогрессирующим нарушением функции почек. Но у некоторых больных в начале заболевания возникают неспецифические симптомы (слабость, тошнота, кашель, похудание, субфебрильная температура, миалгии и артралгии), у половины больных выявляют олигурию и азотемию, преходящие инфильтраты в легких или кровохарканье.

Диагноз БПГН подтверждается азотемией разной степени. В моче содержатся эритроцитарные, лейкоцитарные, зернистые и восковидные цилиндры. Характерна гипохромная анемия, нередко выявляется лейкоцитоз. Серологическое исследование позволяет выявить анти-ГБМ, исчезающие через 3—6 месяцев от начала заболевания. Ведущее значение для диагноза БПГН имеет обнаружение эпителиальных полулуний в большинстве клубочков в почечном биоптате.

Клиническое течение и прогноз очень неблагоприятны. У большинства больных развивается почечная недостаточность, требующая почечной заместительной терапии.

Лечение. Не существует какого-либо стандартного терапевтического метода лечения БПГН. При идиопатическом и иммунокомплексном вариантах нефрита назначают пульс-терапию кортикостероидами, вводимыми в/в. Рекомендуют метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг (максимум 3 г) в/в в течение 20 мин на 1, 3, 5-й день; затем, начиная с 8 дня 2 мг/кг внутрь через сутки при постепенном снижении дозы до полной отмены через 3—6 мес. Возможно назначение комбинации плазмафереза и поддерживающих доз преднизолона (1 мг/кг/сут) и циклофосфамида или азатиоприна (2 мг/кг/сут). Целесообразно лечение антикоагулянтами или антитромбоцитарными препаратами.

При развитии тяжелой почечной недостаточности не следует проводить лечение первичного почечного заболевания. Больные нуждаются в поддерживающем диализе или пересадке почки, хотя есть риск развития БПГН в трансплантированной почке.

Нефротический синдром

Нефротический синдром (НС) характеризуется главным образом протеинурией, которая может быть клубочковой, канальцевой и гиперпротеинемической. Клубочковая протеинурия развивается при повышении проницаемости клубочкового фильтра для белков, канальцевая — при нарушении реабсорбции белков в проксимальных канальцах, гипер-

протеинемическая — при избытке белка в крови (легких цепей иммуноглобулинов). Нефротический синдром развивается только при клубочковой протеинурии.

Патогенез и патологическая анатомия. Основными заболеваниями, приводящими к нефротическому синдрому, являются болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, диабетический гломерулосклероз и амилоидоз.

Болезнь минимальных изменений (БМИ), или липоидный нефроз, развивается при дисбалансе между субпопуляциями Т-лимфоцитов. В большинстве случаев болезнь возникает без видимых причин (идиопатический вариант), реже — при системных заболеваниях (лимфогрануломатозе, сахарном диабете, ВИЧ-инфекции, IgA-нефропатии, болезни Фабри) и применении лекарств (НПВС, рифампицина, интерферона α, комплекса декстран-железо). Морфологические изменения выявляют только при электронной микроскопии. Обнаруживают отек с диффузным набуханием отростков эпителиальных подоцитов, вакуоли, лизомы и увеличенное число органелл.

Первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГ) характеризуется склерозом и гиалинозом отдельных петель клубочка (отсюда *сегментарный*) менее чем в половине клубочков (*фокальный*), в большинстве случаев бывает идиопатическим, реже развивается при ВИЧ-инфекции, героинизме, лизосомных болезнях накопления. Вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз развивается после гибели части почечной паренхимы, приводящей к повышению внутриклубочкового давления, при врожденной агенезии почки; после резекции почки при туболоинтерстициальном нефрите, серповидной анемии. При гистологическом исследовании обнаруживают слияние ножек подоцитов и сегментарный склероз клубочков, узелковые и крупнозернистые отложения IgM и СЗ.

Мембранозная нефропатия (МН) характеризуется диффузным утолщением базальных мембран клубочковых капилляров. Причины первичной мембранозной нефропатии неизвестны. Вторичная осложняет течение системных заболеваний (злокачественных новообразований, СКВ, гепатита В) или развивается при введении пеницилламина и препаратов золота. При электронной микроскопии на ранних стадиях болезни выявляют субэпителиальные отложения с выступами lamina densa между ними. Позже отложения образуются внутри ГБМ, происходит диффузное и гранулярное распределение IgG вдоль нее без клубочковой пролиферации, экссудации и некроза.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МГН) бывает двух типов, сходных по основным морфологическим признакам (увеличение числа клеток в мезангии, расширение мезангиального матрикса, двухконтурность и утолщение базальных мембран, дольчатость клубочков) и различающихся по локализации и составу отложений. При I типе отложения субэндотелиальные и мезангиальные, они содержат СЗ, IgG или IgM. При II типе отложения содержат СЗ, не содержат иммуноглобулинов и располагаются внутри мембран. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит — иммунокомплексное заболевание, которое развивается при инфекционном эндокардите, ВИЧ-инфекции, гепатитах В и С, СКВ и злокачесвенных новообразованиях (лейкозах и лимфоме).

Диабетический гломерулосклероз и амилоидоз описаны ниже.

Клиническая картина. Основным признаком НС является протеинурия обычно больше 2 г/м^2. Протеинурия обусловлена повышением проницаемости клубочкового фильтра при повреждении клубочковой базальной мембраны и фильтрационных щелей между ножками подоцитов.

Следствием протеинурии является гипоальбуминемия, уровень которой зависит от количества выводимого с мочой альбумина. Гипоальбуминемия обусловлена также распадом реабсорбированного альбумина в проксимальных канальцах и нарушением синтеза альбумина в печени.

Ведущим клиническим признаком заболевания являются отеки, возникающие исподволь, постепенно нарастающие и достигающие нередко степени анасарки с асцитом, гидротораксом и гидроперикардом. Но первичное обращение к врачу может быть связано с очаговым отеком из-за жалоб на затрудненное дыхание (отек гортани или плевральный выпот), загрудинную боль (гидроперикард), распухшие колени (гидроартроз), боли в животе (отек брыжейки), набухание мошонки.

Отеки обычно появляются по утрам на веках и лице и в коленях ближе к вечеру после хождения. По мере прогрессирования заболевания отеки становятся постоянными и массивными, приводящими к растяжению кожи с образованием бледных атрофических участков — стрий, особенно на животе и бедрах.

Патогенез отеков сложен. Жидкость скапливается главным образом в связи с гипоальбуминемией и изменением соотношения гидравлического и онкотического давления в капиллярах и интерстиции (старлинговые силы) и повышением канальцевой реабсорбции Na и воды, обусловленным усиленной секрецией АДГ и активацией ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма.

Важный диагностический признак НС — гиперлипопротеидемия. Уровни ЛПНП и холестерина повышены у большинства больных, а ЛПОНП и триглицеридов — в наиболее тяжелых случаях. Но риск атеросклероза и ИБС при НС не доказан.

При НС обычно развиваются нарушения свертывания крови за счет уменьшения активности антикоагулянтных и фибринолитических факторов сывороточных протеиназ. Нарушения свертываемости крови и эпизодическая гиповолемия создают риск ТЭЛА, тромбоза периферических сосудов, особенно почечных вен.

Характерными клиническими симптомами являются недомогание, анорексия, увеличение массы тела, атрофия мышц, которая может быть замаскирована отеком. В зависимости от степени выработки у больных ангиотензина II возможны гипо-, нормо- или гипертензивное состояние.

Осложнения развиваются при длительно существующем нефротическом синдроме. К ним относятся дефицит питательных веществ, включая белковую недостаточность, проявляющуюся ломкостью волос и ногтей, задержкой роста, деминерализацией костей; синдром недостаточности калия; миопатия; снижение метаболизма. В связи с потерей иммуноглобулинов нередко развиваются инфекционные заболевания.

Артериальная гипертензия может осложниться поражением сердца и головного мозга. Но возможно развитие ортостатической гипотензии и гиповолемического шока, иногда с фатальным исходом.

Лабораторная диагностика. Анализ мочи выявляет значительную протеинурию с экскрецией 3,5 г и более белка в сутки. В мочевом осадке выявляют обычно гиалиновые, восковидные, зернистые и эпителиальноклеточные цилиндры. Протеинурия при гломерулонефрите может сочетаться с гематурией и лейкоцитурией.

В крови снижается содержание альбумина (меньше 1,5—2,5 г%), уровней α- и γ-глобулинов, адренокортикальных и тиреоидных гормонов, а также трансферина, антистрептолизина-О, других Ig и комплемента. Наоборот, при СКВ уровень IgG повышен, при очаговом гломерулосклерозе — снижен, при мембранозном гломерулонефрите уровень С3 нормальный. Содержание азота мочевины и креатинина в сыворотке крови зависит от степени поражения почек.

Нарушение свертываемости крови обусловлено выведением IX, XII и тромболитических факторов (урокиназы и антитромбина III) с мочой и повышением содержания фактора VIII, фибриногена и тромбоцитов в сыворотке. Потеря с мочой трансферрина приводит к развитию микроцитарной анемии.

Для НС характерно увеличение в сыворотке общего холестерина, триглицеридов, свободного и эстерифицированного холестерина и фосфатов. Резко повышенная концентрация липидов сочетается с выраженной гипоальбуминемией.

Диагноз нефротического синдрома основывается на клинических проявлениях и лабораторных исследованиях. Однако окончательный диагноз ставится только после *гистологического и электронно-микроскопического исследования биоптатов почки*.

Дифференциальный диагноз проводится между первичным НС, для которого характерны тяжелая протеинурия, выраженные биохимические изменения сыворотки и сравнительно позднее развитие почечной недостаточности, и вторичным НС, при котором почечная недостаточность имеется уже к началу НС или развивается вскоре после этого.

Болезнь минимальных изменений встречается чаще у детей и характеризуется гипертензией и азотемией. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит также развивается главным образом у детей (60—80% случаев), протекает с макрогематурией, азотемией и артериальной гипертензией. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит выявляется чаще у взрослых больных (75%), протекает с микрогематурией в 20% и гипертензией в 35% случаев.

Течение и прогноз. Течение НС длительное, прогноз зависит от этиологии. Более благополучный прогноз при заболеваниях, поддающихся лечению кортикостероидами. Некоторые из них, например МГН, могут проходить самостоятельно через 5—8 лет. При БМИ прогноз у 90% детей и взрослых хороший. Рецидивы у них возникают часто, но поддаются лечению, и почечная недостаточность обычно не развивается.

Мембранозная нефропатия протекает медленно, постепенно прогрессирует до почечной недостаточности у 50% больных на протяжении 15—20 лет, у 50% могут сохраняться протеинурия или НС без нарушения функции почек. Тяжелее протекают ФСГ и МГН, при которых почти у половины больных развивается ХПН в течение 8—10 лет. Лечение кортикостероидами обычно не эффективно. Стойкая ремиссия наблюдается у немногих больных (5%). После трансплантации почек рецидивы НС часто развиваются у больных ФСГ, МГН, СКВ, Ig — нефропатией.

Прогноз обычно ухудшается при инфекционных заболеваниях, азотемии, артериальной гипертензии, выраженной азотемии, тромбозах периферических сосудов.

Лечение. Лечение больных с НС проводится с учетом нозологической формы, вызвавшей нефротический синдром, функционального состояния почек, продолжительности и особенностей его течения. Не следует строго ограничивать режим и диету больных. Больным назначают лечебную физкультуру, ежедневную ходьбу до 3—4 км, полноценное питание с содержанием животного белка в пище до 1 г/кг массы тела и снижение потребления натрия хлорида до 5 г/сут.

Медикаментозное лечение НС включает: 1) лечение основного заболевания; 2) снижение протеинурии; 3) уменьшение отдельных клинических проявлений.

При БМИ рекомендуют первичную терапию преднизолоном в дозе 1—1,5 мг/кг внутрь в течение 4—6 нед. Положительный эффект проявляется прекращением протеинурии и увеличением диуреза. В последующем больные переводятся на поддерживающую терапию преднизолоном по 2—3 мг/кг через день в течение 4 нед и затем дозу постепенно в течение последующих 4 мес сводят на нет.

Если больные не реагируют на кортикостероиды или развиваются частые рецидивы, рекомендуется назначение преднизолона с циклофосфамидом по 2—3 мг/кг/сут в течение 3 нед или хлорамбуцилом по 0,2 мг/кг/сут в течение 12 нед. Такое лечение обычно эффективно, но цитостатические препараты вызывают многочисленные побочные эффекты (подавление функции половых желез, иммунитета, цистит, канцерогенность), особенно в препубертатном возрасте. Возможно назначение вместо алкилирующих средств цикло-

спорина внутрь по 5 мг/кг/сут в два приема. Циклоспорин вызывает ремиссию в 60—80% случаев, но после уменьшения дозы возможен рецидив.

Нефротический синдром при мембранозной нефропатии проходит без лечения у 40%, у 35—40% он протекает волнообразно — с рецидивами и ремиссиями, у остальных 20—25% он сохраняется постоянно, при этом постепенно нарушается функция почек, и через 10—15 лет развивается терминальная почечная недостаточность. Эффективность глюкокортикоидов, циклофосфамида, хлорамбуцила и циклоспорина не доказана. При терминальной ХПН показана трансплантация почки.

Лечение ФСГ не эффективно. Протеинурия может быть уменьшена 8-недельным курсом преднизолона и циклофосфамида. Восстановление клубочковой фильтрации и снижение протеинурии возможно при лечении циклоспорином в дозах, применяемых при лечении БМП. Ремиссия обычно непродолжительная, быстро развивается рецидив. Не существует доказательств эффективности лечения НС антикоагулянтами и антитромболитическими средствами.

При МГН эффективно лечение глюкокортикоидами в сверхвысоких дозах ("пульс-терапия"), чередующимися с хлорамбуцилом. Преднизолон назначают по 1000 мг в/в в течение 3 дней, а затем внутрь по 0,4 мг/кг/сут в течение 27 дней; хлорамбуцил — внутрь по 0,2 мг/кг/сут. Курс лечения 6 мес. Возможно назначение антиагрегантов (дипиридамола 200—400 мг/сут и аспирина 300—500 мг/сут).

В комплекс лечения НС включают ингибиторы АПФ, которые могут снижать протеинурию и липемию. Но при тяжелой почечной дисфункции они могут усилить гиперкалиемию. При массивных отеках и асците целесообразно проводить лечение тиазидовыми диуретиками. Но они могут привести к гипокалиемии и метаболическому алкалозу. Поэтому при их назначении следует дополнительно использовать препараты калия. Кроме того, диуретики в больших дозах уменьшают объем плазмы, что может привести к ухудшению функции почек и угрозе тромбоза. При выраженной гиповолемии, угрожающей развитием гиповолемического шока, необходимы вливания плазмы или альбумина. Артериальную гипертензию лечат диуретиками, ингибиторами АПФ и антагонистами кальция. Бактериурия, эндокардит, перитонит и другие очаги инфекции требуют своевременного выявления и интенсивного лечения. НПВС уменьшают протеинурию, вероятно, за счет снижения кровотока в клубочках, но они не влияют на активность процесса. Учитывая способность этих препаратов вызывать ОПН, задержку натрия и воды, гиперкалиемию и другие побочные эффекты, их применяют ограничено.

Изолированный мочевой синдром

Гематурия встречается при Ig A-нефропатии, болезни тонких мембран и реже — при синдроме Альпорта. Изолированная клубочковая гематурия может быть при первичных и вторичных гломерулонефритах, поражениях почечных сосудов, тубулоинтерстициальной болезни и некрозе почечных сосочков. Существует канальцевая и внепочечная гематурия, которая развивается при злокачественных опухолях почек и мочевых путей, кистах почек, аденоме предстательной железы, мочекаменной болезни.

Ig A-нефропатия может развиваться при циррозах печени, болезни Крона, аденокарциноме желудка и толстой кишки, облитерирующем бронхите, герпетиформном дерматите, грибковом микозе, анкилозирующем спондилите и синдроме Шёгрена, при которых воспаление в клубочках отсутствует. Патогномоничный признак — отложения Ig A в мезангии, которые могут сочетаться с отложениями C3.

Клинические проявления Ig A-нефропатии минимальны. Макрогематурия, возникающая через 24—48 часов после ангины, желудочно-кишечной инфекции и тяжелой физической нагрузки — основное проявления нефропатии. У некоторых больных при профи-

лактическом осмотре выявляют микрогематурию. Артериальная гипертония встречается у 20—30% больных и нефротический синдром — у 10%.

Микроскопическое исследование позволяет выявить в почке отложения Ig A и C3, расширение мезангия вследствие накопления матрикса и увеличения числа клеток клубочка, в тяжелых случаях — полулуния, воспалительную инфильтрацию интерстиция и очаги гломерулосклероза.

Ig A-нефропатия течет годами. Терминальная почечная недостаточность развивается в течение 20 лет у 30—50% больных. Прогноз хуже у пожилых мужчин, при высокой протеинурии, почечной недостаточности в начале заболевания, гломерулосклерозе и гиалинозе артериол.

Лечения нет. В тяжелых случаях (быстро прогрессирующее течение, нефротический и нефритический синдромы) рекомендуют высокие дозы иммуносупрессоров с обязательным учетом основного заболевания, приведшего к развитию Ig A-нефропатии.

Болезнь тонких мембран — аутосомно-доминантное наследственное заболевание — начинается обычно в детстве и проявляется постоянной или перемежающейся гематурией после острых респираторных инфекций. Морфологический признак — тонкая базальная мембрана (менее 275 нм у детей и менее 300 нм у взрослых) — выявляется при электронной микроскопии. Прогноз хороший.

Синдром Альпорта — наследственная нефропатия. Тип наследования доминантный, сцепленный с Х-хромосомой. Развивается чаще у мужчин и характеризуется гематурией, протеинурией и прогрессирующей почечной недостаточностью. Кроме поражения почек у 60% больных выявляют нейросенсорную глухоту и у 15—30% — поражения глаз — двусторонний передний лентиконус. У женщин-гетерозигот заболевание протекает в легкой форме без почечной недостаточности.

При микроскопии обнаруживают пролиферацию мезангия, фокально-сегментарный нефросклероз, атрофию канальцев и пенистые клетки. При электронной микроскопии выявляется деформированная и утолщенная базальная мембрана.

Прогрессирование синдрома у мужчин приводит к развитию ХПН, при которой показаны диализ и трансплантация почки.

Протеинурия. Изолированную протеинурию без каких-либо почечных заболеваний обнаруживают у 1—10% населения. Различают *доброкачественную и постоянную изолированную протеинурию*. Доброкачественная изолированная протеинурия может быть *преходящей идиопатической*, выявляемой у молодых людей при однократном исследовании мочи при профилактических осмотрах; *функциональной*, возникающей при лихорадке, эмоциональном перенапряжении, сердечной недостаточности; *ортостатической*, обусловленной длительным положением стоя. При всех вариантах доброкачественной изолированной протеинурии биопсия либо не выявляет никаких изменений, либо выявляет незначительные изменения мезангия и подоцитов. Прогноз благоприятный.

Постоянная изолированная протеинурия характеризуется постоянным присутствием белка в моче независимо от внешних условий и состояния исследуемого. При биопсии выявляют морфологическую картину какого-либо гломерулонефрита. Чаще всего обнаруживают мезангиопролиферативный гломерулонефрит и фокально-сегментарный гломерулосклероз. Прогноз при этом синдроме менее благоприятный, чем при доброкачественной изолированной протеинурии. ХПН в течение 20 лет развивается у 20—30% больных, но она обычно не достигает терминальной стадии.

Латентный гломерулонефрит

Заболевание протекает с постоянной умеренной протеинурией, гематурией и медленно прогрессирующей почечной недостаточностью. Латентное течение возможно при

большинстве гломерулонефритов. Латентный гломерулонефрит диагностируют: 1) при анализе мочи; 2) выявлении в крови повышения уровня мочевины и креатинина; 3) при обследовании по поводу артериальной гипертонии.

При микроскопии в почке выявляют пролиферативные и мембранозные изменения с гломерулосклерозом, артериосклероз, воспаление и склероз интерстиция, сопровождающиеся повышением внутриклубочкового давления, ускоряющего прогрессирование почечной недостаточности.

Лечение направлено на снижение АД и внутриклубочкового давления ингибиторами АПФ и устранение клинических проявлений уремии. При терминальной почечной недостаточности показаны диализ и трасплантация почки.

Вторичные гломерулонефриты

Гломерулонефрит, развивающийся при системных заболеваниях, называется вторичным. Он имеет те же морфологические варианты, что и первичный гломерулонефрит. Сходна и их диагностика. В диагнозе первым следует указать ведущий синдром (нефритический или нефротический синдром), затем — морфологический вариант (например, диффузный мембранозный гломерулонефрит, эндокапиллярный гломерулонефрит) и последним ставят нозологический диагноз (сахарный диабет, геморрагический васкулит).

Диабетический гломерулосклероз

Диабетический гломерулосклероз, или **синдром Киммельстила-Уилсона**, является причиной развития терминальной ХПН у 5—15% больных сахарным диабетом. У 35% больных с ювенильным диабетом в течение 20 лет от начала заболевания развивается поражение почек. Из всех больных, нуждающихся в трансплантации почки, у 30—35% ХПН развивается вторично при сахарном диабете.

Патогенез. Диабетическая нефропатия развивается медленно и малосимптомно. Вначале повышаются внутриклубочковое давление и СКФ, через 5—10 лет развивается микроальбуминурия, еще через 5 лет — явная протеинурия (иногда — нефротический синдром). СКФ начинает снижаться, присоединяется артериальная гипертония, развиваются азотемия и гиперкалиемический ацидоз. Через 5—7 лет после появления азотемии возникает терминальная стадия почечной недостаточности.

Морфологические изменения при диабетическом гломерулосклерозе характеризуются утолщением мезангия из-за накопления матрикса и базальной мембраны. Существуют 2 типа основных патологических повреждений: диффузный и узелковый. Диффузный гломерулосклероз характеризуется накоплением матрикса, который выглядит как гомогенные ШИК-позитивные массы, увеличением и клубочков, и почки в целом. Узловой гломерулосклероз представлен округлыми узелками, гомогенными в центре и имеющими расслоения по периферии. В сосудах почек развивается атеросклероз (следствие гиперлипопротеидемии) и артериологиалиноз вследствие артериальной гипертонии.

Течение заболевания длительное. Ускорение повреждения почек наблюдается при высокой артериальной гипертензии, инфекции, применении нефротоксических лекарств и внутривенных рентгеноконтрастных препаратов.

Лечение. Замедление прогрессирования нефросклероза может быть достгнуто компенсацией сахарного диабета диетой, пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином, нормализацией АД и внутриклубочкового давления. В настоящее время доказана эффективность ингибиторов АПФ, которые снижают АД и внутриклубочковое дав-

ление и блокируют стимулирующее действие ангиотензина II на пролиферацию мезангиальных клеток и выработку мезангиального матрикса. Ингибиторы АПФ целесообразно назначать всем больным со стадии микроальбуминурии, даже при отсутствии артериальной гипертонии.

Развитие терминальной стадии ХПН требует проведения перитонеального диализа и гемодиализа. Смертность на хроническом гемодиализе у больных с диабетическим гломерулосклерозом достигает 20—25% в год. Смертность выше у пожилых больных на перитонеальном диализе. При отсутствии противопоказаний проводят трансплантацию почки.

Аутоиммунные системные заболевания

Системная красная волчанка

В настоящее время в соответствии с классификацией ВОЗ морфологические варианты волчаночного нефрита делятся на шесть классов, диагностика которых возможна только при биопсии почек, так как клинические проявления у них практически одинаковые.

I класс. Морфологические изменения отсутствуют. Иммунофлюоресцентное окрашивание позволяет выявить минимальные отложения иммунных комплексов в мезангии. Клинических проявлений обычно нет.

II класс. Мезангиальный волчаночный нефрит. При биопсии обнаруживают значительные отложения Ig G, Ig M и C3 в мезангии и увеличение числа мезангиальных клеток. Клинические симптомы малочисленны или отсутствуют. Часто выявляют микрогематурию и у 25—35% — умеренную протеинурию. Прогноз благоприятный, изменения в моче могут исчезнуть. Терминальная почечная недостаточность может развиться у 5—7% больных через 5 лет, если это мезангиальное поражение перейдет в диффузный пролиферативный или мембранозный нефрит.

III класс. Очаговый сегментарный пролиферативный волчаночный нефрит развивается в течение первого года от начала клинических проявлений у 50% больных. Повреждение проявляется очагами некроза, сегментарной пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток и склерозом менее чем в 50% клубочков. Почти у всех больных наблюдается протеинурия, но нефротический синдром развивается в 25—30% случаев. Часто выявляется гематурия. У некоторых больных снижается СКФ и развивается умеренная почечная недостаточность. Артериальная гипертония отсутствует.

В крови у 90—95% больных выявляют флюоресцирующие антинуклеарные АТ (АНАТ) и умеренное повышение АТ к ДНК, уровень которых снижается при лечение.

Ремиссия, проявляющаяся прекращением протеинурии, наблюдается у 50% больных. Трансформация в другие формы заболевания происходит у 15—20% больных. Рецидивы проявляются внепочечными симптомами СКВ. Летальность в течение 5 лет составляет 10%.

IV класс. Диффузный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит развивается обычно в течение первого года клинических симптомов СКВ. В большинстве клубочков — интракапиллярная (иногда экстракапиллярная) пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток. Иммунофлюоресцентное окрашивание выявляет диффузные отложения Ig G, Ig M, C3 и C4; полулуния окрашиваются на фибрин. Отмечается облитерация просвета канальцев.

Характерными клиническими признаками являются протеинурия и гематурия. Нефротический синдром и снижение СКФ имеются у 50% больных. Азотемия средней тяжести и тяжелая появляется на ранних этапах заболевания. Артериальная гипертония обнаруживается у меньшей половины больных. В крови находят значительное повышение уровня АНАТ и АТ к ДНК.

Ремиссия заболевания наблюдается у 30% больных, но в этот период возможен переход в мезангиальный волчаночный нефрит. Прогноз неблагоприятный. Летальность в течение 5 лет составляет 50%. Смертельный исход обусловлен уремией и СКВ, осложненной инфекцией.

V класс. Мембранозный волчаночный нефрит развивается в течение первого года клинических проявлений СКВ. Характерными признаками являются утолщение базальной мембраны капиллярных клубочков, субэндотелиальные отложения иммунных комплексов, пролиферация мезангия.

Ведущие клинические проявления — протеинурия и нефротический синдром (90% случаев). СКФ у большинства больных нормальная. Прогноз неблагоприятный. Только у 20—25% больных возможна стойкая ремиссия, у 20—30% развивается стойкая протеинурия и неуремическая азотемия, у остальных через 5 лет развивается терминальная почечная недостаточность.

VI класс. Диффузный гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный склероз — конечная стадия диффузного пролиферативного волчаночного нефрита. Проявляется артериальной гипертонией, ХПН, реже нефротическим синдромом.

Лечение волчаночного нефрита не разработано. Выбор лечения проводится после биопсии почки. Волчаночный нефрит I и II классов имеет благоприятное течение и не требует лечения. Пролиферативные варианты (III и IV классы) лечат глюкокортикоидами, салицилатами и противомалярийными средствами.

При высокой активности нефрита рекомендуют пульс-терапию по следующей схеме. Пульс-терапию циклофосфамидом начинают с ежемесячных введений, затем частоту введений уменьшают до 1 раза в 3—6 месяцев и продолжают до общей длительности 18—24 месяца. Начальная доза — 0,5 г/м^2, при отсутствии лейкопении дозу повышают до 1,0 г/м^2. Преднизолон, 1 мг/кг/сут, внутрь назначают одновременно с циклофосфамидом; в течение первых 6 месяцев снижают дозу до поддерживающей (5—10 мг/сут) и продолжают прием до окончания лечения циклофосфамидом.

Такая схема лечения позволяет сохранить функцию почек у 65—90% больных в течение 5 лет. При тяжелом пролиферативном волчаночном нефрите добавляют плазмаферез.

При лечении волчаночного нефрита V класса рекомендуют назначение глюкокортикоидов и ингибиторов АПФ. Контролируют эффективность лечения по составу мочевого осадка, протеинурии, СКФ, уровню комплемента и антител к ДНК.

При такой активной терапии приблизительно у 20% больных с волчаночным нефритом развивается терминальная почечная недостаточность, требующая диализа и трансплантации почки.

Узелковый периартериит

Узелковый периартериит — это острое или подострое диффузное воспаление стенок артерий мышечного типа и артериол внутренних органов, мышц и кожи, сопровождается ишемическим некрозом тканей и функциональной недостаточностью пораженных органов. В почках выявляют при биопсии сегментарный некротизирующий гломерулонефрит, распространенные изменения артерий разного калибра с образованием аневризматических расширений и инфарктов паренхимы почек.

Клинические признаки: субфебрильная лихорадка, миалгии, артралгии, уменьшение массы тела, артериальная гипертония. Мочевой осадок скудный, протеинурия, в крови нормальный уровень комплемента. Почечная недостаточность прогрессирует медленно. При лечении глюкокортикоидами и циклофосфамидом в высоких дозах (1—3 мг/кг/сут) ежедневно пятилетняя выживаемость достигает 80%, без лечения она не превышает 10%.

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера — заболевание, близкое к коллагенозам, при котором развивается некротизирующее гранулематозное воспаление и некротизирующий васкулит с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легкий и почек. Заболевание чаще развивается у мужчин среднего возраста. Поражение почек отмечается в 80% случаев и характеризуется быстро развивающимся фибриноидным некрозом, деструкцией, полиморфно-клеточными инфильтратами, часто линейного характера. Иногда при биопсии почки выявляют признаки экстракапиллярного нефрита с полулуниями.

Наиболее частыми признаками гранулематоза Вегенера являются изъязвляющие сосудистые поражения верхних дыхательных путей, включая носовые ходы, гортань и бронхи. Поражения почек проявляются протеинурией и почечной недостаточностью, которая может быть как умеренной, так и быстро прогрессирующей до терминальной стадии. Антитела к цитоплазме нейтрофилов обнаруживают у 80% больных, при прогрессировании заболевания — еще у 10%. Течение может быть как доброкачественным с длительными ремиссиями, так и быстро прогрессирующим с летальным исходом, причинами которого являются почечная недостаточность, сепсис, кровотечение или ДВС-синдром.

Лечение гранулематоза Вегенера проводят глюкокортикоидами и циклофосфамидом. В первые 3 суток проводят пульс-терапию преднизолоном, затем переходят на прием преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг/сут с последующей постепенной отменой через 3—5 месяцев. Циклофосфамид назначают в виде пульс-терапии (1 г/м^2 в вену 1 раз в месяц) или внутрь, 1 мг/кг/сут. При выраженной активности рекомендуется плазмаферез. При развитии терминальной почечной недостаточности применяют диализ и трансплантацию почки.

Геморрагический васкулит

Геморрагический васкулит, или **болезнь Шенлейна-Геноха** — системный васкулит, характеризуется пурпурой, артралгией, поражением ЖКТ и гломерулонефритом. Болеют преимущественно дети 4—7 лет, но могут болеть и взрослые. Гломерулонефрит развивается у 30% больных, но при биопсии почки почти у всех больных обнаруживают разные морфологические изменения: от легкого набухания мезангия до диффузного экстракапиллярного гломерулонефрита. Характерным признаком геморрагического васкулита являются отложения IgA в мезангии, в прилежащих участках базальной мембраны и во внеклубочковых капиллярах.

Начало заболевания обычно связано с перенесенной инфекцией (вирусной, микоплазменной или стрептококковой), вакцинацией, укусом насекомого или приемом лекарства. Сыпь появляется обычно на нижних конечностях и ягодицах. Артрит протекает легко. В клинической картине обычно преобладают боли в животе и желудочно-кишечное кровотечение. Поражение почек обычно проявляется активным мочевым осадком и протеинурией. Нефротический синдром и макрогематурия обычно не развиваются.

Полное выздоровление наступает у 90% детей и 50% взрослых, формирование персистирующего заболевания отмечается у 15% детей и 35% взрослых, ухудшение функции почек и стойкая артериальная гипертония через 10 лет выявляются у 8% детей и 15% взрослых.

Лечение геморрагического васкулита проводят глюкокортикоидами, иммуносупрессорами и антикоагулянтнами, но их эффективность не доказана.

Синдром Гудпасчера

Синдром Гудпасчера — группа заболеваний, при которых выявляют быстропрогрессирующий гломерулонефрит, легочное кровотечение и наличие антител к базаль-

ной мембране клубочков (АТ к БМК). Этиология неизвестна. Аутоантитела образуются к аутоантигену, которым является участок глобулярного домена 3-цепи коллагена IV типа клубочковых и альвеолярных мембран, изменяющий свои антигенные свойства при воздействии никотина, респираторной инфекции и контакте с летучими углеводородами. Образовавшиеся аутоантитела связываются с базальной мембраной и вызывают активацию комплемента, пролиферацию клеток клубочка, разрыв базальной мембраны и образования полулуний.

Клиническая картина начинается с общих симптомов (нарастающей слабости, лихорадки, миалгий), к которым присоединяются легочные симптомы. У больных появляется кашель, кровохарканье, очаги инфильтрации, обнаруживаемые при физикальном исследовании и ренгенографии. Через 3—4 недели развивается клиническая картина гломерулонефрита, который протекает с умеренной протеинурией и гематурией. В мочевом осадке содержатся эритроцитарные цилиндры. Быстро, в считанные недели, происходит падение функции почек, которое заканчивается терминальной почечной недостаточностью.

При исследовании крови у 90% больных выявляют циркулирующие АТ к БМК класса IgG. Активность комплемента нормальная. При обильном кровохарканье развивается железодефицитная анемия.

В почках обнаруживают морфологические признаки диффузного пролиферативного нефрита, в части клубочков — очаги некроза и в 80—100% — полулуния (экстракапиллярный гломерулонефрит), содержащие много клеток.

Синдром Гудпасчера следует дифференцировать с другими системными заболеваниями, сопровождающимися патологией почек и кровохарканьем. Среди них — иммунокомплексные васкулиты (при СКВ, геморрагическом васкулите, криоглобулинемии); некротизирующие васкулиты, гранулематоз Вегенера, пурпура Шенлейна—Геноха, тромбоз почечных вен в сочетании с ТЭЛА, болезнь легионеров, сердечная недостаточность с отеком легких. Только заболевание с наличием АТ к БМК относится к синдрому Гудпасчера.

Лечение. В настоящее время рекомендуется применение плазмафереза, глюкокортикоидов и алкилирующих иммуносупрессоров. Плазмаферез начинают как можно раньше и проводят ежедневно или через день до тех пор, пока в крови не перестанут определяться АТ к БМК (обычно требуется 1—2 недели). Одновременно назначают преднизолон, 1 мг/кг/сут, в комбинации с азатиоприном, 1—2 мг/кг/сут, или циклофосфамидом, 2—3 мг/кг/сут. При ремиссии необходимо контролировать уровень АТ к БМК, так как его повышение является предвестником рецидива. При терминальной почечной недостаточности показана трансплантация почки.

Системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД) — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся фиброзом кожи, сосудов и внутренних органов, включая сердце, легкие, почки и ЖКТ. Этиология ССД неизвестна. Основное значение в патогенезе заболевания имеет первичное поражение эндотелия сосудов, обусловленное генетическими, вирусными и иммунными факторами, приводящими к нарушению микроциркуляции и фиброзообразованию. В почках при гистологическом исследовании выявляют гиперплазию интимы и приносящих артериол. При иммуннофлюоресцентном окрашивании в стенках пораженных артерий обнаруживают отложения Ig M, комплемента и фибриногена.

Клиника. В настоящее время выделяют два клинических варианта склеродермического поражения почек: острый и хронический. Острый вариант описан как почечный склеродермический криз, который характеризуется внезапным началом, развитием злокачественной гипертонии, приводящей к почечной недостаточности и гипертонической энцефалопатии с сильной головной болью и эпилептическими припадками, левожелудоч-

ковой недостаточностью и ретинопатией. Развитие этого осложнения связано с активацией ренин-ангиотензиновой системы. В моче быстро нарастают изменения.

Хронический вариант характеризуется умеренной артериальной гипертонией, незначительной протеинурией и преходящими изменениями мочевого осадка. Нарушение функции почек прогрессирует медленно и почечная недостаточность развивается на поздних стадиях заболевания.

Лечение. Системная склеродермия неизлечима. Рекомендуемые лекарственные препараты могут лишь улучшить состояние больных. При поражении почек назначают пеницилламин по схеме: возрастающие дозы с 250 до 900 — 1200 мг/сут за 1 час до еды в течение 1 — 3 месяцев с последующим медленным снижением до поддерживающих в течение 1 — 2 лет. Лечение пеницилламином может сопровождаться тяжелыми побочными эффектами — гломерулонефритом с нефротическим синдромом, апластической анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, миастенией, нарушениями функции ЖКТ. Поэтому ежемесячно следует проводить анализ мочи и общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов. При быстром прогрессировании ССД назначают преднизолон, азатиоприн и другие иммунодепрессанты и антиагреганты (аспирин, дипиридамол). Лечение артериальной гипертонии проводят пропранололом, клонидином и миноксидилом. Но особенно эффективны ИАПФ (каптоприл, энап, престариум и др.). При прогрессировании почечной недостаточности проводят гемодиализ. Трансплантацию почки обычно не проводят, так как при системной склеродермии поражаются другие внутренние органы.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — быстро прогрессирующее заболевание, обусловленное выходом из поврежденного эндотелия фактора фон Виллебранда и других веществ, вызывающих спонтанную агрегацию тромбоцитов. ТТП может осложнить беременность, злокачественные новообразования, высокодозную химиотерапию. Характерны тромбоцитопения, гиалиновые тромбы в мелких сосудах, микроангиопатическая гемолитическая анемия, лихорадка, ОПН, очаговая неврологическая симптоматики и нарушения сознания. Признаков ДВС-синдрома нет.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) поражает новорожденных и детей младшего возраста и характеризуется, как и ТТП, тромбоцитопенией, лихорадкой, микроангиопатической гемолитической анемией, ОПН и повышением АД. В клубочках почек при обоих состояниях выявляют фибриноидный некроз сосудистых петель и сужение их просвета. Характерны гиалиновые тромбы в афферентных артериолах и клубочках почки, выраженные пролиферативные и мембранозные изменения и склерозирование.

Поражение почек проявляются протеинурией, микро- и макрогематурией, цилиндрурией и азотемией. Нередко развиваются анурия и ОПН. Течение заболеваний волнообразное. Прогноз при ТТП неблагоприятный. Больные погибают от прогрессирующей почечной недостаточности в течение нескольких недель или месяцев, особенно при развитии молниеносной формы. Прогноз при ГУС лучше, особенно у детей. Выздоровление наблюдается у 55 — 60% больных, ХПН развивается у 25 — 30%. Летальность составляет 8 — 10%.

Лечение. Основным методом лечения является плазмаферез. Рекомендуется удаление не менее 3 литров плазмы с заменой ее свежезамороженной плазмой. Одновременно с проведением плазмафереза назначают глюкокортикоиды, 80 — 120 мг/сут, ежедневно. Возможна комбинация с азатиоприном, 100 — 150 мг/сут. Монотерапия глюкокортикоидами малоэффективна. Как дополнительные методы применяют лечение антиагрегантами и спленэктомию по показаниям. Такое комбинированное лечение повысило выживаемость в течение 1 года более чем в 75% случаев.

Множественная миелома

Множественная миелома — заболевание, характеризующееся неопластической трансформацией моноклонального В-лимфоцита в плазматическую клетку, вырабатывающую избыточное количество Ig или фрагментов Ig (парапротеина).

Поражения почек при множественной миеломе имеет различные механизмы. Гиперпродукция легких цепей иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса) сопровождается протеинурией, которая оказывает прямое токсическое действие на канальцы и приводит к внутриканальцевой обструкции вследствие образования цилиндров. Развивающиеся метаболические нарушения — гиперкальциемия и гиперурикемия — вызывают констрикцию сосудов почек, отложения фосфата кальция и уратов и усиливают обструкцию канальцев. Сопутствующий амилоидоз является причиной отложения амилоида в клубочках и канальцах, но поражение клубочков умеренное. Более выраженные гломерулярные поражения возможны при интрамембранозных или субэндотелиальных депозитах парапротеина.

Клиническая картина. Самый частый симптом — боли в костях — выявляется у 70% больных. Боли локализуются в ребрах и позвоночнике и провоцируются движениями. Возможно развитие патологических переломов. Компрессионные переломы позвонков могут привести к сдавлению спинного мозга. При рентгенографии выявляют крупные костные очаги в ключицах, грудине, и особенно в черепе. Очаги четко очерчены ("пробойниковые"), реактивный остеосклероз вокруг них отсутствует.

Бактериальные инфекции — частое осложнение множественной миеломы. Обычно развиваются пневмония (возбудители Streptococcus pneumoniae, Staphilococcus aureus и Klebsiella pneumoniae) и пиелонефрит (Escherichia coli и другие грамотрицательные бактерии).

Поражение почек выявляют у половины больных, но клинические симптомы мало выражены. Характерна медленно прогрессирующая почечная недостаточность. При обезвоживании у больных множественной миеломой может развиться ОПН.

В крови выявляют нормохромно-нормоцитарную анемию, часто повышено содержание азота мочевины, креатинина и мочевой кислоты. У трети больных отмечается гиперкальциемия. У некоторых больных уменьшается анионная разница. В моче повышается содержание белка — результат избытка парапротеинов. Проба с использованием мочевых индикаторных полосок не всегда позволяет обнаружить белок Бенс-Джонса. Необходимо проведение пробы с сульфасалициловой кислотой.

Заболевание носит прогрессирующий характер. Специфического лечения почек не существует. Но объективное улучшение состояния и продление жизни больных возможно при проведении химиотерапии (мелфалан или циклофосфамид) в сочетании с глюкокортикостероидами, тщательной регуляции ОЦК и электролитного статуса.

Циклофосфамид применяют курсами по 150—500 мг/сут в/в или 400—500 мг внутрь в течение 4 дней каждые 3—4 недели или непрерывно по 150 мг/сут. Мелфалан назначают в виде повторных курсов (0,25 мг/кг/сут в течение 4 дней каждые 4—6 недель) или непрерывного приема в дозе 0,08—0,14 мг/кг/сут в течение первых 8—10 дней и 0,03 мг/кг/сут в дальнейшем. Одновременно назначают преднизолон повторными короткими курсами (1 мкг/кг/сут в течение 4 дней каждые 6 недель). Оба препарата вызывают лейкопению, поэтому дозы следует подбирать индивидуально.

Для предупреждения развития функциональной почечной недостаточности больные должны получить достаточное количество воды с целью обеспечения диуреза >2000 мл/сут. При выраженной гиперкальциемии показано внутривенное введение большого количества изотонического раствора вместе с фуросемидом (до 1 л/ч в течение 8—12 ч) с последующим приемом внутрь преднизолона и препаратов фосфора.

Гиперурикемия, развивающаяся при множественной миеломе, ухудшает функцию почек; поэтому необходимо назначать аллопуринол внутрь по 300 мг/сут. Показан больным плазмаферез, способствующий освобождению крови от легких цепей иммуноглобулинов и уменьшению их синтеза и отложения в тканях, прежде всего в почках. Гемодиализ проводят также при эффективности лечения миеломы цитостатиками, так как при отсутствии эффекта этой терапии гемодиализ влияния на функцию почек не оказывает.

Глава 59
АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз — заболевание неизвестной этиологии, обусловленное отложением в тканях эозинофильного аморфного вещества, состоящего из нерастворимых фибриллярных белков. Типы амилоидоза различают по основному белку. При AL-амилоидозе амилоидные фибриллы образуются из видоизмененных сывороточных белков, легких цепей иммуноглобулинов, при AA-амилоидозе — из SAA белка (один из белков острой фазы воспаления), при диализном амилоидозе — из β_2-микроглобулинов. Почки поражаются только при AL- и AA-амилоидозе. Амилоидоз подразделяют на первичный, развивающийся без предшествующих или сопутствующих заболеваний, вторичный, развивающийся при наличии хронического воспалительного заболевания, и семейный наследственный амилоидоз. Отложение амилоида может быть очаговым и ограничиваться почками или быть генерализованным (системным).

В клинике ведущим является нефротический синдром с протеинурией, гипопротеинемией и гиперхолестеринемией. У 50% больных обнаруживают при первичном исследовании снижение СКФ и у 20—25% — артериальную гипертонию. Реже первичным проявлением амилоидоза может быть почечная недостаточность при поражении почечных сосудов или синдром Фанкони (глюкозурия, аминокислотурия, фосфатурия, бикарбонатурия, полиурия, остеопороз, низкорослость) при поражении проксимальных канальцев. Размер почек может быть нормальным или увеличенным, но по мере развития заболевания почки уменьшаются. Отложения амилоида у 70% больных обнаруживают при биопсии прямой кишки или подкожной клетчатки брюшной стенки. В таких случаях биопсия почки не нужна.

При биопсии почек достоверно диагноз устанавливают при обнаружении гиалиноподобного вещества, дающего в поляризованном свете при окраске конго красным зеленый цвет.

Течение амилоидоза, как правило, прогрессирующее, приводящее к ухудшению функции почек. Терминальная стадия почечной недостаточности наступает через 2—5 лет.

Эффективного лечения при первичном амилоидозе нет. Есть сообщения об улучшении прогноза при лечении комбинацией алкилирующих средств и колхицина. Но эти данные не подтверждены. При вторичном амилоидозе проводят лечение основного заболевания. При терминальной почечной недостаточности используют гемодиализ и трансплантацию почки. Но амилоидоз возникает и в трансплантате.

Глава 60
ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Тубулоинтерстициальные болезни почек — группа заболеваний различной этиологии, при которых поражаются преимущественно канальцы и интерстициальная ткань, и причинами которых являются токсические поражения почек, злокачественные новообразования, иммунные заболевания, болезни сосудов, наследственные болезни и инфекции. В последнюю группу причин включены острый и хронический пиелонефриты.

Пиелонефрит — инфекционно-воспалительное многоочаговое, часто двустороннее заболевание, протекающее с повреждением интрестициальной ткани и лоханочно-чашечной системы почки.

Этиология и патогенез. Чаще заболевают женщины до 40 лет, многие из них — во время беременности. В пожилом и старческом возрасте прогрессивно увеличивается заболеваемость мужчин. Это связано со снижением функциональной активности предстательной железы и частым развитием обструкции мочевого тракта, обусловленной стриктурами, камнями, опухолями, гипертрофией простаты. Большое значение в развитии пиелонефрита имеют пузырно-мочеточниковый рефлюкс, бактериурия, сахарный диабет, артериальная гипертония с нефроангиосклерозом, предшествующие заболевания почек (тубулоинтерстициальные нефриты, врожденная патология), подагра, миеломная болезнь, воздействие лекарств. Причиной развития пиелонефрита могут быть инструментальные исследования и катетеризация мочевого пузыря. Развитие пиелонефрита без каких-либо структурных аномалий мочевыводящих путей бывает обусловлено ослаблением активности иммунологических защитных механизмов организма больного.

Возбудителями пиелонефрита чаще всего является Escherichia coli (около 75% внебольничных инфекций). В 10—15% случаев пиелонефрит развивается при инфицировании видами Klebsiella, Proteus mirabilis и Enterobacter. Поражение почек может быть при бактериемии, связанной со Streptococcus faecalis, Staphylococcus aureus и смешанной флорой.

Проникновение инфекции в почку обычно бывает восходящим путем. В нормальном мочевом тракте это инфицирование замедляется или прекращается током мочи и препятствием в мочеточниково-пузырных соустьях.

Возможен гематогенный путь заноса инфекции в почку из какого-либо первичного очага, расположенного как в мочевых путях и органах половой системы, так и вдали от почки.

Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит — острое гнойное поражение почки. В последнее время рассматривается как синоним острого инфекционного тубулоинтерстициального нефрита. Но последний термин носит более описательный характер.

Патологическая анатомия. При остром пиелонефрите почки увеличены, в паренхиме выявляется острый воспалительный процесс с деструкцией, главным образом в корковом веществе. На разрезе обнаруживаются многочисленные абсцессы мозгового вещества и острый некроз сосочковой ткани. В эпителии чашечек и лоханки видны признаки острого воспаления. В интерстициальной ткани и просвете канальцев имеется большое количество нейтрофилов. Характерными особенностями острого пиелонефрита являются негомоген-

ное распространение процесса и клиновидные области поражения без распространения инфекции за их пределы. При благоприятном течении процесса происходит уменьшение лейкоцитарной инфильтрации и смена ее пролиферацией гистолимфоцитарных элементов.

Клиническая картина. Начало заболевания острое, для него характерны озноб, значительное повышение температуры тела (до 39—40 °С), сопровождающееся потом. Быстро нарастают симптомы интоксикации — слабость, вялость, артралгии, тошнота и рвота. Типичным симптомом заболевания является тупая боль в пояснице, достигающая иногда значительной интенсивности. Одновременно появляются частые болезненные мочеиспускания.

При физикальном исследовании выявляются умеренное вздутие и ригидность живота, которую необходимо отличать от ригидности при внутрибрюшинной патологии. Обычно обнаруживаются болезненность в области реберно-позвоночного угла со стороны инфицирования и положительный симптом Пастернацкого. При отсутствии ригидности иногда можно пальпировать болезненную увеличенную почку.

Лабораторными симптомами острого пиелонефрита являются минимальная протеинурия (меньше 0,1 г/м^2/сут), бактериурия (необходимо окрашивание по Граму) и лейкоцитурия (больше 10 лейкоцитов/мкл), часто бывает микрогематурия. При посеве мочи находят больше 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ).

В крови выявляется лейкоцитоз (до $20—25\times10^9$/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, появление юных форм нейтрофилов с токсической зернистостью. Возможны умеренное снижение уровня гемоглобина и увеличение СОЭ. При тяжелом течении пиелонефрита развиваются азотемия и гипербилирубинемия.

С целью уточнения диагноза, выявления локализации обструкции мочевых путей и оценки состояния чашечно-лоханочной системы почки проводят обзорную и экскреторную урографию и ультразвуковое исследование почек.

Прогноз при остром пиелонефрите благоприятный. Ранняя антимикробная терапия с восстановлением отделения мочи позволяет купировать инфекцию и добиться полного выздоровления у 75—80% больных, у остальных возможен переход в хроническую форму.

Лечение острого пиелонефрита начинают сразу после установления диагноза, посевов крови и мочи. Но ожидать результатов посевов и определения чувствительности микроорганизмов не целесообразно. Существуют некоторые стандартизированные схемы антибактериальной терапии. При легких формах болезни вначале проводят пероральное лечение котримоксазолом (бактримом, бисептолом, септрином), производными 4-оксихинолина (грамурином, оксолиновой кислотой) и 8-оксихинолина (5-НОК, нитроксолином), цефалоспоринами 1-го поколения и фторированными хинолинами (норфлоксацином, ципрофлоксацином).

Большинство больных нуждается в парентеральной терапии одним антибиотиком, например, гентамицином или цефалоспорином 2-го и 3-го поколения (цефатоксимом, цефоперазоном, цефтриаксоном). При осложненных инфекциях или отсутствии эффекта от монотерапии показано в/в введение двух антибиотиков. Продолжительность лечения обычно 2 недели, но у мужчин может потребоваться до 6 недель для предупреждения раннего рецидива. У больных с острым обструктивным пиелонефритом проводят хирургическую коррекцию или устанавливают мочеточниковые стенты.

Для предупреждения рецидивов инфекции следует проводить профилактическое антимикробное лечение. Назначают котримоксазол (триметоприм 40 мг и сульфаметаксозол 200 мг) или нитрофуранетоин (фурадонин) 100 мг один раз каждый день на ночь или даже 3 раза в неделю. Продолжительность противорецидивного лечения должна быть около года. Если инфекция возобновится, необходимо провести непрерывное, неограниченное во времени лечение.

Хронический пиелонефрит

Хронический пиелонефрит — гнойное инфекционное поражение почек, приводящее к расширению лоханки, атрофии и деформации чашечек, рубцеванию паренхимы и развитию пиелонефритически сморщенной почки.

Патологическая анатомия. Гистологическая картина представлена неравномерно выраженными мононуклеарной клеточной инфильтрацией, очаговым и диффузным склерозом паренхимы с ретракцией прилежащих сосочков. Лоханка почек расширена, чашечки деформированы, их слизистая утолщена, тусклая, иногда гиперемирована. Почки в размерах уменьшены. При микроскопическом исследовании в почках обнаруживают лимфогистиоцитарные инфильтраты, мелкоочаговый и диффузный склероз стромы и артерий, замещение канальцев соединительной ткани. Капиллярные клубочки обычно не изменены.

Клиническая картина хронического пиелонефрита разнообразна. В ранние стадии болезни симптомы неопределенны и иногда противоречивы. Возможны тупые боли в эпигастральной области и пояснице, быстрая утомляемость и головные боли. Нередко выявляется немотивированый субфебрилитет. В некоторых случаях болезнь диагностируют при случайном исследовании мочи. Определенное значение имеют данные анамнеза о перенесенных, особенно рецидивирующих, инфекциях мочевых путей и типичных признаках почечной дисфункции (изменениях мочеиспускания и внешнего вида мочи), которые обычно свидетельствуют о хроническом пиелонефрите.

Нередко единственными проявлениями хронического пиелонефрита могут быть синдром артериальной гипертонии, гипохромная анемия и мочевой синдром (лейкоцитурия, бактериурия, протеинурия, не превышающая 1 г/сут). У некоторых больных пиелонефрит проявляется хронической почечной недостаточностью.

Диагноз хронического пиелонефрита основывается на данных анамнеза, систематического исследования мочи, включая и бактериологический метод, рентгенологического, радиоизотопного, ультразвукового исследований почек и определения функции почек.

Ранее перенесенные инфекции мочевых путей и наличие факторов риска, таких как стриктура мочевого тракта, камни, опухоли, гипертрофия простаты, сахарный диабет и др., позволяют предположить наличие хронического пиелонефрита.

В моче обнаруживают минимальную (менее 1 г/м^2) или перемежающуюся протеинурию, иногда протеинурия отсутствует. В мочевом осадке выявляют клетки почечного эпителия, зернистые цилиндры и реже лейкоцитарные цилиндры. Показателем истинной бактериурии для кишечной палочки и других грамотрицательных бактерий является 10^5 и более микробных тел в 1 мл мочи, для пиогенных кокков и протея — $10^3 - 10^4$ микробных тел.

На урограммах при хроническом пиелонефрите видны расширенные чашечки с рубцеванием вышележащих тканей, уменьшение толщины паренхимы на полосах по сравнению с ее толщиной в средней части.

Радиоизотопные методы (реография, компьютерная сцинтиграфия почек) позволяют выявить изменения и асимметрию реограмм, особенности накопления и распределения изотопа в почках, характерные для хронического пиелонефрита.

При ультразвуковом исследовании устанавливают соотношение почки и ее синуса, состояние лоханки и чашечек, выявляют камни, невидимые при рентгенологическом исследовании — уратные, цистиновые, ксантиновые, опухоли и кисты.

Функция почек длительное время сохраняется нормальной. У некоторых больных до развития азотемии могут быть выявлены гиперхлоремический ацидоз и нарушения концентрирующей функции.

Течение хронического пиелонефрита длительное, болезнь прогрессирует медленно, функция почек может оставаться нормальной более 20 лет. Прогноз зависит от частоты

рецидивов пиелонефрита и типа обструкции мочевых путей. Обострения заболевания как правило сопровождаются ухудшением структуры и функции почек. Постоянная обструкция поддерживает инфекцию и усиливает повреждение почки в результате повышения давления в почечной лоханке.

Лечение хронического пиелонефрита в активную фазу заболевания включает антибактериальную терапию, воздействие на микроциркуляторные процессы в почках, восстановление проходимости мочевых путей.

Антибактериальная терапия проводится с учетом чувствительности микробной флоры к назначаемым средствам. В настоящее время применяют следующие группы лекарств: антибиотики (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, гентамицин), комбинированные сульфаниламиды (триметоприм — сульфаметоксазол, бактрим, бисептол, септрим), производные нитрофурана (фурадонин, фурагин), производные 4-оксихинолина (грамурин) и 8-оксихинолона (5-НОК, нитроксолин), производные нафтиридина (неграм, невиграмон).

Следует обращать внимание на нефротоксичность применяемых средств. Не обладают этим действием оксациллин, метициллин, эритромицин,. Незначительная нефротоксичность имеется у ампициллина, линкомицина, нитрофуранов, производных нафтиридина. При снижении функции почек не рекомендуется назначение гентамицина, цепорина и антибиотиков тетрациклинового ряда. Адекватность терапии должна подтверждаться посевом мочи. При отсутствии эффекта рекомендуются комбинации антибактериальных средств с их сменой каждые 8—12 дней до стойкого исчезновения лейкоцитурии и бактериурии. Антибактериальную терапию сочетают со средствами, улучшающими почечную гемодинамику (трентал), и витаминами. Наличие камней и обструкции мочевых путей является показанием для хирургического вмешательства.

После стабилизации состояния больных и ликвидации активности пиелонефрита в течение года следует проводить систематическую противорецидивную терапию, включающую применение антибактериальных средств, растительных мочегонных и антисептиков. Противорецидивная терапия проводится по следующей схеме (Борисов И.А.). В течение 1-й недели месяца больным рекомендуется прием клюквенного морса или отвара шиповника. В течение следующих 2 недель — прием отваров сбора лекарственных трав, который включает траву полевого хвоща (1 десертную ложку), плоды можжевельника (1 столовую ложку), корень солодки (1 столовую ложку), толокнянку (1 столовую ложку), брусничный лист (1 десертную ложку) или листья березы. Возможен прием почечного чая. В течение 4-й недели принимается один из антибактериальных препаратов, сменяемый каждый месяц.

Глава 61
МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Мочекаменная болезнь (уролитиаз, нефролитиаз) — болезнь, характеризующаяся образованием в почках и мочевых путях конкрементов (камней), формирующихся из составных частей мочи. Размеры камней варьируют от микроскопических кристаллических очагов до камней диаметром в несколько сантиметров. Коралловый камень может иметь форму всей системы почечных чашечек и заполнить ее целиком. Камни могут иметь характерный вид и цвет.

Эпидемиология. Мочекаменной болезнью страдает 1—5% населения. Заболеваемость: 150,7 на 100 тыс. населения. Преобладающий пол — мужской (4 : 1). Преобладающий возраст — 20—40 лет.

Патогенез. Развитие камней в почках связано с экзогенными и эндогенными факторами. К экзогенным патогенетическим факторам относятся климатические условия (температура и влажность воздуха, состав питьевой воды и наличие в ней минеральных солей, физическая активность, особенности питания, влияющего на состав мочи и ее pH). Растительная и молочная пища вызывает ощелачивание мочи, мясная — ее окисление.

Ведущее значение в возникновении нефролитиаза имеют эндогенные патогенетические факторы. Образование камней обусловлено нарушением равновесия между выведением малорастворимых веществ и сохранением воды в моче — многокомпонентном растворе. Увеличение перенасыщения мочи оксалатом кальция, анионом (оксалатом) и катионом (кальцием) при повышении выведения солей или при снижении диуреза является основным фактором нефролитиаза.

В моче образуются ядра кристализации, представляющие собой скопления, содержащие более 100 ионов и способные к росту. Возможно гетерогенное образование ядер кристаллизации, при котором осаждение происходит на кристаллы, сходные по структуре с оксалатом кальция и находящиеся в перенасыщенной моче. Такими кристаллами могут быть кристаллы мочевой кислоты и ее кислой натриевой соли, уратов и гидроксиапатита.

Одним из факторов образования конкрементов может быть аномалия ингибиторов роста кристаллов. В моче содержится неорганический пирофосфат, ингибирующий осаждение, рост и агрегацию кристаллов фосфата. Гликопротеиды — другие ингибиторы кристаллизации — тормозят образование оксалатных камней. Цитрат подавляет рост кристаллов и ядер кристаллизации за счет комплексных соединений с кальцием и снижения активности его ионов в моче.

Существует мнение о возможности камнеобразования при нарушении коллоидного равновесия, обусловленного увеличением концентрации мукопротеидов и полисахаридов в моче при нарушении функции канальцев. Образуется белковый матрикс, на который откладываются соли из перенасыщенной мочи.

Большую роль в образовании камней играет инфекция мочевых путей, вызванная бактериями, продуцирующими уреазу (наиболее часто Proteus spp). Уреаза расщепляет мочевину на аммиак и углекислый газ. Ионы аммония соединяются с ионами фосфата и магния, образуя трипельфосфат ("инфекционные камни")

По составу около 80% камней состоят из солей кальция — оксалата и фосфата, 5% — из мочевой кислоты, 2% — из цистина. Кальциевые камни чаще образуются у мужчин в возрасте от 20 до 30 лет. Уратные камни также чаще образуются у мужчин, большая половина которых страдает подагрой. Цистиновые камни встречаются редко. Трипельфосфатные камни чаще развиваются у женщин, имеющих инфекцию мочевых путей.

Клиническая картина. Наиболее характерными признаками заболевания является боль в спине или почечная колика, развивающаяся при закупорке камнем одной или нескольких чашечек, почечной лоханки или мочеточника. Почечная колика характеризуется мучительной приступообразной болью в области почек или в боку и иррадиацией по ходу мочеточника в живот, область гениталий и нередко внутреннюю поверхность бедра. Колика может сопровождаться тошнотой, рвотой, метеоризмом и клиникой непроходимости кишечника, которые маскируют поражение со стороны мочевыделительной системы. Нередко развиваются озноб и повышается температура. При колике бывают учащенное мочеиспускание и гематурия, особенно при прохождении камня по мочеточнику. В этом случае возможно временное прекращение функции почки на пораженной стороне, которое может сохраняться некоторое время после того, как камень вышел. Но у многих больных камни не имеют клиники — "молчащие" камни.

При **функциональном исследовании** выявляют болезненность в области реберно-позвоночного угла, повышенную чувствительность в поясничной и паховой областях. Диагноз подтверждается анализом мочи, рентгенологическим и ультразвуковым методами исследованиями.

В **моче** обычно бывает макро- и микрогематурия, возможны лейкоцитурия и бактериурия. Информативно исследование pH мочи. Повышение pH мочи определяется при почечном канальцевом ацидозе, способствующем формированию кальциево-фосфатных камней. Низкий pH с небольшим объемом мочи может быть фактором риска образования уратных камней. При кислой реакции мочи выявляют кристаллы мочевой кислоты и цистина, а при щелочной реакции — кристаллы фосфата кальция и трипельфосфата. В осадке обнаруживают различные кристаллические вещества. Но точный состав камней может быть определен только кристаллографическими методами.

На обзорной рентгенограмме могут быть видны рентгеноконтрастные образования в области почек, мочеточников и мочевого пузыря. Хорошо визуализируются кальциевые и коралловидные камни. Уратные, редкие ксантиновые камни и камни, состоящие из белкового матрикса ("матриксные" камни), рентгенонегативны. Для выявления как рентгенопозитивных, так и рентгенонегативных камней, их локализации и степени обструкции применяют ретроградную или экскреторную урографию.

Ультразвуковое исследование дает возможность выявить контуры почек, оценить эхограмму чашечек и лоханки, выявить гидронефроз и обструкцию мочевых путей, вызванную конкрементами.

Течение заболевания у 60—70% больных осложняется пиелонефритом, возбудителями которого являются чаще всего кишечная палочка, стафилококк, стрептококк, вульгарный протей. Основными признаками пиелонефрита являются лейкоцитурия и бактериурия.

Лечение мочекаменной болезни должно быть комплексным. Основным является длительное консервативное лечение, которое назначают по строгим показаниям с учетом активности воспалительного процесса, электролитных нарушений, функции почки и вероятности образования новых камней.

Консервативная терапия включает в себя общеукрепляющие мероприятия, диетическое питание и медикаментозное лечение. Всем больным рекомендуется прием такого количества жидкости, чтобы за сутки выделялось не менее 2 литров мочи. Лечение мочевой инфекции проводится с учетом результатов посева мочи и чувствительности ее микрофлоры к антибактериальным препаратам и антибиотикам.

Почечную колику можно купировать тепловыми процедурами (грелкой, горячей ванной) в сочетании со спазмолитиками (баралгином, платифиллином, но-шпой и др.). При отсутствии эффекта в/м или в/в вводят 5 мл баралгина, 1 мл 0,1% раствора атропина, опиоидные анальгетики (фентанил, стадол, трамадол и др.).

Показаниями к удалению камня являются выраженная обструкция, инфекция мочевых путей, постоянный болевой синдром, развитие гидронефроза, коралловидные камни и повторяющиеся кровотечения. Существуют различные способы удаления камней. Раньше широко использовали открытые щадящие, органосохраняющие доступы (пиелолитотомию, нефролитотомию, резекцию почки). При выраженных грубых изменениях почек проводят нефрэктомию. Камни мочеточника у большинства больных после консервативного лечения (водные нагрузки, прием спазмолитических средств) отходят самостоятельно. При отсутствии эффекта удаление камня проводят при цистоскопии петлей Цейса или литэкстрактором Дормиа. При закупорке камнем мочеточника и развитии острого пиелонефрита показано оперативное лечение — уретероцистотомия.

В настоящее время применяют дистанционную литотрипсию камней почек, почечной лоханки и проксимальных отделов мочеточника. Литотрипсия представляет собой электрически генерируемые вне тела больного ударные волны, сфокусированные с помощью параболических зеркал и направленных под рентгенологическим или УЗИ контролем на подлежащий разрушению камень. После нескольких разрядов большинство камней превращаются в песок, который с мочой проходит мочеточник и мочевой пузырь.

Второй метод — ультразвуковая чрескожная литотрипсия, при которой камень дробят ультразвуковым литотроном, вводимым в почечную лоханку через небольшой разрез в поясничной области. Образующиеся фрагменты камня удаляются через литотрон.

Третий метод — контактная лазерная литотрипсия, которую применяют для дробления камней мочеточника под контролем уретероскопа, вводимого ретроградно. Единичные небольшие камни, не осложненные инфекцией, не требуют лечения.

Лечение отдельных видов камней

Кальциево-фосфатные камни чаще всего образуются при идиопатической гиперкальциурии, которая характеризуется выделением кальция 300 мг/сут у мужчин, 250 мг/сут у женщин. Другими причинами их образования являются первичный гиперпаратиреоз, почечный канальцевый ацидоз, метастатический рак. При идиопатической гиперкальциурии назначают тиазидовые (гипотиазид 25—50 мг, трихлорметиазид 2,5 мг в день и др.) или калийсберегающие диуретики (амилорид 5—10 мг в день), снижающие выведение кальция с мочой и перенасыщение мочи оксалатом кальция. При снижении уровня калия в крови (< 3,5 мэкв/л) дополнительно назначают панангин по 1 таблетке 3 раза в день. При первичном гиперпаратиреозе показана срочная паратиреоидэктомия.

Кальциево-оксалатные камни развиваются при идиопатической кальциурии, чрезмерном содержании оксалата в пище, злоупотреблении витамином С, заболеваниях тонкой кишки и первичной гипероксалурии. Рекомендуется ограничение приема пищи с высоким содержанием оксалата (бульона, шоколада, какао, зеленого салата, шпината, щавеля, жиров) и исключение больших доз (> 500 мг/сут) аскорбиновой кислоты. Назначают гипокальцийурические мочегонные (тиазиды и амилорид), нейтральный фосфат калия внутрь и цитрат калия (по 25—50 мэкв калия 1—2 раза в день с обязательным контролем содержания калия в крови), ингибирующий рост кристаллов оксалата кальция. При заболеваниях тонкого кишечника рекомендуют диету с низким содержанием оксалата и жира, прием препаратов калия и холестирамина.

Уратные камни образуются в концентрированной и кислой моче (pH <5,4) при гиперурикозурии, гиперурикемии (подагра), избыточном содержании пуринов в пище, способствующих окислению мочи. В кислой моче образуются ядра кристаллизации из мочевой кислоты или ее кислой натриевой соли. Образующиеся камни похожи внешне на кальциевые, но могут быть смешанные камни из кальция и мочевой кислоты. При лечении необходимо поддержание щелочной реакции мочи (pH мочи более 7,0). Назначают бикарбонат натрия (0,5—1,0 г 2—3 раза в день, курс лечения 4—6 недель). Рекомендуется ограничение потребления поваренной соли, яиц, рыбы, мяса, птицы, жареных и острых блюд. Снизить образование мочевой кислоты у некоторых больных можно с помощью аллопуринола по 200—300 мг каждое утро.

Цистиновые камни развиваются при цистинурии. Рекомендуется выделение мочи более 4 л/сут, применение бикарбоната натрия для поддержания pH мочи более 7,5. Больным с рефрактерным нефролитиазом назначают Д-пеницилламин (суточная доза 1—4 г на 4 приема, большую разовую дозу принимают на ночь). Во время лечения необходимо обильное питье, особенно важно принимать дополнительное количество жидкости (не менее 0,5 л) перед сном и ночью. Необходимо определение экскреции цистина с мочой, оптимальный уровень экскреции — менее 100 мг/сут. В некоторых случаях проводят внутрипочечное растворение камней ирригациями ацетилцистеина или щелочей.

Трипельфосфатные камни или магниево-аммоний-кальциевые фосфаты развиваются при хроническом или рецидивирующем течении инфекции мочевого пути. Лечение проводится антимикробными средствами, включая и антибиотики.

Тестовые вопросы к части 5 "Заболевания почек и мочевыводящих путей"

01. Как называется учащенное мочеиспускание?
- а) никтурия;
- б) полиурия;
- в) недержание мочи;
- г) дизурия;
- д) странгурия.

02. Снижение суточного диуреза меньше 100 мл/сут называется:
- а) странгурия;
- б) дизурия;
- в) олигурия;
- г) полиурия;
- д) анурия.

03. Какое состояние может сопровождаться появлением темно-желтой мочи?
- а) прием нитрофуриновых препаратов;
- б) острый гломерулонефрит;
- в) хронический вирусный гепатит;
- г) опухоль мочевого пузыря.

04. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации выявляется при следующих состояниях, кроме:
- а) снижения гидростатического давления в почечных канальцах и в капсуле клубочков;
- б) уменьшения почечного кровотока;
- в) снижения давления в почечных канальцах и в капсулах клубочков;
- г) повышения онкотического давления плазмы;
- д) уменьшения площади поверхности капилляров.

05. Больной, 68 лет, поступил в отделение реанимации с синдромом острой ренальной почечной недостаточности. Восемь дней назад больному была проведена операция удаления камней желчного пузыря, после которой температура тела повысилась до 38,5 °С. Больному был назначен гентамицин в дозе 80 мг через каждые 8 ч. Состояние ухудшилось за последние 5 дней. В течение двух дней была олигурия. Последние дни суточный диурез составляет 1,2–1,5 л. Установлен ежедневный подъем креатинина со скоростью 1 мг% в день до 6,3 мг%. АД 135/80 мм рт. ст. Наиболее вероятной причиной развития ОПН у больного является:
- а) гепаторенальный синдром;
- б) острый гломерулонефрит;
- в) нефротоксичность гентамицина;
- г) обструкция мочевых путей.

06. Больной, 35 лет, поступил в клинику с жалобами на отеки лица, общую слабость, головную боль. Шесть месяцев назад лечился по поводу заболевания легких, которое сопровождалось высокой температурой тела и кровохарканьем. Лечился в стационаре в течение 16 дней ампициллином и цефазолином. После выписки из стационара на диспансерном наблюдении не находился. При осмотре выявлены отечность лица и голеней. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, ЧСС 94 в минуту, АД 170/100 мм рт. ст. Общий анализ крови: Hb – 118 г/л, лейкоциты – $4{,}4\times10^9$/л, СОЭ – 38 мм/ч. Общий анализах мочи: относительная плотность – 1,019, содержание белка – 1,36 г/л, лейкоциты – 4–5 в поле зрения, эритроциты – до 20 в поле зрения. Выберите правильный диагноз:
- а) геморрагический васкулит;
- б) синдром Гудпасчера;
- в) постинфекционный гломерулонефрит;
- г) амилоидоз почек;
- д) лекарственная нефропатия.

07. Больная, 37 лет, предъявляет жалобы на отечность лица и ног, общую слабость, атрофию мышц, боли в животе. Считает себя больной около 4 месяцев, в течение которых масса тела увеличилась на 10 кг. Мать больной имела какое-то заболевание почек. При исследовании выявлены отеки лица и нижних конечностей. В легких патология не обнаружена. Тоны сердца нормальной громкости, ЧСС 92 в минуту, АД 120/85 мм рт. ст. Общий анализ крови нормальный. Концентрация холестерина в крови 7,8 ммоль/л. Общий белок – 56 г/л. Креатинин – 280 мкмоль/л. Общий анализ мочи: относительная плотность – 1,012, содержание белка – 30 г/л, лейкоциты – 3–4 в поле зрения, эритроциты – 1–2 в поле зрения. При УЗИ размеры почек: правая – 12,6×7,2 см, левая – 13,8×,8 см. Какой наиболее вероятный диагноз?

а) хронический гломерулонефрит;
б) множественная миелома;
в) амилоидоз;
г) узелковый периартериит.

08. Мужчина, 56 лет, жалуется на боли в поясничном отделе позвоночника и ребрах, слабость, утомляемость, сонливость. Впервые обратился за медицинской помощью 8 месяцев назад. При обследовании у него были выявлены анемия, повышение мочевины в сыворотке до 16,3 ммоль/л и креатинин до 320 мкмоль/л. Поступил в клинику для дообследования. При физикальном обследовании состояние средней тяжести, АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 72 в минуту. В моче выявлены положительные реакции при обследовании с помощью мочевых индикаторных полосок и сульфасалициловой кислоты. В крови: содержание мочевины 20,2 ммоль/л, креатинина 360 мкмоль/л, натрий сыворотки – 145 ммоль/л, калий сыворотки – 5,4 ммоль/л, кальций сыворотки – 3,47 ммоль/л. Наиболее вероятная этиология ХПН у больного:

а) тромботическое почечное заболевание;
б) множественная миелома;
в) хронический гломерулонефрит;
г) СКВ.

09. Больной, 23 лет, поступил в клинику с жалобами на выраженные отеки и гематурию (моча в виде "мясных помоев"). Три недели назад у пациента была ангина, и он лечился ампициллином внутрь. Состояние улучшилось, температура нормализовалась. Но два дня назад появилась красная моча и отеки на ногах. При исследовании выявлены периферические отеки на голенях, АД 165/105 мм рт. ст., пульс 92 в минуту. Лабораторные данные: мочевина сыворотки – 7,62 ммоль/л, креатинин – 88 ммоль/л, электролиты в норме. Уровень комплемента (С3, С4, СН50) снижен на 50%, увеличены титры анти-ДНК и анти-О-стрептолизина. В моче белок 0,99 г/л, при микроскопическом исследовании выявлены 5–6 эритроцитарных цилиндров в поле зрения, большое количество эритроцитов и лейкоцитов. Наиболее вероятной причиной острого нефритического синдрома является:

а) СКВ;
б) Ig A-нефропатия;
в) острый постстрептококковый гломерулонефрит;
г) гранулематоз Вегенера;
д) синдром Гудпасчера.

Вопросы 10–12.

Мужчина, 22 лет, проходил амбулаторное лечение антигистаминными препаратами и малыми дозами преднизолона по поводу ринита с язвенными изменениями на слизистой рта, миалгиями, умеренной лихорадкой. Через две недели от начала лечения состояния ухудшилось, развилась высокая лихорадка, появились одышка и кашель с кровянистой мокротой. В легких при рентгеноскопии обнаружены множественные инфильтраты. Одновременно появились отеки на лице и нижних конечностях. При исследовании – язвенно-некротические поражения слизистой носа и рта, перфорация носовой перегородки. В легких жесткое везикулярное дыхание, рассеянные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца над верхушкой приглушены, акцент II тона над аортой. АД 210/103 мм рт. ст., ЧСС 84/мин. Живот мягкий безболезненный. Общий анализ крови: содержание Hb 106 г/л, эритроциты – $3{,}6\times10^{12}$/л, лейкоциты – $3{,}7\times10^{9}$/л. Лейкоцитарная формула: 5% палочкоядерных, 76% сегментоядерных нейтрофилов, 2% эозинофилов, 14% лимфоцитов, 3% моноцитов. Уровень в крови креатинина 380 ммоль/л, мочевины – 14,6 ммоль/л. Обнаруже-

ны антитела к протеазе – 3. Общий анализ мочи: относительная плотность – 1,009, содержание белка – 3,2 г/л, эритроцитов – 20–32 в поле зрения, лейкоциты – 6–9 в поле зрения, эритроцитарные и гиалиновые цилиндры.

10. Какое заболевание привело к поражению почек?
- а) СКВ;
- б) синдром Гудпасчера;
- в) гранулематоз Вегенера;
- г) геморрагический васкулит;
- д) узелковый периартериит.

11. Какой тип гломерулонефрита развился?
- а) острый гломерулонефрит;
- б) хронический гломерулонефрит;
- в) быстропрогрессирующий гломерулонефрит.

12. Выберите наиболее целесообразный вариант иммунодепрессивной терапии:
- а) монотерапия циклофосфамидом;
- б) монотерапия преднизолоном;
- в) монотерапия метотрексатом;
- г) пульс-терапия преднизолоном в сочетании с циклофосфамидом с ежемесячным повторением курсов;
- д) пульс-терапия преднизолоном в сочетании с циклофосфамидом с ежемесячным повторением курсов, между которыми продолжают лечение преднизолоном внутрь.

13. Нефротический синдром характеризуется протеинурией, которая может быть клубочковой при повышении проницаемости клубочкового фильтра для белков, канальцевой при нарушении реабсорбции белков в проксимальных канальцах и гиперпротеинемической при избытке белка (легких цепей иммуноглобулинов) в крови. Нефротический синдром может развиться при перечисленных заболеваниях, кроме:
- а) болезни минимальных изменений;
- б) первичного фокально-сегментарного гломерулосклероза;
- в) болезни тонких мембран;
- г) мембранозной нефропатии;
- д) мезангиокапиллярного гломерулонефрита.

14. У больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на поддерживающем гемодиализе, могут развиться перечисленные осложнения, кроме:
- а) желудочно-кишечного кровотечения;
- б) трансфузионных осложнений (гепатита, гемосидероза);
- в) артериальной гипотензии;
- г) тромбоэмболии легочной артерии;
- д) синдрома нарушенной осмомолярности.

15. Больной, 46 лет, находящийся на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе в течение 6 месяцев, соблюдает все врачебные рекомендации, но в последние сутки отметил нарастающие тупые боли в животе после очередной смены диализата. При осмотре живота инфицирования кожи и подкожной клетчатки по ходу катетера не выявлено. При пальпации определяется умеренное напряжение и болезненность в пупочной области. В перитонеальной жидкости обнаружено 350 лейкоцитов на 1 мл. Наиболее вероятный диагноз:
- а) обострение хронического холецистита;
- б) обострение хронического панкреатита;
- в) бактериальный перитонит;
- г) уремический перитонит.

16. Больной, 26 лет, страдает хроническим гломерулонефритом в течение 3-х лет. Ежегодно возникают обострения, требующие стационарного лечения. Последнее обострение было 6 мес назад, для его купирования потребовалось применение преднизолона. Последнее обострение началось 2 недели назад. Появились олигурия, отеки на лице и нижних конечностях, утомляемость, одышка, АД повысилось до 180/100 мм рт. ст. В моче увеличилась протеинурия, усилилась гематурия,

появились эритроцитарные цилиндры. При биопсии почек обнаружены мезангиопролиферативные изменения. Какой метод терапии предпочтительнее при этом обострении?

а) назначение хлорамбуцила;
б) терапия преднизолоном внутривенно;
в) плазмаферез;
г) комплексная терапия циклофосфамидом и преднизолоном;
д) пульс-терапия преднизолоном.

17. Больная, 36 лет, предъявляет жалобы на нарастающую слабость, лихорадку, миалгии. Две недели назад появился кашель с кровохарканьем. Отмечает уменьшение диуреза. При физикальном исследовании состояние средней тяжести температура тела 37,6 °С. При аускультации в легких влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы с обеих сторон, при рентгенографии грудной клетки обнаружены двусторонние инфильтраты. Тоны сердца приглушены, ЧСС 100 в минуту. АД 130/85 мм рт. ст. Лабораторные данные: мочевина в крови – 16,4 ммоль/л, креатинина – 320,5 мкмоль/л, гемоглобин – 9,2 г/л, гематокрит – 26%. В моче много эритроцитов, эритроцитарных цилиндров. Титр антител к БМК повышен до 1 : 64. Наиболее вероятная причина поражения почек:

а) СКВ;
б) гранулематоз Вегенера;
в) идиопатический гломерулонефрит с полулуниями;
г) синдром Гудпасчера.

18. Женщина, 26 лет, встала на учет в женской консультации по поводу второй беременности на сроке 14–15 нед. Первая беременность была 4 года назад, протекала нормально, роды прошли без осложнений. Но в последующие годы отмечала периодическое повышение АД и отеки на нижних конечностях. АД 160/95 мм рт. ст. На ЭКГ – горизонтальная электрическая ось сердца, гипертрофия левого желудочка. Общий анализ мочи: относительная плотность – 1,014, содержание белка – 1,033 г/л, эритроциты – 8–10, лейкоциты – 4–5 в поле зрения. Мочевина в крови – 6,7 ммоль/л, креатинин – 112,5 мкмоль/л. Укажите причину поражения почек у беременной женщины:

а) острый гломерулонефрит;
б) гестационная гипертония;
в) хронический гломерулонефрит;
г) хронический пиелонефрит.

19. У больного, которому по поводу первичного амилоидоза почки 2 мес назад была проведена трансплантация почки, вновь появились признаки ХПН, которая может быть обусловлена следующими причинами, кроме:

а) нарушения кровотока в трансплантате;
б) острого отторжения пересаженной почки;
в) нефротоксического действия применяемых лекарств;
г) рецидива амилоидоза.

Вопросы 20–24.

Пояснение. В начале представлены ответы, обозначенные буквами, затем вопросы. Выберите для каждого вопроса ответ связанный с ним и обозначенный одной из букв.

Признаки заболеваний:

а) нодулярный гломерулосклероз;
б) положительные АНАТ;
в) фибринодный некроз сосудистых петель;
г) гиперплазия интимы артериол с отложением в их стенках Ig M и комплемента;
д) некротизирующий гранулематозный васкулит.

20. Системная склеродермия.

21. Волчаночный нефрит.

22. Диабетическая нефропатия.

23. Гемолитико-уремический синдром.

24. Гранулематоз Вегенера.

25. Мужчина, 47 лет, был доставлен в клинику с приступом острой боли в боку и появлением мочи красного цвета. Приступ начался в 4.00 утра. До приступа пациент был здоров. Состояние больного удовлетворительное. Внутренние органы без патологии. При рентгенографии брюшной полости обнаружен камень в правой почке. При внутривенной урографии, проведенной в 11.00, установлено, что обструкция мочеточника отсутствует. В сыворотке крови обнаружено нормальное содержание кальция и фосфата. Бактериологическое исследование мочи дало отрицательный результат. Какой предположительно тип камня почки образовался у больного?

а) уратный камень;
б) кальциево-фосфатный камень;
в) трипельфосфатный камень;
г) ксантиновый камень;
д) цистиновый камень.

Ответы и пояснения

01. Правильный ответ — б.
Учащенное мочеиспускание без общего увеличения объема мочи развивается при снижении эластичности и функции мочевого пузыря при его воспалительной инфильтрации и отеке слизистой.

02. Правильный ответ —д.
Снижение суточного диуреза меньше 100 мл называется анурией. Анурия может быть острой и развивается при остром повреждении почек нефротическими факторами и уменьшении почечной нагрузки при шоке или закупорке мочеточников.

03. Правильный ответ — в.
Темно-желтый цвет мочи появляется у больных с активным вирусным гепатитом. Обусловлен поступлением через почки в мочу связанного билирубина и уробилиногена.

04. Правильный ответ — в.
Уменьшение скорости клубочковой фильтрации может быть при значительном повышении давления в почечных канальцах и капсуле клубочков при обструкции мочевых путей.

05. Правильный ответ — в.
Наиболее вероятной причиной развития ОПН у больного явился прием гентамицина, нефротоксичность которого проявляется на фоне операции удаления камней желчного пузыря. Усугубление ОПН было обусловлено продолжающейся терапией гентамицином. Гепаторенальный синдром развивается обычно в первые сутки после операции и имеет иную клиническую картину. Против обструкции мочевых путей свидетельствует быстрое восстановление диуреза без оперативного вмешательства. Острый гломерулонефрит развивается через 2—3 недели после перенесенной инфекции и характеризуется гематурией и повышением АД.

06. Правильный ответ — в.
У больного после перенесенной пневмонии развился гломерулонефрит, причиной которого могли быть нарушения гуморального иммунитета, и появление нефритогенных аутоантител. Лечение полусинтетическим пенициллином, цефазолином обычно не вызывает гломерулонефрита. Остальные описанные состояния имеют иную этиологию, патогенез и клинику.

07. Правильный ответ — в.
Диагноз амилоидоза подтверждается наличием нефротического синдрома, развившегося у 37-летней больной, не имевшей каких-либо заболеваний и не принимавшей лекарственные средства. В анамнезе есть указание на неизвестное заболевание почек у матери. Диагноз амилоидоза подтверждается нарушением функции почек, повышением холестерина в крови, гипопротеинемией, увеличением обеих почек без признаков воспаления.

08. Правильный ответ — б.
Множественная миелома характеризуется неопластической трансформацией моноклонального В-лимфоцита в плазматическую клетку, вырабатывающую избыточное количество Ig или фрагментов Ig (парапротеинов). ХПН при множественной миеломе связана с образованием белковых цилиндров в почечных канальцах, сочетающимся с гиперкальциемией и вызывающим внутриканальцевую обструкцию. Подтверждается диагноз

положительной реакцией мочи при исследовании с помощью мочевых индикаторных полосок и выраженной реакцией мочи при воздействии сульфасалициловой кислоты.

09. Правильный ответ — в.

Наиболее вероятной причиной острого нефритического синдрома у больного является постстрептококковый гломерулонефрит. Диагноз подтверждается клиническими проявлениями, анамнезом заболевания и лабораторными данными: снижение уровня комплемента и увеличение титра анти-ДНК и анти-О-стрептолизина.

10-12. Правильные ответы: 10 — в, 11 — в, 12 — д.

Гранулематоз Вегенера — системный васкулит, сопровождающийся гранулематозным воспалением верхних дыхательных путей, легких и почек и проявляющийся язвенно-некротическими поражениями верхних дыхательных путей и костно-хрящевого скелета лица, развитием множественных двусторонних инфильтратов в легких и поражением почек. У большинства больных с поражением легких и почек в крови находят антитела к протеазе — 3.

У 80% больных гранулематозом Вегенера развивается быстропрогрессирующий гломерулонефрит, характеризующийся быстро нарастающей ХПН и значительными изменениями мочевого осадка.

Сочетание синдрома Вегенера с быстропрогрессирующим гломерулонефритом характеризуется неблагоприятным прогнозом. Поэтому с самого начала выявленного заболевания необходимо проводить интенсивную иммунодепрессивную терапию.

13. Правильный ответ — в.

Болезнь тонких мембран — аутосомно-наследственное заболевание, начинается обычно в детском возрасте, проявляется постоянной или перемежающейся гематурией. Морфологический признак болезни — тонкая базальная мембрана (менее 275 нм у детей и менее 300 нм у взрослых, выявленная при электронной микроскопии).

14. Правильный ответ — г.

Для больных, находящихся на гемодиализе, не характерна тромбоэмболия легочной артерии. Чаще развивается осложнение, вызванное антикоагулянтами (желудочно-кишечное кровотечение). Возможны трансфузионные осложнения, артериальная гипотензия, обусловленная, главным образом, уменьшением ОЦК, и синдромом нарушенной осмолярности, развивающейся при быстром снижении осмолярности плазмы.

15. Правильный ответ — в.

Перитонеальный диализ может осложниться перитонитом, развивающимся обычно вследствие нарушения стерильности во время смены диализата. При длительном амбулаторном перитонеальном диализе перитонит может стать рецидивирующим.

16. Правильный ответ — г.

Учитывая частые обострения заболевания, развившуюся артериальную гипертензию и наличие мезангиопролиферативных изменений в почках целесообразна комплексная терапия с применением цитостатика в качестве иммунодепрессивной терапии и преднизолона.

17. Правильный ответ — г.

Наиболее вероятной причиной поражения почек у больной является синдром Гудпасчера. Диагноз подтверждается обнаружением двусторонних инфильтратов в легких без деструктивных поражений верхних дыхательных путей, активным мочевым осадком и наличием антител к БМК.

18. Правильный ответ — в.

У беременной женщины по данным клиники, ЭКГ (гипертрофия левого желудочка) и изменениям в моче можно диагностировать хронический гломерулонефрит без нарушения функции почек. Гестационная гипертония не приводит к гипертрофии левого желудочка также, как и острый гломерулонефрит. Хронический пиелонефрит имеет иную клиническую картину.

19. Правильный ответ — г.

Амилоидоз пересаженной почки может рецидивировать, но это происходит через несколько лет. Наиболее частыми причинами развития ХПН после трансплантации являются острое отторжение трансплантата, нарушение в нем кровотока, обусловленного стенозом артерий в пересаженной почке, и нефротоксическим действием циклоспорина, применяемого обычно для предупреждения реакции отторжения.

20—24. Правильные ответы: 20 — г, 21 — б, 22 — а, 23 — в, 24 — д.

Системная склеродермия характеризуется первичным поражением эндотелия сосудов, характеризующимся гиперплазией интимы артериол с отложением в их стенке Ig M и комплемента, приводящим к нарушению микроциркуляции и фиброобразованию.

Повреждения почек при СКВ, сопровождающиеся клубочковыми нарушениями, проявляются мезангиальной, мембранозной, очаговой сегментарной и диффузной пролиферативной формами волчаночного нефрита и диффузным гломерулосклерозом. При серологических исследованиях при всех формах волчаночного нефрита определяют АНАТ.

Диабетическая нефропатия развивается при длительном течении сахарного диабета и может проявляться диффузным (неспецифическим) и нодулярным (специфическим) гломерулосклерозом. Последний описан как синдром Киммельстила—Уилсона.

При гемолитико-уремическом синдроме выявляют фибриноидный некроз сосудистых петель и сужение их просвета, гиалиновые тромбы в клубочках почек и афферентных артериолах, выраженные пролиферативные и мембранозные изменения и склерозирование.

Гранулематоз Вегенера — заболевание, при котором развиваются некротизирующий васкулит и гранулематозное воспаление с преимущественным поражением верхних дыхательных путей и легких. Поражения почек отмечаются в 80% случаев и характеризуются быстро развивающимися фибринозным некрозом, деструкцией и полиморфноклеточными инфильтратами.

25. Правильный ответ — б.

Наиболее вероятно, что у больного образовался кальциево-фосфатный камень, так как этот вид камней является наиболее распространенным, и они рентгенконтрастны. Уратные камни чаще образуются у мужчин, большинство которых страдает подагрой, и они рентгенонегативны. Трипельфосфатные камни развиваются в основном у женщин, имеющих хроническую инфекцию мочевых путей. Ксантиновые камни чрезвычайно редки и также рентгенонегативны. Цистиновые камни составляют менее 1% всех камней и выявляются обычно у молодых людей. Но точный состав камней может быть определен только кристаллографическими методами.

Часть 6
БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Глава 62
КРОВЕТВОРЕНИЕ

Клетки крови имеют основное значение в переносе кислорода к тканям и двуокиси углерода от тканей, транспорте питательных материалов от пищеварительного тракта к тканям и удалении отработанных продуктов обмена веществ к местам их выведения, в защитных реакциях организма, обмене информацией между тканями и организмом, реализации эндокринной регуляции.

Продолжительность жизни эритроцитов составляет в среднем 120 суток, тромбоцитов — 7—10 суток, а гранулоцитов — всего 6—8 часов. Лимфоциты живут дольше всех (месяцы и годы), но лишь 5% лимфоцитов в процессе созревания попадают в кровь. Поддержание постоянства состава крови обеспечивается кроветворением. У взрослых кроветворение происходит в телах позвонков, ребрах, грудине, костях черепа и таза. Основными кроветворными клетками являются стволовые (СКК), составляющие 0,01% фракции костномозговых клеток.

Из СКК развиваются частично детерминированные полипотентные клетки-предшественники (возможен термин "полустволовые клетки"), которые представлены колониеобразующей единицей гранулоцитарно-эритроцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарной (КОЭ — ГЭММ) и КОЕ — Л (лимфоцитарной). Следующий уровень дифференциации — образование унипотентных предшественников всех форменных элементов (эритроидный для эритроцитов, миелоидный для трех типов зернистых лейкоцитов, гранулоцитарно-моноцитарный для нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов, тромбоцитарный для мегакариоцитов, лимфоидный для Т- и В-лимфоцитов). Существует мнение о целесообразности именовать СКК, полустволовые клетки и унипотентные предшественники все вместе стволовыми клетками.

Из унипотентных предшественников формируются все ростки крови, каждый из которых имеет собственную стволовую клетку и представляет обновляющуюся клеточную популяцию. Следующим этапом дифференциации является образование бластных элементов, обладающих функциями пролиферации и дифференцировки под управлением колониестимулирующих факторов (гранулоцитарного, гранулоцитарно-макрофагального и макрофагального колониестимулирующих факторов — Г-КСФ, ГМ-КСФ, М-КСФ — эритропоэтина и тромбопоэтина) и цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7), действие которых опосредовано также индукцией факторов транскрипции. Этому процессу предшествует повышение экспрессии колониестимулирующих факторов.

Окончательная дифференцировка созревающих клеток происходит при действии факторов роста, специфичных для каждой линии клеток. Дифференцировка эритроцитов

и мегакариоцитов регулируется эритропоэтином и тромбопоэтином; базофилов, эозинофилов и нейтрофилов — ИЛ-3, ИЛ-5 и Г-КСФ; моноцитов и макрофагов — М-КСФ; плазматических клеток и лимфоцитов — ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7. Дифференцированные клетки из костного мозга выходят через костномозговые синусы в кровь.

Нормальное кроветворение в костном мозге обеспечивается тесным взаимодействием кроветворных клеток с окружающей и регулирующей стромой, основными элементами которой являются липоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки и Т-лимфоциты. Кроветворение связано с коллагеном, ламинином, фибронектином и различными протеогликанами, составляющими внеклеточный матрикс, обеспечивающий взаимодействие с цитокинами, колониестимулирующими факторами и трансформирующим фактором роста β.

Кроветворение осуществляется также при наличии железа, витамина B_{12}, фолиевой кислоты и аминокислот, обеспечивающих метаболические потребности.

Глава 63
ОБСЛЕДОВАНИЕ

Расспрос больных

Жалобы гематологических больных носят общий характер: повышенная утомляемость, общая слабость, головные боли и головокружения, колющие боли в области сердца и сердцебиение, одышка. Однако, выделяются ряд жалоб, которые характерны для заболеваний крови. К ним относятся лихорадка, похудание, снижение аппетита, кожный зуд, повышенная кровоточивость, боли в костях и животе.

Лихорадка может быть субфебрильной и носить затяжной характер при различных видах анемий, но может быть умеренной или высокой и сопровождаться профузным потоотделением, похуданием, общей слабостью, что наблюдается при острых и хронических лейкозах, миелоапластическом синдроме. В этих случаях температура может быть обусловлена наличием некротически-язвенных процессов и присоединением вторичной бактериальной инфекции. Повышение температуры выявляется при тромбоцитопении с тяжелыми геморрагиями (резорбционная лихорадка) и лимфогрануломатозе (лихорадка Пель—Эбштейна).

Кожный зуд, иногда мучительный, встречается у больных с лимфогрануломатозом и нередко является первым признаком этого заболевания. Кожный зуд может встречаться также при хроническом лимфолейкозе и эритремии.

Одним из проявлений злокачественных гематологических заболеваний может быть **похудание** (вплоть до кахексии), сопровождающееся потерей аппетита. У больных с B_{12}-фолиеводефицитной анемией может наблюдаться ощущение жжения и боли в языке, связанные с развитием глоссита. Для сидеропенического синдрома, встречающегося при железодефицитной анемии, характерны изменение вкуса, пристрастие к употреблению в пищу мела, зубной пасты, глины, сырой крупы, сырого кофе, неочищенных семян подсолнечника. Изменяется восприятие запахов. Отмечается пристрастие к запаху бензина, керосина, лака для ногтей (ацетон), запаху сырой глины, извести.

Повышенная кровоточивость проявляется геморрагическими высыпаниями на коже и слизистых оболочках от мелкоточечных (петехии) до обширных, желудочно-кишечными, маточными, десневыми, легочными и почечными кровотечениями и встречается при геморрагических диатезах, миелоапластическом синдроме и лейкозах.

Боли в костях могут быть связаны с поражением их опухолевым процессом (множественной миеломой, лимфомой). Боли в позвоночнике нередко встречаются при метастазах опухоли. Боли в области грудины и ребер являются симптомами лейкемии, в первую очередь хронической миелоидной лейкемии, идиопатического миелофиброза, а также миеломной болезни.

Боли в левом подреберье обычно обусловлены увеличением селезенки и перерастяжением ее капсулы (хроническим миелолейкозом, тромбозом селезеночной вены) и носят тупой характер. При инфарктах селезенки или ее разрыве развиваются острые и интенсивные боли. Боли в правом подреберье, связанные с увеличением печени, как правило, встречаются при хронических лейкозах. При образовании пигментных камней в желчном пузыре или протоках у больных с гемолитической анемией могут быть коликообразные боли.

Анамнез имеет большое значение для установления возможных причин заболевания. Болезни крови могут развиваться при патологиях желудочно-кишечного тракта, печени, почек, приводящих к расстройству кроветворения. Оперативные вмешательства, такие как: гастрэктомия, резекция тонкой и толстой кишок — нарушают процессы всасывания железа, витамина B_{12}, фолиевой кислоты и приводят к развитию синдрома мальабсорбции, сопровождающегося развитием анемий.

Особое внимание следует уделить длительному и иногда бесконтрольному приему лекарственных препаратов (НПВС, сульфаниламидов, антибиотиков, цитостатиков, психотропных средств и др.), которые могут привести к развитию тромбоцитопении и геморрагическому синдрому, гемолитической и апластической анемиям, лейкопении.

Существует взаимосвязь между заболеваниями крови и воздействием ионизирующей радиации, УВЧ- и СВЧ-полей, приводящих к аплазии костного мозга. Отравления тяжелыми металлами, элементами ракетного топлива и пестицидами приводят к развитию анемий, лейкопении и тромбоцитопении. Длительный контакт со свинцом, мышьяком, медью может привести к синдрому фрагментации эритроцитов

Длительное употребление алкоголя часто сочетается с анемией, вследствие таких причин, как дефицит пищи, хронические желудочно-кишечные кровотечения, дисфункция печени, гемолиз эритроцитов, гиперспленизм. Прием алкоголя в течение 5—10 дней может приводить к длительной тромбоцитопении. При злостном курении образуется большое количество окиси углерода и карбоксигемоглобина, что приводит к выработке значительного количества эритропоэтина, сгущению крови и умеренному эритроцитозу.

Определенное значение имеют данные о наследственности. Необходимо выяснить наличие гематологических заболеваний у ближайших родственников. Существует аутосомно-доминантный тип передачи гемофилии, анемии Минковского—Шоффара и др.

Осмотр

При осмотре кожи и видимых слизистых оболочек обращают внимание на их окраску: бледность является признаком анемии; вишнево-красный цвет кожи, особенно на лице, шее, кистях рук — эритремии или отравления окисью углерода; желтушный — гемолитической анемии; лимонно-желтый — B_{12}-дефицитной анемии; бронзовый — гемохроматоза; землисто-серый — хронического лейкоза. Акроцианоз (синюшность кончика носа, мочек ушей, пальцев) может наблюдаться при появлении криоглобулинов или холодовых агглютининов, а также при развитии тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности с содержанием гемоглобина ниже 50 г/л.

Следы расчесов на коже могут встречаться при лимфогранулематозе, истинной полицитемии, а телеангиоэктазии — болезни Рандю—Ослера.

При гематологических заболеваниях на коже и слизистых оболочках можно выявить кровоизлияния в виде геморрагических пятен различной формы и величины. Мелкоточечные высыпания (петехии), не исчезающие при надавливании, являются признаком патологии тромбоцитов, кровеносных сосудов, кожи, васкулитов, а крупные (пурпура, экхимозы) — выраженной тромбоцитопении.

При осмотре ротовой полости можно выявить атрофический глоссит, характеризующийся атрофией сосочков языка — симптом железодефицитной анемии; гунтеровский глоссит (болезненный, "лакированный", ярко-красного цвета язык) — при дефиците фолиевой кислоты и железа. При инфекционном мононуклеозе и лимфоме характерно увеличение миндалин. Некротически-язвенная ангина и изъязвления слизистой оболочки рта — признак агранулоцитоза; инфильтрация и гипертрофия десен, кровоточивость — лейкозов.

Увеличение лимфатических узлов (шейных, надключичных и подключичных, паховых и других) может быть обусловлено рядом гематологических заболеваний. Но следует помнить, что увеличение лимфатических узлов у взрослых может наблюдаться в паховой, а у детей — шейной областях. Выраженная припухлость лимфатических узлов, являясь нередко первым и единственным признаком заболевания, встречается при лимфогранулематозе, лимфолейкозе и лимфосаркоме. Увеличенные лимфатические узлы при лимфомах и лейкозах, как правило, безболезненные, не спаянные с кожей, не нагнаиваются, не образуют свищей как, например, при туберкулезе. По консистенции лимфатические узлы могут быть мягко-эластическими (при лимфолейкозе) и плотными (лимфогранулематозе), нередко образовывая крупные конгломераты. Следует помнить, что увеличение лимфатических узлов может наблюдаться и при других заболеваниях, например, саркоидозе, сифилисе, бруцеллезе, токсоплазмозе, туляремии.

Пальпацию селезенки проводят в положении больного на правом боку. В норме селезенка не пальпируется. При значительном увеличении нижний край селезенки опускается в левое подреберье, ее поверхность становится доступной для прощупывания и определения консистенции и болезненности, хорошо выявляется характерная вырезка. Увеличение селезенки может быть при различных гематологических и инфекционных заболеваниях и поражениях печени. В конечной стадии хронического лимфолейкоза значительно увеличенная селезенка может занимать всю левую половину живота и даже опускаться в полость малого таза. Селезенка плотная, безболезненная, поверхность ее гладкая, край ровный.

Увеличение и болезненность печени при пальпации могут наблюдаться при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях, острых лейкемиях и аутоиммунных заболеваниях.

Лабораторные методы исследования больных

Клинический анализ периферической крови

В настоящее время наиболее широко применяется исследование общего анализа крови, позволяющее оценить качественный и количественный состав крови. Гематологическая норма является статистическим показателем и отражает среднюю величину, наблюдаемую в популяции здоровых лиц (табл. 69).

Подсчет количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов можно производить с использованием микроскопа и камеры Горяева—Розенталя и современных гемоанализаторов. В то же время, исследование мазка крови способно помочь в диагностике патологических процессов, при которых количественное содержание клеток может оставаться нормальным.

Таблица 69

Показатели крови в норме (по И.А. Грибовой и П.А. Воробьеву, 2002)

Показатели крови	Пол	Среднее значение	Пределы нормальных колебаний
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	м ж	4,6 4,2	4,0–5,1 3,7–4,7
Гемоглобин, г/л	м ж	148 130	132–164 115–145
Цветовой показатель		0,93	0,82–1,05
Ретикулоциты, %		0,7	0,5–1,5
СОЭ, мм/ч	м ж	5,0 9,0	1,0–10,0 2,0–15,0
Гематокрит, %	м ж	46 40	42–50 36–45
Тромбоциты, $\times 10^9$/л		250	180–320
Лейкоциты, $\times 10^9$/л		6,4	4,0–8,8
Нейтрофилы палочкоядерные, %		3,5	1–6
Нейтрофилы сегментоядерные, %		58,0	45,0–70,0
Эозинофилы, %		3,0	0–5
Базофилы, %		0,5	0–1
Лимфоциты, %		28,5	18,0–40,0
Моноциты, %		6,0	2–9

Эритроциты составляют основную массу форменных элементов крови. У человека они лишены ядра и имеют двояковогнутую форму.

Снижение количества эритроцитов наиболее часто встречается в клинической практике и является одним из признаков анемического синдрома. Но следует помнить, что относительное уменьшение количества эритроцитов может наблюдаться при увеличении объема плазмы (гидремии), за счет усиленного притока тканевой жидкости в период схождения сердечных и почечных отеков, при введении большого количества жидкости внутривенно.

Повышение количества эритроцитов наблюдается при эритремии (болезнь Вакеза) и вторичных абсолютных и относительных эритроцитозах.

Абсолютные эритроцитозы встречаются в следующих случаях: а) хронических обструктивных заболеваниях легких, б) врожденных или приобретенных пороках сердца, в) первичной легочной гипертензии, г) синдроме Пиквика, д) пребывании в высокогорных районах, е) стенозе почечных артерий, ж) поликистозе почек, з) гидронефрозе, и) злокачественных новообразованиях (например, надпочечников), к) болезни и синдроме Кушинга, л) лечении стероидами.

Относительные эритроцитозы встречаются при неукротимой рвоте, диарее, массивных ожогах и шоке.

При исследовании патологических изменений морфологии эритроцитов можно выявить клетки различной формы (пойкилоцитоз), окраски (анизохромия) и размера (анизоцитоз) и различные внутриклеточные включения.

Нормальные размеры эритроцитов составляют 7,2–8,0 мкм в диаметре. Микроцитоз (менее 7,0 мкм в диаметре) наблюдается при железодефицитных анемиях, гемоглобинопатиях; макроцитоз (более 8,0 мкм в диаметре) – при анемии беременных, дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а также при заболеваниях печени, алкоголизме и злокачественных новообразованиях; мегалоцитоз (более 11 мкм в диаметре) – при дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты, анемиях беременных, глистных инвазиях. Анизоцитоз и пойкилоцитоз встречаются практически при всех видах анемий. При этом форма эритроцитов мо-

жет быть шаровидной (болезнь Минковского — Шоффара), серповидной (наследственная серповидноклеточная гемолитическая анемия), овальной (при наследственном овалоцитозе), мишеневидной (при талассемии и свинцовом отравлении).

Гипохромия (уменьшение интенсивности окраски эритроцитов) характерна для многочисленных железодефицитных анемий, талассемии, свинцового отравления. Гиперхромия (повышение насыщения эритроцитов гемоглобином) встречается при дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты, алкоголизме, беременности. Полихроматофилы (эритроциты с недостаточным накоплением гемоглобина и остатками базофильной субстанции) наблюдаются как в норме, так и при увеличении регенераторной активности костного мозга во время острой кровопотери, массивном гемолизе.

При проведении исследований с помощью автоматических анализаторов часто используются расчетные величины. **Цветовой показатель (ЦП)** отражает среднее содержание гемоглобина в эритроците и определяется по формуле:

$$\text{Ц П} = \frac{\text{Hb} \times 3^{11}}{\text{B}},$$

где Hb — гемоглобин (г/л), В — число эритроцитов в 1 литре крови.

Нормы цветового показателя равны 0,82—1,05. По величине цветового показателя анемии делят на гипохромные (0,82 и ниже), нормохромные (0,82—1,05) и гиперхромные (1,1 и выше).

Величина гематокрита (Ht) дает представление о соотношении между объемами плазмы и форменных элементов (главным образом эритроцитов), полученными после центрифугирования крови.

$$\text{Ht} = \frac{11{,}72 + 5{,}045 \times \text{Эр}}{10^{11}},$$

где Ht — гематокрит (%), Эр — число эритроцитов в 1 литре.

Норма гематокрита у мужчин 40,7—50,3%, у женщин — 36,1—44,3%.

Определение гематокрита проводят микроцентрифугированием или автоматическим способом. Этот показатель меняется как в сторону повышения, так и понижения. Повышение наблюдается при обезвоживании организма, уменьшении ОЦП (массивные ожоги, шок), первичных и вторичных эритроцитозах. Снижение может быть при гипергидратации организма, увеличении ОЦП.

Средний эритроцитарный объем (СЭО) определяют с помощью геманализатора и вычисляют по формуле:

$$\text{СЭО} = \frac{\text{гематокрит}}{\text{число эритроцитов в 1 мкл} \times 10^{-9}}$$

Единицей СЭО являются фемтолитры (фл). Этот показатель в среднем одинаков для мужчин и женщин — 80—94 фл. Уменьшение СЭО встречается при микроцитарных анемиях, увеличение — при макроцитарных и мегалобластических анемиях.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (ССГЭ) отражает абсолютное содержание гемоглобина в одном эритроците в пикограммах (пг) и вычисляется по формуле:

$$\text{ССГЭ} = \frac{\text{Hb}}{\text{B}},$$

где Hb — содержание гемоглобина в г/л, В — число эритроцитов в 1 литре.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците составляет 27 — 33 пг. Данный показатель снижается при гипохромных железодефицитных анемиях и анемиях при злокачественных опухолях, повышается при гиперхромных анемиях.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (СКГЭ) в г/дцл отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином:

$$\text{СКГЭ} = \frac{\text{Hb}}{\text{Ht}},$$

где Hb — содержание гемоглобина (г/л), Ht — гематокрит (%).

Нормальное значение этого показателя составляет 34,4 г/дцл (30 — 38,5). Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (СКГЭ) может только понижаться как при гипохромных анемиях, так и гиперхромных.

Ретикулоциты — молодые формы эритроцитов, образовавшиеся из нормобластов после потери ими ядра. В норме их количество равно 0,5 — 1,5% в периферической крови. Ретикулоцитоз отражает эритропоэтическую активность костного мозга. Увеличение числа ретикулоцитов наблюдается при усиленной регенерации костного мозга, например, при острой кровопотере, гемолитической анемии, а уменьшение — при гипо- и апластических анемиях, B_{12}-дефицитной анемии, метастазах в костный мозг, указывая на снижение регенераторной функции костного мозга.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) зависит от содержания белков в плазме крови, главным образом фибриногена и γ-глобулинов, состоящих в основном из иммуноглобулинов, и количества форменных элементов. Основными причинами повышения СОЭ являются воспалительные бактериальные и асептические процессы, сопровождающиеся изменениями белкового спектра плазмы крови (системные заболевания соединительной ткани, хронические гепатиты и циррозы печени, инфаркт миокарда и др.). При злокачественных новообразованиях увеличение СОЭ обусловлено той же причиной. Значительное повышение СОЭ выявляют при увеличении в плазме концентрации парапротеинов при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема. При всех видах анемий происходит увеличение СОЭ. Уменьшение СОЭ является признаком повышения вязкости крови при заболеваниях и синдромах, сопровождающихся увеличением числа эритроцитов.

Тромбоциты играют важную роль в поддержании баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови, являясь важным звеном тромбоцитарно-сосудистого механизма гемостаза.

В клинической практике могут наблюдаться состояния, характеризующиеся как увеличением количества тромбоцитов (тромбоцитоз), так и уменьшением (тромбоцитопения), а также нарушением адгезивных, агрегационных и коагуляционных функций тромбоцитов (тромбоцитопатии).

Тромбоцитозы делятся на первичные (идиопатический, эссенциальный и хронический мегакариоцитарный лейкоз) и вторичные, причинами которых являются железодефицитные анемии, спленэктомия, злокачественные новообразования, коллагенозы, хронические воспалительные заболевания кишечника, сублейкемический миелоз, эритремия и др. Тромбоцитопении также бывают первичными (острая или хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) и вторичными (при воздействии физических факторов — ионизирующего излучения и механического повреждения тромбоцитов; биологических факторов — иммунных антител, цитолитических факторов опухолевых клеток, переливания "старой" консервированной крови, вирусных заболеваний; и химических факторов — промышленных и бытовых химических веществ, лекарственных препаратов).

Лейкоциты — клетки, которые характеризуются высокой и сложной структурной организацией и специализацией.

Нормальное количество лейкоцитов составляет $4,0-8,8\times10^9$/л.

Лейкоцитоз (увеличение количества лейкоцитов) может встречаться у здоровых людей после приема пищи, богатой белками; тяжелой физической работы и во время стресса; после перегревания или охлаждения. В патологии основными причинами лейкоцитоза являются: 1) острые инфекции, 2) любые острые или хронические воспалительные заболевания, 3) заболевания, сопровождающиеся распадом тканей (инфаркт миокарда, инсульт, панкреонекроз и др.) и/или выраженной интоксикацией (уремия, кетоацидоз), 4) патологические состояния, для которых характерна выраженная гипоксемия (острая кровопотеря), 5) действие токсических веществ (угарного газа, ртути) и физических факторов (ионизирующего излучения), 6) злокачественные новообразования, 7) острые и хронические лейкозы, сопровождающиеся пролиферацией одного из ростков кроветворения, 8) полицитемия, 9) заболевания, характеризующиеся иммунными нарушениями (коллагенозы, сывороточная болезнь и другие).

Лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов) встречается при следующих патологических состояниях: 1) вирусных инфекциях, 2) некоторых бактериальных и протозойных инфекциях, 3) гипоплазии и аплазии костного мозга, 4) побочном действии цитостатических препаратов, антибиотиков, сульфаниламидов, НПВС, 5) спленомегалии.

У пожилых людей, истощенных и ослабленных больных при развитии ряда заболеваний, для которых характерен лейкоцитоз, он может отсутствовать из-за снижения иммунной сопротивляемости организма.

Лейкоцитарная формула — это процентное соотношение различных видов лейкоцитов в периферической крови. При различных заболеваниях может происходить изменение лейкоцитарной формулы за счет увеличения или уменьшения какого-либо вида лейкоцитов; появление различных дегенеративных изменений в ядре и цитоплазме зрелых клеток лейкоцитов; появление в периферической крови молодых незрелых лейкоцитов.

Нейтрофилез — увеличение количества нейтрофилов больше $6,0\times10^9$/л — является отражением своеобразной защиты организма на воздействие экзогенных и эндогенных факторов, обычно сочетается с лейкоцитозом и имеет те же причины.

При оценке диагностической и прогностической значимости нейтрофильного сдвига важно определить процентное соотношение незрелых и зрелых нейтрофилов. **Сдвиг формулы влево** — это повышение в периферической крови палочкоядерных нейтрофилов (при гнойно-воспалительных процессах, острых инфекциях) и (реже) появление в небольшом количестве незрелых гранулоцитов. **Сдвиг формулы вправо** — это увеличение в периферической крови зрелых сегментоядерных нейтрофилов и снижение или исчезновение палочкоядерных, как правило, свидетельствует о благоприятном течении заболевания. **Нейтропения** — снижение содержания нейтрофилов ниже $1,5\times10^9$/л — свидетельствует о функциональном или органическом угнетении костномозгового кроветворения или об интенсивном разрушении нейтрофилов. Обычно сочетается с лейкопенией.

Эозинофилия — увеличение количества эозинофилов в периферической крови более 5%. Чаще всего встречается при аллергических заболеваниях (бронхиальной астме, крапивнице, сывороточной и лекарственной болезнях), паразитарных инвазиях, заболеваниях соединительной ткани, кожи, неспецифическом язвенном колите, заболеваниях крови (лимфогранулематозе, эритремии, хроническом миелолейкозе).

Эозинопения — уменьшение количества эозинофилов, встречается при инфекционных, гнойно-воспалительных процессах и приеме глюкокортикоидов. Наиболее выраженная эозинопения выявляется при эндокардите Лефлера, эозинофильном лейкозе и гиперэозинофильном синдроме, приеме глюкокортикоидов.

Базофилия, увеличение числа базофилов, встречается редко, например, при миелопролиферативных процессах (хроническом миелолейкозе, полицитемии, миелофиброзе), гипотиреозе, лимфогранулематозе. Базопения диагностического значения не имеет.

Лимфоцитоз — увеличение числа лимфоцитов в периферической крови. Это увеличение может быть абсолютное (больше $3{,}5\times10^9$/л) при острых инфекциях, туберкулезе, гипертиреозе, лимфолейкозе и лимфосаркоме. Но чаще встречается относительный лимфоцитоз (увеличение процента лимфоцитов при нормальном или пониженном абсолютном их количестве). Такое состояние встречается при вирусных инфекциях, гнойно-воспалительных процессах, протекающих при пониженной сопротивляемости организма, брюшном тифе, агранулоцитозе.

Лимфоцитопения — уменьшение числа лимфоцитов в периферической крови. Абсолютная лимфоцитопения (количество клеток менее $1{,}2\times10^9$/л) может указывать на недостаточность Т-системы иммунитета (иммунодефицит), а также характерна для милиарного туберкулеза, лимфомы, острой и хронической лучевой болезни, миеломной болезни. Относительная лимфоцитопения самостоятельного значения не имеет.

Моноцитоз — увеличение числа моноцитов в периферической крови. Встречается в виде абсолютного моноцитоза при некоторых инфекциях (инфекционном мононуклеозе, подостром септическом эндокардите, вирусных, грибковых, риккетсиозных и протозойных инфекциях), длительно протекающих гнойно-воспалительных заболеваниях, злокачественных солитарных опухолях, заболеваниях крови: остром моноцитарном лейкозе, хроническом миелолейкозе, миеломной болезни, лимфогранулематозе, апластической анемии.

Моноцитопения, снижение или отсутствие моноцитов в периферической крови, развивается при тяжелых инфекционных процессах (сепсис).

Лейкемоидная реакция — это стойкий лейкоцитоз до $30-50\times10^9$/л и более, развивается при инфекции, злокачественных новообразованиях, экзогенной и эндогенной интоксикациях и других состояниях. В отличие от лейкозов при лейкемоидной реакции в крови циркулируют нормальные, преимущественно зрелые нейтрофилы.

Пункционная диагностика

Морфологический состав крови не всегда отражает изменения, возникающие в кроветворных органах. Поэтому с целью верификации диагноза и количественной оценки функции костно-мозгового кроветворения у гематологических больных, а также с целью контроля за эффективностью лечения проводят морфологическое исследование костного мозга. Для этого используют 2 метода: стернальную пункцию и трепанобиопсию гребешка подвздошной кости. Второй метод является более точным, поскольку получаемые срезы костного мозга полностью сохраняют архитектонику органа, позволяют оценить диффузный или очаговый характер изменений в нем, исследовать соотношение кроветворной и жировой тканей, выявить атипичные клетки. Однако, первый метод, предложенный в 1927 году М.И. Аринкиным, технически более прост, не требует присутствия хирурга и может выполняться в амбулаторных условиях.

Основными показаниями для исследования костного мозга являются алейкемические формы лейкозов, эритремия, миелофиброз и другие миелопролиферативные и лимфопролиферативные заболевания, гипо- и апластические анемии.

В настоящее время для детального анализа гемопоэза перспективным направлением в теоретическом и практическом плане является **метод клонирования клеточных кроветворных популяций**. Этот метод позволяет клонировать различные клеточные кроветворные популяции, прогнозировать течение заболевания, осуществлять контроль за эффективностью проводимой терапии. Клональные методы широко используются при

аутологичной и аллогенной трансплантации костного мозга человека для оценки качества донорского трансплантата и контроля за эффективностью его приживания у реципиента.

Исследование системы гемостаза

Система гемостаза представляет собой сложную многофакторную биологическую систему, основными функциями которой являются остановка кровотечения путем поддержания целостности кровеносных сосудов и достаточно быстрого их тромбирования при повреждениях и сохранение жидкого состояния крови. Эти функции обеспечиваются следующими системами гемостаза:

1. Стенками кровеносных сосудов.
2. Форменными элементами крови.
3. Многочисленными плазменными системами, включающими свертывающую, противосвертывающую и другие.

При повреждении сосудов запускаются два основных механизма остановки кровотечения:

Первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, гемостаз, обусловленный спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов с образованием "белого тромба".

Вторичный, или коагуляционный, гемостаз, протекающий с использованием многочисленных факторов свертывания крови и обеспечивающий плотную закупорку поврежденных сосудов фибриновым тромбом (красным кровяным сгустком).

Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Наиболее распространенными являются следующие показатели и методы их определения:

1. Резистентность капилляров. Из методов оценки ломкости капилляров чаще всего используется манжеточная проба Румпель—Леде—Кончаловского. Через 5 минут после наложения манжеты для измерения АД на плечо и создания в ней давления, равного 100 мм рт. ст., ниже манжеты появляется определенное количество петехий. Нормой является образование в этой зоне менее 10 петехий. При повышении проницаемости сосудов или тромбоцитопении число петехий в этой зоне превышает 10 (положительная проба).

2. Время кровотечения. Данный тест основан на изучении длительности кровотечения из участка прокола кожи. Нормативные показатели длительности кровотечения при определении по методу Дьюке — не выше 4 минут. Увеличение длительности кровотечения наблюдается при тромбоцитопениях или/и тромбоцитопатиях.

3. Определение количества тромбоцитов.

4. Ретракция сгустка крови. Для ее оценки чаще всего используют непрямой метод: измеряют объем сыворотки, выделяемой из сгустка крови при ее ретракции по отношению к объему плазмы в исследуемой крови. В норме показатель равен 40—95%. Его уменьшение наблюдается при тромбоцитопениях.

5. Определение ретенции (адгезивности) тромбоцитов. Чаще используется метод, основанный на подсчете числа тромбоцитов в венозной крови до и после ее пропускания с определенной скоростью через стандартную колонку со стеклянными шариками. У здоровых людей индекс ретенции составляет 20—55%. Уменьшение показателя наблюдается при нарушении адгезии тромбоцитов у больных с врожденными тромбоцитопатиями.

6. Наиболее интегральную характеристику агрегационной способности тромбоцитов можно получить при спектрофотометрической или фотометрической количественной регистрации процесса агрегации с помощью агрегографа. В основе метода лежит графическая регистрация изменения оптической плотности тромбоцитарной плазмы при переме-

шивании ее со стимуляторами агрегации. В качестве стимуляторов можно использовать АДФ, коллаген, бычий фибриноген или ристомицин.

Коагуляционный гемостаз

Процесс свертывания крови принято условно разделять на две основные фазы: 1) фаза активации — многоступенчатый этап свертывания, который завершается активацией протромбина (фактор II) тромбокиназой с превращением его в активный фермент тромбин (фактор IIa); 2) фаза коагуляции — конечный этап свертывания, в результате которого под влиянием тромбина фибриноген (фактор I) превращается в фибрин.

Для исследования процессов гемокоагуляции используются следующие показатели: время свертывания крови, активированное время рекальцификации плазмы (норма с хлоридом кальция 60—120 с, с коалином 50—70 с), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, норма 35—50 с), протромбиновое (норма 12—18 с) и тромбиновое время (норма 15—18 с), протромбиновый индекс (ПТИ) (норма 90—100%), аутокоагуляционный тест, тромбоэластографию.

$$\text{ПТИ} = \frac{\text{Стандартное протромбиновое время}}{\text{протромбиновое время у обследуемого пациента}}, \%$$

Преимуществом среди этих методов обладают три теста: ПТИ, АЧТВ и международное нормализованное отношение (МНО), так как они позволяют судить не только о состоянии всей свертывающей системы крови, но и недостаточности отдельных факторов. Рекомендуются два уровня интенсивности лечения непрямыми антикоагулянтами: менее интенсивный — показатель МНО равен 1,5—2,0 и более интенсивный — МНО равен 2,2—3,5.

$$\text{МНО} = \frac{\text{Протромбиновое время пациента}}{\text{Протромбиновое время контрольной пробы}}$$

При исследовании свертывающей системы крови важное значение имеет определение содержания фибриногена (норма 2—4 г/л). В патологии этот показатель может уменьшаться (ДВС-синдром, острый фибринолиз, тяжелое поражение печени) или увеличиваться (острые и хронические воспалительные заболевания, тромбозы и тромбоэмболии). Большое значение имеет также определение высокомолекулярных производных фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, продуктов деградации фибрина.

В условиях физиологической нормы ограничение процессов плазмокоагуляции осуществляют антикоагулянты, которые подразделяются на две группы: 1) первичные, постоянно содержащиеся в крови — антитромбин III, гепарин, протеин С, α_2-макроглобулин и др.; 2) вторичные, образующиеся в процессе свертывания и фибринолиза. Среди этих факторов важнейшим является антитромбин III, на долю которого приходится 3/4 активности всех физиологических ингибиторов коагуляции. Дефицит этого фактора приводит к тяжелым тромботическим состояниям.

В крови даже при отсутствии повреждения сосудов постоянно происходит образование небольшого количества фибрина, расщепление и удаление которого осуществляет система фибринолиза. Основными методами исследования фибринолиза являются: 1) исследование времени и степени лизиса сгустков крови или эуглобулиновой фракции плазмы (норма 3—5 ч, с коалином — 4—10 мин); 2) определение концентрации плазминогена, его активаторов и ингибиторов; 3) выявление растворимых фибринмономерных комплексов и продуктов деградации фибриногена/фибрина.

Дополнительные методы исследования крови и мочи

При некоторых гематологических заболеваниях в крови можно определить аномальные белки — парапротеины. Они относятся к группе иммуноглобулинов, но отличаются от них по своим свойствам.

При миеломной болезни на электрофореграмме определяется гомогенная и интенсивная полоса М в области γ-, β- или (реже) α_2-глобулиновых фракций. При болезни Вальденстрема пик аномальных макроглобулинов располагается в области между β- и γ-глобулиновыми фракциями. Но наиболее информативным методом для раннего выявления аномальных парапротеинов является иммуноэлектрофорез. У 60% больных с миеломной болезнью в моче, особенно на ранних стадиях, можно выявить низкомолекулярный протеин — белок Бенс-Джонса.

Ряд гематологических заболеваний характеризуется **изменением осмотической резистентности эритроцитов.** Метод основан на количественном определении степени гемолиза в гипотонических растворах хлорида натрия различной концентрации: от 0,1 до 1%. Понижение осмотической резистентности встречается при микросфероцитарной и аутоиммунной гемолитических анемиях, а повышение — при механической желтухе и талассемии.

Исследование иммунного статуса

Оценку функциональной активности иммунной системы обычно проводят при аутоиммунных заболеваниях, состояниях иммунодефицита. По рекомендации экспертов ВОЗ предложен двухэтапный подход к оценке иммунного статуса здоровых и больных людей:

I этап — обнаружение грубых дефектов фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитетов. Для этого используются следующие тесты: определение абсолютного и относительного числа лимфоцитов в периферической крови и изучение их морфологии; определение количества Т- и В-лимфоцитов; определение уровней Ig G, Ig A, Ig M, Ig E, Ig D; определение фагоцитарной активности лейкоцитов.

II этап — более детальный анализ состояния иммунной системы. Тесты II уровня включают анализ поверхностных маркеров лимфоцитов с использованием моноклональных антител; гистохимический анализ лимфоидных органов; анализ цитотоксичности и пролиферативного ответа лимфоцитов на действие основных митогенов.

Иммуногематологические (иммунохимические) методы исследования

Эти методы используются для диагностики разнообразных иммунных реакций организма. К ним относятся методы, которые основаны на взаимодействии антигена и антитела. Они в основном используются для диагностики иммуноглобулинопатий.

В современной клинической иммунохимической лаборатории используются разнообразные модификации электрофоретических и иммунопреципитационных методов.

1. Электрофоретические методы. К ним относится электрофорез в геле с анализом электрофореграммы и денситограммы. Качественно выполненный электрофорез является высокоинформативным методом, позволяющим получить предварительную характеристику белков сыворотки и других биологических жидкостей при исследовании неспецифической гуморальной защиты. В 90-х годах получил распространение другой вариант электрофореза — капиллярный. В этом варианте фракционирование белков проводится в жидкой буферной среде, заключенной в силиконовый капилляр.

2. Для количественного определения иммуноглобулинов, специфических антител и циркулирующих иммунных комплексов используются методы, основанные на реакции преципитации, которые могут протекать как в жидкой фазе (нефелометрический и турбодиметрический анализ), так и в агаровом геле (радиальная иммунодиффузия). Для количественного определения Ig E в сыворотке крови в низких концентрациях, определения опухолевых, вирусных, бактериальных и прочих антигенов применяют более точные методы радиоиммунного и иммуноферментного анализа.
3. Самым распространенным методом определения аутоантител к различным клеткам в сыворотке крови (к эритроцитам, иммуноглобулинам, митохондриям, антител к ДНК) является метод прямой и непрямой иммунофлюоресценции.

Современные **гистохимические методы** исследования основаны на выявлении особенностей метаболических процессов, специфичных для каждого типа клеток.

Диагностическое значение имеет **определение пероксидаз** в нейтрофилах при миелопролиферативных заболеваниях, остром миелобластном лейкозе; щелочной фосфатазы при хроническом миелолейкозе, серповидноклеточной анемии, энзимопатиях; эстеразы в бластных клетках при миеломонобластном лейкозе.

С середины XX века возникла новая дисциплина — **молекулярная биология**, которая изменила представления о механизмах функционирования биологических систем вообще и кроветворной системы в частности. Разработан метод исследования различных участков ДНК (метод рестрикции).

Радионуклидные методы

Использование данных методов в гематологии позволяет получить ценную информацию. Основной принцип этих методов заключается в радионуклидной метке различных клеток крови in vitro и in vivo. Для этого чаще применяют ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{51}Cr, позволяющие с помощью легких эритроцитов измерить массу циркулирующих эритроцитов, определить продолжительность их жизни, провести количественное определение скрытых желудочно-кишечных кровотечений, прогнозировать лечебный эффект спленэктомии при гемолитических анемиях. Используя радионуклидную метку тромбоцитов, можно определить интенсивность разрушения тромбоцитов у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, оценить состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных гемобластозами. В настоящее время проводят исследования функционально-топографического состояния костного мозга (при хроническом лимфолейкозе), гамма-сцинтиграфию печени и селезенки (при инфаркте селезенки, злокачественной опухоли селезеночного угла толстой кишки, гемолитической анемии), лимфосцинтиграфию (при злокачественном поражении различных участков лимфатической системы).

Рентгенологические исследования

Компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) применяют для выявления патологического состояния лимфатических узлов, селезенки, печени и костного мозга. МРТ позволяет более точно обнаруживать диффузные или очаговые поражения костного мозга. При ряде заболеваний (миеломе, лимфоме) МРТ является самым точным методом определения распространенности и динамики поражения костного мозга.

Глава 64
ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Основными клиническими синдромами у больных с болезнями системы крови являются: анемический, сидеропенический, геморрагический, гемолитический и ДВС-синдром.

Анемический синдром

Анемия — состояние, характеризующееся снижением количества Hb в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов. Анемией считается снижение содержания Hb в крови менее 100 г/л, эритроцитов менее $4{,}0\times10^{12}$/л и сывороточного железа менее 14,3 мкмоль/л. Исключение составляют железодефицитная анемия и талассемия, при которых количество эритроцитов нормальное.

Существуют различные классификации анемий. По морфологии эритроцитов выделяют анемии микроцитарные, нормоцитарные и макроцитарные. Основной критерий этого подразделения — СЭО: микроцитоз — СЭО меньше 80 фл., нормоцитоз — СЭО — 80—95, макроцитоз — СЭО больше 95 фл. По степени насыщенности гемоглобином определяют анемии гипохромные и нормохромные. Вторая часть слова **хромная** относится к цвету эритроцитов.

В соответствии с этими классификациями различают анемии:

1. **Гипохромная микроцитарная** (мелкие, бледные эритроциты; низкий СЭО).
2. **Макроцитарная** (крупные эритроциты; увеличенный СЭО).
3. **Нормохромная нормоцитарная** (клетки нормального размера и вида, нормальный СЭО).

По степени тяжести анемии бывают легкой степени (Hb 91—119 г/л), средней степени тяжести (Hb 70—90 г/л) и тяжелые (Hb менее 70 г/л).

Существует патогенетическая классификация анемий:

1. Анемии, обусловленные нарушением синтеза Hb и обмена железа, характеризующиеся микроцитозом и гипохромией (железодефицитная анемия, анемии при хронических заболеваниях, сидеробластные анемии, талассемия).
2. Анемии, обусловленные нарушением синтеза ДНК в условиях дефицита витамина B_{12} или фолиевой кислоты (макроцитарные анемии).
3. Нормохромные нормоцитарные анемии, не имеющие общего патогенетического механизма и подразделяющиеся в зависимости от реакции костного мозга на гипо- и апластические, гемолитические и постгеморрагические анемии.

Следует отметить существование состояний, которые характеризуются признаками анемий, но не сопровождаются уменьшением гемоглобина или эритроцитов, а проявляются нарушением соотношения между количеством эритроцитов и объемом плазмы (гидремии беременных, сверхгидратация при сердечной недостаточности, ХПН) и снижением объема плазмы (дегидратация, перитонеальный диализ, диабетический ацидоз).

При анемиях основное патогенетическое значение имеет гипоксия органов и тканей с возможным последующим развитием дистрофических процессов. Существуют компенсаторные механизмы, направленные на уменьшение и устранение последствий гипоксии. К ним относится гиперфункция сердечно-сосудистой системы, обусловленная действием недоокисленных продуктов на центры регуляции сердечно-сосудистой системы. У больных увеличиваются частота сердечных сокращений и минутный объем, повышается общее

периферическое сопротивлению. К компенсаторным механизмам относятся повышение физиологической активности эритроцитов, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина и повышение проницаемости стенки сосудов для газов крови. Возможно также повышение содержания и активности железосодержащих ферментов (цитохромной оксидазы, пероксидазы, каталазы), являющихся потенциальными носителями кислорода.

Клиника анемического синдрома характеризуется общеанемическими жалобами на общую слабость, головокружение, склонность к обморокам, сердцебиение, одышку, особенно при физической нагрузке, колющие боли в области сердца. При снижении Hb менее 50 г/л появляются признаки тяжелой сердечной недостаточности. Во время осмотра выявляются бледность кожных покровов, тахикардия, небольшое увеличение левой границы относительной сердечной тупости, систолический шум на верхушке, "шум волчка" на яремных венах. На ЭКГ можно выявить признаки гипертрофии левого желудочка, снижение высоты зубца Т.

Сидеропенический синдром

Этот синдром характеризуется снижением содержания железа в крови, что приводит к уменьшению синтеза гемоглобина и его концентрации в эритроцитах, а также снижением активности железосодержащих ферментов, особенно α-глицерофосфатдегидрогеназы. Клинически синдром проявляется изменением вкуса, пристрастием к употреблению в пищу мела, зубной пасты, глины, сырой крупы, сырого кофе, неочищенных семян подсолнечника, накрахмаленного белья (амилофагия), льда (пагофагия) и запахам глины, извести, бензина, ацетона, типографской краски. Отмечаются сухость и атрофичность кожи, ломкость ногтей и волос, выпадение волос. Ногти уплощаются, иногда имеют вогнутую (ложкообразную) форму (койлонихия). Развиваются явления ангулярного стоматита, атрофия сосочков языка и его покраснение, нарушается глотание (сидеропеническая дисфагия, синдром Пламмера—Винсона). При лабораторных исследованиях выявляют снижение сывороточного железа (менее 12 мкмоль/л), повышение общей железосвязывающей способности (более 85 мкмоль/л), снижение содержания ферритина в крови. В костном мозге снижается количество сидеробластов.

Геморрагический синдром

Геморрагический синдром — патологическое состояние, характеризующееся склонностью к внутренним и наружным кровотечениям и появлением различных размеров кровоизлияний. Причинами развития геморрагического синдрома являются изменения тромбоцитарного, плазменного и сосудистого звеньев гемостаза. Соответственно выделяют три группы заболеваний, проявляющихся геморрагическим синдромом. В первую группу включены заболевания, при которых изменены количество и функциональные свойства тромбоцитов (тромбоцитопении, тромбоцитопатии). Клиника этой группы заболеваний характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках "синяков" различных размеров и мелкоточечных кровоизлияний (петехий). Также характерно развитие спонтанных кровотечений — носовых, десневых, желудочно-кишечных, маточных, гематурии. Интенсивность кровотечения и объем теряемой крови обычно незначительны. Этот тип кровоточивости характерен, например, для болезни Верльгофа (тромбоцитопеническая пурпура) и сопровождается удлинением продолжительности кровотечения, нарушением ретракции

кровяного сгустка, снижением индекса ретенции (адгезивности) и количества тромбоцитов. Симптомы жгута и щипка и манжеточная проба положительные.

Во второй группе объединены заболевания, кровоточивость при которых обусловлена наследственным или приобретенным дефицитом прокоагулянтов или повышенным содержанием антикоагулянтов, приводящим к нарушению свертываемости (гемофилия, гипо- и афибриногенемия, диспротромбинемия). У больных появляются массивные кровоизлияния в мягкие ткани и суставы (гемартрозы). Петехии отсутствуют. Возможны длительные носовые кровотечения, кровотечения из десен после экстракции зубов и кровотечения после открытых травм кожи и мягких тканей. Лабораторные признаки — удлинение времени свертываемости крови, изменения показателей аутокоагуляционного теста.

Третью группу составляют заболевания, при которых изменена сосудистая проницаемость (наследственная телеангиоэктазия Рандю — Ослера, геморрагический васкулит Шенлейна — Геноха). Болезнь Рандю — Ослера характеризуется телеангиоэктазиями на губах и слизистых оболочках и может проявляться кровохарканьем, кишечным кровотечением, гематурией. При болезни Шенлейна — Геноха появляется мелкоточечная геморрагическая сыпь на воспалительном фоне. Сыпь слегка возвышается над поверхностью кожи и дает легкое ощущение объема при пальпации. Может наблюдаться гематурия. Стандартные коагулологические тесты не изменены.

Гемолитический синдром

Синдром включает заболевания, для которых характерно уменьшение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови вследствие повышенного гемолиза эритроцитов. Повышенное разрушение эритроцитов обусловлено следующими факторами:

1. Изменением метаболизма и структуры мембран, стромы эритроцитов и молекулы Hb.
2. Повреждающим действием химических, физических и биологических факторов гемолиза на мембрану эритроцитов.
3. Замедлением движения эритроцитов в межсинусовых пространствах селезенки, что способствует их разрушению макрофагами.
4. Усилением фагоцитарной активности макрофагов.

Показателями гемолиза являются: 1) увеличение образования свободного билирубина и соответствующее изменение пигментного обмена; 2) изменение осмотической резистентности эритроцитов; 3) ретикулоцитоз.

Глава 65
АНЕМИИ

Анемии — разнообразная группа заболеваний, имеющих различные определения и классификации. Под анемиями понимают снижение количества гемоглобина в единице объема при одновременном уменьшении числа эритроцитов. Существует второе определение, по которому анемия — любое состояние, при котором количество эритроцитов, содержание Hb и Ht снижены относительно нормы. Таким образом, термин "анемия" без расшифровки — простая констатация наличия группы признаков без определения конкретной болезни.

Классификация анемий

I. Анемии, обусловленные нарушением синтеза Hb и обмена железа:
   1. Железодефицитная анемия.
   2. Талассемия.
   3. Анемия при хронических заболеваниях.
   4. Сидеробластные (сидероахристические) анемии.

II. Мегалобластные анемии.

III. Нормохромные нормоцитарные анемии:
   1. Анемии, сочетающиеся со сниженной реактивностью костного мозга:
      — апластическая (гипопластическая) анемия,
      — анемии при клеточной инфильтрации костного мозга,
      — анемии, обусловленные снижением синтеза эритропоэтина,
      — анемии при гипопролиферации костного мозга.
   2. Анемии, сочетающиеся с повышенным образованием эритроцитов:
      — острая постгеморрагическая анемия;
      — гемолитические анемии.

Транспорт и обмен железа. Уровень железа в сыворотке крови в норме составляет 14,3 — 28 мкмоль/л у мужчин и 12,4 — 24 мкмоль/л у женщин. Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) колеблется в пределах 55 — 65 мкмоль/л, зависит от трансферрина, обеспечивающего накопление железа в клетках, увеличивается при нехватке железа и сокращается при анемии вследствие хронических заболеваний. Общее содержание железа в организме у здоровых мужчин составляет примерно 3,5 г, у женщин — 2,5 г и зависит от массы тела. Железо распределено между активным пулом (гемоглобин, миоглобин, тканевые ферменты) и депо (ферритин тканевых клеток и гемосидерин).

Из клеток слизистой оболочки кишечника железо переносится на трансферрин — Fe-транспортирующий белок, синтезируемый в печени. Он насыщен железом от 20 до 25% и служит главным транспортным компонентом системы. Трансферрин связывается специфическими рецепторами на мембране эритробластов и проникает в предшественники эритроцитов; железо переносится в митохондрии, где включается в протопорфирин, образуя с ним гем. Освободившийся трансферрин выходит в плазму для утилизации. Железо, не использованное для синтеза гема в эритроцитах, переносится трансферрином в резервный пул. Для сохранения содержания железа в организме стареющие эритроциты фагоцитируются. При этом железо связывается с трансферрином для реутилизации. Такая система позволяет удовлетворить суточную потребность в железе на 97%, остальное количество поступает при всасывании из кишечника.

Анемии, обусловленные нарушением синтеза гемоглобина и обмена железа

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия (ЖДА) — это гипохромная микроцитарная анемия, развивающаяся вследствие дефицита железа в организме. ЖДА относится к наиболее распространенному варианту анемий (80 — 90%) и чаще выявляется у женщин. ЖДА является обычно осложнением различных заболеваний, которые обязательно указываются при формулировании диагноза как этиологический фактор.

Наиболее частой причиной ЖДА является хроническая кровопотеря, сопровождающаяся превышением потери железа над его поступлением. Основным источником крово-

течений является желудочно-кишечный тракт (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, дивертикулы и полипоз толстой кишки, геморрой, рак прямой и толстой кишки). Второй частой причиной хронической потери крови являются маточные кровотечения (менструальный цикл, фибромиоматоз, опухоли, эндометриоз). К ЖДА могут привести донорство и кровотечения при гемосидерозе легкого, раке мочевого пузыря, гипернефроме.

В этиологии ЖДА большое значение имеют повышение потребности организма в железе при беременности и лактации, в детском и юношеском возрасте; недостаточное поступление железа в результате нарушения всасывания (хронический гастродуоденит, гастрэктомия, колит) и уменьшения содержания железа в пищевых продуктах (вегетарианство, голодание). При снижении уровня железа в сыворотке меньше 12 мкмоль/л нарушается эритропоэтическая функция костного мозга, развивается ЖДА.

Клиническая картина. Клинические проявления анемии развиваются постепенно без явных симптомов малокровия. При значительном снижении гемоглобина появляются симптомы тканевой гипоксии: слабость, головокружение, сердцебиение, одышка, обморок, — общие для всех анемий. Специфичны для дефицита железа изменения кожи, ломкость ногтей, волос, мышечная слабость. У больных развиваются атрофический глоссит, ангулярный стоматит и часто наблюдаются сухость и трещины кожи на руках и ногах. В тяжелых случаях развиваются койлонихии (ложкообразные ногти), присоединяется дисфагия. При дефиците железа нередко извращается вкус. Больные часто едят мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, лед (пагофагия), сырую крупу, сырой мясной фарш. Отмечается пристрастие к запаху керосина, мазута, ацетона, выхлопных газов машин и даже мочи. Но у некоторых больных могут преобладать симптомы основного заболевания над симптомами анемии (например, при язвенной болезни, раке кишечника).

Для постановки **диагноза** железодефицитной анемии недостаточно наличия клинических проявлений, так как не существует патогномоничных симптомов для их отличия от гипохромных, микроцитарных анемий. Хотя при классических проявлениях основного заболевания (например, хронического геморроидального кровотечения) для постановки диагноза ЖДА достаточно выявления микроцитоза и гипохромии. Характерными признаками ЖДА являются микроцитоз и анизоцитоз, снижение содержания ферритина и железа эритроцитов и сыворотки и одновременное повышение общей железосвязывающей способности. Патогномоничным признаком ЖДА является отсутствие запасов железа в костном мозге. Содержание гемоглобина может колебаться в пределах от 20 до 110 г/л, количество эритроцитов может быть нормальным или сниженным до $1{,}5-2\times10^{12}$/л. Снижается цветовой показатель. Уменьшение СЭО и СКГЭ не специфичны для ЖДА.

Лечение направлено на восстановление запасов железа в организме и коррекцию анемии. Больному показана диета, богатая железом. Лучше всего всасывается двухвалентное железо, входящее в состав гема и содержащееся в телятине и рыбе. При отсутствии противопоказаний следует рекомендовать мед, особенно темные сорта. При железодефицитной анемии рекомендуют фитосбор, содержащий листья крапивы, череды, земляники, черной смородины. Полезен также отвар или настой плодов шиповника, содержащий железо и витамин С.

Быстрый эффект обычно наступает при назначении внутрь препаратов, содержащих сульфат железа (феррокаль, конферон, ферроплекс, 1—2 табл. 3 раза в день или пролонгированные формы — тардиферон, феррогрaдумент, по 1—2 табл. утром натощак). При непереносимости этих препаратов назначают глюконат железа по 4—6 табл. в день после еды или фумарат железа по 1 капс. утром натощак, за 30 мин до завтрака.

При невозможности приема железа внутрь, нарушении всасывания при заболеваниях желудочно-кишечного тракта или тяжелых анемиях препараты железа назначают парентерально. Рекомендуют Феррум-Лек в/м по 2—4 мл через день или в/в по схеме: в 1-й день 2,5 мл, во 2-й — 5 мл, в 3-й — 10 мл, затем 2 раза в неделю по 10 мл; фербитол в/м

по 2 мл 1 раз в день; эктофер в/м по 2 мл 1 раз в день. Адекватная терапия приводит к развитию через 7 дней ретикулоцитоза и через 3 нед. — повышению уровня Hb.

Талассемия

Талассемия — анемия, обусловленная нарушением синтеза глобулиновой части молекулы Hb, связанного с рецессивно наследуемыми аномалиями генов. Выделяют α-талассемию, вызванную дефектом сектора α-цепи при отсутствии мРНК гена-α-глобулина, и β-талассемию, обусловленную отсутствием или нарушением функции гена β-глобулина.

Существует 4 вида α-талассемии, связанные с 4 генами α-цепей. Делеция или инактивация четырех генов α-цепей приводит к водянке плода, ребенок рождается мертвым, концентрация Hb в крови резко снижена, и он представлен в основном гемоглобином Bart. Преобладает у выходцев из азиатских стран. Делеция или инактивация трех генов α-цепей и приводит к гемоглобинопатии H, при которой выявляется микроцитарная гипохромная анемия с мишеневидными эритроцитами и тельцами Гейнце в мазках крови. Клиническими проявлениями могут быть гемолитическая анемия и спленомегалия. Течение длительное, симптомы анемии наблюдаются в детском возрасте, но в легких случаях — лишь в зрелом возрасте. При этом варианте гемоглобинопатии показана спленэктомия.

Делеция или инактивация двух генов α-цепей глобина не приводит к выраженному нарушению нормального эритропоэза. Развивается синдром, называемый "малой α-талассемией". Клиника проявляется легкой микроцитарной гипохромной анемией, не требующей лечений. При делеции или инактивации одного гена α-цепей глобина клиника анемии отсутствует.

β-талассемии связаны с наследованием ребенком гена β-глобина с нарушенной функцией. В геноме β-глобина имеются 2 мутантных аллеля. При наследовании только одного аллеля развивается **гетерозиготная β-талассемия** (малая талассемия), при наследовании двух мутантных аллелей развивается **гомозиготная β-талассемия** (большая талассемия, анемия Кули).

Гомозиготная β-талассемия имеет тяжелое течение, проявляется выраженной гемолитической анемией, развивающейся к концу первого года жизни ребенка, гепатомегалией и спленомегалией, отставанием ребенка в физическом развитии, монголоидностью лица и башенным черепом. Характерны резкое снижение образования HbA_1, увеличение содержания HbF, нормальное или повышенное содержание HbA_2. Уровень гемоглобина составляет 30—50 г/л, цветовой показатель ниже 0,5. В мазках крови выявляют мишеневидные эритроциты, анизо- и пойкилоцитоз.

Длительный гемолиз и частые переливания крови приводят к развитию гемосидероза печени и селезенки и нередко к образованию билирубиновых камней в желчных путях.

Прогноз при тяжелой гомозиготной талассемии неблагоприятный, больные умирают в первые годы жизни. При талассемии средней тяжести дети доживают до школьного возраста, при талассемии легкой степени тяжести больные доживают до среднего возраста.

Гетерозиготная β-талассемия протекает с клиникой легкой гипохромной анемии, анизо- и пойкилоцитозом, незначительным увеличением селезенки и повышением содержания фракции HbA_2. Прогноз благоприятный.

Лечение. При α- и β-талассемиях проводят повторное переливание отмытых или размороженных эритроцитов, введение фолиевой кислоты, по показаниям — спленэктомию. Замедление развития гемосидероза достигается назначением хелатов железа (десферал). Трансплантация костного мозга может привести к выздоровлению.

Анемии при хронических заболеваниях

У больных с воспалительными процессами, хроническими инфекциями, аутоиммунными заболеваниями и опухолями часто бывает нормоцитарная умеренно выраженная анемия. Анемия развивается обычно медленно в течение нескольких месяцев. Ведущее значение в патогенезе анемии имеет нарушение использования двухвалентного железа костным мозгом. Кроме того, выявляется низкий уровень эритропоэтина. Это определяет образование в условиях дефицита железа эритроцитов, имеющих сниженную продолжительность жизни.

Клиника заболевания проявляется синдромом анемии.

Лабораторные данные. Типична умеренная нормоцитарная анемия с небольшой гипохромией, возможен микроцитоз на фоне хронического заболевания, Hb 80 — 100 г/л.

Сывороточное железо и общая железосвязывающая способность сыворотки обычно снижены в отличие от ЖДА. СЭО составляет 80 — 85 фл, средняя концентрация Hb в эритроцитах 30 — 32 г/дцл. Насыщение трансферрина более 10%, уровень ферритина сыворотки нормальный, но, являясь белком острой фазы воспаления, может быть повышенным.

Лечение направлено на коррекцию основного заболевания. Симптомы анемии обычно исчезают при эффективном лечении через 1 мес. Применение только препаратов железа неэффективно. В настоящее время исследуется действие эритропоэтина при онкологических и хронических воспалительных заболеваниях.

Сидеробластные (сидероахристические) анемии

Сидеробластные анемии — группа заболеваний, характеризующихся нарушением ферментных систем, участвующих в метаболизме железа в клетках эритроидного ряда. Железо поступает в эритробласты, где накапливается в околоядерных митохондриях, нарушается синтез гема. Образуется большое количество сидеробластов — незрелых ядросодержащих клеток костного мозга — предшественниц эритроцитов, в цитоплазме которых выявляются гранулы железа, расположенные диффузно или в виде колец вокруг ядра. Синтез Hb нарушается, снижается ССГЭ, появляются популяции гипохромных микроцитов. Выделяют 2 типа сидеробластных анемий — **наследственную** и **приобретенную.** Наследственная анемия является сцепленной с Х-хромосомной патологией, вызванной аномалией метаболизма пиридоксина (витамина B_6) — недостаточностью эритроидной формы аминолевулинатсинтетазы. Приобретенная форма может быть вызвана лекарственными средствами (изониазидом, химиотерапевтическими средствами, алкоголем), интоксикацией свинцом, эндокринными или воспалительными заболеваниями. Существует идиопатическая форма (рефрактерная сидеробластная анемия), причина которой неизвестна.

Клиника сидеробластной анемии у детей проявляется тяжелой гемолитической анемией, приводящей к вторичному гиперспленизму, увеличению запасов железа в организме и гемосидерозу. У больных старше 60 лет анемия может быть относительно тяжелой (Hb 80 — 100 г/л).

Лабораторные данные. При исследовании мазков крови находят диморфную популяцию эритроцитов (нормоцитарную и микроцитарную). При врожденных и идиопатических формах выявляют выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз. СЭО обычно нормальный, но может быть незначительно увеличенным. Как правило, наблюдается базофилия эритроцитов. Уровень сывороточного железа, ферритина и содержание трансферрина увеличены. В пунктате костного мозга наблюдается эритроидная гиперплазия. При окраске на железо видны аномальные кольцевидные сидеробласты.

Лечение. Всем пациентам назначают пробное лечение пиридоксином (по 50 — 200 мг внутрь 1 раз в сутки). Но витамин B_6 эффективен только при наследственной форме. При

приобретенных формах необходимо прекратить прием изониазида, употребление алкоголя и исключить другие интоксикации. Андрогены иногда стимулируют продукцию эритроцитов. Многие больные трансфузионнозависимы. У 10% пациентов с приобретенной идиопатической анемией развивается острый лейкоз.

Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии характеризуются увеличением размеров эритроцитов при нормобластном или мегалобластном кроветворении. Существует 3 механизма макроцитоза: ускоренный эритропоэз, эритропоэз с увеличенной площадью поверхности мембраны и мегалобластный эритропоэз.

Ускоренный эритропоэз характеризуется ретикулоцитозом любого происхождения, сопровождающимся выходом в кровь эритроцитов большого размера. **Увеличение площади поверхности мембраны эритроцитов** наблюдается при заболеваниях печени, сопровождающихся увеличением липидов плазмы, адсорбирующихся на мембранах эритроцитов и увеличивающих их площадь. У 85% алкоголиков также выявляется макроцитоз. **Мегалобластный эритропоэз** возникает в результате дефектного синтеза ДНК при дефиците витамина B_{12} (цианкобаламина) или фолиевой кислоты и применении лекарственных средств. Эритроидный костно-мозговой росток представлен аномальными клетками — мегалобластами.

Витамин-B_{12}-дефицитная анемия

Впервые витамин-B_{12}-дефицитная анемия была описана Addison в 1849 г., а в 1872 г. Biermer назвал ее "прогрессирующей пернициозной анемией".

Этиология и патогенез. Витамин B_{12} содержится в мясе, печени, молоке, сыре, яйцах и в бобовых растениях. Для его всасывания необходимо наличие внутреннего фактора (фактора Касла) — секрета, выделяемого париетальными клетками желудка. Внутренний фактор является термолабильным, щелочеустойчивым гликопротеином. В присутствии витамина B_{12} (внешний фактор) две молекулы внутреннего фактора объединяются и образуют димер, который обеспечивает транспорт витамина B_{12} через слизистую кишечника. В норме уровень витамина в крови колеблется в пределах 200—750 пг/мл, что составляет около 0,1% общего содержания его в организме, в основном, в печени. Выделение витамина происходит с желчью и в меньшей степени с мочой. Запасы витамина B_{12} в организме настолько велики, что требуется 3—6 лет для развития дефицита витамина при нарушении его всасывания.

Дефицит витамина B_{12} возникает при нарушении питания (вегетарианстве, хроническом алкоголизме, экзотических диетах); недостаточном всасывании (отсутствии внутреннего фактора, патологии тонкого кишечника, конкурентном использовании при гельминтозах — инвазии лентеца широкого); неадекватной утилизации (заболеваниях печени, почек, злокачественных опухолях, аномалии транспортного белка). Наряду с нарушением поступления витамина B_{12}, имеет место и аутоиммунный механизм развития анемии. У большинства больных в сыворотке крови обнаруживают антитела к париетальным клеткам желудка. Более чем в 50% случаев обнаруживаются антитела против внутреннего фактора.

Фолиеводефицитная анемия развивается вследствие недостаточного поступления, увеличения потребности, нарушения утилизации или сочетания этих факторов. Недостаточное поступление может быть связано с голоданием, алкоголизмом, несбалансирован-

ным питанием у пожилых, заболеваниями кишечника (мальабсорбцией, изменением слизистой оболочки, целиакией, болезнью Крона и др.). Увеличение потребности в фолиевой кислоте обычно возникает при беременности и гемолитических анемиях. Нарушение метаболизма может быть связано с алкоголизмом.

Нарушение синтеза ДНК, приводящее к мегалобластному эритропоэзу, может развиваться при лечении злокачественных опухолей метотрексатом, бактериальных инфекций триметопримом и паразитарных инфекций пириметамином. Препараты изменяют метаболизм фолиевой кислоты и вызывают мегалобластную анемию.

В патогенезе витамин-B_{12}-дефицитной анемии основное значение имеет недостаток внутреннего фактора, развивающийся при атрофии клеток слизистой оболочки желудка, секретирующих этот фактор, и приводящий к классической **перницитозной анемии** Аддисона — Бирмера.

Клиника. Клиническая картина анемии развивается постепенно по мере истощения запасов витамина B_{12} в печени. У больных появляется утомляемость, слабость, сердцебиение, одышка при физической нагрузке. Кожные покровы приобретают лимонно-желтый оттенок, иногда появляется пятнистая коричневая пигментация, снижается масса тела, наблюдается субфебрильная температура.

У большей части больных выявляется глоссит, сопровождающийся жжением и болями в языке. Сосочки атрофируются, язык становится гладким, блестящим ("лакированный" язык). Иногда поражаются слизистые оболочки щек и пищевода. У большинства больных развивается атрофия слизистой оболочки желудка с секреторной недостаточностью. Возможно развитие диареи, вероятно, связанной с ахлоргидрией. Печень и селезенка обычно незначительно увеличены.

У всех больных имеются клинические признаки синдрома анемии (одышка, сердцебиение, экстрасистолия, шум в ушах, головокружение, нарастающая слабость и др.).

При витамин-B_{12}-дефицитной анемии развивается поражение белого вещества задних и боковых столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз), церебральные нарушения и дегенерация периферических нервов. Больные жалуются на покалывания в кончиках пальцев и нарушения чувствительности к холоду. При прогрессировании анемии появляется атаксия, нарушается походка, нарастает общая слабость, развивается гиперрефлексия.

При **лабораторном исследовании** в крови определяют макроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз, базофильную зернистость эритроцитов. Эритроциты большие, часто имеют овальную форму, во многих обнаруживаются ядра (тельца Жолли, кольца Кебота). Анемия чаще гиперхромная, цветовой показатель может повышаться до 1,3. В сыворотке крови уменьшается количество витамина B_{12} менее 150 пг/мл. Содержание железа сыворотки бывает обычно нормальным или немного повышенным, наблюдается умеренная гипербилирубинемия за счет костно-мозгового гемолиза эритрокариоцитов. При мегалобластном эритропоэзе нарушается созревание всех клеточных элементов костного мозга. Как правило, возникает лейкопения и тромбоцитопения. Характерно появление в крови гиперсегментированных нейтрофилов. Для количественного определения всасывания витамина B_{12} проводят тест Шиллинга и исследуют кишечник. Для диагностики макроцитарных анемий исключительное значение имеет диагностика пунктата костного мозга.

Лечение B_{12}-дефицитной анемии заключается в парентеральном введении витамина B_{12}. Имеют значение два препарата витамина B_{12} — цианкобаламин и оксикобаламин. Цианкобаламин назначают по 400 — 500 мкг внутримышечно 1 раз в день, оксикобаламин — по 1 мг/сут через день до нормализации картины крови, затем эту дозу вводят 1 раз в месяц. Длительность курса лечения составляет 4 — 6 недель. После курса лечения проводят поддерживающую терапию. При фуникулярном миелозе назначают большие дозы витами-

на B_{12} (1000 мкг ежедневно) в сочетании с коферментом витамина B_{12} кобамидом (500 мкг 1 раз в день внутримышечно). Эта доза вводится до исчезновения проявлений миелоза.

Фолиевую кислоту назначают внутрь только при точно установленном диагнозе, так как фолиевая кислота, нормализуя гематологические показатели, не останавливает дегенерацию нервной ткани.

Переливание эритроцитарной массы проводится только по жизненным показаниям:

- кома при B_{12}-дефицитной анемии;
- падение уровня гемоглобина менее 50 – 40 г/л;
- развитие анемической энцефалопатии, сердечной недостаточности.

Лечение B_{12}-дефицитной анемии проводится пожизненно, диспансерное наблюдение должно осуществляться постоянно.

При фолиеводефицитной анемии проводят заместительную терапию. Назначают фолиевую кислоту внутрь в дозе 1 мг/сут, при нарушении всасывания дозу повышают до 5 мг/сут. Лечение продолжается 1 – 2 мес. При нарушениях всасывания, постоянном недоедании и повышенной потребности, например, при гемолитической анемии, фолиевую кислоту внутрь назначают пожизненно.

Лечение мегалобластной анемии, развившейся при приеме лекарственных средств, заключается в снижении их дозы или отмене.

Нормохромные нормоцитарные анемии

Нормохромные нормоцитарные анемии характеризуются нормальными размерами клеток и неспособностью выработки эритроцитов в достаточной степени в ответ на анемию. Они не связаны общими патогенетическими механизмами и развиваются при снижении продукции эритроцитов, обусловленной гипоплазией (дефектом стволовых клеток), гипопролиферацией (недостаточностью эритропоэтина) и миелофтизом (инфильтрацией костного мозга некроветворными клетками).

Нормохромные нормоцитарные анемии подразделяются на две группы – анемии, сочетающиеся со сниженной реактивностью костного мозга, и анемии, сочетающиеся с повышенным образованием эритроцитов. В первую группу включены апластическая (гипопластическая) анемия; анемии, обусловленные снижением синтеза эритропоэтина и миелофтизные анемии. Во вторую группу включены острая постгеморрагическая анемия и гемолитические анемии.

Анемии, сочетающиеся со сниженной реактивностью костного мозга

Апластическая (гипопластическая) анемия

Апластическая анемия развивается вследствие нарушения процесса пролиферации и дифференцировки клеток эритроидного, гранулоцитарно-моноцитарного и мегакариоцитарного ростков в костном мозге и сопровождается панцитопенией.

В половине случаев апластическая анемия бывает приобретенной и развивается при воздействии лекарственных средств, ионизирующего излучения, органических соединений, вирусов; при пароксизмальной ночной гемоглобинурии и беременности.

Лекарственные средства, вызывающие апластическую анемию, многочисленны. К ним относятся противоопухолевые препараты (фторурацил, метотрексат, циклофосфамид, доксорубацин и др.); НПВС и ненаркотические анальгетики (индометацин, фенилбу-

тазон, фенацетин, аспирин и др.); препараты золота и колхицин; препараты, содержащие сульфонамидную группу (сульфаниламиды, хлортиазид, фуросемид и др.).

Ионизирующее излучение большими дозами ведет к стойкому угнетению кроветворения. Кратковременное облучение малыми дозами и локальное облучение вызывает обратимое нарушение функции костного мозга, но длительное может вызвать отсроченное стойкое угнетение кроветворения.

Органические соединения (бензол и его производные, инсектициды) оказывают токсическое действие на стволовые кроветворные клетки. Вирусные инфекции, главным образом вирусы гепатита G и иммунодефицита человека, способны вызвать лизис стволовых кроветворных клеток и апластическую анемию.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — заболевание крови, вызванное соматической мутацией одной из стволовых кроветворных клеток, приводящей к развитию апластической анемии.

При беременности иногда развивается апластическая анемия, патогенез которой неизвестен, и которая проходит после родов или прерывания беременности.

У 50—60% больных, главным образом у подростков и молодых людей, развивается идиопатическая апластическая анемия. Кроме того, существует форма апластической анемии — анемия Фанкони.

Клиническая картина. Апластическая анемия обычно развивается медленно. Характерны нарастающая слабость и утомляемость, обусловленные анемией. Тромбоцитопения проявляется кровоточивостью десен, геморрагической сыпью, носовыми, маточными и желудочно-кишечными кровотечениями. При выраженной нейтропении возможны инфекционные осложнения (отит, пневмония, пиелонефрит), но они развиваются в поздней стадии заболевания.

При физикальном исследовании выявляют бледность кожных покровов и слизистых оболочек, петехии и экхимозы. При длительном течении заболевания появляется коричневая пигментация кожи, возможно увеличение сердца, тахикардия и систолические шумы. Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов нехарактерно.

Лабораторные данные. В крови выявляют нормохромную нормоцитарную анемию, тромбоцитопению с тромбоцитами нормальных размеров и нейтропению без патологических форм нейтрофилов. В пунктате костного мозга выявляют значительное сокращение численности клеток всех кроветворных ростков и многочисленные костные пластинки, между которыми располагаются единичные кроветворные клетки и жировая ткань.

Течение и прогноз. Болезнь постепенно прогрессирует. Больные с тяжелой апластической анемией погибают в течение 18—24 мес. Аллотрансплантация костного мозга и иммуносупрессорная терапия приводят к выздоровлению 60—80% больных. Но у некоторых из них развивается хроническая реакция "трансплантат против хозяина".

Лечение. При снижении гемоглобина до 70 г/л и ниже переливают эритроцитарную массу, очищенную от лейкоцитов и тромбоцитов. Необходимо контролировать уровень ферритина в сыворотке, так как частые переливания эритроцитарной массы приводят к гемосидерозу.

Переливание тромбоцитарной массы проводят при снижении числа тромбоцитов до 10000 мкл$^{-1}$ или при возникновении кровотечения при большом числе тромбоцитов.

Переливание лейкоцитарной массы показано только больным с выраженной нейтропенией (менее 200 мкл$^{-1}$). При развитии инфекционных осложнений проводят интенсивное лечение антибиотиками в/в или в/м. Профилактику антибиотиками при нейтропении без лихорадки проводить не следует.

Некоторым больным при отсутствии возможности трансплантации костного мозга назначают иммунодепрессанты: антимоцитарный или антилимфоцитарный иммуно-

глобулины и циклоспорин, глюкокортикоиды или циклофосфамид. Иммуноглобулины представляют собой мономерные IgG из сыворотки лошадей, кроликов и коз, иммунизированных тимоцитами или лимфоцитами человека. После курса лечения (доза иммуноглобулина 15 мг/кг в 500 мл физиологического раствора в/в медленно 1 раз в день в течение 10 дней) ремиссия наступает у 50 — 70% больных. Циклоспорин используют отдельно (в дозе 5 — 10 мг/кг/сут внутрь) или в комплексе с одним из иммуноглобулинов. Глюкокортикоиды в высоких дозах (преднизолон, 10 — 20 мг/кг внутрь) эффективен у небольшого количества больных, и для монотерапии их не используют из-за низкой частоты ремиссий и побочных эффектов. Циклофосфамид пока не получил широкого применения. По данным литературы, циклофосфамид способствует пролиферации стволовых клеток и уничтожению их патологических клонов.

Наиболее эффективным методом лечения является родственная трансплантация костного мозга, совместимого по HLA. Выживаемость после такой трансплантации достигает 70 — 90%. На выживаемость существенное влияние оказывает успешное лечение посттрансплантационных осложнений, таких как отторжение трансплантата и реакция "трансплантат против хозяина".

Анемии, обусловленные снижением синтеза эритропоэтина

Снижение синтеза эритропоэтина приводит к неспособности эритроидного ростка увеличивать выработку эритроцитов в ответ на анемию. Отсутствие эритроидной гиперплазии характерно для ХПН, при которой нарушается выработка почками гормона эритропоэтина. Выраженность анемии зависит от тяжести почечной недостаточности. Обычно анемия развивается при падении клиренса креатинина ниже 45 мл/мин, а концентрация креатинина в сыворотке крови превышает 260 — 440 мкмоль/л. Особенно выраженная анемия развивается при заболевании почек с преимущественным поражением клубочков (диабетическая нефропатия, амилоидоз). При уремии нередко выявляют умеренный гемолиз эритроцитов — дополнительный патогенетический механизм развития анемии. Предполагают, что эритроциты каким-то образом повреждаются продуктами распада при почечной недостаточности. Реже развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия в результате повреждения эндотелия почечных сосудов. Тем не менее, анемия при ХПН является в основном гипоэритропоэтинемической и гипопролиферативной, которая, как правило, нормоцитарная нормохромная. Строение эритроцитов обычно нормальное. Концентрация железа и ферритина в сыворотке и общая железосвязывающая способность сыворотки в начале заболевания нормальные. Прогрессирование заболевания и гемодиализ могут привести к дефициту железа, усугубляющему анемию.

Лечение анемии при почечной недостаточности проводят строго индивидуально и при терминальной ХПН переливают эритроцитарную массу или назначают рекомбинантный человеческий эритропоэтин в начальной дозе 50 — 100 ЕД/кг в/в или п/к 3 раза в неделю. После 8 — 12 нед. терапии почти полностью нормализуется количество эритроцитов. Затем дозы снижают и поддерживающие дозы вводят 1 — 3 раза в неделю. Эффективность терапии снижается при воспалительных заболеваниях и при дефиците железа, который развивается в результате повышенной мобилизации запасов железа. В таких случаях назначают сульфат железа, 325 мг 3 раза в сутки во время еды.

Гипопролиферация костного мозга, сопровождающаяся нормохромной нормоцитарной анемией, может развиваться при гипотиреозе, пониженном метаболизме у больных с белковой недостаточностью, первичной надпочечниковой недостаточности и заболеваниях печени.

Миелофтизные анемии

Миелофтиз характеризуется замещением костного мозга некроветворными клетками — соединительнотканный миелофиброз. Различают миелофиброз первичный, или идиопатический, который называется сублейкемическим миелозом, и вторичный (миелофтиз).

Известны случаи развития миелофтиза при злокачественных новообразованиях, грибковой и туберкулезной инфекции, липидозе и гранулематозах (например, саркоидозе). Миелофтиз имеется при гемобластозах (острых и хронических лейкозах, лимфомах, лимфогранулематозе, миеломной болезни).

Заболевание проявляется нормоцитарной нормохромной анемией с грушевидными эритроцитами и нормобластами в крови. Количество тромбоцитов снижено, но число гранулоцитов остается нормальным. В пунктате костного мозга обнаруживают фиброз, опухолевые клетки или гранулемы. Лечение направлено на основное заболевание.

Миелодиспластические синдромы (предлейкоз, малопроцентный, олигобластный или тлеющий лейкозы)

Миелодиспластические синдромы — группа заболеваний, характеризующихся панцитопенией, низким ретикулоцитарным индексом при нормальном содержании в костном мозге кроветворных клеток, которые имеют измененные размеры, форму и строение (дисплазия кроветворных клеток). Заболеваемость миелодиспластическими синдромами составляет 2—3 случая на 100 тыс. населения в год. Чаще заболевание развивается у пожилых мужчин. Половина больных имеет возраст 65—80 лет. В последние годы отмечается рост заболеваемости у молодых людей в связи с широким применением химио- и лучевой терапии при злокачественных заболеваниях. Выделяют первичные (идиопатические) и вторичные миелодиспластические синдромы.

Этиология первичных миелодиспластических синдромов неизвестна. Провоцирующими факторами вторичных являются ионизирующее излучение, бензол, алкилирующие средства, иммунодепрессанты, длительно (несколько лет) применяемые больными апластическими анемиями, и препараты Г-КСФ, которые длительно применяют дети с врожденной нейтропенией. Миелодиспластические синдромы нередко развиваются у больных с наследственными заболеваниями (синдромом Дауна, анемией Фанкони и нейрофиброматозом).

Патогенез. Основным в развитии миелодиспластических синдромов является дисплазия кроветворных клеток костного мозга, образующих патологический клон чаще всего миелоидного ростка. Реже развивается пролиферация кроветворных клеток миелоидного и мегакариоцитарного ростков. У аномальных клеток клона возможна утрата хромосом 5 и 7, появление дополнительной хромосомы 8 и делиции длинного плеча хромосом 5, 7 и 20. Кроветворные клетки способны к пролиферации и дифференцировке, но отсутствует их созревание и выход в кровь. Гемопоэз становится неэффективным. В крови количество клеток уменьшено, а клеточность костного мозга нормальная или повышенная. Патологический клон имеет тенденцию к опухолевой трансформации и может привести к развитию острого миелолейкоза.

Классификация

Группы гематологов Франции, Америки, Великобритании предложили классификацию миелодиспластических синдромов (FAB-классификация), в основу которой заложены морфологические критерии: число бластов в крови и костном мозге, количество моноцитов и наличие кольцевых сидеробластов (табл. 70).

Таблица 70

Миелодиспластические синдромы (FAB-классификация)

Синдромы	Бласты	%	Кольцевые сидеробласты	Моноцитоз	Дисплазия
	Костный мозг	Кровь			
Рефрактерная анемия	<5	<1	<15	Редко	+
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами	<5	<1	>15	Редко	+
Рефрактерная анемия с избытком бластов	5–20	<5	<15	Редко	++
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	1–20	<5	<15	$>10^9$л$^{-1}$	++
Рефрактерная анемия с избытком бластов на стадии трансформации	20–30	>5	<15	По-разному	++

Клиническая картина. Миелопластические синдромы не имеют типичных проявлений. При преобладании анемического синдрома больные жалуются на повышенную утомляемость, головную боль, головокружения, сердцебиения. При тромбоцитопении выявляют повышенную кровоточивость после небольших травм или хирургических вмешательств. У женщин первыми симптомами могут быть обильные менструации. При выраженной нейтропении возможно развитие инфекций. Внешние проявления симптомов обычно отсутствуют. У некоторых больных отмечается увеличение печени и селезенки при образовании очагов экстрамедуллярного кроветворения.

Лабораторные данные. В крови выявляют уменьшение числа клеток, низкий ретикулоцитарный индекс, анизоцитоз с преобладанием нормоцитов, небольшое количество макроцитов, в которых обнаруживают тельца Говелла–Жолли, кольца Кебота и базофильную зернистость. Характерна нейтропения, нейтрофилы могут иметь гипосегментированные ядра и резко уменьшенное количество гранул. Тромбоцитопения бывает различной степени выраженности, тромбоциты крупные и лишены гранул.

В костном мозге клеточность (соотношение кроветворных клеток и жира) нормальная или повышенная, число бластов и кольцевых сидеробластов соответствуют конкретному синдрому. Дизэритроцитоз проявляется многоядерными эритрокариоцитами, патологическим митозом, увеличением плотности хроматина, в цитоплазме тельца Говелла–Жолли. Дисгранулоцитоз проявляется гипосегментацией ядер и уменьшением числа гранул, дисмегакариоцитопоэз – микромегакариоцитозом, в мегакариоцитах множество мелких ядер с уменьшением в ядре числа долек.

Дифференциальный диагноз проводят с апластической анемией, алейкемической фазой острого лейкоза, миелофиброзом и авитаминозами. Трудно различимы **апластические анемии** и миелодиспластический синдром. Дифференциальный диагноз основывается на исследовании пунктата костного мозга, в котором при анемии обнаруживают многочисленнее костные пластинки, между которыми выявляют большое количество жира и единичные кроветворные клетки, морфология которых не изменена. Проточная цитофлюориметрия с антителами СД55 и СД59 позволяет исключить пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

В отличие от миелодиспластического синдрома в **алейкемическую фазу острого лейкоза** в костном мозге содержание бластов превышает 30%. При **миелофиброзе** в биоптате костного мозга обнаруживают фиброз, опухолевые клетки или гранулемы, позволяющие установить причины заболевания.

Авитаминозы (авитаминоз B_6 и B_{12}) диагностируют по концентрации в сыворотке этих веществ и клиническим проявлениям их дефицита.

Прогноз зависит от выраженности изменений и числа бластов. Низкий риск трансформации в острый лейкоз (5—11%) имеется при рефрактерной анемии и рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами, при которых бластов менее 5%. Больные погибают от осложнений панцитопении или ее лечения, например, гемосидероза, развивающегося после переливаний эритроцитарной массы.

Диспластические синдромы с высоким бластозом характеризуются тяжелой панцитопенией, осложнения которой являются основной причиной смерти больных. У больных с этими же вариантами синдромов риск трансформации в острый лейкоз достигает 25—45%. Прогноз у этих больных неблагоприятный. Более благоприятный прогноз при рефрактерной анемии и рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами. Прогноз при хроническом миеломоноцитарном лейкозе промежуточный.

Лечение эффективно лишь в редких случаях. Основным является симптоматическая терапия: переливание эритроцитарной, тромбоцитарной массы и противобактериальное лечение инфекций. При цитопении положительный эффект дают препараты эритропоэтина и Г-КСФ, но длительное их применение ускоряет трансформацию в острый лейкоз. Используют цитарабин, азацитидин и топотекан в малых дозах. Они вызывают временную ремиссию лишь у отдельных больных. Родственная трансплантация костного мозга, совместимого по HLA, приводит к выздоровлению в 60% случаев. Но она не рекомендуется пожилым больным.

Анемии, сочетающиеся с повышенным образованием эритроцитов

Анемии этой группы развиваются в результате острой потери эритроцитов при кровотечении (острая постгеморрагическая анемия) или при их разрушении — гемолизе (гемолитическая анемия). Характерным признаком постгеморрагической и гемолитической анемий является стимуляция эритропоэза. В крови больных резко увеличивается число ретикулоцитов и повышается ретикулоцитарный индекс (РИ) в два-три раза по сравнению с нормой. РИ определяется по формуле:

$$\text{РИ} = 0{,}5 \times (\text{уровень ретикулоцитов} \times \text{Ht больного} / \text{Ht нормальный}).$$

РИ >2—3% соответствует адекватному ответу костного мозга на анемию, меньшая величина свидетельствует о подавлении кроветворения.

Острая постгеморрагическая анемия

Острое кровотечение может быть результатом травматического разрыва сосуда или его разреза, эрозии артерии при пептической язве, варикозном расширении вен пищевода и разрыве аневризмы аорты. Кровотечение может быть явным (кровавая рвота, мелена) или скрытым (при внематочной беременности). Клинические проявления зависят от массивности и длительности кровотечения. Быстрая потеря 1/3 общего объема крови может быть смертельной, но постепенная потеря 2/3 объема крови за 24 ч не приводит к гибели больных.

Клиническая картина. В момент кровотечения развиваются симптомы коллапса. Характерны бледность, шум в ушах и головокружение, нарушение зрения, обморочное состояние, холодные на ощупь конечности, тахикардия, нитевидный пульс, снижение АД. При продолжающемся кровотечении развивается гиповолемический шок.

Лабораторные данные. В первые часы после кровотечения число эритроцитов, содержание Hb и Ht обманчиво нормальные или несколько повышенные, что обусловлено спазмом периферических артерий и выходом крови из депо (рефлекторная фаза компенсации).

Через 8—14 ч начинает поступать в циркулирующую кровь тканевая жидкость, разбавляя ее. Число эритроцитов и содержание Hb снижаются. Развивается нормоцитарная анемия (гидремическая фаза компенсации).

Через 4—5 суток появляются признаки регенерации костномозгового кроветворения с выходом в кровь большого количества ретикулоцитов, РИ становится >3%. В мазках крови обнаруживают полихроматофилию, умеренный макроцитоз, иногда отдельные нормобласты и незрелые лейкоциты (костномозговая фаза компенсации). Полное восстановление крови происходит через 4—6 месяцев.

Лечение. Необходимо немедленно остановить кровотечение, восстановить объем крови и устранить проявления шока. Наиболее эффективным методом восстановления объема крови является гемотрансфузия. Заменителем крови может быть плазма. Переливание 5% раствора глюкозы или физиологического раствора дает кратковременное улучшение. В последующем назначают препараты железа для устранения его дефицита, развившегося при кровотечении.

Гемолитические анемии

Гемолитическая анемия — общее название анемий, развивающихся вследствие повышенного распада эритроцитов. Но гемолитическая анемия возникает лишь тогда, когда отсутствует усиленный эритропоэз в костном мозге, компенсирующий распад эритроцитов.

В зависимости от преимущественной локализации гемолиза выделяют анемии с **внутрисосудистым и внесосудистым** гемолизом. Внутрисосудистый гемолиз развивается редко, протекает с лихорадкой, тахикардией и болью в спине. Свободный гемоглобин связывается с гемоглобином сыворотки. При избытке свободного гемоглобина возникает гемоглобинурия, которая может стать причиной почечной недостаточности. Через 5—7 дней после гемолитического криза в моче выявляется гемосидерин, образующийся в клетках почечных канальцев из реабсорбированного гемоглобина.

Внесосудистый гемолиз — это разрушение эритроцитов в ретикулоэндотелиальной системе, главным образом, в селезенке. При спленомегалии срок жизни эритроцитов сокращается в результате разрушения в ней эритроцитов с аномалиями или тепловыми антителами на поверхности. При этом развиваются желтуха и непрямая гипербилирубинемия, возрастает активность сывороточной ЛДГ. Уровень гемоглобина нормальный или слегка пониженный.

Усиленный распад эритроцитов может быть обусловлен экзоэритроцитарными (аутоантителами, механическим повреждением) и эндоэритроцитарными факторами (мембранопатиями, ферментопатиями и гемоглобинопатиями). Первая группа факторов выявляется при гиперспленизме, иммунном гемолизе, микроангиопатии, инфекции и токсическом повреждении. Развившиеся гемолитические анемии при этих состояниях относятся к *приобретенным.* Вторая группа факторов характерна для наследственного микросфероцитоза, овалоцитоза, пароксизмальной почечной гемоглобинурии и шороклеточной анемии. Гемолитические анемии при этих заболеваниях относятся к *врожденным.*

Приобретенные гемолитические анемии

Приобретенные гемолитические анемии развиваются у большинства больных при внутрисосудистом гемолизе нормальных эритроцитов, обусловленном антителами и токсинами, гиперактивностью клеток ретикулоэндотелиальной системы, естественными или механическими препятствиями кровотоку.

Иммунные гемолитические анемии

Иммунный гемолиз у взрослых обычно вызван IgG- и IgM-аутоантителами к антигенам собственных эритроцитов. При остром начале аутоиммунных гемолитических анемий у больных появляются слабость, одышка, сердцебиение, боли в сердце и в пояснице, повышается температура, развивается интенсивная желтуха. При хроническом течении заболевания выявляют общую слабость, желтуху, увеличение селезенки, иногда и печени.

Анемия носит нормохромный характер. В крови обнаруживают макроцитоз и микросфероцитоз, возможно появление нормобластов. СОЭ увеличена.

Основной метод диагностики аутоиммунных гемолитических анемий — проба Кумбса, при которой антитела к иммуноглобулинам (особенно IgG) или компонентам комплемента (С3) агглютинируют эритроциты больного (**прямая проба Кумбса**). В некоторых случаях необходимо выявить антитела в сыворотке больного. Для этого сначала инкубируют сыворотку больного с нормальными эритроцитами, а затем выявляют антитела на них с помощью антиглобулиновой сыворотки (анти-IgG) — **непрямая проба Кумбса.** В редких случаях на поверхности эритроцитов не обнаруживают ни IgG, ни комплемент (иммунную гемолитическую анемию с отрицательной пробой Кумбса).

Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами чаще развивается у взрослых, особенно у женщин. Тепловые антитела относятся к IgG, реагирующим с белковыми антигенами эритроцитов при температуре тела. Эта анемия бывает идиопатической и лекарственной и наблюдается как осложнение гемобластозов (хронического лимфолейкоза, лимфогранулематоза, лимфомы), коллагенозов, особенно СКВ, СПИДа.

Клиника заболевания проявляется слабостью, желтухой, спленомегалией. При выраженном гемолизе у больных появляются лихорадка, обмороки, боли в грудной клетке и гемоглобинурия.

Лабораторные данные характерны для внесосудистого гемолиза. Выявляется анемия со снижением уровня Hb до 60—90 г/л, содержание ретикулоцитов повышается до 15—30%. Прямая проба Кумбса положительна более чем в 98% случаев, обнаруживают IgG в сочетании с С3 или без него. Уровень гемоглобина снижен. В мазке периферической крови обнаруживается микросфероцитоз.

Лечение. Легкий гемолиз не требует лечения. При гемолитической анемии средней тяжести и тяжелой лечение в первую очередь направлено на причину заболевания. Против самого гемолиза назначают глюкокортикоиды (например, преднизолон 1 мг/кг/сут внутрь) до нормализации уровня гемоглобина в течение 1—2 недель. После этого дозу преднизолона снижают до 20 мг/сут, затем в течение нескольких месяцев продолжают снижать и отменяют полностью. Положительный результат достигается у 80% больных, но у половины из них заболевание рецидивирует.

При неэффективности или непереносимости глюкокортикоидов показана спленэктомия, которая дает положительный результат у 60% больных.

В отсутствии эффекта от глюкокортикоидов и спленэктомии назначают иммунодепрессанты — азатиоприн (125 мг/сут) или циклофосфамид (100 мг/сут) в сочетании с преднизолоном или без него. Эффективность этого лечения составляет 40—50%.

Для быстрого прекращения гемолиза используют нормальный иммуноглобулин G, 0,5—1,0 г/кг/сут в/в в течение 5 сут.

При тяжелом гемолизе и выраженной анемии проводят гемотрансфузию. Так как тепловые антитела реагируют со всеми эритроцитами, обычный подбор совместимой крови неприменим. Предварительно следует адсорбировать антитела, присутствующие в сыворотке больного, с помощью его же эритроцитов, с поверхности которых удалены антитела. После этого сыворотка исследуется на наличие аллоантител к антигенам донорских эритроцитов. Подобранные эритроциты медленно переливают больным под тщательным наблюдением за возможным возникновением гемолитической реакции.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодовыми антителами. Эта анемия характеризуется наличием аутоантител, реагирующих при температуре ниже 37 °С. Существует идиопатическая форма болезни, составляющая около половины всех случаев, и приобретенная, связанная с инфекциями (микоплазменными пневмониями и инфекционным мононуклеозом) и лимфопролиферативными состояниями.

Основным симптомом болезни является повышенная чувствительность к холоду (общему переохлаждению или приему холодной пищи или напитков), проявляющаяся посинением и побелением пальцев рук и ног, ушей, кончика носа. Характерны расстройства периферического кровообращения (синдром Рейно, тромбофлебиты, тромбозы, иногда холодовая крапивница), возникающие в результате внутри- и внесосудистого гемолиза, приводящего к образованию внутрисосудистых конгломератов из агглютинированных эритроцитов и окклюзии сосудов микроциркуляторного русла.

Анемия обычно нормохромная или гиперхромная. В крови выявляют ретикулоцитоз, нормальное количество лейкоцитов и тромбоцитов, высокий титр холодовых агглютининов, обычно антител класса IgM и С3. Прямая проба Кумбса выявляет только С3. Нередко обнаруживают агглютинацию эритроцитов in vitro при комнатной температуре, исчезающую при подогревании.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия. Заболевание в настоящее время редкое, бывает как идиопатическим, так и вызванным вирусными инфекциями (корью или эпидемическим паротитом у детей) или третичным сифилисом. В патогенезе основное значение имеет образование двухфазных гемолизинов Доната — Ландштейнера.

Клинические проявления развиваются после пребывания на холоде. Во время приступа возникают озноб и лихорадка, боли в спине, ногах и животе, головная боль и общее недомогание, гемоглобинемия и гемоглобинурия.

Диагноз ставят после обнаружения холодовых Ig-антител в двухфазной пробе на гемолиз. Прямая проба Кумбса либо отрицательная, либо выявляет С3 на поверхности эритроцитов.

Главное в лечении аутоиммунных гемолитических анемий с холодовыми аутоантителами — предупреждение возможности переохлаждения. При хроническом течении заболевания используют преднизолон и иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид). Спленэктомия обычно неэффективна.

Аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия. Лекарственные средства, вызывающие иммунную гемолитическую анемию, по патогенетическому механизму действия делятся на три группы. К первой группе относятся препараты, вызывающие заболевание, клинические признаки которого аналогичны признакам аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами. У большинства больных причиной заболевания является метилдофа. При приеме этого препарата в дозе 2 г/сут у 20% больных отмечается положительная проба Кумбса. У 1% больных развивается гемолитическая анемия, в крови выявляют микросфероцитоз. На эритроцитах обнаруживают IgG. Гемолиз ослабевает через несколько недель после прекращения приема метилдофы.

Ко второй группе относятся препараты, которые адсорбируются на поверхности эритроцитов, выполняют роль гаптенов и стимулируют образование антител к комплексу лекарственное средство — эритроцит. Такими препаратами являются пенициллин и другие близкие по структуре антибиотики. Гемолиз развивается при назначении препарата в высоких дозах (10 млн ед/сут и более), но обычно бывает умеренно выраженным и после отмены препарата быстро прекращается. Проба Кумбса при гемолизе бывает положительной.

В третью группу включены лекарственные препараты (хинидин, сульфаниламиды, производные сульфанилмочевины, феницитин и др.), вызывающие образование специфических антител комплекса IgM. Взаимодействие антител с лекарственными препаратами приводит к образованию иммунных комплексов, оседающих на поверхности эритроцитов.

Прямая проба Кумбса бывает положительной только по отношению к СЗ. Непрямая проба Кумбса положительная только в присутствии лекарственного препарата. Гемолиз чаще бывает внутрисосудистым и быстро проходит после отмены лекарственных средств.

Механическая гемолитическая анемия. Механические повреждения эритроцитов, приводящие к развитию гемолитической анемии, возникают при прохождении эритроцитов по мелким сосудам над костными выступами, где подвергаются сдавлению извне (маршевая гемоглобинурия); преодолении градиента давления на протезах клапанов сердца и сосудов; прохождении по мелким сосудам с измененными стенками (микроангиопатическая гемолитическая анемия).

Маршевая гемоглобинурия возникает после длительной ходьбы или бега, занятий каратэ или тяжелой атлетикой и проявляется гемоглобинемией и гемоглобинурией.

Гемолитическая анемия у больных с протезированными клапанами сердца и сосудов обусловлена внутрисосудистыми разрушениями эритроцитов. Гемолиз развивается примерно у 10% больных с протезированным аортальным клапаном (стеллитовые клапаны) или его дисфункцией (околоклапанная регургитация). Биопротезы (свиные клапаны) и искусственные митральные клапаны редко вызывают значительный гемолиз. Механический гемолиз обнаруживают у больных с аортобедренными шунтами.

Гемоглобин снижается до 60—70 г/л, появляются ретикулоцитоз, шизоциты (обломки эритроцитов), снижается содержание гемоглобина, возникают гемоглобинемия и гемоглобинурия.

Лечение направлено на уменьшение дефицита железа, назначаемого внутрь, и ограничение физической нагрузки, что снижает интенсивность гемолиза.

Микроангиопатическая гемолитическая анемия. Является вариантом механического внутрисосудистого гемолиза. Заболевание возникает при тромботической тромбоцитопенической пурпуре и гемолитико-уремическом синдроме, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, патологии сосудистой стенки (гипертонических кризах, васкулитах, эклампсии, диссеминированных злокачественных опухолях). В патогенезе этой анемии основное значение имеет отложение нитей фибрина на стенках артериол, проходя через переплетения которых эритроциты разрушаются. В крови выявляются фрагментарные эритроциты (шизоциты и шлемовидные клетки) и тромбоцитопения. Анемия обычно резко выражена, уровень гемоглобина снижается до 40—60 г/л. Проводят лечение основного заболевания, назначают глюкокортикоиды, свежезамороженную плазму, плазмаферез и гемодиализ.

Наследственные гемолитические анемии

Наследственные гемолитические анемии — результат врожденного дефекта гемоглобина, ферментов или мембран эритроцитов. Соответственно выделяют три группы наследственных гемолитических анемий:

1. Гемоглобинопатии (серповидноклеточная анемия, гемоглобинопатия HbSC).
2. Ферментопатии (анемии при недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы).
3. Мембранопатии (наследственный микросфероцитоз, овалоцитоз и пойкилоцитоз).

Серповидноклеточная анемия — заболевание, развивающееся у гомозигот по аллелю, кодирующему гемоглобин S, имеющий структурные аномалии молекулы гемоглобина и способный к полимеризации при отдаче кислорода или снижении его парциального давления. В эритроцитах образуются волокна (тактоиды), формирующие студенистую сеть, изменяющие форму эритроцитов на серповидную и повышающие их жесткость, что затрудняет прохождение эритроцитов по мелким сосудам. Как следствие возникает закупорка этих сосудов, и развиваются многочисленные инфаркты в селезенке, легких, почках и головном мозге.

Клиническая картина. Серповидноклеточная анемия — хроническая болезнь, проявляется обычно в детском возрасте. Характерны бледность, утомляемость, задержка роста, повышенная чувствительность к инфекциям. В результате хронического гемолиза развиваются желтуха и желчнокаменная болезнь.

Характерными симптомами анемии являются трофические язвы голеней, приапизм, повторные инфаркты легких, хроническое легочное сердце, некроз почечных сосочков, обусловленные ухудшением реологических свойств крови. Возможно развитие кровоизлияний в сетчатку с последующими рубцеванием и отслойкой сетчатки.

Течение заболевания нередко осложняется инфекцией, в частности сальмонеллезом, приводящим к остеомиелиту. Иногда возникает асептический некроз головки бедренной кости. Тяжелым осложнением и у детей, и у взрослых является инсульт.

Нередко развиваются угрожающие жизни больных острые кризы. Самый частый из них — **болевой криз**. Боль локализуется в спине, конечностях и ребрах, длится несколько дней или недель, сопровождается лихорадкой, но концентрация гемоглобина в крови нормальная. Возможно развитие острого синдрома грудной клетки, проявляющегося болью в грудной клетке, легочными инфильтратами и гипоксией. У детей, а иногда и у взрослых, со спленомегалией развиваются **секвестрационные кризы**, характеризующиеся депонированием крови в селезенке и сопровождающиеся артериальной гипотонией и шоком, падением концентрации гемоглобина в крови. Редко развиваются **гемолитические кризы,** характеризующиеся вторичной желтухой и снижением концентрации гемоглобина в крови. При вирусной инфекции (обычно парвавирусе B19) развиваются **апластические кризы**, сопровождающиеся резким снижением гемоглобина и уменьшением количества ретикулоцитов в периферической крови.

Сходные клинические проявления имеет гемоглобинопатия HbSC. Она протекает менее тяжело, но с выраженной спленомегалией.

Лабораторные данные. Гемоглобин S при серповидноклеточной анемии выявляют после обработки эритроцитов метабисульфатом натрия, что приводит к отдаче кислорода. С помощью электрофореза (более точный метод) можно количественно определить гемоглобин S и отличить гомозиготную от гетерозиготной анемии или от других аномалий строения гемоглобина.

Гемоглобин при серповидноклеточной анемии снижен до 50—100 г/л, при гетерозиготности по HbS его уровень нормальный. СЭО может быть увеличенным, наблюдается непрямая гипербилирубинемия и нейтрофильный лейкоцитоз, количество тромбоцитов повышено. В мазках периферической крови выявляют серповидные эритроциты, иногда тельца Говелла—Жолли и мишеневидные эритроциты.

Лечение. Специфическим методом лечения является лечение гидроксимочевиной, повышающей уровень фетального гемоглобина и снижающей уровень гемолиза. Эффективность препарата усиливается назначением эритропоэтина. Этот метод лечения применяют только больным с тяжелой анемией. Основное лечение направлено на предупреждение острых и хронических осложнений. Не следует допускать обезвоживания, длительного пребывания на большой высоте. Детям от 3-х месяцев до 5 лет показано введение менингококковой вакцины и вакцины против Haemophilus influenza типа B. Детям старше 5 лет назначают профилактическую терапию пенициллином по 125—250 мг внутрь ежедневно. В случае лихорадки срочно проводят интенсивную противомикробную терапию.

Всем больным с хронической гемолитической анемией назначают фолиевую кислоту, 1 мг внутрь 1 раз в сутки.

При болевом кризе в/в вводят жидкость и проводят обезболивающую терапию анальгетиками. Наиболее эффективны длительные инфузии морфина. Но следует помнить о склонности больных с рецидивирующим болевым синдромом к наркотической зависимо-

сти. Переливание крови не устраняет боль, повторные же переливания могут привести к гемосидерозу.

При остром синдроме грудной клетки проводят ингаляции кислорода и инфузионную терапию и назначают антибиотики широкого спектра действия (цефтриаксон и эритромицин). При снижении PaO_2 в крови ниже 60 мм рт. ст. проводят обменное переливание крови.

Лечение секвестрационного криза направлено на восстановление гемодинамики. Основным лечением апластического криза является трансфузионная терапия. Лечение остеомиелита проводят с учетом результата бактериологического исследования биопсийного материала. Трофические язвы голени лечат возвышенным положением нижних конечностей, интенсивными местными воздействиями и при отсутствии эффекта проводят трансфузионную терапию и пересадки полнослойных лоскутов кожи. Приапизм устраняется регидратационной терапией или хирургической декомпрессией. Излечение от серповидноклеточной анемии у некоторых больных возможно с помощью аллотрансплантации костного мозга. Но отбор для этого лечения сложен и широко не применяется. В настоящее время интенсивно развиваются методы генотерапии.

Ферментопатии. Ферментопатические гемолитические анемии — группа заболеваний, обусловленных дефицитом активности эритроцитарных ферментов, чаще глюко-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД).

Нормальные эритроциты защищены от действия окислителей за счет метаболизма глюкозы по пентозофосфатному пути, являющемуся источником восстановленного глутатиона, препятствующего окислению сульфгидрильных групп гемоглобина и мембраны эритроцитов. Образующиеся свободные радикалы кислорода при контакте с токсинами или лекарствами в эритроцитах резко увеличивают метаболизм глюкозы по этому пути.

При недостаточности Г-6-ФД в эритроцитах не образуется необходимое количество восстановленного глутатиона, что приводит к окислению сульфгидрильнх групп гемоглобина с образованием телец Гейнца и мембран эритроцитов и развитию хронического или эпизодического гемолиза.

Гем Г-6-ФД расположен на Х-хромосоме. Поэтому недостаточность Г-6-ФД наследуется сцеплено с Х-хромосомой главным образом у мужчин — выходцев из Африки, Средиземноморья и Китая. У женщин заболевание наблюдается редко.

Гемолитические кризы — основное клиническое проявление этой ферментопатической анемии — развиваются обычно быстро, в течение нескольких часов и только под действием провоцирующих факторов. К ним относятся лекарственные средства (сульфаниламиды, хинин, нитрофурантоин, аспирин, феназопиридин), инфекции и бобы, принимаемые с пищей.

Содержание Г-6-ФД снижено главным образом в стареющих эритроцитах, и они более подвержены гемолизу. В момент криза в мазках периферической крови выявляются тельца Гейнца. Характерно быстрое снижение гематокрита, повышение в плазме концентрации свободного гемоглобина и непрямого билирубина и снижение уровня гаптоглобина. Гемолитический криз проходит быстро, обычно самостоятельно после разрушения старых эритроцитов.

К концу первых суток тельца Гейнца удаляются селезенкой. После их удаления в крови появляются эритроциты с полукруглыми краевыми дефектами ("укусы" эритроцитов), фрагменты эритроцитов и небольшое количество микросфероцитов. После криза уровень Г-6-ФД может нормализоваться за счет преобладания в крови популяции молодых эритроцитов. Активность фермента следует определить через 1,5—2 мес после криза.

Лечение. Основное внимание следует уделить профилактике гемолитических кризов: лечению инфекции, исключению приема некоторых лекарственных средств и употребления в пищу бобов. Гемотрансфузии проводят по строгим показателям. Во время кризов с

гемоглобинурией проводят адекватную гидратацию для поддержания нормальной функции почек.

Врожденный дефицит **пируваткиназы, гексакиназы и глюкозо-6-фосфатизомеразы** может привести к ферментопатиям и гемолитическим кризам.

Мембранопатии — наследственные заболевания, характеризующиеся структурными аномалиями белков эритроцитов, приводящими к нарушениям структуры их мембран и внесосудистому гемолизу. Различают три формы мембранопатий: наследственный микросфероцитоз, наследственный овалоцитоз и наследственный стоматоцитоз.

Наследственный микросфероцитоз. Заболевание наследуется в большинстве случаев по аутосомно-доминантному типу и характеризуется дефектом одного из белков цитоскелета эритроцитов, приводящим к потере части их мембраны с уменьшением отношения площади к объему. Эритроциты превращаются в микросфероциты, имеющие средний диаметр меньше 6,3 мкм и среднюю толщину больше 2,1 мкм.

Наследственный микросфероцитоз может выявиться как у детей, так и у взрослых. У больных находят синдром анемии, желтуху и спленомегалию. Желтуха сопровождается образованием пигментных камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях даже у детей. В костном мозге развивается гиперплазия эритроидного ростка.

Анемия нормохромная, умеренная (гемоглобин 90—100 г/л). В мазке крови выявляют микросфероциты — мелкие клетки без центрального просветления. Характерна способность микросфероцитов к гемолизу в гипотонических растворах меньшей концентрации в отличие от нормальных эритроцитов. Секвестрация микросфероцитов происходит в селезенке. Диагностическое значение имеет спонтанный гемолиз — число эритроцитов, разрушившихся после инкубации крови в течение 48 ч. У здоровых людей он не превышает 4%, у больных с наследственным микросфероцитозом достигает 15—50%. Спонтанный гемолиз при добавлении в кровь глюкозы резко снижается. Прямая проба Кумбса отрицательная в отличие от аутоиммунной гемолитической анемии, при которой она положительна.

Клиническое выздоровление наступает после спленэктомии, хотя микроцитоз остается, но гемолиз значительно уменьшается. С профилактической целью назначают длительно фолиевую кислоту, 1 мг/сут внутрь. При наличии желчнокаменной болезни после спленэктомии решается вопрос о холецистэктомии.

Наследственный овалоцитоз — заболевание, сопровождающееся появлением в крови большого количества овалоцитов. В периферической крови здоровых лиц количество их составляет 5—10%, а у больных колеблется от 25 до 90%. Овалоцитоз наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Ведущее значение в патогенезе заболевания имеет структурная аномалия спектрина, приводящая к образованию измененного цитоскелета эритроцитов. Возможна недостаточность белка 4,1 цитоскелета, связывающего спектрин и актин. В результате имеющие двояковогнутую форму диски эритроцитов после прохождения микроциркуляторного русла становятся овальными и не восстанавливают свою прежнюю форму. Овалоциты разрушаются главным образом в селезенке.

У большинства больных овалоцитоз обнаруживается случайно при исследовании периферической крови или проявляется легким гемолизом с нормальной концентрацией гемоглобина (больше 120 г/л). Концентрация гемоглобина может быть сниженной. У 10—15% больных выявляется тяжелое течение заболевания, характеризующееся интенсивным гемолизом. Концентрация гемоглобина снижается до 90—100 г/л и ниже, продолжительность жизни половины эритроцитов составляет 5 сут. В периферической крови обнаруживают микроовалоциты, пойкилоциты и шизоциты.

Лечение наследственного овалоцитоза аналогично лечению наследственного микросфероцитоза. Основное значение имеет спленэктомия, устраняющая гемолиз.

Наследственный стомацитоз — заболевание, при котором эритроциты имеют специфическую форму — выпуклые с одной стороны и вогнутые с другой и имеют щелевидное пространство в окрашенном мазке крови. Существует две формы эритроцитов — гипергидратированные стоматоциты (гидроциты) с высоким содержанием ионов натрия и воды и низкой средней концентрацией гемоглобина и дегидратированные стоматоциты (ксероциты) с низким содержанием ионов и воды и высокой средней концентрацией гемоглобина. Гидроциты выглядят в окрашенных мазках крови как типичные стоматоциты, а ксероциты сморщенные и имеют вид мишеней. Стоматоциты имеют укороченную продолжительность жизни.

Клиника наследственного стоматоцитоза проявляется спленомегалией и легким гемолизом. Спленэктомия полностью гемолиз не устраняет.

Глава 66
ГЕМАТОБЛАСТОЗЫ

Гематобластозы — обширная группа опухолей, развивающихся из кроветворных клеток в костном мозге.

Этиология и патогенез. Гематобластозы имеют генетическую мутационную основу и развиваются согласно законам опухолевой прогрессии. Повышенная мутабельность кроветворных клеток формируется под влиянием ионизирующего и электромагнитного излучений, химических соединений, (бензола, красителей, этиленоксида, гербицидов, пестицидов, формальдегида и нефтепродуктов), лекарственных средств (цитостатиков, хлорамфеникола, хлорохина и метоксалена), а также при наследственных дефектах кроветворной ткани. На следующем этапе в результате специфических мутаций и активации специфических генов образуется опухолевая клетка, способная только к моноклональной пролиферации (доброкачественная стадия). Дальнейшие изменения в клеточном геноме с образованием онкогенов, нарушением апоптоза и утратой функции антионкогенов формируют злокачественный клон клеток, который становится автономным и обусловливает становление и прогрессирование злокачественной опухоли. Лейкозы подразделяются на острые и хронические в зависимости от степени зрелости клеток.

Острые лейкозы

Острые лейкозы (ОЛ) классифицируются по морфологическим, цитохимическим, иммунологическим и генетическим особенностям опухолевых клеток и характеризуются содержанием бластных клеток в крови или костном мозге более 30%. Существуют различные классификации острых лейкозов: франко-американо-британская классификация (FAB, 1976), классификация ВОЗ (1976) и классификация, переработанная и дополненная А.И. Воробьевым и М.Д. Бриллиант (2000). Основные варианты острых лейкозов представлены в табл. 71.

Иммунофенотипы бластных клеток определяют после инкубации с моноклональными антителами с помощью проточной цитофлюориметрии, которая позволяет определить экспрессируемые клетками кластеры дифференцировки (СД).

Таблица 71

Острые лейкозы

Классификация FAB	Вариант	Иммунофенотип	Цитогенетика
M1, M2, M2 BASO	Острый миелобластный лейкоз	СД13, СД33, СД34, HLA-DR	вариант t(8,21) (q22; q22) и вариант с перестройками 11 q23
M3	Острый промиелоцитарный лейкоз	СД13, СД15, СД33	t(15,17) (q22; q11-12) и вариантами
M4, M4 Eo	Острый миеломонобластный лейкоз	СД11b, СД13, СД14, СД15, СД33, СД, HLA-DR	inv(16) (p13;q22) или t(16,16) (p13;q22) с патологической костномозговой эозинофилией, вариант с перестройками 11 q23
M5	Острый монобластный лейкоз	СД11b, СД13, СД14, СД15, СД33, HLA-DR	t с участием 11q (сегмент 11q23)
M6	Острый эритромиелоз, острый эритромегакариобластный лейкоз	СД33, HLA-DR	
M7	Острый мегакариобластный лейкоз	СД33, СД41	
–	Острый В-лимфобластный лейкоз взрослых Иммунофенотипические варианты - ранний пре В (про-В) - пре В - В	СД13, СД33 СД10, СД19	t(9,22) (q34; q11) t(1,19) (q23; p13) t(12,21) (p12; q22) с перестройками 11q23
–	Острый В-лимфобластный лейкоз детей Иммунофенотипические варианты - ранний пре В (про-В) - пре В - В	СД13, СД33 СД10, СД19	t(9,22) (q34; q11) t(1,19) (q23; p13) t(12,21) (p12; q22) с перестройками 11q23
–	Острый Т-лимфобластный лейкоз	СД2, СД7	мутации в сегменте 14q11 или 7 q 34

Генетический анализ бластных клеток имеет исключительное значение для диагноза и прогноза острых лейкозов. Острые миелоидные лейкозы имеют две хромосомные абберации: транслокацию (t) или инверсию (inv) – структурные изменения хромосом, возникающие в результате перемещения генетического материала, с делецией короткого (p) или длинного (q) плеча. Например, острый промиелоцитарный лейкоз характеризуется транслокацией t (15,17), (q 22, q11-12), а острый миеломонобластный лейкоз – инверсией inv (16) (p13; q22).

Клиническая картина. В течение острого лейкоза выделяют первый острый период, ремиссию и рецидив. Продолжительность предклинического периода неизвестна, однако некоторые симптомы болезни могут появиться задолго до диагностики острого лейкоза. Развернутая клиническая картина опухоли формируется, когда ее масса достигает 10^{12} клеток. Проявления острого лейкоза весьма многообразны и могут быть представлены в виде следующих синдромов:

1) синдром опухолевой интоксикации;
2) анемический синдром;
3) геморрагический синдром;
4) гиперпластический синдром с формированием язвенно-некротических поражений;
5) синдром нейролейкемии.

Синдром опухолевой интоксикации характеризуется лихорадкой, общей слабостью, потливостью, снижением массы тела и дает основания для ошибочного предположения о наличии инфекционного заболевания, коллагенозов, других опухолей. Особенно часто данный синдром встречается при остром лимфобластном лейкозе.

Анемический синдром связан с подавлением эритропоэза бластной инфильтрацией костного мозга, с ингибирующим влиянием особого фактора (LIF), вырабатываемого опухолевыми клетками, нарушениями в мембране эритроцита и неполноценностью гемоглобина. Клинически он проявляется жалобами на прогрессирующую общую слабость, головокружение, шум в ушах. Отмечаются бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, систолический шум в прекардиальной области, снижение АД. Реже развивается аутоиммунная гемолитическая анемия с умеренной желтухой, лихорадкой, повышенным содержанием свободного билирубина. Эта форма анемии может наблюдаться даже в начале заболевания.

Геморрагический синдром обусловлен тромбоцитопенией, формированием ДВС-синдрома, снижением выработки гемостатических факторов гепатоцитами. Он проявляется кожными геморрагиями петехиально-пятнистого, реже гематомного типов, носовыми, маточными и желудочно-кишечными кровотечениями. Иногда возникают кровоизлияния в сетчатку глаз с нарушениями зрения и в мозговую ткань с развитием клиники острого нарушения мозгового кровообращения. Данный синдром особенно характерен для промиелоцитарного острого лейкоза, а его первые признаки нередко возникают за несколько месяцев до появления выраженной клинической симптоматики.

Гиперпластический синдром развивается вследствие лейкемической инфильтрации костного мозга и других органов и тканей. Клинически он характеризуется упорными, особенно ночью, болями в костях и суставах, увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки.

Лимфаденопатия может наблюдаться при всех формах ОЛ, но при лимфобластных лейкозах она встречается значительно чаще и выражена в большей степени. Обычно обнаруживается увеличение шейных лимфоузлов, безболезненных, плотноватой консистенции. Поражение лимфоузлов средостения может сопровождаться клиникой сдавления: одышкой, цианозом, отечностью шеи, набуханием и пульсацией сосудов. При острых лимфобластных лейкозах могут появляться очаги опухолевого роста в селезенке, лимфоузлах, печени, коже и ЦНС с развитием лейкозного менингита. У 30% больных значительно увеличиваются миндалины с затруднением и болезненностью глотания, одышкой.

Инфильтрация миндалин, корня языка, задней стенки глотки с некрозом тканей создает условия для их инфицирования, а нейтропения способствует формированию септических осложнений. Спленомегалия нерезко выражена, селезенка плотная, безболезненная или слегка чувствительная, выступает из-под края реберной дуги на 3—6 см. Печень увеличивается на 2—4 см, плотная, чувствительная при пальпации. При поражении кожи обнаруживают инфильтраты розоватого или светло-коричневого цвета обычно множественного характера (лейкемиды).

При поражении легких отмечаются явления бронхиальной обструкции (ослабление дыхания, сухие свистящие хрипы) и очаговые инфильтративные изменения. Однако отличить специфический лейкозный пневмонит от бактериальных пневмоний, нередко осложняющих течение ОЛ, бывает трудно.

Поражение миокарда характеризуется небольшим расширением границ сердца, тахикардией, ослаблением тонов сердца, в тяжелых случаях развивается хроническая сердечная недостаточность.

Лейкемическая инфильтрация десен чаще наблюдается при остром монобластном лейкозе. Десны имеют красные участки, напоминающие кровоизлияния, нередко возникает распад ткани инфильтратов с появлением гнилостного запаха изо рта.

Поражение яичек может встречаться при всех острых лейкозах. Обычно становится плотным одно яичко, которое быстро увеличивается, а в дальнейшем поражается и другое яичко.

Метастазы в мозговые оболочки, вещество мозга и нервные **стволы (синдром нейролейкемии**) могут осложнить течение любой формы ОЛ, но чаще встречаются при детском варианте острого лимфобластного лейкоза, составляя 78 – 83%.

Синдром нейролейкемии клинически характеризуется появлением менингиального синдрома с головной болью, тошнотой, рвотой, снижением аппетита. При исследовании обнаруживаются застой на глазном дне, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, нарушения черепно-мозговых нервов. Диагноз нейролейкемии устанавливают по обнаружению в спинномозговой жидкости цитоза выше 10 в 1 мкл и обязательно бластных клеток. Отсутствие при этом неврологической симптоматики не противоречит диагнозу.

Инфильтрация желудочно-кишечного тракта нарушает барьерную функцию его слизистой оболочки, что приводит к инфицированию эндогенной кишечной флорой. Нередко это заканчивается изъязвлением слизистой оболочки, развитием сепсиса, а иногда и перфорацией органа.

Следует подчеркнуть, что при ОЛ данные синдромы могут иногда отсутствовать, создавая впечатление благополучия, либо быть маловыраженными. Может преобладать какой-либо один синдром. Диагноз ОЛ ставится только при обнаружении опухолевых клеток в крови и в костном мозге.

Анализ крови. Гематологическая картина крови при ОЛ определяется фазой заболевания. При выходе бластных клеток в кровь (лейкемическая фаза ОЛ) в ней обнаруживаются молодые бластные клетки и зрелые гранулоциты, моноциты, лимфоциты, а содержание промиелоцитов и миелоцитов весьма незначительно. Это определяет в формуле "провал" между молодыми и зрелыми клетками. Количественно бластный лейкоцитоз разделяют на лейкемический с числом клеток более 50×10^9/л, сублейкемический – менее 50×10^9/л и лейкоцитопенический – менее 4×10^9/л. Гиперлейкоцитоз наиболее часто встречается при острых лифмобластных лейкозах, при этом высока вероятность развития нейролейкемии и других проявлений гиперпластического синдрома. В гемограмме также обнаруживаются анемия, тромбоцитопения, лейкопения (зрелых лейкоцитов), которые свидетельствуют о дисплазии соответствующих ростков кроветворения. Панцитопения характеризует трехростковую дисплазию, которая сопряжена с развитием опасных геморрагических и инфекционных осложнений.

В тех случаях, когда бластные клетки не способны выходить из костного мозга в кровь (алейкемическая фаза ОЛ) и их достаточно много в костном мозге, то в периферической крови наблюдается только лейкопения, анемия, тромбоцитопения, может быть панцитопения. Анемия обычно носит нормохромный, реже гиперхромный характер (при остром эритромиелозе). В крови могут обнаруживаться единичные эритрокариоциты, имеющие важное дифференциально-диагностическое значение: они отсутствуют при реактивных состояниях и инфекционном мононуклеозе. СОЭ при ОЛ, как правило, ускорена, но может не изменяться.

Морфологическое исследование пунктата костного мозга (миелограмма) имеет решающее значение в постановке диагноза "Острый лейкоз". Основой для диагностики является определение классической структуры ядра бластных клеток, характеризующейся нежно-хроматиновой тонкосетчатой, равномерной окраской и одинаковым калибром нитей хроматина. С помощью морфологического метода в 70% случаев возможно дифференцировать лейкозы лимфобластные и миелобластные. Для более точного определения формы ОЛ используются цитохимические исследования, методы иммунофенотипирования и цитогенетического анализа. Разработаны цитохимические маркеры различных форм

ОЛ: пероксидаза, β-глюкуронидаза, фосфолипиды, хлорацетатэстераза, неспецифическая эстераза, кислые сульфатированные мукополисахариды (табл. 72).

Таблица 72

Основные цитохимические характеристики бластных клеток при острых лейкозах

Формы острых лейкозов	Поли-сахариды	β-глюку-ронидаза	Фосфо-липиды	Перокси-даза	Хлорацетат-эстераза	Неспецифи-ческая эстераза	Кислые сульфатированные мукополисахариды
Миелобластный	–	–	+	+	+	-	–
Миеломонобластный	–	–	+	+	+	+	–
Монобластный	–	–	-	–	–	+	–
Промиелоцитарный	+	+	+	+	+	+	+
Эритробластный	+	–	–	–	–	–	–
Лимфобластный	+	+	–	–	–	–	–
Недифференци-руемый	–	–	–	–	–	–	–

Острый лимфобластный лейкоз в 85% всех случаев диагностируется у детей, составляя до 90% всех лейкозов детского возраста, при содержании бластных клеток в костном мозге больше 30%. Если содержание этих клеток в крови больше 30%, диагноз может быть поставлен без исследования костного мозга. Иммунофенотип опухолевых клеток коррелирует в определенной степени с клинической картиной. Так, при остром пре-В-лимфобластном лейкозе у детей выявляют спленомегалию, количество лейкоцитов не превышает 25000 мкл$^{-1}$. Т-лимфобластный лейкоз выявляется чаще у мужчин и характеризуется опухолевыми поражениями ЦНС и объемным образованием в средостении. Острый В-лимфобластный лейкоз часто проявляется экстрамедуллярными поражениями и метаболическими нарушениями.

Верификация стадий острого лейкоза

Развернутая стадия характеризуется выраженным угнетением кроветворения со всеми клиническими проявлениями. В крови выявляют бластный лейкоцитоз, лейкопенический "провал", тромбоцитопению, анемию, нейтропению, в костном мозге — высокий бластоз (до 80—90%).

Полную клинико-гематологическую ремиссию диагностируют при нормализации гемограммы: содержание нейтрофилов не менее 1500 мкл$^{-1}$, тромбоцитов — не менее 100000 мкл$^{-1}$, бластные клетки отсутствуют. Клеточность костного мозга больше 20%, костный мозг представлен тремя ростками кроветворения в нормальном соотношении, содержание бластных клеток не более 5%. Состояние полной клинико-гематологической ремиссии в течение пяти и более лет расценивается как полное выздоровление.

Неполная клинико-гематологическая ремиссия характеризуется клинической компенсацией, нормализацией гемограммы. В костном мозге бластных клеток от 5 до 20%. В трепанобиоптате — отдельные мелкоочаговые скопления бластных клеток. Однако даже при полной ремиссии у больного сохраняется некоторое количество лейкемических клеток. Это так называемая минимальная остаточная болезнь, которую выявляют с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов. Последующая терапия острых лейкозов (консолидация, поддерживающая терапия) направлена на лечение остаточной болезни.

Рецидив может быть костномозговым (повышенный бластоз костного мозга) или внекостномозговым с различной локализацией лейкемических инфильтратов, по времени — ранний или поздний. Характеристика — манифестация клинической картины. Гемограмма при алейкемической фазе: цитопения, отсутствие бластемии, при лейкемической фазе: нарастающий бластный лейкоцитоз, панцитопения. Миелограмма — нарастание бластоза

костного мозга более 20%. Появление частичной резистентности к ранее эффективным цитостатическим препаратам.

Терминальная стадия — полное угнетение всех нормальных ростков кроветворения, прогрессирование клинической симптоматики, формирование фатальных осложнений: инфекционных (сепсис), геморрагических (желудочно-кишечных, носовых, маточных кровотечений, кровоизлияний в мозговую ткань). Гемограмма: бластный лейкоцитоз, панцитопения, выраженная анемия. Миелограмма: высокий бластоз — сочетание типичных лейкозных бластов с измененными. Абсолютная резистентность ко всем цитостатическим препаратам с отсутствием лечебного эффекта.

Дифференциальный диагноз. В случае преобладания синдрома опухолевой интоксикации ОЛ необходимо дифференцировать с хроническими инфекциями (туберкулезом, сепсисом); системными заболеваниями соединительной ткани, лимфомами и другими неопластическими процессами.

При преобладании гиперпластического синдрома проводят дифференциальный диагноз с хроническими лейкозами, лимфомами, заболеваниями печени, селезенки и других внутренних органов.

При выраженном анемическом синдроме ОЛ дифференцируют с различными анемиями, особенно апластической анемией. При преобладании геморрагического синдрома необходимо исключить различные формы геморрагических диатезов, апластических анемий, макроглобулинемии Вальденстрема.

При возникновении лейкемоидных реакций, обусловленных гнойными инфекциями, туберкулезом, инфекционным мононуклеозом, аллергическими реакциями и другими причинами, изменения в гемопоэтической ткани и в периферической крови напоминают таковые при остром лейкозе. Однако лейкемоидные реакции не трансформируются в тот лейкоз, который они напоминают, а полностью проходят после ликвидации основного патологического процесса. Нужно также помнить правило: лейкемоидные реакции, где основную массу клеток в крови или костном мозге составляли бы бласты, не наблюдаются (Кассирский Г.И.).

Дифференциальный диагноз ОЛЛ необходимо проводить с лимфомами, которые метастазировали в костный мозг. При этом в миелограмме среди бластов встречается много митозов, которых нет при остром лейкозе.

Следует помнить, что в наиболее сложных случаях решающее значение имеет исследование бластных клеток костного мозга морфологическими, цитохимическими и другими методами, которые позволят установить принадлежность их к лейкозному ряду или отсутствие таковой.

Прогноз. Ведущее значение в благоприятном исходе имеет достижение полной клинико-гематологической ремиссии. Достижение ремиссии зависит от различных факторов. Один из важнейших — возраст больного на момент постановки диагноза. Прогноз лучше у детей в возрасте от 2 до 6 лет, хуже у больных возрастной группы от 7 до 55 лет, у пожилых (после 55 лет) прогноз неблагоприятный.

Вторым независимым прогностическим фактором являются хромосомные аббер ации. Благоприятный прогноз у больных с транслокацией t(8;21) и инверсией inv(16), менее благоприятный прогноз у больных с транслокацией t(16) и у больных, не имеющих хромосомных аббераций.

Определенное негативное влияние на прогноз имеют наличие исходной трехростковой дисплазии кроветворения с анемией, лейкопенией или тромбоцитопенией, существовавшей более 1 мес, выраженный геморрагический синдром, тяжелые инфекционные осложнения. Меньшее значение имеют активность ферментов (ЛДГ) сыворотки крови и выраженный лейкоцитоз (или абсолютное число бластных клеток в крови).

Наиболее значимое влияние на прогноз могут оказывать нарушения стратегии и тактики химиотерапии: неправильный выбор программы лечения, несоблюдение доз цитостатиков, интервалов между курсами, плохое качество вспомогательной терапии и т.д. Это приводит к формированию резистентного лейкозного клона, что делает дальнейшую терапию малоперспективной.

Лечение. Целью терапии ОЛ является максимально полное уничтожение (эрадикация) лейкозного клона, восстановление нормального кроветворения, достижение длительной ремиссии или выздоровление. Для всех лейкозов существует три обязательных этапа лечения: индукция, консолидация, поддерживающая терапия — и профилактика нейролейкемии.

Индукция проводится с момента установления диагноза и направлена на максимально быстрое уничтожение основной массы опухолевых клеток. Цель этапа консолидации — уничтожение оставшихся наиболее резистентных лейкозных клеток и предотвращение рецидива.

Лечение острых миелобластных лейкозов (за исключением промиелоцитарного) начинается химиотерапией цитарабином и атрациклинами. Цитарабин является антиметаболическим препаратом, препятствующим синтезу ДНК. Противоопухолевые антибиотики из группы атрациклинов (даунорубицин, даунозом, идарубицин, дексорубицин и др.) приводят к разрыву цепей ДНК. Наиболее часто для индукции используется программа 7 + 3:

цитарабин 100 — 200 мг/м^2 в/в непрерывно в течение 7 сут,

даунорубицин 45 мг/м^2/сут в/в струйно в течение 3 сут.

Эффективность лечения может быть повышена при замене даунорубицина на идарубицин, который вводят в/в струйно в дозе 12 — 13 мг/м^2 в первые 3 дня лечения.

Если полная ремиссия не достигнута в течение 14 и более суток, проводят второй курс индукционной химиотерапии по схеме 5 + 2 в тех же дозах цитостатиков, что и по схеме 7 + 3, но цитарабин вводят в течение 5 суток, а атрациклин — в первые 2 дня курса. Большая эффективность повторного курса может быть достигнута при лечении по схеме с высокими дозами цитарабина (3 г/м^2 в течение 1 ч каждые 12 ч, всего 12 раз в зависимости от возраста — больным старше 50 лет дозу снижают до 1,5 г/м^2) и идарубицина в дозе 12 мг/м^2/сут в течение 3 сут. Лечение по схеме 7 + 3 позволяет получить полную ремиссию у 65 — 70% больных острым миелоидным лейкозом. После второго курса индукционной терапии полная ремиссия достигается у 75 — 80% больных.

При индукционной терапии миелоидных лейкозов по схеме 7 + 3 возможно применение этопозида — ингибитора ДНК-топоизомеразы II-фермента. Схема 7 + 3 с этопозидом увеличивает продолжительность безрецидивного периода, но на выживаемость не влияет.

Одновременно с индукционной химиотерапией проводят симптоматическую терапию, направленную на борьбу с осложнениями. При развитии агранулоцитоза необходимо переливание тромбоцитарной массы с целью поддержания уровня тромбоцитов выше 20000 мкл$^{-1}$. Показаниями для переливания тромбоцитарной массы являются кровотечения и ДВС-синдром. При снижении гемоглобина ниже 8,5 г% показано переливание эритроцитарной массы, предварительно облученной для профилактики реакции "трансплантат против хозяина", через лейкоцитарные фильтры для предупреждения аллоиммунизации и пирогенной реакции.

При аплазии костного мозга, осложнившей химиотерапию, возможно развитие инфекции — основной причины смертельных исходов. Лихорадка в этот период является показанием для начала эмпирического лечения антибиотиками широкого спектра действия (пенициллином, ванкомицином, цефалоспоринами третьего поколенья) и противогрибковыми препаратами. После получения результатов посева крови проводят коррекцию лечения.

В настоящее время начато применения рекомбинантных ростовых кроветворных факторов, повышающих чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам. Используют препараты Г-КСФ и ГМ-КСФ, которые увеличивают выживаемость и частоту полных ремиссий в результате уменьшения смертельных инфекционных осложнений. С целью стимуляции созревания и дифференцировки мегакариоцитов используют тромбопоэтин, уменьшающий продолжительность тромбоцитопении. Индукционная химиотерапия может привести к массивному распаду опухоли, сопровождающемуся образованием большого количества солей мочевой кислоты, вызывающих блокаду почечных канальцев. Профилактика этого осложнения проводится гипергидратацией (3л/м^2) и аллопурином (600 — 800 мг/сут).

Лечение острого промиелоцитарного лейкоза проводят третиноином (ретиновой кислотой) при условии наличия транслокации t(15,17). Третиноин индуцирует дифференцировку и тормозит пролиферацию промиелоцитов, не обладая цитолитическим действием, приводит к начальному созреванию промиелоцитов, происходящих из лейкемического клона. В результате происходит перезаселение костного мозга и периферической крови нормальными поликлоновыми гемопоэтическими клетками и достижение полной ремиссии.

В первые три недели лечения третиноином возможны различные осложнения, в том числе "синдром ретиноевой кислоты", который проявляется лихорадкой, одышкой, болями в груди, нарастающей гипоксией и очагами затемнения в легких. Интенсивная терапия, глюкокортикоиды, ингаляция кислорода обычно уменьшают проявления синдрома. Для профилактики развития синдрома ретиноевой кислоты больным, имеющим высокий исходный уровень лейкоцитов (больше 10000 мкл$^{-1}$), следует проводить полнодозную химиотерпию.

Преимущество третиноина перед стандартной схемой 7 + 3 доказано в контролируемых многоцентровых исследованиях. Большинство больных, леченых третиноином, имели значительную полную ремиссию. Но большое значение для прогноза рецидивов имеет проявление минимальной остаточной болезни. Отсутствие транскриптов химерного гена PML-RARA — признак длительного безрецидивного периода, но их наличие предсказывает рецидив. В этих случаях лечение необходимо продолжить.

Лечение острых лимфобластных лейкозов

Химиотерапия острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в настоящее время достигла значительных успехов, особенно у детей. Бластные клетки при ОЛЛ более чувствительны к химиотерапии, чем бластные клетки при ОМЛ. Индукция проводится препаратами, позволяющими элиминировать бластные клетки при щадящем воздействии на костный мозг. Наиболее часто применяют комбинацию винкристина (2 мг внутрь в 1-й, 8-й, 11-й, 15-й, 18-й, 22-й дни), преднизолона (60 мг/м^2 внутрь ежедневно), L-аспарагиназы (6000 IU/м^2 п/к в 1-й, 8-й, 11-й, 15-й, 18-й, 22-й дни). При четырехнедельной индукции используют дополнительно циклофосфан (1200 мг/м^2 в/в в 1-й день) и даунорубицин (45 мг/м^2 в/в в первые 3 дня). В качестве закрепляющей терапии применяют 6-меркаптопурин и метотрексат. Многим больным требуется профилактическое лечение нейролейкемии (см. ниже).

Химиотерапия дает хорошие результаты, особенно у детей до 15 лет. Полная ремиссия (обычно более 2 лет) может быть достигнута у 80% взрослых, но стойкая ремиссия наблюдается только у 15 — 20% больных. После первого рецидива основное значение приобретает трансплантация костного мозга (см. ниже). Лучевую терапию применяют для профилактики позднего рецидива. Облучают ЦНС и иногда гонады, наиболее опасные в отношении развития рецидивов.

На этапе консолидации проводят курс химиотерапии аналогично индукционному или курс с использованием высоких доз цитарабина в комбинации с метоксантроном или даунорубицином. Более эффективно проведение трех курсов высокодозного цитарабина.

Поддерживающая терапия включает ежемесячные программы 5+2: цитарабин 100 мг/м^2 в/в 2 раза в день и даунорубицин 45 мг/м^2 в/в 1 раз в день.

Для консолидации используют **алло- или аутотрансплантацию костного мозга.** Аллотрансплантация проводится при отсутствии следующих противопоказаний: почечной, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Донорами костного мозга обычно служат родные братья и сестры, совместимые с реципиентом по HLA. Трансплантацию костного мозга проводят во время полной первой ремиссии. Установлено, что после аллотрансплантации костного мозга рецидивы возникают несколько реже, но выживаемость практически не отличается от выживаемости после химиотерапии.

При аутотрансплантации больной получает собственные стволовые клетки, выделенные из крови и замороженные в первые дни восстановления костного мозга после высокодозовой химиотерапии или неочищенного костного мозга, загрязненного опухолевыми клетками. Ремиссия в течение 4-х лет наблюдается у 48% больных после аутотрансплантации костного мозга.

Трансплантация костного мозга может привести к тяжелым осложнениям: реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ), инфекции и вено-окклюзивной болезни. Главное осложнение — РТПХ — развивается вследствие пересадки Т-лимфоцитов, вызывающих иммунную реакцию против собственных антигенов. РТПХ может развиться в течение 20—100 дней после трансплантации (острая реакция) лимфоцитов и через 6—12 мес (отсроченная реакция). Клинические проявления — дерматит, поражения желудочно-кишечного тракта (диарея) и печени (аутоиммунный гастрит). При лечении синдрома "трансплантат против хозяина" используют высокие дозы метилпреднизолона. Препаратом второго ряда является антимоцитарный иммуноглобулин. Возможно назначение комбинации преднизолона, циклоспорина и малых доз азатиоприна в течение 1,5—2 мес.

Профилактика и лечение нейролейкемии проводится при миеломонобластном, монобластном, промиелоцитарном лейкозах, а также в тех случаях, когда исходный лейкоцитоз превышает 30×10^9/л. У больных лимфобластными лейкозами она осуществляется при всех формах.

Профилактика нейролейкемии проводится в течение всех этапов лечения ОЛ. В периоде индукции эндолюмбально вводится 12,5 мг/м^2 метотрексата 5 раз с интервалом 3—4 дня. В дальнейшем производится регулярное (1 раз в 3 месяца) введение метотрексата (12,5 мг/м^2) и цитозара (25 мг) в течение всего времени терапии. В случаях непереносимости или возникновения церебральных осложнений при лечении указанными препаратами применяется курс облучения головы в суммарной дозе 24 ГР за 15—18 сеансов.

Лечение нейролейкемии проводится эндолюмбальным введением метотрексата (12,5 мг/м^2) и цитозара (25 мг), доза которого в последующие пункции с интервалом 2—3 дня постепенно повышается до 30 мг. При проявлениях резистентности к данному лечению применяется краниальное облучение в суммарной дозе 24 ГР за 15—18 сеансов. Эффективность профилактики и лечения нейролейкемии оценивается по уровню бластного цитоза в спинномозговой жидкости в течение 1 года терапии.

Диспансеризация. В период полной клинико-гематологической ремиссии больной находится под регулярным наблюдением гематолога и врача общей практики. Исследование периферической крови (с гемограммой) производится 2 раза в месяц. Исследование миелограммы (стернального пунктата) осуществляется 1 раз в месяц на первом году ремиссии. Санаторно-курортное лечение противопоказано.

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — гематобластоз, образующийся из клеток ранних предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм, морфологическим субстратом которого являются созревающие гранулоциты (нейтрофилы).

Этиология и патогенез соответствуют таковым для всех гематобластозов. В своем развитии ХМЛ последовательно проходит моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую (злокачественную) стадии. Причем безграничная опухолевая прогрессия развивается преимущественно в гранулоцитарном ростке кроветворения, а иногда (редко) сочетается с увеличенной генерацией мегакариоцитов. У большинства больных ХМЛ (95%) в клетках-предшественницах гранулопоэза, в гранулоцитах, моноцитах, а также эритрокариоцитах и мегакариоцитах выявляется аномальная Филадельфийская (Ph) хромосома, несущая реципрокную транслокацию t(9;22). Характерным является ее отсутствие в лимфоцитах.

Клинико-гематологическая картина ХМЛ включает развернутую (доброкачественную) и терминальную (злокачественную) стадии. Начальный период заболевания протекает бессимптомно. ХМЛ можно заподозрить при наличии нейтрофильного лейкоцитоза (до 15×10^9/л) со сдвигом до единичных миелоцитов и метамиелоцитов, что, как правило, сопряжено с умеренным увеличением селезенки, обнаруживаемой при ультразвуковом исследовании. Селезенка в этих случаях обычно не пальпируется. Ранняя диагностика ХМЛ возможна по обнаружению Ph-хромосомы.

Клиническая манифестация заболевания наступает в период генерализации опухоли по костному мозгу с миелоидной пролиферацией в другие органы.

В развернутую стадию ХМЛ наблюдаются общие симптомы, обусловленные интоксикацией: потливость, общая слабость, субфебрильная лихорадка, одышка при ходьбе, быстрая утомляемость, постепенное снижение массы тела. С проявлениями миелопролиферативного синдрома связаны боли в костях, чувство тяжести и боли в правом и левом подреберьях. Увеличение печени и особенно селезенки являются характерными признаками ХМЛ. Спленомегалия наблюдается у 95% больных и, как правило, коррелирует с прогрессированием лейкоцитоза. Постепенно селезенка становится плотной, безболезненной, край ее закруглен, на нем четко определяется инцизура. Гиперурикемический синдром развивается вследствие повышенного распада опухолевых клеток и характеризуется высоким содержанием в крови мочевой кислоты и формированием конкрементов в почках.

Высокий лейкоцитоз (более 300×10^9/л) может быть причиной лейкостаза и нарушений кровообращения в головном мозге, а также в стенках желудочно-кишечного тракта, что нередко осложняется кровотечениями и ДВС-синдромом. Лимфатические узлы в этот период, как правило, не изменены. Иногда встречается их умеренное увеличение (до 1 см).

В **периферической крови** в развернутой стадии обнаруживается высокий (до 50×10^9/л и более) нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы до единичных промиелоцитов и метамиелоцитов. Характерно наличие базофилии или эозинофилии, а иногда базофильно-эозинофильной ассоциации, у 25—30% больных выявляется тромбоцитоз (до 2000×10^9/л), а также единичные эритрокариоциты. Анемия не характерна для этой стадии, содержание гемоглобина не менее 100 г/л.

Пунктат костного мозга в развернутую стадию богат клеточными элементами. Изменения в миелограмме характеризуются замещением нормального миелопоэза патологическим гранулоцитарным клоном, в результате чего соотношение лейкоциты/эритроциты возрастает до 20/1. Отмечается также гиперплазия мегакариоцитарного ростка, степень которой коррелирует с тромбоцитозом в периферической крови.

Гистологическая картина трепанобиоптата характеризуется выраженным рассасыванием костной ткани. Жировые клетки вытеснены гранулоцитами. Костно-мозговые по-

лости заполнены элементами гранулоцитарного ряда на различных стадиях созревания с большим количеством нейтрофилов. Эритропоэз сохранен. Мегакариоцитарный росток гиперплазирован.

При **цитохимическом анализе** выявляется значительное падение активности щелочной фосфатазы в зрелых нейтрофилах, что является характерным признаком ХМЛ. Активность миелопероксидазы снижена как в зрелых нейтрофилах, так и в промиелоцитах и миелоцитах.

В **пунктате селезенки** обнаруживается пролиферация миелоидных клеток.

При **цитогенетическом анализе** в 95—96% случаев обнаруживается аномальная Ph-хромосома — t(22;9).

Трансформация развернутой стадии ХМЛ в **терминальную** происходит постепенно, особенно у больных, получающих цитостатическую терапию. У больных развивается тотальная миелоидная пролиферация костного мозга, печени, селезенки, лимфоузлов и других органов и тканей. Наблюдается стойкая лихорадка, прогрессирует общая слабость, снижается масса тела. Выявляется дальнейшее увеличение печени и в более быстром темпе — селезенки, а также периферических лимфатических узлов. Характерным признаком терминальной стадии является возникновение лейкемидов в коже, которые способны метастазировать как по коже, так и в другие органы. Лейкемиды имеют коричневатую или розовую окраску, слегка приподнимаются над кожей, имеют плотную консистенцию, безболезненные при пальпации.

Значительная активация процесса миелоидной пролиферации приводит к возникновению **бластных кризов**, которые следует расценивать как клинико-гематологическое ухудшение течения терминальной стадии. Ранним признаком наступающего бластного криза является формирование резистентности к цитостатической терапии. Клинически криз характеризуется сильными болями в костях и суставах, высокой лихорадкой без признаков инфекции, геморрагическим синдромом (кожными проявлениями, различными кровотечениями), увеличением лимфоузлов с очагами саркомного роста, которые также могут развиваться в любых органах и сопровождаются нарушением их функции. Отмечается прогрессирующее похудание, быстрое увеличение селезенки, в которой нередко возникают очаги инфарктов. При этом орган становится резко болезненным при пальпации, над ним может выслушиваться шум трения брюшины. Тяжесть течения криза усугубляется инфекциями, что связано с падением фагоцитарной активности нейтрофилов, уровня лизоцима и β-лизинов в сыворотке крови.

В **периферической крови** в терминальной стадии обнаруживаются анемия, тромбоцитопения, иногда — лейкоцитопения. Эти изменения служат достоверными "маркерами" наступления терминального периода. Нередко наблюдается значительная базофилия, представленная как зрелыми, так и молодыми формами (до бластов). Закономерным проявлением терминальной стадии является прогрессирующее нарастание в крови процента бластных форм. Этому процессу часто предшествует "омоложение" лейкоцитарной формулы — возрастает процент промиелоцитов и метамиелоцитов.

Гемограмма в периоде бластного криза характеризуется значительным увеличением промиелоцитов — более 10%, миелобластов — до 60% и выше, среди которых могут быть лимфобласты (30%) и мегакариобласты (10%), которые могут поступать в кровь и из их "селезеночной" фракции.

В процессе бластного криза основная масса клеток **миелограммы** представлена различными формами бластов: преимущественно миелобластами, или лимфобластами, или миеломонобластами, или монобластами, эритробластами, мегакариобластами. Конкретная гематологическая форма бластного криза устанавливается с помощью цитохимического и цитогенетического анализа. Выделяют три варианта бластного криза: миелобластный, эритробластный и лимфобластный.

Прогноз. Выделение в популяции больных ХМЛ групп с различными категориями риска имеет большое значение в оценке дальнейшего течения заболевания, в выборе адекватной химиотерапии и прогнозе ее результатов. Согласно современным исследованиям (ГНЦ РАМН, 1998) наиболее значимыми неблагоприятными прогностическими факторами (в периоде установления диагноза) являются:

1) содержание гемоглобина в эритроцитах менее 100 г/л;
2) уровень бластемии и бластоза костного мозга выше 3%;
3) степень спленомегалии — на 5 и более сантиметров ниже края реберной дуги;
4) эозинофилия в крови выше 4%.

К категории **низкого** риска принадлежат больные, не имеющие данных признаков, **промежуточного** — имеющие 1—2 фактора, **высокого** риска — 3 и более. Средняя продолжительность жизни больных с низким и промежуточным риском составляет 3—4 года. Основная причина смерти — бластный криз (90%), вторая причина — быстрое прогрессирование лейкоза. Полное выздоровление возможно только у отдельных больных, которым была произведена трансплантация костного мозга.

Дифференциальный диагноз ХМЛ проводится прежде всего с лейкемоидными реакциями миелоидного типа и с сублейкемическим миелозом.

Лейкемоидные реакции (ЛР) миелоидного типа встречаются при туберкулезе, сепсисе, лекарственных интоксикациях, злокачественных опухолях с метастазами в костный мозг, крупозной пневмонии. В гемограмме выявляется лейкоцитоз различной степени со сдвигом нейтрофильного ряда до единичных промиелоцитов и миелоцитов. В отличие от ХМЛ отмечается отсутствие базофильно-эозинофильной ассоциации и лейкозной бластемии.

В миелограмме при ЛР отсутствует выраженная клеточная пролиферация, а также патологическая бластная трансформация, при раке могут обнаруживаться клетки злокачественной опухоли. Лейкемоидные реакции протекают без очагов экстрамедуллярного кроветворения и исчезают после ликвидации причинного фактора.

Сублейкемический миелоз встречается у лиц старше 40 лет, имеет варианты доброкачественного (хронического) и злокачественного (острого) течения. У большинства больных обнаруживается выраженная спленомегалия, у 50% — гепатомегалия. Могут развиваться синдром портальной гипертонии, анемия, геморрагический синдром, инфекционные осложнения. В гемограмме: нейтрофильный лейкоцитоз — $20-30\times10^9$/л, со сдвигом до миелоцитов, иногда встречаются единичные миелобласты, у 50% больных — тромбоцитоз, у большинства больных — нормохромная анемия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, эритрокариоцитоз. Активность щелочной фосфатазы, в отличие от больных ХМЛ, в зрелых нейтрофилах **не снижена**. Аспирация костного мозга затруднена. В миелограмме увеличен процент незрелых форм нейтрофилов, при гистологическом исследовании обнаруживается, в отличие от ХМЛ, массивное разрастание костной ткани, уменьшение объема и полостей костного мозга, заполненных фиброзной тканью. На рентгенограмме костей (таз, позвонки, трубчатые кости) утрачена нормальная трабекулярная структура, кортикальный слой утолщен, костные полости облитерированы. При ХМЛ эти изменения не выражены.

Лечение. Выбор методов терапии ХМЛ определяется стадией заболевания и категорией прогностического риска.

Лечение в развернутую хроническую стадию. В раннем периоде (в течение 12 месяцев после установления диагноза) приоритетную значимость имеет терапия препаратами интерферона α (INFα). INFα назначается после предварительной нормализации лейкоцитоза с помощью гидроксимочевины. В ходе лечения доза INFα повышается: 1 неделя — 3 млн МЕ в день, 2 неделя — 5 млн МЕ в день, в последующие дни дозу препарата постепенно увеличивают до максимально переносимой (6—10 млн МЕ). Лечение длительное, с контролем гемограммы (1 раз в неделю), миелограммы (1 раз в полгода) и с цитогенетическими исследованиями. У 86% больных достигается полная гематологическая ремиссия.

В группах больных среднего и высокого риска монотерапия INFα менее эффективна и требует сочетания с цитостатиком (цитозар). Интерферонотерапия в терминальную стадию неэффективна. Лечение INFα может сопровождаться побочными действиями: ознобом, лихорадкой, анорексией, которые предупреждаются приемом парацетамола. В поздние сроки лечения возможны формирование депрессии, нарушения функций печени и почек, алопеции. Они корригируются снижением дозы препарата или его временной отменой.

Альтернативой интерферонотерапии у больных ХМЛ с низкой категорией риска является лечение гидроксимочевиной (гидреа) или миелосаном. Доза гидреа определяется исходным лейкоцитозом: при уровне выше 100×10^9/л она составляет 50 мг/кг ежедневно внутрь, при лейкоцитозе $40-100\times10^9$/л — 40 мг/кг, при числе лейкоцитов $5-15\times10^9$/л — 20 мг/кг. При положительном эффекте лечения лейкоцитоз снижается до $3-7\times10^9$/л, поддерживающая терапия осуществляется низкими дозами (10 мг/кг ежедневно) гидреа.

Миелосан назначается при лейкоцитозе $30-50\times10^9$/л в дозе 2—4 мг/сут, при числе лейкоцитов $60-150\times10^9$/л — по 6 мг/сут, в случаях с лейкоцитозом выше 150×10^9/л — по 8 мг/сут. Общая курсовая доза препарата составляет 250—300 мг. В режиме поддерживающей терапии миелосан используется по 2—4 мг 1 раз в неделю. При лечении миелосаном нередко развиваются осложнения: длительная миелосупрессия, легочный и костномозговой фиброз, гиперпигментация.

По выраженности лечебного эффекта данные препараты располагаются следующим образом: INFα > гидроксимочевина > миелосан.

В группах ХМЛ со средней и с высокой категорией риска лечение осуществляется курсовой химиотерапией, обычно по программам "7+3" и AVAMP. Сначала проводится 1—2 курса, далее по 3—4 курса ежегодно, а в промежутках между ними — монохимиотерапия.

Лучевая терапия (облучение селезенки) применяется в качестве первичного лечения ХМЛ, когда основным клиническим симптомом является спленомегалия, а число лейкоцитов в крови превышает 100×10^9/л. Облучение прекращают при снижении лейкоцитоза до $7-10\times10^9$/л.

Аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ) в развернутой хронической стадии ХМЛ обеспечивает развитие полной клинико-гематологической ремиссии у 70% больных. У пациентов молодого возраста в ранний период развернутой стадии с помощью данного метода нередко удается добиться полного излечения. К значительным ограничениям ТКМ относятся высокая вероятность ранней летальности (20—40%) от осложнений и отсутствие гистосовместимого донора (до 70%).

Спленэктомия, как правило, является вынужденной мерой. Ее осуществляют при разрыве селезенки, при выраженном гиперспленизме с развитием гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также в случаях повторных инфарктов селезенки без явлений бластной трансформации в костном мозге.

Лечение в терминальную стадию производится в соответствии с вариантами бластных кризов. При миелобластном и эритробластном вариантах криза проводят такое же лечение, как и при острых миелоидных лейкозах. У больных ХМЛ с лимфоидным вариантом криза применяются программы лечения острого лимфобластного лейкоза, содержащие преднизолон, винкристин, даунорубицин, L-аспарагиназу. В качестве поддерживающей терапии используются программы COAP (циклофосфан, винкристин, цитарабин, преднизолон) с частотой 1 курс в 3 месяца и с постоянным приемом между курсами 6-меркаптопурина (ежедневно) и метотрексата (1 раз в неделю).

Трансплантация костного мозга в периоде бластного криза неэффективна.

Наряду с базисной терапией ХМЛ проводится дополнительное лечение, направленное прежде всего на коррекцию осложнений: инфекционных (антибактериальные средства),

геморрагических (тромбоцитарная масса), анемических (переливание эритроцитарной массы). Кроме этого, широко используются дезинтоксикационные и общеукрепляющие средства.

Критерии эффективности лечения. Полная ремиссия. Нормализация клинических проявлений заболевания, уровень лейкоцитов не выше 9×10^9/л, нормальная лейкоцитарная формула, нормальный уровень гемоглобина и тромбоцитов. Клетки костного мозга с транслокацией t(9;22) при цитологическом исследовании отсутствуют.

Частичная ремиссия. Исчезновение основных симптомов заболевания, умеренная спленомегалия, уровень лейкоцитов больше 10×10^9/л, число тромбоцитов менее 350×10^9/л. При цитологическом исследовании клеток костного мозга с транслокацией t(9;22) около 35%, их увеличение до 36—85% свидетельствует о минимальном ответе на лечение.

Отсутствие ремиссии. Спленомегалия, уровень лейкоцитов больше 20×10^9/л, количество клеток в костном мозге с транслокацией t(9;22) больше 86%.

Миелопролиферативные заболевания

Миелопролиферативные заболевания — группа заболеваний, при которых происходит аномальная пролиферация клеток одного или нескольких ростков кроветворения костного мозга. К этой группе заболеваний относятся истинная полицитемия, сублейкемический миелоз, хронический миелолейкоз и тромбоцитемия.

Пролиферация какого-то одного ростка кроветворения приводит к своеобразию клинической картины. Тем не менее, патогенетическая сущность всех заболеваний заключается в генетических нарушениях, приводящих к аномальному размножению клонов на уровне стволовых клеток эритроидного и миелоидного рядов и мегакариоцитов различной степени выраженности.

Эритремия

Эритремия (болезнь Вакеза, полицитемия истинная) — гемобластоз, характеризующийся гиперплазией костного мозга (преимущественно эритроидного ростка) и сопровождающийся эритроцитозом, лейкоцитозом и тромбоцитозом. Распространенность составляет 29:100000. Эритремией с одинаковой частотой болеют и мужчины, и женщины, хотя существуют данные о более частой заболеваемости мужчин. Эритремию выявляют в различных возрастных группах — от 15 до 80 лет, описаны случаи семейной эритремии.

Этиология эритремии неизвестна. Костный мозг функционирует вне зависимости от уровня эритропоэтина. Эритремия представляет собой новообразование стволовых клеток костного мозга, в котором резко увеличено число клеток. Происходит гиперплазия всех элементов костного мозга, которые вытесняют жировую ткань. Выявляются ускоренное обновление и избыточное образование эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов.

Доказана клональная природа эритремии по результатам исследования гетерозиготных по локусу Г-6-ФД больных женщин, у которых обнаружена только одна изоформа Г-6-ФД в эритроцитах, гранулоцитах и тромбоцитах. Опухолевые клетки, принадлежащие клону, подавляют пролиферацию нормальных клеток. Эритропоэз постепенно уменьшается, что приводит к анемии и остеомиелофиброзу.

Клиническая картина. Эритремия характеризуется длительным течением. Начальными проявлениями заболевания могут быть нарастающая слабость, головная боль, головокружение, шум в ушах, ухудшение зрения, бессонница, обусловленные гиперволемией и повышенной вязкостью крови. Многие больные жалуются на кожный зуд и онемение в

пальцах. Кожа лица, кончик носа, кистей рук и стоп может быть гиперемирована. Иногда развивается эритромелалгия — синдром, характеризующийся яркой гиперемией и жгучей болью в дистальных отделах ног и у некоторых больных гангреной кончиков пальцев. У 80% больных увеличена селезенка, часто выявляется гепатомегалия.

Нередко развиваются осложнения: параличи, эпилептоидные припадки, трофические язвы, тромбозы, синдром Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен), кровоточивость (внутрикожные кровоизлияния, кровотечения из носа, десен и желудочно-кишечные кровотечения), вторичная артериальная гипертония. На поздних стадиях эритремии при снижении эритропоэтической активности костного мозга развивается анемический синдром. У некоторых больных выявляют нефролитиаз и подагру, обусловленные гиперурикемией.

Лабораторные данные. Количество эритроцитов более $6{,}0\times10^9$/л, гематокрит у мужчин выше 54%, а у женщин — выше 49%. Гематокрит отражает число эритроцитов в единице объема крови. Он может повышаться при уменьшении объема плазмы. Поэтому для определения истинного эритроцитоза необходимо измерение массы эритроцитов. Ее измеряют с помощью ^{51}Cr. У мужчин масса эритроцитов составляет 28,3±2,8 мл/кг, у женщин — 25,4±2,6 мл/кг. Истинная полицитемия диагностируется при массе эритроцитов больше 36 мл/кг у мужчин и больше 32 мл/кг у женщин. При прогрессировании заболевания в крови выявляют умеренно выраженный тромбоцитоз и лейкоцитоз с единичными метамиелоцитами и миелоцитами. При развитии анемии в периферической крови обнаруживают незрелые предшественники эритроцитов, анизо- и пойкилоцитоз, микроциты и овалоциты. В костном мозге характерна гиперплазия трех ростков миелопоэза, может быть увеличено количество эритро- и нормобластов.

Насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (SaO_2) нормальное, активность щелочной фосфатазы в лейкоцитах повышена у большинства больных. Уровень сывороточного эритропоэтина низкий или неопределим. Уровень витамина B_{12} и B_{12}-связывающая способность сыворотки крови повышены.

Согласно рекомендации Комитета исследования истинной полицитемии диагноз может быть поставлен при наличии всех трех основных или сочетания двух основных и двух дополнительных критериев.

Основные критерии — увеличение массы эритроцитов, SaO_2 больше 92% и спленомегалия.

Дополнительные критерии — лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышенная активность щелочной фосфатазы лейкоцитов и повышение уровня витамина B_{12} в сыворотке больше 900 пг/мл.

Дифференциальный диагноз эритремии проводят с вторичным эритроцитозом и относительным (ложным) эритроцитозом.

Вторичный эритроцитоз (вторичные полицитемии) развиваются при тканевой гипоксии, обусловленной образованием карбоксигемоглобина, не способного транспортировать O_2. Главной причиной его образования является курение. Эритроцитоз развивается при хронической обструктивной болезни легких и врожденных пороках сердца со сбросом крови справа налево, сопровождающихся гипоксемией. Вторичный эритроцитоз выявляется при длительном пребывании на больших высотах и при гиповентиляции, связанной с поражением дыхательного центра, и апноэ во время сна. Эритроцитоз может быть при семейных гемоглобинопатиях с высоким сродством гемоглобина к O_2.

Вторичные эритроцитозы нередко развиваются при опухолях и кистах почек, способных секретировать эритропоэтин, печеночноклеточном раке, феохромоцитоме, гемангиобластоме мозжечка, миоме матки.

Дифференциальный диагноз между первичным и вторичным эритроцитозами основывается на различии клинических проявлений и определении концентрации эритропоэтина — гликопротеидного гормона, вырабатываемого главным образом почками и частично

печенью. При вторичных эритроцитозах его концентрация в плазме резко повышена. Но при хронической обструктивной болезни легких и пороках сердца концентрация эритропоэтина в плазме может быть нормальной. Для дифференциального диагноза эритремии и вторичных эритроцитозов большое значение имеет активность щелочной фосфатазы лейкоцитов, которая при вторичных эритроцитозах обычно нормальная. Высокое сродство гемоглобина к O_2 определяется по показателю P_{50} — парциальное давление кислорода, при котором гемоглобин насыщается им на 50%.

Относительный (ложный) эритроцитоз характеризуется нормальной массой эритроцитов и уменьшенным объемом плазмы. Это состояние развивается при длительном приеме мочегонных средств, обширных ожогах или поносе, и называется стрессовой полицитемией или синдромом Гайсбека.

Прогноз. Общая продолжительность заболевания составляет 8—10 лет, но 50% больных с выраженными клиническими проявлениями полицитемии умирает в течение 2-х лет после установления диагноза. Основная причина смерти — сосудистые осложнения, реже — кровотечения, трансформация заболевания в миелофиброз и развитие острого лейкоза. Острый лейкоз чаще развивается у больных, при лечении которых применяется радиоактивный фосфор (^{32}P) или алкилирующие средства.

Лечение. Основным методом элиминации эритроцитов является кровопускание. В начальной стадии заболевания удаляются 300—500 мл крови через день. При высоком АД, атеросклерозе сосудов мозга, ИБС и у пожилых — 250 мл крови 2 раза в неделю. После снижения гематокрита до нормальных величин (>45%) его контролируют ежемесячно и, если он повышается, проводят кровопускание. При необходимости после кровопусканий объем внутрисосудистой плазмы восполняют введением реополиглюкина или изотонического раствора.

Химиотерапия показана в развернутой стадии заболевания. Алкилирующие средства (хлорамбуцил, циклофосфамид, бусульфан) назначают при тромбоцитозе более 1 млн/мкл, тромбозах, спленомегалии, не поддающемуся лечению зуде, пожилым больным и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, плохо переносящим кровопускание. Но миелосупрессоры обладают лейкозогенным эффектом. В настоящее время для уменьшения числа тромбоцитов и при спленомегалии применяют гидроксимочевину внутрь в дозе 10—15 мг/кг/сут или интерферон альфа-2а в/в или в/м, начиная с дозы 3 млн МЕ/сут с последующим постепенным увеличением до 6—9 млн МЕ/сут. При снижении числа лейкоцитов ниже 4000/мкл или числа тромбоцитов ниже 100000/мкл прием препаратов приостанавливают. Повторное их назначение возможно после нормализации показателей крови. Оба препарата обладают выраженными побочными действиями.

Радиоактивный фосфор (^{32}P) эффективно используют для регуляции костно-мозгового кроветворения, особенно у больных старших возрастных групп. После в/в введения ^{32}P ремиссия наблюдается у 80% больных в течение 6 мес. Но радиоактивный фосфор способствует трансформации истинной полицитемии в острый лейкоз, при котором обычно выявляется резистентность к химиотерапии.

Аллопуринол назначают при гиперурикемии внутрь в дозе 300 мг/сут. Генерализованный зуд на поздних стадиях заболевания устраняется антигистаминными средствами, холестирамином, циметидином и гидроксимочевиной. Салицилаты назначают только при эритромелалгии.

Сублейкемический миелоз

Сублейкемический миелоз (идиопатическая миелоидная метаплазия, остеомиелофиброз, идиопатический, или первичный миелофиброз) — болезнь неизвестной этиологии, характеризующаяся развитием фиброза костного мозга, миелоидной метаплазией селе-

зенки и лейкоэритробластной анемией. Сублейкемический лейкоз относится к редким гемобластозам, заболевают им обычно после 50 лет.

Этиология заболевания неизвестна. Большинство исследователей предполагают на основании изучения изоформ Г-6-ФДГ и хромосомных аббераций, что при сублейкемическом миелозе возникает пролиферация клона, происходящего от аномальной миелоидной стволовой клетки. Но синдром, сходный с остеомиелофиброзом, может развиваться при злокачественных заболеваниях (лейкозах, эритремии, миелоидной болезни, лимфомах, карциномах); острых и хронических инфекциях (туберкулезе, остеомиелите); хронических воспалительных заболеваниях (СКВ, системном мастоцитозе) и почечной остеодистрофии.

Клиническая картина. Сублейкемический лейкоз чаще развивается в возрасте старше 50 лет и в течение многих лет имеет бессимптомное течение. Первые симптомы заболевания, заставляющие больных обращаться к врачу, — общее недомогание, похудание, периодическая субфебрильная лихорадка, боли в костях и в области селезенки. При физикальном исследовании выявляют увеличение селезенки и у половины больных — печени. Лимфаденопатия обычно отсутствует. Сплено- и гепатомегалия могут привести к синдрому портальной гипертонии и варикозному расширению вен пищевода. Разрастающиеся очаги экстрамедуллярного кроветворения могут вызвать асцит, кишечную непроходимость, обструкцию мочеточников, легочную и внутрипеченочную гипертензию, сдавление спинного мозга и др. При рентгеноскопическом исследовании выявляют характерный симптом — остеосклероз.

Лабораторные данные. С самого начала заболевания отмечается постепенно прогрессирующая анемия. В мазке крови эритроциты нормальные, но имеется пойкилоцитоз, ретикулоцитоз и полихроматофилия. Характерно наличие грушевидных эритроцитов, ядросодержащих эритроцитов, миелоцитов и промиелоцитов в далеко зашедших случаях.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов может быть пониженным, нормальным, но чаще повышенным. При трепанобиопсии обнаруживают повышенную клеточность костного мозга и гиперплазию всех трех ростков кроветворения. Сублейкемический миелоз дифференцируют с хроническим миелолейкозом, при котором обнаруживают транслокацию t(9;22) (q34; q11), приводящую к образованию филадельфийской хромосомы.

Дифференциальную диагностику проводят между сублейкемическим миелозом и вторичным миелофиброзом, который развивается при злокачественных заболеваниях, инфекциях, хронических воспалительных заболеваниях и анемиях.

Прогноз. Большинство больных умирает в течение 5 лет после обнаружения заболевания. Причиной смерти бывают системные инфекционные осложнения, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения и трансформация в острый лейкоз.

Лечение. Эффективного лечения сублейкемического лейкоза не существует. На ранних стадиях заболевания ограничиваются общеукрепляющим лечением. В качестве паллиативного лечения применяют химиотерапию, прием андрогенных препаратов, облучение, спленэктомию, переливание крови.

Показаниями для химиотерапии цитостатиками являются спленомегалия с явлениями гиперспленизма, тромбоцитемия и прогрессирующая бластемия. Назначают милеран (бусульфан) внутрь по 2—4 мг/сут в течение 4—6 нед под контролем лейкоцитов или тромбоцитов. Андрогены (гестринон, метилтестостерон, флутамид и др.) и препараты эритропоэтина (эпоэтин α и эпоэтин β) малоэффективны при сублейкемическом лейкозе.

Лучевую терапию проводят на область увеличенной селезенки. Наблюдается кратковременный эффект — уменьшение болей в области селезенки, но возможно развитие выраженной цитопении.

Спленэктомия показана при развитии синдрома гиперспленизма, прогрессирующем истощении, геморрагическом синдроме и выраженных гемолитических кризах.

Переливание крови обычно проводят в терминальной стадии при прогрессирующей гепатоспленомегалии и панцитопении. Наличие гиперурикемии является показанием для назначения аллопуринола.

Тромбоцитемия

Тромбоцитемия (первичная, эссенциальная, идиопатическая; геморрагическая тромбоцитемия, хронический мегакариоцитарный лейкоз) характеризуется гиперплазией мегакариоцитарного ростка и увеличением числа тромбоцитов в периферической крови. Болезнь развивается в возрасте 50—70 лет, среди больных тромбоцитемией преобладают женщины.

Этиология. Изучение Г-6-ФД у женщин-гетерозигот с тромбоцитемией, анализ полиморфизма ДНК Х-хромосомы и обнаружение неслучайных хромосомных аномалий свидетельствуют об опухолевой природе заболевания, способного возникать на разных уровнях кроветворения. Но не установлены специфические изменения в кариотипе при тромбоцитемии. У некоторых больных в лимфоцитах обнаруживали те же опухолевые маркеры, что и в мегакариоцитах, эритроцитах и гранулоцитах. Значительное увеличение тромбоцитов обусловлено их интенсивным образованием.

Тромбоцитемия может быть вторичной (симптоматической, реактивной). Реактивный тромбоцитоз развивается при железодефицитных анемиях; гемолизе; хронических воспалительных заболеваниях (ревматоидном артрите, туберкулезе, саркоидозе, гранулематозе Вегенера, воспалительных заболеваниях в кишечнике); новообразованиях (карциноме, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфоме) и после спленэктомии.

Клиническая картина. Клинические проявления заболевания неспецифичны. Больные жалуются на общую слабость, парестезии кистей рук и стоп, головокружение. У некоторых больных выявляется геморрагический синдром (носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния при легких травмах), у других — склонность к тромбозам мелких сосудов (эритромелалгия, преходящая ишемия мозга). Но риск тромбозов и кровотечений слабо коррелирует с числом тромбоцитов. При физикальном исследовании обнаруживают у большей части больных умеренное увеличение селезенки и иногда — увеличение печени.

Лабораторные данные. Характерным для тромбоцитемии является значительное увеличение тромбоцитов в крови от 700 до 1000×10^9/л и часто до $1500—3000\times10^9$/л. Тромбоциты имеют увеличенные размеры, могут выявляться тромбоцитарные агрегаты и фрагменты мегакариоцитов. Однако у некоторых больных обнаруживают удлинение времени кровотечения и снижение агрегации тромбоцитов, отражающих изменение функциональной активности тромбоцитов. В костном мозге обычно имеется гиперплазия мегакариоцитарного ростка с гигантскими мегакариоцитами и интенсивным отделением тромбоцитов.

Дифференциальный диагноз проводят с сублейкемическим миелозом, при котором обнаруживают спленомегалию, умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, миелоидную метаплазию, анемический и геморрагический синдромы, тромбоцитопению и миелофиброз в костном мозге.

Тромбоцитемию необходимо дифференцировать от миелопролиферативных заболеваний, при которых наблюдается увеличение числа тромбоцитов. В отличие от тромбоцитемии при истинной полицитемии повышена общая масса эритроцитов, при хронических миелолейкозах обнаруживают филадельфийскую хромосому, при идиопатическом остеомиелофиброзе — значительный фиброз костного мозга или каплевидные эритроциты.

Симптоматическую тромбоцитемию диагностируют при выявлении по клиническим и лабораторным исследованиям заболеваний, приведших к ее развитию. Функциональное состояние тромбоцитов при симптоматической тромбоцитемии обычно нормальное.

Лечение. При бессимптомном течении заболевания лечение проводить не следует. Показаниями к лечению являются кровотечения и тромбозы при числе тромбоцитов больше 1000×10^9/л. Рекомендуется назначение внутрь гидроксимочевины в дозе 10—15 мг/кг/сут с обязательным еженедельным подсчетом тромбоцитов. Эффект наблюдается при снижении числа тромбоцитов до 600×10^9/л и исчезновении клинических проявлений заболевания. С этой же целью возможно применение радиоактивного фосфора (^{32}P) в/в в дозе 2,7 мКи на 1 м^2 поверхности тела. Но это лечение может провоцировать трансформацию тромбоцитемии в острый лейкоз. У некоторых больных эффективным может быть лечение интерфероном α. Клинические испытания проходит анагрелид — препарат имидазохиназолинового ряда. Лечение начинают с приема внутрь 0,5 мг каждые 6 ч. При отсутствии эффекта и хорошей переносимости препарата дозу постепенно увеличивают каждую неделю на 0,5 мг до снижения числа тромбоцитов до 600×10^9/л и меньше. Кровотечения при тромбоцитемии лечат аминокапроновой кислотой. При эритромелалгии эффективны препараты ацетилсалициловой кислоты даже без снижения числа тромбоцитов. В экстренных ситуациях (тяжелое кровотечение и тромбозы, подготовка к операциям) используют тромбоцитоферез.

Хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз и лимфомы

Хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз и лимфомы относятся к лимфопролиферативным опухолям, развивающимся из патологических клеток лимфоидного ряда. Хронический лимфолейкоз развивается из β-лимфоцитов, образующих очаги опухолевого роста главным образом в костном мозге. Лимфогранулематоз — злокачественная гиперплазия лимфоидной ткани с образованием в лимфатических узлах и внутренних органах лимфогранулем. Лимфомы — опухоли, исходящие из лимфоидной ткани. При всех заболеваниях поражается ретикулоэндотелиальная система, но их патогенез и клиническая картина различны.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз — заболевание, характеризующееся клональным разрастанием зрелых лимфоцитов в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке и печени. При выраженной инфильтрации костного мозга возможно нарушение гемопоэза, проявляющееся анемией, агранулоцитозом и тромбоцитопенией.

Заболевание развивается чаще (в 75% случаев) у лиц в возрасте старше 60 лет. Мужчины заболевают в 2—3 раза чаще, чем женщины. Иногда хронический лимфолейкоз носит семейный характер.

В патогенезе хронического лейкоза (ХЛ) имеет значение избыточное накопление В-лимфоцитов — В-лимфоцитарный подтип ХЛ, к которому относится более 70% случаев. У большинства больных нарушаются гуморальные иммунные реакции, обусловленные повышенной активностью Т-супрессоров, что сопровождается развитием частых инфекционных осложнений. Нарушение иммунорегуляции может приводить к аутоиммунным осложнениям (гемолитической аутоиммунной анемии, тромбоцитопении, васкулитам, тиреоидиту) в связи с образованием аутоантител к клеткам крови и тканей. Иммунологические нарушения могут быть причиной развития второго и даже третьего онкологического заболевания.

Кроме В-лимфоцитарного подтипа ХЛ в 5% случаев выявляется подтип клональной экспансии Т-лимфоцитов. К хроническим лимфолейкозам относятся пролимфоцитарный лейкоз, кожная Т-клеточная лимфома (синдром Сезари), волосатоклеточный лейкоз и лимфоматозный лейкоз, наблюдаемый на поздних стадиях злокачественной лимфомы. Т-клеточный лимфолейкоз проявляется выраженной спленомегалией и распространенными поражениями кожи. Пролимфоцитарный лейкоз может быть как В-, так и Т-клеточным. В крови, костном мозге и лимфатических узлах выявляют опухолевые клетки, имеющие большие размеры, широкую цитоплазму с хорошо заметным ядром. Пролимфоцитарный лейкоз характеризуется выраженным лейкоцитозом, спленомегалией и незначительным увеличением лимфоузлов.

Т-клеточная лимфома кожи проявляется полиморфными высыпаниями на коже, увеличением лимфоузлов и появлением в крови атипичных лимфоцитов (клетки Сезари). На поздних стадиях поражаются селезенка, печень, ЖКТ, легкие, почки и костный мозг, генерализуется эритродермия.

Волосатоклеточный лейкоз — В-клеточная опухоль, при которой в костном мозге выявляют лейкозную инфильтрацию и явления фиброза. В крови увеличено количество лимфоцитов, обнаруживают "волосатые" клетки, нейтропению, анемию и тромбоцитопению. "Волосатые" клетки имеют крупные размеры с эксцентрично расположенным ядром, обильной серо-голубого цвета цитоплазмой и тонкими ее отростками, придающими клеткам характерный вид. Клинические проявления разнообразны: от бессимптомного лимфоцитоза и спленомегалии до тяжелых инфекционных осложнений. Нередко развивается узелковый периартериит.

Лимфоцитарные лимфомы на поздних стадиях лейкемии характеризуются наличием в крови крупных клеток, имеющих ядра с характерным изрезанным контуром.

Клиническая картина. Болезнь обычно начинается исподволь. Первым проявлением может быть увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов без неприятных ощущений для больного. Некоторые больные предъявляют неспецифические жалобы на слабость, отсутствие аппетита, потерю массы тела, одышку при физической нагрузке, потливость.

К моменту установления диагноза выявляют значительное увеличение лимфоузлов, сдавливающих соседние органы. Например, увеличенные медиастенальные лимфатические узлы вызывают кашель, одышку, застой в системе верхней полой вены. При пальпации периферические лимфатические узлы мягкие, безболезненные, не спаяны между собой и с кожей. Селезенка и печень умеренно увеличены. При прогрессировании заболевания развивается специфическое поражение кожи — очаговая или генерализованная лейкемическая инфильтрация.

У большинства больных имеется предрасположенность к бактериальным инфекциям вследствие гипогаммаглобулинемии. Наиболее часто развиваются различные пневмонии, имеющие, как правило, тяжелое и длительное течение, пиелонефриты, ангины, абсцессы.

Для поздних стадий хронического лимфолейкоза характерны аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунная тромбоцитопения, проявляющиеся бледностью, умеренной желтухой, петехиями.

Лабораторные данные. Характерны высокий лейкоцитоз (до 100×10^9/л и более) и постоянный абсолютный лимфоцитоз (более 5000 клеток/мкл). В формуле крови лимфоциты составляют 80—90%, пролимфоциты — 5—10%. В миелограмме выявляется резкое увеличение числа лимфоцитов. При инфильтрации костного мозга и возникновении аномального кроветворения в крови обнаруживают нормохромную анемию, которая также может быть обусловлена и гемолизом эритроцитов, и тромбоцитопению. В сыворотке крови отмечается снижение содержания гаммаглобулинов.

Для решения вопросов терапии и прогноза выделяют 5 клинических стадий хронического лимфолейкоза по классификации Рея (Reik R. et al., 1975). Стадия 0 характеризуется абсолютным лимфоцитозом (более 10000 клеток в 1 мкл крови и не менее 40% лимфоцитов в миелограмме), стадия I — этими же признаками + увеличением лимфатических узлов, стадия II + увеличением печени и селезенки, стадия III — присоединением анемии и стадия IV — тромбоцитопении.

Дифференциальный диагноз проводят с лимфогранулематозом, лимфомами и макроглобулинемией Вальденстрема. Лимфогранулематоз протекает с увеличением шейных лимфатических узлов и узлов средостения в сочетании с лихорадкой и ночными потами. В крови и костном мозге нормальное количество лимфоцитов. Диагноз подтверждается гистологическим исследованием биоптата лимфатического узла, в котором обнаруживают клетки Рида—Штернберга.

Злокачественные лимфомы характеризуются неопластической пролиферацией лимфоидных клеток. Точный диагноз устанавливается при гистологическом исследовании иссеченной ткани. Обнаруживают нарушение архитектоники лимфоузла, инвазию его капсулы и прилежащей жировой ткани неопластическими клетками.

При макроглобулинемии Вальденстрема обнаруживают умеренную общую лимфоаденопатию и выраженную пурпуру. В сыворотке крови с помощью иммуноэлектрофореза или иммунофиксации идентифицируют IgM.

Прогноз относительно благоприятный. После установления диагноза хронического лимфолейкоза средняя продолжительность жизни больных больше 10 лет. Лучший прогноз (продолжительность жизни до 12—15 лет) у больных с 0 и 1 стадиями заболевания. Прогноз ухудшается при нарушении костно-мозгового гемопоэза или при развитии второго неопластического процесса.

Лечение. Выбор тактики лечения определяется стадией заболевания. Хронический лимфолейкоз 0 и 1 стадий характеризуется доброкачественным течением и не требует лечения. Показаниями для начала лечения является прогрессирующее увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени. Обычно рекомендуют алкилирующие средства (хлорамбуцил, циклофосфамид, милеран и др.) в малых дозах ежедневно или в больших дозах один раз в 3—4 недели.

Возможно сочетание алкилирующих средств с преднизолоном. Существует схема полихимиотерапии CVR (циклофосфамид в дозе 3 мг/кг внутрь ежедневно в течение 5 дней, винкристин в 1-й день 1,4 мг/м^2, преднизолон в течение 5 дней в суточной дозе 40 мг/м^2). Интервалы между циклами — 2—4 недели, количество определяется индивидуально. Существует более интенсивная схема лечения — CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон). Проводимое лечение позволяет добиться ремиссии в течение 2—3 лет у 30% больных.

Высокоэффективным при лечении хронического лимфолейкоза является флударабин фосфат (флудара), относящийся к группе антиметаболитов. Препарат вводят в дозе 25 мг/м^2 в/в ежедневно в течение 5 дней через каждые 28 дней до достижения максимального эффекта (в среднем проводят 6 циклов). У не лечившихся ранее больных частота полных ремиссий при этом лечении превышает 30%, частичных ремиссий — 45%.

С целью снижения частоты и тяжести инфекционных осложнений и уменьшения гипогаммаглобулинемии назначают нормальный человеческий иммуноглобулин в/в капельно по 0,4 г/л с интервалом в 2—3 нед. При бактериальных инфекциях применяют полусинтетические пенициллины и аминогликозиды.

Кортикостероиды используют при иммуногемолитической анемии и тромбоцитопении. Обычно назначают преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг, иногда ее увеличивают до 1,5—3,0 мг/кг. Лечение преднизолоном должно быть непродолжительным из-за вызываемых им метаболических сдвигов и увеличения частоты и тяжести инфекций.

Лучевую терапию используют при хроническом лимфолейкозе, протекающем со значительным увеличением лимфоузлов, печени и селезенки для получения паллиативного эффекта. Назначают локальное облучение малыми дозами (1—2 Гр). Иногда проводят общее облучение в небольших дозах, но его эффективность не высока.

Аутоиммунные осложнения (гемолитическая анемия и тромбоцитопения), выраженная спленомегалия с гиперспленизмом (неиммунные цитопении), неэффективность нормального иммуноглобулина и преднизолона являются показаниями для спленэктомии, после которой больные живут больше 3 лет.

Лимфогранулематоз

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) — заболевание, характеризующееся пролиферацией лимфоретикулярных тканей и протекающее в локализованной и диссеминированной формах. Болезнь развивается главным образом у взрослых в двух возрастных группах: первая группа — от 15 до 34 лет и вторая — старше 60 лет. Стандартизированные показатели заболеваемости лимфогранулематозом в России колеблются в пределах 0,6—3,9 у мужчин и 0,3—2,8 у женщин. Среди заболевших преобладают мужчины (около 70%), особенно в молодом возрасте. Болезнь редко встречается у детей до 10 лет.

Этиология заболевания неизвестна. Существует мнение о возможном развитии лимфогранулематоза у больных с подавленной иммунной системой при функционировании иммунокомпетентных лимфоцитов, что подтверждается обнаружением опухолеспецифических антигенов в тканях лимфомы Ходжкина. Существуют предположения об этиологической роли инфекционных агентов (туберкулезной и кислотоупорной палочек и вирусов). В патогенезе части случаев лимфогранулематоза участвует вирус Эбштейна—Барр.

Патологическая анатомия. Лимфогранулематоз представляет собой узловатые разрастания из элементов ретикуло-эндотелиальной системы в лимфатических узлах, селезенке, печени, костном мозге и в других органах и тканях. В формирующихся полиморфных узелковых структурах обнаруживают характерные гигантские многоядерные ретикулярные клетки Березовского—Штернберга, фибробласты, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки и эозинофилы. Эти структуры, в определенной степени напоминающие грануляционную ткань, обусловили термин "лимфогранулематоз".

Выделяют четыре гистологических типа: 1) лимфогистиоцитарный тип (3% случаев) с преобладанием лимфоцитов и немногочисленными клетками Березовского—Штернберга; 2) смешанноклеточный (25% случаев), состоящий из различных клеток; 3) узелково-склеротический (67% случаев), сходный с предыдущим и отличающийся образованием плотной фиброзной ткани вокруг узелков лимфомы Ходжкина; 4) лимфоцитопеничексий (лимфоидное истощение) (5% случаев) с малым числом лимфоцитов, многочисленными клетками Березовского—Штернберга и распространенным фиброзом.

Клиническая картина. Основными клиническими симптомами являются повышенная потливость, кожный зуд, лихорадка и потеря массы тела. Но при первичном исследовании обычно выявляют увеличение лимфатических узлов шеи без ухудшения общего самочувствия. Заболевание имеет разнообразие клинических проявлений, связанное с постепенным распространением поражения на ретикулоэндотелиальной системе с одного участка на другой. В зависимости от скорости прогрессирования лимфогранулематоза выделяют медленное течение (характерно для лимфогистиоцитарного и узелково-склеротического типов; умеренное течение (характерно для узелково-склеротического и смешанноклеточного типов) и быстрое агрессивное течение (характерно для смешанноклеточного и лимфоцитопенического типов).

Поражение внутренних лимфоузлов (слюнных и слезных желез, медиастинальных и забрюшинных узлов) и внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, печени, легких

и др.) и костного мозга сопровождается лихорадкой Пеля—Эпштейна, характеризующейся правильными чередованиями длительных периодов подъема температуры и ее снижения до нормального уровня или субфебрильной температуры.

Поражение лимфоузлов средостения выявляется примерно у 60% больных. Иногда они выявляются случайно — при рентгенологическом исследовании грудной клетки. У большинства больных увеличенные лимфатические узлы средостения вызывают синдром сдавления — кашель, одышку, боль в грудной клетке и стенотическое дыхание. Иногда развивается синдром верхней полой вены — сочетание расширения вен грудной клетки, цианоза и отека шеи и лица с повышением внутричерепного давления. При внутричерепной локализации лимфоузлов возможны головная боль и нарушения зрения. На поздних стадиях может развиваться сдавление спинного мозга, сопровождающееся параплегией. Распространение процесса на кости вызывает боль, обусловленную остеобластическим поражением позвоночника, развиваются компрессионные переломы позвонков в результате развития остеолитических изменений в них. Обструкция внутри- и внепеченочных желчных путей опухолевыми образованиями ведет к развитию подпеченочной желтухи. У 70% больных увеличивается селезенка. Распространение патологического процесса на органы брюшной полости проявляется болью в животе, кишечной непроходимостью и асцитом, но это наблюдается редко. Сдавление лимфатических сосудов таза или бедра приводит к отекам ног.

Для определения распространенности процесса и выбора метода лечения применяют классификацию по системе Энн Арбор (Ann Arbor):

I стадия — поражается один лимфоузел или одна группа лимфоузлов.

II стадия — поражены лимфоузлы более чем двух групп, расположенных по одну сторону диафрагмы.

III стадия — поражены лимфоузлы, расположенные по обе стороны диафрагмы, или поддиафрагмальные лимфоузлы и селезенка.

IV стадия — диффузное поражение различных внутренних органов.

Каждую стадию подразделяют на подгруппы А и Б в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) клинических симптомов: повышения температуры выше 38,5 °С, обильного ночного потоотделения, снижения массы тела на 10% за последние 6 мес. Клинические симптомы свидетельствуют о большей массе опухоли и худшем прогнозе.

Определение стадии заболевания включает расспрос и физикальное исследование, рентгенографию грудной клетки, биопсию лимфоузла и чрескожную биопсию костного мозга, двустороннюю трепанобиопсию, лимфоангиографию, КТ брюшной полости и таза и сцинтиграфию с ^{67}Ga. Большинству больных со стадиями I, II, IIIA для идентификации патологоанатомической стадии проводят лапоротомию со спленэктомией, биопсией брыжеечных и забрюшинных лимфоузлов и печени.

Лабораторные данные. В периферической крови обнаруживают умеренную нормоцитарную нормохромную анемию с низким содержанием сывороточного железа и пониженной общей железо-связывающей способностью сыворотки. Возможно выявление лейкемоидной реакции различной степени выраженности, исчезающей при эффективном лечении. У некоторых больных встречается умеренная эозинофилия, чаще всего при наличии зуда, абсолютный моноцитоз. На поздних стадиях заболевания имеется абсолютная лимфопения (менее 1000 мкл$^{-1}$) и ускоренная СОЭ. С помощью биохимических исследований при лимфогранулематозе определяют повышение содержания в сыворотке кальция, меди и молочной кислоты, активности ЩФ, уровней глобулинов, С-реактивного белка и других белков острой фазы воспаления. Растворимые антигены СД30, СД25 и СД4 используют в качестве опухолевых маркеров.

Дифференциальный диагноз лимфогранулематоза проводится с неспецифическими изменениями, развивающимися в лимфатических узлах при различных воспалениях, ин-

токсикациях, инфекционных заболеваниях. Ангина, вирусный фарингит, инфекционный мононуклеоз, рак щитовидной железы и носоглотки вызывают увеличение шейных лимфоузлов. Увеличение подмышечных лимфоузлов необходимо дифференцировать с лимфомами и раком молочной железы.

Лимфогранулематоз с поражением медиастинальных лимфоузлов дифференцируют с бронхиальным раком, саркоидозом, туберкулезом и гистоплазмозом, для которых характерна спленомегалия. При большом количестве лимфоцитов проводится дифференциация с хроническим лимфолейкозом.

Лечение. Существующие методы лечения позволяют добиться выздоровления больных даже с запущенной болезнью. Используют лучевую терапию и химиотерапию. Облучение проводят в суммарной дозе 4000 Гр областей увеличенных лимфоузлов и прилежащих областей в суммарной дозе 3600 сГр ("мантийное" облучение).

На стадиях IA и IIA облучение ограничивается расширенными полями, содержащими лимфоузлы выше диафрагмы. Излечение наблюдается у 90% больных. Если опухолевые массы в средостении занимают более 1/3 поперечника грудной клетки, то таким больным перед курсом лучевой терапии назначают химиотерапию. Такое сочетание способствует увеличению продолжительности жизни у 85—90% больных.

На стадии IIIA применяют комбинированную химиотерапию в сочетании с облучением крупных (более 7—10) конгломератов или без него. Частота выздоровления достигает 70—80%. Все больные с IV стадией болезни должны получать химиотерапию. Полная ремиссия у таких больных составляет 70—80%. При наличии клинических симптомов (подгруппа Б) независимо от стадии заболевания необходимо проводить химиотерапию.

Существуют различные схемы лечения лимфогранулематоза (табл. 73), но классической является схема МОПП — мустарген, онковин, прокарбазин и преднизолон, которую применяют минимум 6 циклов плюс 2 дополнительных цикла после достижения полной ремиссии. Альтернативная схема менее токсична и более эффективна, чем МОПП, включает циклофосфан, заменяющий мустарген (ЦОПП). В схеме ЦВПП вместо онковина применяют винкристин. В последние годы прменяют схему ABVD — доксорубицин (по 10—60 мг/м^2 в/в 1 раз в 7—28 сут, блеомицин 10—20 мг/м^2 п/к однократно, винбластин 5—10 мг/м^2 в/в 1 раз в 4 нед и декарбазин 300—1500 мг/м^2 в/в 1 раз в 7—28 сут — у больных с рецидивами и при комбинированной химиотерапии. Описаны другие многочисленные схемы, принципиальной разницы между которыми по подбору лекарственных средств нет.

Таблица 73

Схемы химиотерапии лимфогранулематоза

Программа химиотерапии, длительность курса	Наименование препаратов	Доза, метод введения	Дни введения	Интервалы между курсами	Количество курсов
МОПП 14 дней	Мустарген Онковин Прокарбазин Преднизолон	6 мг/м^2 в/в 1,4 мг/м^2 в/в 100 мг/м^2 внутрь 40 мг/м^2 внутрь	1 и 8 1 и 8 Ежедневно Ежедневно	2 нед	6—12
ЦОПП 14 дней	Циклофосфан Онковин Прокарбазин Преднизолон	1000 мг/м^2 в/в 1,4 мг/м^2 в/в 100 мг/м^2 внутрь 40 мг/м^2 внутрь	1 и 8 1 и 8 Ежедневно Ежедневно	2 нед	6
ЦВПП 14 дней	Циклофосфан Винкристин Преднизолон Пафенцил	750 мг/м^2 в/в 1,4 мг/м^2 в/в 60 мг/м^2 внутрь 75 мг/м^2 внутрь	1 и 8 1 и 8 Ежедневно Ежедневно	2—3 нед	4—6

Химиотерапия и облучение всех групп лимфоузлов приводят к развитию многочисленных побочных эффектов. Нередко у больных появляются тошнота и рвота, развиваются поражения костного мозга, включая острый лейкоз, гипотиреоз, иногда бесплодие.

Отсутствие ремиссии и развитие рецидива заболевания в течение 6—9 мес после лечения ухудшают прогноз. Повторное применение схем лекарственной терапии, как правило, неэффективно. В настоящее время отдельным больным проводят пересадки костного мозга, которые в 20—40% случаев приводят к выживанию без клинических признаков заболевания в течение 3 лет и более.

"Неходжкинские" (злокачественные) лимфомы

Лимфомы — группа заболеваний, развивающихся в результате злокачественного перерождения лимфоидных клеток, приводящего к развитию экстрамедуллярных опухолей по всему организму. Ежегодно в России, США и европейских странах выявляют около 45000 случаев лимфом, и заболеваемость ими постоянно растет. Мужчины заболевают "неходжкинскими" лимфомами чаще, чем женщины. Заболевание встречается в любых возрастных группах.

Этиология. Лейкозные клетки относятся к незрелым лимфоидным. Существует связь некоторых лимфом, происходящих из периферических Т-лимфоцитов, с человеческим ретровирусом типа С, а развитие лимфомы Беркитта связано с вирусом Эпштейна-Барр. Недифференцированные лимфомы наблюдаются у больных СПИДом. Современные исследования в области молекулярной биологии позволили установить цитологические нарушения, коррелирующие с гистологическим типом и иммунофенотипом лимфом (табл. 74).

Таблица 74

Хромосомные аномалии при лимфомах

Гистологическйи тип	Иммунофенотип	Цитогенетические особенности
Узелковый	В-лимфоциты	Транслокация t(14;18)
Диффузный	В-лимфоциты	Аномальная хромосома 17
Лимфомы высокой степени злокачественности	В-лимфоциты (редко Т-лимфоциты)	Трисомия по хромосоме 3
Лимфомы Беркитта	В-лимфоциты	Транслокация t(8;14)

Классификация. Существует большое количество классификаций лимфом, основанных на их гистологических типах. Наиболее широко используется классификация Международной группы (Национальный институт рака), разделяющая лимфомы на четыре категории.

I. Лимфомы низкой степени злокачественности. К ним относятся диффузный лимфоцитарный высокодифференцированный узелковый и узелково-смешанный типы.

II. Лимфомы промежуточной степени злокачественности. К ним относятся узелковый гистиоцитарный, диффузный слабо дифференцированный лимфоцитарный и диффузно-смешанный типы.

III. Лимфомы высокой степени злокачественности, в которую входят диффузная гистиоцитарная лимфома (диффузного крупноклеточного типа с делящимися и неделящимися клетками, а также иммунобластного типа), диффузная недифференцированная лимфома (типа Беркитта или иного типа) и лимфобластная Т-клеточная лимфома.

IV. Прочие редкие формы лимфом (грибовидный микоз, истинно гистиоцитарные и лимфомы из клеток разного происхождения). Неходжкинская лимфома в 80—85% случаев развивается из В-лимфоцитов, в 15 — из Т-лимфоцитов и менее 5% — из истинных гистио-

цитов. Все клетки — предшественницы лимфом находятся на разных стадиях нормальной активации и дифференциации.

Клиника. В большинстве случаев начало заболевания бессимптомное. Лихорадка, ночная потливость, похудание беспокоят менее 20% больных. Наиболее постоянным признаком является увеличение лимфатических узлов кольца Вальдейера—Пирогова (особенно глоточных миндалин), узлов грудной или брюшной полости с экстранодальным ростом опухоли. Медиастинальное расположение опухоли выявляется примерно у 20% больных и проявляется постоянным кашлем и болями в грудной клетке. Иногда увеличенные узлы выявляются только при рентгенографии грудной клетки.

Увеличение лимфатических узлов в брюшной полости обычно протекает бессимптомно. Клиника развивается при достижении опухоли гигантских размеров и характеризуется постоянными болями и распиранием живота. Возможны желудочно-кишечные кровотечения, кишечная непроходимость и редко перфорация. Эти симптомы характерны для лимфом высокой степени злокачественности. Поражение печени встречается в 25—40% случаев и не имеет характерных клинических проявлений. Но у 75% больных с поздней стадией лимфом низкой степени злокачественности при биопсии печени выявляют опухолевую инфильтрацию.

Лимфомы высокой степени злокачественности проявляются поражением костей, сдавлением спинного мозга, опухолью яичек, инфильтрацией мозговых оболочек. В костях развиваются обычно диффузные В-крупноклеточные лимфомы. Поражаются бедренные кости, позвонки и кости таза. Основным симптомом поражения костей является локализованная острая боль. На рентгенограммах обнаруживают очаги остеолиза.

Первичные лимфомы могут локализоваться в головном и спинном мозге. Сопровождаются головной болью и сонливостью. У некоторых больных возникают эпилептические припадки, параличи, возможна другая очаговая неврологическая симптоматика.

Развитие опухоли яичек, предстательной железы, надпочечников и других эндокринных желез встречается редко, не более 1% случаев. У 25% больных уже на ранних стадиях развивается анемия, на поздних она наблюдается у большинства больных. Причинами анемии могут быть угнетение кроветворной функции костного мозга лимфоматозной инфильтрацией, гемолиз, обусловленный гиперспленизмом, и желудочно-кишечное кровотечение. Возможен переход лимфоцитарных и гистиоцитарных лимфом в лейкоз. Характерно развитие гипогаммаглобулинемии в результате нарушения синтеза иммуноглобулинов.

При "неходжкинских" лимфомах выделяют те же стадии, что и при лимфогранулематозе. Однако прогнозировать распространение процесса и локализацию следующих поражений невозможно.

Диагностика стадий заболевания основывается на гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла и установлении иммунофенотипа опухолевых клеток. Обязательно гематологическое исследование лейкоцитарной формулы и тромбоцитов. Исследуют показатели функции печени с помощью электрофореза белка сыворотки, измеряют активность ЛДГ и определяют содержание β_2-макроглобулина, молочной кислоты и уровень кальция в сыворотке.

Всем больным проводят радиологическое исследование — рентгенографию грудной клетки, брюшной полости и таза. При наличии выявленной патологии для более точного определения распространенности поражения проводят КТ, особенно в полости живота и таза. Лимфографию применяют только для исследований таза и нижних конечностей. Обязательной диагностической процедурой является двусторонняя трепанобиопсия, с помощью которой у 70% больных, даже с предполагаемой I или II стадией заболевания, обнаруживают в костном мозге опухолевые клетки. В последнее время все чаще используют сцинтиграфию с ^{67}Ga для изучения биологии и распространенности лимфом. Для обнаружения опухолевых образований в костном мозге и ЦНС применяют МРТ.

В отличие от лимфогранулематоза при лимфомах не проводят диагностическую лапаротомию, эндоскопию и сцинтиграфию костей.

Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями, клиника которых характеризуется лимфаденопатией (лимфогранулематозом, острыми и хроническими лейкозами, инфекционным мононуклеозом, метастазирующим раком и туберкулезом с увеличенными лимфоузлами в корнях легких). При лимфомах в биоптатах лимфоузлов обнаруживают при гистологическом исследовании нарушение их архитектоники и инвазию капсулы неопластическими клетками. Подтипы устанавливают при иммунологическом исследовании клеток лимфом с использованием маркеров их клеточной поверхности. В отличие от метастатического рака при лимфомах обнаруживают общий лейкоцитарный антиген (СД45).

Прогноз у больных с лимфомами зависит от гистологии, стадии болезни и маркеров клеточной поверхности. У больных с лимфомами Т-клеточного типа прогноз хуже, чем у больных с В-клеточным типом. Но современные программы интенсивного лечения улучшают прогноз. Факторами, неблагоприятно влияющими на прогноз заболевания, являются возраст старше 70 лет, массивность (более 10 см в диаметре) опухоли, наличие более двух экстранодальных очагов поражения и повышение активности ЛДГ в сыворотке крови более 500 МЕ/л.

Лечение на ранних (I и II) стадиях заболевания. Лимфомы низкой степени злокачественности развиваются медленно. У 25% больных возможны спонтанные ремиссии. Рано начатая терапия не оказывает влияния на выживаемость. Поэтому за больными с I и II стадиями заболевания необходимо постоянное наблюдение. Возможно проведение таким больным местной лучевой терапии, пятилетняя выживаемость после которой составляет 95—97%, а пятилетний безрецидивный период наблюдается у 60—80% больных. Химиотерапию на ранних стадиях применять нецелесообразно. Начинают монохимиотерапию алкилирующими средствами (хлорамбуцилом, циклофосфамидом) при прогрессировании заболевания. Полная ремиссия достигается у 40—60% ранее не леченных больных. Средняя продолжительность жизни больных с лимфомами промежуточной степени злокачественности составляет 3—5 лет, а при лимфомах высокой степени злокачественности — от 6 до 12 мес.

Лечение на поздних (III и IV) стадиях заболевания. При лечении больных с низкой степенью активности используют один алкилирующий препарат или схему комбинированного лечения двумя-тремя препаратами. Выздоровление наступает у 15—20% больных, но долгосрочный прогноз у них неблагоприятный.

Лечение больных с лимфомой промежуточной степени злокачественности проводят комбинацией циклофосфамида, винкриститна, преднизолона и адриамицина. Ремиссия достигается у 50—60% больных, но полное излечение наступает только у 20—25% больных. У остальных больных развиваются рецидивы, устойчивые к лечению.

Лифомы высокой степени злокачественности протекают быстро с поражением ЦНС и костного мозга. В основе лечения таких больных лежит интенсивная комбинированная химиотерапия. Используют четыре-шесть препаратов. К указанным выше средствам добавляют блеомицин, метотрексат с лейковерином, прокарбазин. Полная ремиссия при такой терапии развивается у 50—70%, выздоровление наступает у 30—40%.

В последние годы применяют цисплатин, цитарабин в высоких дозах и высокспецифичные моноклональные антитела против лимфоматозных клеток. Начато использование аутологичного (взятого у самого больного) или аллогенного (полученного от сибса или другого донора, совместимого по антигенам HLA) костного мозга, освобожденного от опухолевых клеток. Реинфузию костного мозга проводят после курса интенсивной химиотерапии или облучения всего тела. Лучшие результаты получены у больных моложе 55 лет с небольшой массой опухоли.

Моноклональные гаммапатии

Моноклональные гаммапатии (плазмоклеточные дискразии) — группа заболеваний, характеризующихся усиленной пролиферацией одного из клеточных клонов, сопровождающейся повышенным синтезом одного из классов иммуноглобулинов (чаще IgM) или одного из фрагментов иммуноглобулинов (легких и тяжелых цепей, Fc-фрагментов и т.д.). У здорового человека клоны плазматических клеток вырабатывают приблизительно равные количества разных иммуноглобулинов, причем каждый клон может синтезировать тяжелые цепи только одного класса (γ, μ, α, β или ε) и легкие цепи одного класса (κ и λ). В патологии в одном из клонов происходит интенсивная пролиферация, приводящая к усиленной секреции этим клоном моноклонального иммуноглобулина — белка, описанного как М-компонент. На электрофореграммах сыворотки и мочи он имеет форму симметричного пика и расположен в зоне α_2, β или γ. Этиология этой патологии неизвестна.

М-компонент сыворотки крови выявляется главным образом у больных со злокачественными формами моноклональных гаммапатий (миеломной болезнью, первичной болезнью Вильденстрема, наследственным привычным системным амилоидозом, различными болезнями тяжелых цепей). М-компонент может быть обнаружен и у здоровых людей, но его уровень обычно низок (менее 3 г%). Такие моногаммапатии выявляют у больных с нелимфоцитарными новообразованиями, хроническими инфекциями (холециститом, остеомиелитом, туберкулезом, ревматоидным артритом) и другими патологическими состояниями (болезнями печени, тиреотоксикозом, миастенией, пернициозной анемией, семейной гиперхолестеринемией).

Миеломная болезнь

Миеломная болезнь (множественная миелома, миеломатоз, плазмоклеточная миелома) — неопластическое заболевание кроветворных органов, характеризующееся диффузным или узловатым разрастанием плазматических клеток, способных продуцировать парапротеины. Заболеваемость миеломной болезнью составляет 4:100000 в год, но после 40 лет растет и достигает 30:100000. Половина больных с впервые выявленной болезнью старше 60 лет, частота одинакова у мужчин и женщин.

Этиология и патогенез миеломной болезни неизвестны. Возможно, определенное значение имеют постоянная стимуляция иммуноклеточных систем, длительные лучевые воздействия и контакты с нефтепродуктами. Существует мнение о генетической предрасположенности к заболеванию. Миеломная болезнь характеризуется гиперпродукцией неизмененного моноклонального иммуноглобулина (IgG, IgA, IgD или IgE) или белка Бенс-Джонса (свободных моноклональных цепей *к* или λ). Моноклональный иммуноглобулин — белок (М-компонент), секретируется клоном плазматических клеток и выявляется на электрофореграммах в зоне α_2, β или γ.

Опухоли локализуются главным образом в костях таза, позвоночника, ребрах и костях черепа и выявляются как обособленные очаги остеолиза или как диффузный остеопороз. Очаги остеолиза носят обычно множественный характер. Иногда выявляются солитарные внутрикостные опухоли. Внекостные плазмоцитомы могут развиваться в любых органах, особенно в дыхательных путях. Но такие плазмоцитомы встречаются сравнительно редко. Существует мнение, что злокачественный опухолевый процесс развивается на этапе дифференцировки В-лимфоцитов, предшествующих плазмоцитам. Опухолевые клетки секретируют факторы активации (ИЛ-1, ФНО-α и -β), измененные IgG и IgA (соответственно, 50 и 25% случаев) и легкие цепи (белок Бенс-Джонса типа *к* или λ в 25% случаев).

Клиническая картина. Ведущим клиническим симптомом заболевания являются боли в костях, которые провоцируются движениями. Постепенно интенсивность болей нарастает. Нередко возникают патологические переломы, деформация грудной клетки, компрессионные переломы тел грудных и поясничных позвонков с симптомами сдавления спинного мозга. Поражение костей обусловлено активацией остеокластов и остеолиза факторами ИЛ-1, ФНО-α и -β. При рентгенологическом исследовании обнаруживают миеломатозные опухоли различных размеров и характерные "пробойниковые" дефекты. Разрушения костей сопровождаются поступлением в кровь большого количества кальция, приводящего к гиперкальциемии.

Поражения почек наблюдаются у 70—90% больных. Основными причинами миеломной нефропатии являются гиперкальциемия, AL-амилоидоз, частые инфекции и гиперурикемия. Характерно повреждение канальцев легкими цепями иммуноглобулинов, которое проявляется синдромом Фанкони — почечным пароксизмальным ацидозом, сопровождающимся потерей глюкозы, аминокислот и способности концентрировать мочу. Возможно развитие протеинурии, но артериальная гипертония обычно отсутствует. У 25—30% больных развивается хроническая почечная недостаточность, которая у 1/3 больных является причиной смерти.

Одним из осложнений миеломной болезни является депрессия иммунитета, обусловленная гипогаммаглобулинемией, подавлением синтеза нормальных антител, а при IgG-миеломе — быстрым разрушением нормальных IgG-антител и уменьшением количества гранулоцитов и снижением их функциональной активности. Это приводит к развитию бактериальных инфекций (пневмоний и пиелонефрита).

У 80% больных развивается нормохромная нормоцитарная анемия, обусловленная вытеснением костного мозга опухолью, дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты с развитием мегалобластического кроветворения и у некоторых больных — гемолизом. Нередко нарушается гемостаз в результате образования комплексов парапротеина с тромбоцитами, факторами V, VII, VIII, протромбином и фибриногеном. Развивается синдром повышенной вязкости крови, связанный с М-градиентом, чаще всего при миеломе IgI и IgA, и сопровождающийся нарушениями микроциркуляции в ЦНС, глазном дне и у некоторых больных — развитием синдрома Рейно.

Поражения нервной системы развиваются у трети больных. Возможны слабость, сонливость и депрессия, обусловленные гиперкальциемией. Нарушения микроциркуляции ЦНС сопровождается головной болью, нарушениями зрения, диэнцефально-гипофизарными и психическими расстройствами. Компрессионные переломы позвонков сопровождаются корешковыми болями, нарушениями мочеотделения и функции кишечника.

Лабораторные данные. В крови выявляют нормохромную анемию и увеличение СОЭ, повышение уровня азота мочевины, кальция, креатинина, мочевой кислоты и β_2-макроглобулина. С помощью электрофореза белков сыворотки обнаруживают парапротеины (М-градиент) количественно и с помощью иммуноэлектрофореза — качественно. Чувствительность электрофореза составляет 5 г/л, что соответствует ориентированно 10^9 секретирующих клеток. Сывороточный парапротеин представляет собой IgG у 53% больных, IgA — у 25%, IgD — у 1%. В 20% случаев в сыворотке определяют только легкие цепи.

В моче определяют содержание белка, но тест-полоски, предназначенные для выявления протеинурии, не реагируют с легкими цепями, и проба Бенс-Джонса может давать ложноотрицательные результаты. В биопсийном материале обнаруживают плазмоклеточную инфильтрацию (плазматических клеток больше 10%).

На основании клинических и лабораторных данных выделяют стадии миеломной болезни.

Миелома I стадии. Низкая масса опухоли (число клеток $<0{,}6\times10^{12}/м^2$), гемоглобин >100 г/л, кальций сыворотки <3 ммоль/л, уровень IgG<50 г/л, уровень IgA <30 г/л, экс-

креция легких цепей с мочой <4 г/сут, на рентгенограммах костей отсутствуют какие-либо изменения, но может быть найден единичный очаг.

Миелома II стадии. Средняя масса опухоли (число клеток от $0{,}6\times10^{12}/м^2$ до $1{,}2\times10^{12}/м^2$), гемоглобин 85—100 г/л, кальций сыворотки около 3 ммоль/л, уровень IgG 50—70 г/л, уровень IgA 30—50 г/л, экскреция легких цепей с мочой 4—12 г/сут. На рентгенограммах костей обнаруживают 2—3 остеолитических очага.

Миелома III стадии. Большая масса опухоли (число клеток $>1{,}2\times10^{12}/м^2$), гемоглобин <85 г/л, кальций сыворотки >3 ммоль/л, уровень IgG>70 г/л, уровень IgA >50 г/л, экскреция легких цепей с мочой >12 г/сут. На рентгенограммах костей множественные остеолитические очаги. Каждую стадию подразделяют на подстадии в зависимости от уровня креатинина в сыворотке: А — уровень креатинина в сыворотке <177 мкмоль/л, В — >177 мкмоль/л.

Дифференцируют миеломную болезнь с доброкачественной моноклональной гаммапатией, при которой доля плазматических клеток в костном мозге менее 10%, уровень парапротеина меньше 3 г/л, анемия отсутствует, содержание кальция в сыворотке крови нормальное, функция почек нормальная, в моче отсутствуют легкие цепи. Больным с доброкачественной моноклональной гаммапатией лечение не требуется.

Прогноз неблагоприятный. Заболевание прогрессирует. Продолжительность жизни больных зависит от стадии болезни и адекватного лечения. При стадии I средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, при стадии II — 3,5 года, при стадии III — 1,5 года. Неблагоприятными прогностическими факторами являются высокий уровень М-протеина в сыворотке крови и в моче, повышенное содержание β_2-макроглобулина в сыворотке крови, наличие признаков атипизма у опухолевых клеток, панцитопения и почечная недостаточность. Основными причинами смерти являются рост опухоли, почечная недостаточность, сепсис или сочетание этих причин. Около 5% больных умирают от миелобластного или монобластного лейкозов, которые развиваются в результате длительного лечения алкилирующими средствами.

Лечение. Миелома, протекающая без клинической симптоматики, и случаи, когда невозможно исключить доброкачественную моноклональную гаммапатию, не требует лечения. Но больные должны обследоваться каждые 3—4 месяца. Прогрессирование заболевания (нарастание массы опухоли, подавление костно-мозгового кроветворения, боли в костях, гиперкальциемия, почечная недостаточность и признаки сдавления спинного мозга) требует проведения химиотерапии алкилирующими средствами (мелфаланом, циклофосфамидом или хлорамбуцилом).

Мелфалан назначают по 8 мг/$м^2$/сут внутрь, циклофосфамид — по 200 мг/$м^2$/сут внутрь, хлорамбуцил — по 8 мг/$м^2$/сут внутрь в течение 4—7 дней каждые 4—6 недель. В качестве поддерживающей терапии применяют интерферон. Критерием эффективности лечения является снижение М-градиента на 75% ниже начальных значений, после этого терапию прекращают. Полные ремиссии при этой химиотерапии не превышают 10%. При появлении признаков прогрессирования заболевания лечение возобновляют, после него ремиссии достигает 80% больных. Проводимая химиотерапия вызывает лейкопению и тромбоцитопению, у некоторых больных развиваются острые миелобластные и монобластные лейкозы. При первичной резистентности к химиотерапии применяют более интенсивные схемы лечения. Используют пульс-терапию метилпреднизолоном, 1 г/$м^2$/сут в/в в течение 5 суток или химиотерапию по схеме VAD (винкристин, 0,4 мг/сут в/в непрерывно в течение 4 суток; доксорубицин, 9 мг/$м^2$ в/в в течение 4 суток; дексаметазон, 40 мг/сут внутрь 4 дня в неделю в течение 3 недель). Высокодозную химиотерапию у молодых (моложе 45 лет) больных сочетают с аутотрансплантацией стволовых клеток крови. У половины больных может быть достигнута полная ремиссия.

Лучевая терапия назначается при выраженных болях, вызванных переломами, корешковом синдроме, нарушении дефекации или мочеиспускания при компрессии тел позвонков и наличии крупных очагов деструкции. Используют малые дозы (разовые — 75—150 Гр, суммарные — 2500—4000 Гр) на очаг поражения. При болях в костях обычно применяют анальгетики.

Коррекцию нарушений функции почек, проявляющихся уратной нефропатией, обезвоживанием и уменьшением секреции легких цепей и кальция, проводят с помощью аллопуринола в дозе 300 мг/сут внутрь и обильного питья. При развитии ОПН необходимо ограничить поступление белков и провести плазмаферез или диализ. При гиперкальциемии применяют преднизолон в дозе 60—80 мг/сут в сочетании с инфузионной терапией и диуретиками. Плазмаферез проводят также при синдроме повышенной вязкости крови. Проведение профилактического лечения антибиотиками не рекомендуется. Их назначение необходимо при подтвержденных бактериальных инфекциях. Предотвращение тяжелых бактериальных инфекций возможно с помощью внутривенного введения нормального иммуноглобулина. При анемии эффективны препараты железа, витамина B_{12} и фолиевая кислота. При выраженной анемии вводят в/в эритроцитарную массу. Некоторым больным назначают рекомбинантный эритрпоэтин.

Агранулоцитоз

Агранулоцитоз (нейтропения, агранулоцитопения) — синдром, характеризующийся отсутствием гранулоцитов в периферической крови или уменьшением их количества ниже 750/мкл. Агранулоцитоз может быть острым, развивающимся в течение нескольких дней, или хроническим, существующим месяцы и годы.

Этиология. Наиболее частой причиной агранулоцитоза является угнетение образования нейтрофилов лекарственными средствами. Чаще всего это явление развивается при лечении алкилирующими средствами (бусульфаном, хлорамбуцилом, циклофосфамидом), подавляющими пролиферацию стволовых клеток в костном мозге. Нейтропения может развиться при применении антиметаболитов (метотрексата, меркаптопурина, фторцитозина), противосудорожных препаратов, нейролептиков, транквилизаторов. Антимикробные средства (хлорамфеникол, пенициллины, сульфаниламиды, триметоприм/сульфаметаксозол), антиретровирусный препарат зидовудин могут привести к агранулоцитозу в результате подавления миелоидного ростка кроветворения.

Уменьшение образования нейтрофилов развивается при метастазах опухоли в костный мозг, болезнях крови (идиопатической нейтропении, сублейкемическом миелозе, апластической анемии, наследственной нейтропении); инфекциях (туберкулезе, инфекционном мононуклеозе, вирусном гепатите, вирусах), а также при тяжелой недостаточности витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

Второй причиной агранулоцитоза является усиленное разрушение нейтрофилов антителами к ним, при задержке и их фагоцитозе в селезенке при синдроме Фелти и саркоидозе или легких. Усиленная утилизация нейтрофилов наблюдается при острых бактериальных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях (СКВ, ревматоидном артрите), лекарственной иммунной нейтропении и изоиммунной нейтропении новорожденных.

Наследственные и врожденные нейтропении встречаются редко. К ним относятся синдром Костмана (менее 100 нейтрофилов в 1 мкл; крайне неблагоприятный прогноз), синдром Швахмана (недостаточность поджелудочной железы в сочетании с нейтропенией), семейная и циклическая нейтропения.

Патогенез. Лекарственные средства могут подавлять пролиферацию клеток крови в костном мозге на всех этапах созревания, начиная со стволовых, полипотентных и унипотентных клеток до зрелых форм, и нарушать механизмы регуляции гранулоцитоза. В костном мозге развивается лизис, изменяется метаболизм костно-мозговых клеток и происходит их разрушение. Степень подавления миелоидного ростка кроветворения зависит от дозы препарата и длительности лечения.

Антибиотики и сульфаниламиды, являясь гаптенами, чаще вызывают иммунное разрушение нейтрофилов или их предшественников. Агранулоцитоз развивается обычно через семь суток после начала приема препарата. Повторное назначение препарата противопоказано из-за высокого риска острой нейтропении.

Существует аутоиммунный механизм развития нейтропении, обусловленный взаимодействием антигенов на поверхности нейтрофилов с аутоантителами, циркулирующими в крови, как это наблюдается при аутоиммунной гемолитической анемии. Аутоиммунная нейтропения может развиваться при СКВ, ревматоидном артрите и синдроме Фелти.

Синдром нейтропении может возникать при краевом стоянии нейтрофилов, характерном для некоторых острых инфекционных и системных аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидного артрита).

Наследственные нейтропении наследуются по аутосомно-доминантному типу, но патогенез их неизвестен. Описана врожденная нейтропения, обусловленная мутацией гена, кодирующего рецептор Г-КСФ. Существует мнение о трансплацентарном переносе IgG-антител, разрушающих нейтрофилы плода.

Клиническая картина нейтропении не имеет специфических проявлений. Острая нейтропения проявляется лихорадкой, изъязвлениями слизистой оболочки рта, ангинами и стоматитом. Лихорадка вначале бывает интермиттирующей, затем постоянной. Язвы обычно болезненные, глубокие, покрытые грязно-серым налетом и иногда кровоточащие.

У некоторых больных развивается язвенно-некротическое поражение кишечника, особенно перириктальной области (некротическая энтеропатия). Энтеропатия сопровождается вздутием живота, схваткообразными болями, жидким стулом с примесью алой крови и изредка приводит к перфорации стенки кишки и перитониту.

При острой нейтропении возможно развитие бактериальной пневмонии, сопровождающейся одышкой, но не имеющей выраженных физикальных симптомов. На рентгенограммах выявляют усиление бронхососудистого рисунка. Поражения сердечно-сосудистой системы, печени и почек сравнительно редки.

Если не начато лечение, нередко развиваются бактериемия и септический шок. Чаще всего сепсис вызывается грамположительными бактериями (кишечной палочкой, протеем, синегнойной палочкой).

Хроническая нейтропения может протекать относительно стабильно в легкой или среднетяжелой форме и проявляется рецидивирующими инфекциями. У большинства больных компоненты иммунной системы (иммуноглобулины, лимфоциты и комплемент) нормальные.

Лабораторные данные. В периферической крови наблюдается исчезновение или резкое уменьшение гранулоцитов. При прогрессировании заболевания в крови снижается содержание всех форм лейкоцитов и тромбоцитов, иногда появляются плазматические клетки.

В пунктате костного мозга содержатся единичные клетки миелоидного ростка. При тяжелой форме лекарственного агранулоцитоза возможно также снижение клеток эритроидного и мегакариоцитарного ростков.

Исследование общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы проводят для установления характера нейтропении. При острой нейтропении при клиническом улучшении состояния больного выявляют увеличение числа гранулоцитов. Нередко перед нормали-

зацией происходит их дополнительное повышение. Хроническая нейтропения характеризуется относительным постоянством. Иногда серийные исследования числа лейкоцитов и нейтрофилов позволяют обнаружить их регулярные колебания, что наблюдается при циклической нейтропении. Для определения пристеночной фракции нейтрофилов проводят пробу с адреналином и оценки костномозгового резерва — пробу с глюкокортикоидами.

Лечение. Больные с тяжелым острым агранулоцитозом должны быть немедленно госпитализированы в отдельные палаты. При подозрении на лекарственное происхождение агранулоцитоза отменяют все препараты, способные вызвать это состояние. При наличии сопутствующей инфекции начинают лечение антибиотиками широкого спектра действия (цефатоксимом, цефтриаксоном, имипенемом, амикацином, гентамицином или канамицином). Немедленно следует взять материал для посева из воспалительных участков и крови на бактерии и грибы и при их обнаружении определить чувствительность к антибиотикам, в соответствии с которой выбирают антибиотик. Курс лечения продолжают 8—10 дней. При отрицательном результате антибиотики применяют до нормализации температуры. В настоящее время нет единого мнения о целесообразности ежедневного переливания лейкоцитарной массы, обогащенной нейтрофилами.

В первые дни заболевания больные должны соблюдать постельный режим. Палата, в которой находится больной, должна хорошо проветриваться, дважды в день в ней необходимо проводить влажную уборку. Обязательна тщательная гигиена полости рта. Полоскание горла проводят растворами фурациллина, перекиси водорода или 1% раствором хлоргексидина. Афты обрабатывают раствором нистатина для промывания полости рта (по 400000—600000 ЕД 4 раза в день). Обязателен уход за кожей: следует ежедневно протирать всю поверхность тела салфеткой, смоченной 20% раствором спирта.

Питание должно быть полноценным, по калорийности составлять 2200—2500 ккал и содержать большое количество витаминов. Пища должна быть механически щадящей, лучше всего жидкой или полужидкой. Больным необходимо обильное питье, рекомендуются чай, минеральная вода, кефир, фруктовые соки.

Применение стимуляторов костного мозга (глюкокортикоидов и андрогенов) обычно неэффективно. При нейтропении, развившейся на фоне химиотерапии, эффективны нейпоген (филграстим) и другие рекомбинантные колониестимулирующие гранулоцитарные факторы человека.

При хроническом агранулоцитозе больные должны избегать пребывания в местах, загрязненных пылью, частицами почвы и продуктами разложения органических веществ, содержащих обычно большое количество спор различных грибов. Обязательна гигиена полости рта. Рекомендуется чистка зубов пастой, содержащей бикарбонат натрия, и полоскание рта хлоргексидином.

Большое значение имеет профилактика инфекций. При хроническом агранулоцитозе, но нормальном костномозговом резерве нейтрофилов антимикробное лечение не проводится. При его снижении частоту возникновения инфекций можно уменьшить приемом триметоприма/сульфаметоксазола в дозе 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки или фторхинолонов (норфлоксацина, офлоксацина, ципрофлоксацина). Целесообразно проведение коротких курсов глюкокортикоидов с последующим длительным приемом НПВС. Частота инфекций уменьшается при лечении рекомбинантным человеческим интерфероном γ, который назначают в дозе 50 мкг/м^2 п/к 3 раза в неделю.

При возникновении абсцессов легкого, печени, костей необходимо их вскрытие, дренирование и лечение антибиотиками широкого спектра действия. При осложнении хронического агранулоцитоза кандидомикозом кожи и слизистых эффективны противогрибковые средства (амфоторицин В, кетоконазол, клотримазол, леворин). При выраженной нейтропении назначают филграстим и другие препараты Г-КСФ, андрогены, иммунодепрессанты, литий для восстановления продукции нейтрофилов.

Некоторым больным, особенно с врожденными формами агранулоцитоза, проводят трансплантацию костного мозга, которая при тщательном контроле уменьшает частоту инфекций. В последние годы начато использование стволовых клеток крови больных с хроническим агранулоцитозом.

Цитостатическая болезнь

Цитостатическая болезнь — комплекс синдромов, развивающихся при проведении химиотерапии, оказывающей повреждающее действие на нормальные ткани. В патогенезе цитостатической болезни ведущее значение имеет действие цитостатических препаратов на делящиеся клетки. Чаще всего развиваются угнетение кроветворения, тошнота и рвота, стоматит, алопеция. Возможны также невротический, печеночный, почечный, эндокринный и иммунодепрессивный синдромы. Основные побочные эффекты цитостатических препаратов приведены в табл. 75.

Таблица 75

Токсические эффекты цитостатических препаратов

Класс	Название	Токсические эффекты
Алкилирующие средства	Имифос Карбоплатин Мелфалан Мехлорэтамин Хлорамбуцил Циклофосфамид	Тошнота, рвота, диарея, угнетение костного мозга, алопеция при больших дозах в/в, аспермия, мутогенный эффект, лейкоз, изъязвления полости рта, нарушения функции печени и ЦНС, уратная нефропатия, легочный фиброз, аллергическая реакция
Антиметаболиты Антагонисты фолиевой кислоты Антагонисты пуринов Антагонисты пиримидинов	Метотрексат Меркаптопурин Тиогуанин Фторурацил Цитарабин	Головная боль, сонливость, нарушения зрения, афазия, парезы, язвенный стоматит, изъязвление слизистых оболочек ЖКТ, угнетение костного мозга, тошнота и рвота, поражение мозжечка, конъюнктивит, острая почечная недостаточность, присоединение вторичной инфекции, дисменорея, олигоспермия, алопеция, аллергические реакции
Противоопухолевые антибиотики	Блеомицин Даунорубицин Доксорубицин Идарубицин Митомицин	Тошнота, рвота, угнетение костного мозга, алопеция, кардиотоксичность, анафилаксия, гемолитико-уремический синдром
Алкалоиды растительного происхождения	Винбластин Винкристин Иринотекан Этопозид	Алопеция, угнетение костного мозга, периферические невропатии, непроходимость кишечника, уратная нефропатия, лихорадка
Препараты нитрозомочевины	Кармустин Ломустин Нитрозометилмочевина	Угнетение костного мозга, токсичны для легких (фиброз) и почек, тошнота, рвота
Неорганические ионы	Цисплатин Платидиам	Угнетение костного мозга, тошнота, рвота, нарушение функции почек, периферические нейропатии, тахикардия, гипотония
Модуляторы биологических реакций	Интерферон Интрон-А Роферон-А	Угнетение костного мозга, утомляемость, лихорадка, гипотония, тахикардия, одышка, головокружение, нарушения сна, миалгии, артралгии, тошнота, рвота
Ферменты	Аспарагиназа	Острая аллергическая реакция, панкреонекроз, гипокоагуляция, тошнота, рвота, почечная недостаточность, гипертермия, синдром мальабсорбции

Угнетение кроветворения проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией. Максимальная цитопения выявляется через 10—14 дней после введения цитостатического препарата, восстановление начинается на 21 сутки, и нормализация картины крови происходит к 28—30 суткам. Нейтропения приводит чаще всего к инфекционным осложнениям. При повышении температуры тела выше 38 °С и нейтропении ниже 1000 мкл$^{-1}$ необходимо проведение срочных мероприятий, включающих назначение антибиотиков широкого спектра действия и триметоприма/сульфаметоксазола в сочетании с иммуноглобулинами и иммунной плазмой. При развитии вирусной инфекции назначают противовирусный препарат (зовиракс), при грибковых — противогрибковые средства (амфотерицин В, нистатин).

При длительной нейтропении проводят лечение рекомбинантными колониестимулирующими факторами — Г-КСФ и ГМ-КСФ.

Тромбоцитопения развивается при интенсивных схемах лечения острых лейкозов. Если число тромбоцитов в крови становится менее 20000 мкл$^{-1}$, проводят переливания тромбоцитов. Но если имеются признаки кровотечения, то переливание проводят при числе тромбоцитов менее 50000 мкл$^{-1}$.

Лечение цитостатическими препаратами сопровождается анемией различной степени выраженности. Показанием для переливания эритроцитарной массы является снижение уровня гематокрита менее 30%.

Тошнота и рвота развиваются в результате активации противоопухолевыми препаратами двух различных центров продолговатого мозга — рвотного центра и хеморецепторной триггерной зоны. Стимуляция триггерной зоны приводит к высвобождению дофамина, действующего на рвотный центр, который через эффекторные нервные пути координирует сократительную активность поперечнополосатых и гладких мышц органов, действующих во время рвоты. Активизировать рвотный центр может импульсация от зрительного и обонятельного анализаторов головного мозга.

Профилактическое лечение тошноты и рвоты является обязательным компонентом цитостатической терапии. Противорвотные препараты назначают за 24 ч до введения цитостатиков. Наиболее широко используют препараты и группы производных фенотиазина (прохлорперазин, флуфеназин, тиоридазин, хлорпромазин), которые оказывают центральное и периферическое противорвотное действие. Центральное действие обусловлено блокадой центральных дофаминовых $Д_2$-рецепоровв хеморецепторной триггерной зоны мозжечка, периферическое — блокадой блуждающего нерва ЖКТ. Противорвотный эффект усиливается благодаря их антихолинергическим, седативным и антигистаминным свойствам.

Противорвотным действием, сравнимым с фенотиазинами, обладают производные бутипрофенов (галоперидол, дроперидол), являющиеся нейролептиками. Механизм противорвотного действия связан с блокадой допаминовых рецепторов в ЦНС. Аналогичным действием обладает домперидон (мотилиум).

Метоклопрамид применяется при тошноте и рвоте, вызванных цитостатическими препаратами. Механизм его действия связан с блокадой допаминовых рецепторов, повышением порога возбудимости хеморецепторов триггерной зоны и ингибированием расслабления гладкой мускулатуры желудка. При использовании препаратов, имеющих сильное рвотное действие (цисплатина или дакарбазина), две начальные превентивные дозы метоклопрамида должны составлять 2 мг/кг. Если применяют менее токсичные препараты, дозу уменьшают до 1 мг/кг. Метоклопрамид вводят внутривенно каждые 2—4 ч. Возможно развитие побочных эффектов со стороны ЦНС (чувство усталости, сонливость, головокружение, депрессия, экстрапирамидные расстройства, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы) и ЖКТ (запор, диарея, редко — сухость во рту). Метоклопрамид противопоказан при кровотечении из ЖКТ, механической кишечной непроходимости, перфорации

желудка или кишечника и беременности. Противопоказано одновременное применение производных фенотиазина.

Высоко эффективными средствами являются ондасетрон и гранисетрон, избирательно блокирующие центральные (хеморецепторы триггерной зоны, рвотный центр) и серотониновые 5-HT_3-рецепторы. Подавляют рвотный рефлекс, предупреждают рвоту, обусловленную высвобождением серотонина при применении цитостатических препаратов, и не вызывают свойственных метоклопрамиду экстрапирамидных расстройств.

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов (драмина, атаракс, кинедрил, пипольфен) обладают антихолинергической активностью, оказывают умеренное противорвотное действие и предупреждают экстрапирамидные расстройства, вызываемые фенотиазинами или метоклопрамидом. В некоторых случаях противорвотный эффект усиливается при комбинированном лечении различными фармакологическими группами, например, дексаметазоном в сочетании с метаклопрамидом.

Стоматит — частое осложнение химиотерапии. Начальными проявлениями стоматита являются отек и покраснение слизистой рта. В последующем появляются болезненные изъязвления, подверженные инфицированию. Вследствие резкой болезненности при малейших попытках приема пищи и выраженной интоксикации состояние больных ухудшается, развиваются обезвоживание и истощение. Стоматит вызывают все препараты, применяемые для химиотерапии в высоких дозах. Уменьшить риск развития стоматита можно лишь эмпирическим подбором дозы и курса лечения цитостатиками.

Лечение стоматита включает тщательную гигиену полости рта; прием жидкой, неострой, высококалорийной пищи; применение местных анестетиков с целью уменьшения болевых ощущений; при инфицировании язв — противовоспалительную терапию антибиотиками широкого спектра действия, включая и местные аппликации.

Алопеция — облысение, чаще всего бывает на волосистой части головы и воспринимается больными как одно из самых неприятных осложнений. Выпадение волос начинается через 7—10 дней после начала химиотерапии и заканчивается через 19—25 дней. Рост новых волос начинается через 10—20 дней, но их густота, цвет и другие свойства могут измениться. Средств, предупреждающих алопецию, не существует.

Кардиотоксическое влияние цитостатических препаратов проявляется синусовой тахикардией свыше 100 уд./мин, политопной экстрасистолией, сердечно-сосудистой недостаточностью I и IIA ст. Отмена цитостатических препаратов, рациональный режим, кардиотонические и метаболические лекарственные средства восстанавливают функцию сердечно-сосудистой системы.

При нефротоксических осложнениях, проявляющихся протеинурией, лейкоцитурией, олигурией, повышением мочевины и креатинина в крови, назначают внутривенные введения нейтральных жидкостей, уросептики и аллопуринол, выводящий мочевую кислоту.

Трансплантация костного мозга

Трансплантацию костного мозга проводят для замещения патологического, не опухолевого кроветворения и восстановления кроветворения после высокодозной химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей. Существуют следующие разновидности трансплантации:

1. Аллотрансплантация или аллогенная, при которой заготовка стволовых клеток проводится от другого человека.
2. Изотрансплатация (сингенная), при которой донором является однояйцовый близнец, генетически идентичный реципиенту.

3. Аутотрансплантация, при которой используют собственные заранее заготовленные стволовые клетки крови или костный мозг реципиента.

Стволовые кроветворные клетки получают из костного мозга, крови, пуповинной крови и печени плодов человека. Заготовку донорского костного мозга проводят посредством повторных аспираций из верхней задней подвздошной ости в течение нескольких дней до получения достаточного количества клеток. Процедуру заготовку проводят под общей анестезией амбулаторно с последующим назначением донору анальгетиков.

Заготавливают обычно $1-3\times10^8$ клеток на 1 кг массы реципиента; 10^8 костного мозга содержит $1-3\times10^6$ стволовых клеток с маркерами СД34. Из крови заготавливают $5-8\times10^8$ клеток на 1 кг, что соответствует $1-3\times10^6$ стволовых клеток СД34 на 1 кг.

Лучшими донорами в отсутствии однояйцового близнеца являются братья и сестры реципиента, совместимые с ним по HLA. Вероятность совместимого по HLA родственного донора равна ориентировочно $1-0{,}75^n$, где n — число родных братьев и сестер. Возможен подбор родственных доноров, несовместимых по одному или нескольким антигенам HLA.

В настоящее время применяется неродственная трансплантация костного мозга, совместимого по HLA, для типирования антигенов которого кроме серологических используют молекулярно-генетические методы. Неродственная трансплантация костного мозга применяется повсеместно с несколько худшими результатами, чем при родственной трансплантации.

Кровь из пуповины можно получить лишь в небольшом объеме. Поэтому ее применяют для восстановления кроветворения только у детей. Получение материала в большом количестве из печени эмбриона, в которой имеется большое количество СКК, на сроке беременности 10—14 нед, также невозможно. Поэтому и этот вид трансплантации используется редко.

Предтрансплантационная подготовка реципиента проводится или облучением всего тела с высокодозной химиотерапией или только химиотерапией с целью подавления иммунной системы реципиента для уменьшения реакции отторжения трансплантата и уничтожения патологических или опухолевых клеток. Для химиотерапии используют алкилирующие средства (циклофосфамид, бусульфан, мелфалан), антиметаболиты (цитарабин), ингибиторы ДНК-топоизомеразы II (этопозид) и производное нитрозомочевины (кармустин).

Трансплантат перед введением очищают от Т-лимфоцитов при трансплатации большого количества донорских клеток или при трансплантации костного мозга, несовместимого по одному или нескольким антигенам HLA с целью уменьшения выраженности развития реакции "трансплантат против хозяина". В случае несовместимости донора и реципиента по антигенам АВО удаляют из крови реципиента анти-А- или анти-В-антитела посредством плазмафереза, а донорские эритроциты — из трансплантата. Стволовые клетки вводятся внутривенно. С током крови они заносятся в костный мозг, приживаются и восстанавливают кроветворение.

После трансплантации больным проводят интенсивную терапию, направленную на профилактику реакции "трансплантат против хозяина", кровоточивости и инфекций.

Острая реакция "трансплантат против хозяина" может развиться даже при полной совместимости по антигенам HLA, но из-за оставшихся различий малых комплексов гистосовместимости. Основное значение в развитии этой реакции имеют лимфоциты донора, распознающие чужеродные им антигены реципиента и запускающие иммунный ответ, секретируя интерферон G и ФНО-α.

Болезнь характеризуется поражением кожи (пятнисто-папулезной сыпью, эритродермией и пузырями); печени (изменениями биохимических показателей функции печени, холангитом) и ЖКТ (воспалением слизистой на всем протяжении ЖКТ, поносом).

Профилактика острой реакции "трансплантат против хозяина" включает тщательный подбор совместимого по HLA донора. Тяжесть реакции значительно возрастает при несо-

вместимости донора и реципиента по двум и более антигенам HLA. После трансплантации больной должен быть помещен в стерильную палату и переведен на парентеральное питание. Профилактику проводят комбинацией метотрексата, циклоспорина и преднизолона в высоких дозах. Препаратом второго ряда является антимоцитарный иммуноглобулин.

Одновременно проводится симптоматическое лечение. Больным переливают компоненты крови для поддержания количества тромбоцитов выше 20000 мкл$^{-1}$ и гемоглобина выше 80 г/л. Все компоненты крови предварительно облучают. Длительность лечения составляет 15—25 дней. За это время уровень гранулоцитов поднимается выше 500 мкл$^{-1}$. Медленнее восстанавливаются тромбоциты, переливание которых может продолжаться 2—3 месяца до нормализации их уровня и исчезновения кровоточивости. Целесообразно назначение больным препаратов колониестимулирующих факторов.

У больных, перенесших трансплантацию, существует высокий риск инфекций, обусловленный подавлением иммунитета высокодозной химиотерапией и облучением всего тела при предтрансплантационной подготовке. Снижение риска инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, достигается назначением триметоприма/сульфаметоксазола или ципрофлоксацина от начала нейтропении до приживления трансплантата. На втором месяце после трансплантации может разиться вирусная инфекция. Для ее профилактики назначают ганцикловир, 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 5—7 сут, затем 5 мг/кг в/в 5 раз в неделю. Профилактику проводят от приживления трансплантата до 100-го дня после трансплантации. Профилактику пневмоцистной пневмонии проводят от приживления трансплантата до 180 дня после трансплантации триметоприм/сульфаметоксазолом, 160/850 мг внутрь 3 раза в неделю.

Отторжение трансплантата — это разрушение трансплантата лимфоцитами реципиента, пережившими предтрансплантационную подготовку у больных, не получавших лучевую терапию. Предрасполагающими факторами отторжения являются сохранение лимфоцитов реципиента при умеренной предтрансплантационной подготовке, очистка аллотрансплантата от Т-лимфоцитов, препятствующих отторжению, предшествующая сенсибилизация, развивающаяся при переливании компонентов крови. Профилактика состоит в интенсивной предтрансплантационной подготовке.

У половины больных в первые недели после трансплантации развивается вено-окклюзионная болезнь, проявляющаяся желтухой, увеличением печени, асцитом и необъяснимой прибавкой массы тела. Течение вено-окклюзионной болезни может осложниться гемолитико-уремическим синдромом, приводящим к смерти. Летальность уменьшается при лечении алтеплазой.

У 5—10% больных после трансплантации развиваются интерстициальная пневмония, осложняющаяся выраженной гипоксией, и респираторный дистресс-синдром взрослых. Возбудителем пневмонии чаще сего является цитомегаловирус. Редкая причина пневмонии — герпесвирус человека 6. Пневмония обычно выявляется у больных с реакцией "трансплантат против хозяина" в течение второго месяца после трансплантации. Для профилактики пневмонии серопозитивным больным назначают ганцикловир, а серонегативным переливают компонент крови от серонегативных доноров. Возможен вариант пневмонии неинфекционной природы — пневмонит, который развивается сразу после трансплантации и связан с токсическим или лучевым поражением легких. Эффективны при лечении высокие дозы кортикостероидов. Но летальность при таких пневмонитах превышает 50%.

Глава 67
ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Геморрагические диатезы — группа заболеваний, характеризующихся повышенной кровоточивостью. В зависимости от патогенеза кровоточивости выделяют три группы заболеваний. В первую группу включены заболевания, повышенная кровоточивость при которых обусловлена нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, во вторую — патологией сосудистой стенки и в третью — нарушениями коагуляционного гемостаза.

Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Эта группа заболеваний составили состояния, связанные с патологией тромбоцитов и сосудистой стенки. К ним относятся тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

Тромбоцитопении

Тромбоцитопении могут иметь различные механизмы развития — сниженное образование тромбоцитов, их повышенная секвестрация в селезенке и ускоренное разрушение.

Сниженное образование тромбоцитов развивается при гибели или нарушении пролиферации стволовых клеток, вызванных радиацией, цитостатиками, нарушением функции почек, тиазидовыми диуретиками, этанолом, эстрогенами. Тромбоцитопения выявляется при аплазии костного мозга, миелофиброзе и метастазировании опухолевых клеток. Существует редкое наследственное заболевание (TAR-синдром), характеризующийся гипоплазией мегакариоцитов и отсутствием лучевой кости.

Секвестрация тромбоцитов в селезенке происходит при спленомегалии, причиной которой являются хронические гепатиты и циррозы печени, осложненные портальной гипертензией, и инфильтрация селезенки опухолевым клетками при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях.

Повышенное разрушение может иметь иммунный и неиммунный механизмы. Иммунная тромбоцитопения развивается чаще всего при приеме лекарственных средств (лекарственная тромбоцитопения). Развивается иммунная реакция, при которой образуется комплекс, состоящий из препарата и антитела. Тромбоциты, покрытые иммунными комплексами и комплементом, фагоцитируются макрофагами селезенки и других тканей. Подобные иммунные реакции выявляются при лечении антибактериальными препаратами (сульфаметазолом и аминосалициловой кислотой), транквилизаторами, дигоксином, метилдофой, аспирином, препаратами золота. Нередко причиной тромбоцитопении в стационарах является гепарин, который может привести к прямой агглютинации тромбоцитов или оседанию на тромбоцитах иммунных комплексов. Гепариновая тромбоцитопения сопровождается тяжелой кровоточивостью или внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов с тромбозами — "синдром белых тромбов". Низкомолекулярные гепарины снижают риск развития тромбоцитопении. Иммунные тромбоцитопении могут осложнить течение вирусных и бактериальных инфекций, хронических системных аутоиммунных заболеваний. Как самостоятельное заболевание выделяют идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Неиммунные тромбоцитопении наблюдаются при протезировании клапанов сердца и сосудов, ДВС-синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, при которых укорачивается срок жизни тромбоцитов.

Клиническая картина. Тромбоцитопении имеют типичные проявления: множественные петехии на коже, мелкие экхимозы, возникающие на месте легких травм, кровотечения из слизистых оболочек носа, десен, желудочно-кишечного тракта и половых путей. Возможны кровоизлияния в мозг, угрожающие жизни больного. Поверхностные порезы и царапины сопровождаются длительной кровоточивостью. Возможны массивные кровотечения после хирургических операций. Но при тромбоцитопениях не бывают массивные кровоизлияния в мышцы и суставы.

Лабораторные данные. Основной метод выявления тромбоцитопении — подсчет элементов периферической крови с обязательным учетом размера тромбоцитов. Увеличение количества крупных тромбоцитов свидетельствует о компенсаторном их увеличении. Время кровотечения, как правило, увеличено. Гистологическое исследование костного мозга может подтвердить нарушение его функции.

Лечение тромбоцитопении направлено на выявление и устранение причин, вызвавших заболевание. При недостаточном образовании тромбоцитов необходимо проведение терапии, направленной на восстановление функции костного мозга. Тромбоцитарную массу не следует вводить с профилактической целью. Однако при массивных кровотечениях из слизистых оболочек ЖКТ или кровоизлиянии в мозг вводят тромбоцитарную массу по 1—2 дозы/ч или бóльшие до 4—6 доз с интервалом в 4—5 ч. Предварительно в/в вводят большую дозу γ-глобулина. Не рекомендуется введение тромбоцитарной массы при тромбоцитопении, вызванной гепарином, за исключением случаев угрозы гибели больного от кровотечения.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) характеризуется тромбоцитопенией, имеющей острую и хроническую формы. Острая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура развивается чаще у детей и составляет 90% всех иммунных тромбоцитопений, у взрослых заболевание чаще протекает в хронической форме.

Этиология и патогенез. Острая форма идиопатической тромбоцитопенической пурпуры развивается у детей после вирусных инфекций. У взрослых острая форма составляет всего лишь 8—10%, и возникновение ее связано с содержащими вирусные антигены иммунными комплексами, реагирующими с Fc-рецепторами тромбоцитов либо противовирусными антителами, которые связываются с тромбоцитами. Острые преходящие тромбоцитопении могут развиваться при ВИЧ-инфекции, инфекционном мононуклеозе, остром токсоплазмозе, цитомегаловирусной инфекции.

Хроническая форма идиопатической тромбоцитопенической пурпуры в среднем наблюдается у 60 взрослых из 1 млн населения. Болеют преимущественно женщины (соотношение 7,5 женщин и 3,5 мужчин на 100 тыс. населения) в возрасте 20—40 лет. На настоящий момент окончательно не решен вопрос о специфичности антитромбоцитарных антител. Тем не менее, получены данные, указывающие, что антитела на поверхности тромбоцитов больных хронической формой направлены против гликопротеидов IIb—IIIa или Ib/Ix тромбоцитов, связывание с которыми приводит к нарушению функции тромбоцитов.

Клиническая картина. Острая форма протекает в виде тяжелой тромбоцитопении с геморрагическим синдромом. Хроническая форма развивается медленно, в анамнезе есть указания на обильные менструации и склонность к кровоподтекам. При физикальном исследовании на коже выявляют мелкоточечные геморрагические высыпания, которые про-

воцируются легкими ушибами, инъекциями, трением одежды. Возможно развитие повторных кровотечений из слизистых оболочек носа и десен, ЖКТ, метроррагий и гематурии.

Лабораторные данные. В периферической крови отмечается изолированное снижение количества тромбоцитов, иногда до полного их отсутствия. Могут обнаруживаться морфологические изменения тромбоцитов, увеличение числа крупных форм, появление малозернистых "голубых" пластинок. Количество эритроцитов, гемоглобина и ретикулоцитов, как правило, не изменено. Лишь при больших кровопотерях возможны ретикулоцитоз и гипохромная анемия. Длительность кровотечения по Дьюку увеличена, коагуляционные пробы не изменены. Ретракция кровяного сгустка снижена. В костном мозге у большей части пациентов с ИТП обнаруживают увеличение количества мегакариоцитов. При иммунологическом исследовании выявляют антитромбоцитарные антитела.

Дифференциальный диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры проводят с наследственными формами тромбоцитопении, симптоматическими аутоиммунными тромбоцитопениями (на фоне СКВ, хронического активного гепатита, хронического лимфолейкоза), тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Для подтверждения аутоиммунной тромбоцитопении важное значение имеет обнаружение антитромбоцитарных антител.

Лечение. Выбор тактики зависит от возраста, тяжести состояния больных и течения заболевания. У взрослых при уровне тромбоцитов выше 20000 мкл$^{-1}$ и отсутствии кровоточивости от лечения следует воздержаться, так как некоторые больные в таком состоянии живут 20—30 лет. Возникновение кровотечений при обеих формах тромбоцитопенической пурпуры является показанием к назначению глюкокортикоидов.

Преднизолон назначают внутрь в дозе 1 мг/кг/сут. Уровень тромбоцитов начинает увеличиваться к 5—6 дню лечения. Дозу преднизолона начинают постепенно снижать после достижения нормальных значений показателей периферической крови. Более чем у половины пациентов удается добиться нормализации числа тромбоцитов. В случае отсутствия ожидаемого эффекта от проводимого лечения доза преднизолона может быть увеличена в два раза — до 2 мг/кг. При невозможности перорального применения преднизолона, его вводят в/в (но не в/м из-за опасности образования гематом), но доза должна быть увеличена в три раза. У части больных один курс терапии глюкокортикоидами позволяет достичь полного выздоровления. Но нередко отмена препарата или снижение его дозы сопровождается рецидивом заболевания.

Показанием к спленэктомии является отсутствие стабильного положительного эффекта от преднизолона. Спленэктомию выполняют на фоне лечения глюкокортикоидами. За два дня до операции дозу гормонов увеличивают в 2 раза, а в день операции гормоны вводят внутривенно. У 70% больных операция приводит к выздоровлению или стойкой ремиссии. Увеличение количества тромбоцитов до нормы наблюдается уже в первые дни после спленэктомии. Хороший эффект от спленэктомии связывают с удалением органа, ответственного за образование антител, и уменьшением массы клеток, фагоцитирующих и разрушающих тромбоциты.

Больным, у которых невозможно выполнить спленэктомию или при отрицательном результате этой операции, прибегают к лечению иммунодепрессантами. Назначают азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сут в течение 4—5 месяцев; циклофосфамид в дозе 200 мг/сут в течение 1,5—2 месяцев; винкристин в дозе 1,5 мг один раз в неделю в течение 1,5—2 месяцев.

Симптоматическое лечение геморрагического синдрома включает применение гемостатической губки, криотерапии, дицинона. Возможно проведение нескольких сеансов плазмафереза и введение гамма-глобулина (400 мг/сут внутривенно в течение 5 дней). Трансфузия тромбоцитарной массы должна выполняться только по строгим показаниям: угрозе кровоизлияния в головной мозг или тяжелом некупируемом кровотечении. При этом следует использовать высококачественную (максимально очищенную от остальных

клеточных элементов периферической крови) тромбоцитарную массу, полученную методом аппаратного тромбоцитофереза от минимального числа доноров.

Адекватная терапия ИТП делает **прогноз** благоприятным. Современное лечение уменьшило частоту осложнений. Основная причина гибели больных — кровоизлияние в головной мозг. Летальность составляет около 10%.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии — патологические состояния, характеризующиеся нарушениями адгезивных, агрегационных и коагуляционных функций пластинок и расстройствами гемостаза. В отличие от тромбоцитопений при тромбоцитопатиях длительно сохраняются нормальное количество тромбоцитов и их функциональные и морфологические изменения.

Тромбоцитопатии по патогенезу подразделяются на три группы: тромбоцитопатии, обусловленные нарушениями адгезии, агрегации и дегрануляции. Каждая группа делится на две подгруппы: наследственные и приобретенные. Причинами наследственных (врожденных) тромбоцитопатий являются генетические факторы, причинами приобретенных могут быть многочисленные физические, химические и биологические факторы (лучистая энергия, дефицит аскорбиновой кислоты и витамина B_{12}, повышенное содержание в сыворотке креатинина, некоторые лекарства, вещества опухолевого происхождения).

Болезнь фон Виллебранда

Болезнь фон Виллебранда — наследственное заболевание крови, характеризующееся снижением концентрации гликопротеина (фактора фон Виллебранда) в плазме. Заболевание является наиболее частой наследственной патологией гемостаза и регистрируется с частотой 1:800 — 1:1000.

Этиология заболевания связана с гетерогенным полимерным гликопротеином плазмы (фактором фон Виллебранда), синтезируемым в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах. Он обеспечивает адгезию тромбоцитов с субэндотелием сосудов и является переносчиком основного коагулирующего белка крови — фактора VIII. Умеренное снижение уровня фактора фон Виллебранда в плазме или выведение из нее высокомолекулярных полимеров гликопротеина нарушает адгезию тромбоцитов и приводит к кровотечениям.

Существует три типа болезни фон Виллебранда. Первый тип характеризуется небольшим снижением уровня и антигена фактора фон Виллебранда, фактора VIII и ристоцетинкофакторной активности. Спектр олигомеров фактора в плазме не изменен.

Второй тип подразделяется на два — IIa и IIb. При IIa типе выявляется дефицит высокомолекулярных полимеров фактора фон Виллебранда, но его количество и количество VIII фактора нормальные. При IIb типе содержание высокомолекулярных полимеров также снижено в результате несоответственного связывания фактора фон Виллебранда с тромбоцитами, приводящего к внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и быстрому выведению образующихся агрегатов. В результате развивается тромбоцитопения. Уровни антигена фактора фон Виллебранда и VIII фактора нормальные.

III тип наследуется аутосомно-рециссивно, выявляется редко (у 1 из 1 млн больных) и характеризуется как очень тяжелая форма болезни. Больные с III типом могут быть гомозиготами и смешанными гетерозиготами. При III типе отсутствует антиген или активность фактора фон Виллебранда, снижена активность фактора VIII.

Клиническая картина. Основным синдромом болезни фон Виллебранда является кровоточивость. У больных с легким течением заболевания I и II типов кровоточивость возникает при травмах и операциях. У больных с тяжелым течением нередко возникают спонтанные массивные кровотечения из слизистых рта, носа, ЖКТ, мочевых путей, реци-

дивирующие маточные кровотечения. Возможны кровотечения с образованием гематом, больших кровоизлияний в мягкие ткани и внутренние органы.

Существуют варианты упорно повторяющихся кровотечений, обусловленных дополнительными местными сосудистыми дисплазиями в виде телеангиоэктазий и поверхностно расположенных расширенных и извитых сосудов диаметром 1 — 2 мм.

Лабораторные данные. Основными диагностическими критериями являются: 1) удлиненное время кровотечения; 2) снижение уровня фактора фон Виллебранда в плазме; 3) снижение адгезии тромбоцитов к коллагену, а также ристоцетин-кофакторной активности; 4) снижение активности фактора VIII.

Лечение. Основным патогенетическим методом лечения является введение криопреципитата, препарата плазмы с большим содержанием фактора фон Виллебранда или препаратов фактора VIII, которые вводят при тяжелых травмах и операциях дважды в сутки в течение двух — трех дней. При длительном носовом кровотечении и обильной длительной менструации криопреципитат или препараты фактора VIII вводят 1 раз в 2 дня. При рецидивирующих маточных кровотечениях рекомендуется назначение пероральных контрацептивов.

Существует второй вариант лечения болезни фон Виллебранда с помощью десмопрессина — синтетического аналога вазопрессина, который оказывает выраженное антидиуретическое действие, повышает уровень фактора фон Виллебранда и активирует фактор VIII. Эффективен при I типе болезни. Но после применения препарата в течение 48 ч возможно развитие привыкания. Поэтому необходим контроль уровня фактора фон Виллебранда и его прироста на введение десмопрессина перед предполагаемой операцией. При II типе препарат часто не нормализует спектр олигомеров фактора в плазме и не улучшает гемостаз. Поэтому его применять без контроля уровня и прироста фактора фон Виллебранда нельзя. При IIb типе болезни препарат может вызвать побочные реакции: снижение содержания высокомолекулярных тромбоцитов и тромбоцитопению. При III типе болезни фон Виллебранда он неэффективен. Доза для в/в введения десмопрессина 1 — 4 мкг/сут.

Нарушения мембран тромбоцитов

Тромбоцитодистрофия Бернара—Сулье — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дефицитом или аномалией гликопротеида Ib/Ix, нарушающего способность тромбоцитов связывать фактор фон Виллебранда, что сопровождается выраженным снижением их адгезивности. У некоторых больных выявляют дефицит других белков мембран, умеренную тромбоцитопению и гигантские тромбоциты.

Тромбастения Гланцмана — также наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, развивается при дефиците или аномалии гликопротеида IIb/IIIa, обеспечивающего возможность фибриногену связывать тромбоциты в агрегаты. В результате тромбоциты, имея нормальные размеры и способность изменять форму и выбрасывать гранулы, не связывают фибриноген и не агрегируют.

Клиника обеих болезней характеризуется тяжелыми кровотечениями из слизистых. Про тромбоцитодистрофии Бернара-Сулье тромбоциты нормально взаимодействуют со всеми стимулирующими факторами, за исключением ристоцетина и коллагена. При тромбастении Гланцмана нарушена ретракция сгустка крови, отсутствует агрегация тромбоцитов при воздействии АДФ, тромбином или адреналином, но агглютинируется ристоцином.

Эффективным методом **лечения** при обильных кровотечениях является трансфузия тромбоцитарной массы. Но продолжительность жизни тромбоцитов в результате аллоиммунизации укорачивается. В период кровотечения назначают аминокапроновую кислоту внутрь по 1,0 г через 4 — 5 ч. С целью нормализации проницаемости сосудистой стенки и улучшения микроциркуляции рекомендуется этамзилат (250 — 500 мг внутрь 3 — 4 раза/сут,

в/м или в/в 125—250 мг 3—4 раза/сут). При носовых кровотечениях проводят нетугую тампонаду носа гемостатической губкой.

Приобретенные тромбоцитопатии

Приобретенные нарушения функции тромбоцитов часто развиваются при различных патологических состояниях (гемобластозах, макроглобулинемии, миеломной болезни, циррозах печени, уремии, СКВ и других коллагенозах, инфекционных заболеваниях). Дисфункцию тромбоцитов могут вызвать лекарственные средства. Слабо выраженные геморрагические проявления развиваются при продолжительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, угнетающих образование медиатора секреции и агрегации тромбоцитов тромбоксана А. Более выраженные геморрагии развиваются при лечении ацетилсалициловой кислотой (аспирином), необратимо ацетилирующей ферменты тромбоцитов. Образование тромбоцитарного тромба может быть при накоплении на поверхности тромбоцитов некоторых антибиотиков (группы пенициллина и некоторых цефалоспоринов). Дисфункция тромбоцитов может возникать при движении крови через насос-оксигенатор во время операции на сердце с использованием аппарата экстракорпорального кровообращения. Предполагают, что дисфункция тромбоцитов обусловлена потерей их мембраной участков связывания для фактора Виллебранда в результате активации фибринолиза.

Клинические симптомы обычно слабо выражены. Выявляются кровоподтеки и геморрагии на коже, иногда на слизистых оболочках полости рта. Возможны длительные кровотечения из послеоперационных ран.

Лечение приобретенных тромбоцитопатий зависит от причины, их вызвавшей. При заболеваниях внутренних органов проводят лечение основного заболевания и гемостатическую терапию аминокапроновой кислотой, АТФ, солями магния, синтетическими прогестинами. Переливание тромбоцитарной массы проводят при массивных кровотечениях по жизненным показаниям. При лекарственных тромбоцитопатиях в первую очередь отменяют препарат, вызвавший нарушение функций тромбоцитов. Для купирования кровотечения используют гемостатические препараты. При обильных кровотечениях эффективно переливание тромбоцитарной массы.

Патология сосудистой стенки

Синдром кровоточивости может развиться при патологии сосудистой стенки. Основными причинами этого синдрома являются повреждения эндотелия, дефекты субэндотелиальной или околососудистой соединительной ткани и аномалии самих сосудов. В эту группу заболеваний входят геморрагический васкулит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия.

Геморрагический васкулит

Геморрагический васкулит (ГВ) (болезнь Шенлейна—Геноха) — генерализованный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов.

Болезнь может начинаться в любом возрасте, однако наиболее часто болеют дети в возрасте до 16 лет. Частота ГВ в детском возрасте составляет 13,5 случаев на 100 тыс. детей. В раннем детском возрасте отмечается преобладание мальчиков над девочками (2:1), в подростковом возрасте соотношение оказывается 1:1.

Этиология и патогенез. В настоящее время доказана иммунокомплексная природа заболевания, при котором в микрососудах развивается воспаление с деструкцией стенок, тромбированием и появлением пурпуры различной локализации.

Иммунокоплексное воспаление сосудов при ГВ неспецифично и может быть результатом воздействия различных факторов (вирусных и бактериальных инфекций, прививок, медикаментозных средств, пищевых аллергенов, паразитарных инвазий, переохлаждения).

Патогенез заболевания связан с образованием комплексов антиген-антитело, которые откладываются в мелких сосудах, в результате чего и возникает воспаление. IgA депозиты, фиксированные на сосудистой стенке, местно активируют систему комплемента с высвобождением хемотаксических факторов для полиморфноядерных лейкоцитов. Последние вызывают повреждение сосудов за счет активации своих лизосомальных ферментов. Но и сам комплемент оказывает прямое цитотоксическое действие на эндотелий сосудов.

Вслед за повреждением эндотелия происходит обнажение коллагеновых волокон с фиксацией тромбоцитов к поверхности субэндотелия и активацией фактора Хагемана. Таким образом запускается механизм гиперкоагуляции. Образование фибриновых и тромбоцитарных депозитов на фоне увеличенной сосудистой проницаемости способствует ухудшению реологических свойств крови, усиливает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Повышенная проницаемость сосудов, тромбоз и разрыв капилляров приводят к геморрагическому синдрому.

В патогенезе тяжелых форм ГВ ведущее значение в структуре иммунопатологических нарушений приобретает аутоиммунный механизм повреждения. Развитие аутоиммунного процесса при ГВ связано с генетически обусловленным дефицитом Т-супрессоров, что приводит к стимуляции аутореактивных В-лимфоцитов и бесконтрольному синтезу антител.

Клиническая картина. В зависимости от преобладания проявлений выделяют следующие клинические формы: простую (изолированную кожную пурпуру), кожно-суставную, смешанную с висцеральными поражениями.

Развернутая клиника ГВ характеризуется обычно высокой лихорадкой до 39 — 40 °С. У всех больных наблюдается поражение кожи в виде петехиальной сыпи, реже в сочетании с эритематозными пятнами, папулами и пузырьками. Элементы сыпи симметричны, слегка приподняты, строго отграничены и не исчезают при надавливании, располагаются чаще на нижних конечностях, реже на ягодицах, туловище, верхних конечностях и лице. Сыпь может сопровождаться кожным зудом. По прошествии нескольких дней высыпания бледнеют, затем появляются пятна пигментации, которые постепенно исчезают.

Более чем у половины пациентов присутствует поражение суставов. В процесс обычно вовлекаются крупные суставы, особенно коленные и голеностопные. Суставы могут быть отечными, отмечается болезненность при пальпации и движениях. У некоторых больных появляется выпот в полость суставов, который имеет серозный характер. Изменения со стороны суставов продолжаются от 1 до 2 недель.

Абдоминальный синдром отмечается у 2/3 больных, возникает в большинстве случаев после кожного и суставного синдромов и проявляется симптомами кровоизлияний в стенку желудка, кишечника или в брюшину. Характерны довольно интенсивные приступообразные боли в разных отделах живота, тошнота, рвота. Геморрагии на слизистой оболочке желудка и кишечника могут у некоторых больных проявляться кровавой рвотой, меленой или примесью свежей крови в кале. При тяжелых формах боли в животе могут быть очень сильными. В этих случаях возникают подозрения на аппендицит, инвагинацию кишечника, перитонит, острый панкреатит, язву желудка.

Поражение почек развивается на фоне любого из выше описанных синдромов. Это наиболее опасное проявление болезни, которое может привести к формированию острой или хронической почечной недостаточности. Симптомы острого гломерулонефрита чаще развиваются у детей, наблюдается макрогематурия, протеинурия, цилиндрурия. Артери-

альная гипертония и нефротический синдром отмечаются редко. Признаки нефрита исчезают через несколько недель или месяцев, у части больных они не исчезают вовсе и быстро прогрессируют с исходом в уремию в первые два года заболевания. В любом случае поражение почек при ГВ является серьезным для прогноза заболевания.

Лабораторные показатели диагностического значения не имеют. В общем анализе крови наблюдается ускорение СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез, тромбоцитоз. Кроме этого выявляют гиперфибриногенемию, увеличение уровня α_2-глобулинов. Важным диагностическим симптомом является повышение концентрации IgA и обнаружение IgA-содержащих иммунных комплексов. Показатели коагулограммы нормальные.

Лечение. С острого периода болезни до стойкого исчезновения геморрагических высыпаний больной должен находится на постельном режиме, который начинают расширять постепенно через 1 — 2 недели после появления последних элементов сыпи. Пациенту необходима гипоаллергенная диета. При наличии абдоминального синдрома показана диета № 1, при почечном синдроме — диета № 7.

В качестве базисной терапии применяют антиагрегатную и антикоагулянтную терапию. Для блокады агрегации тромбоцитов назначают аспирин, курантил, трентал, тиклопидин. Антиагреганты применяют в течение всего курса лечения, не менее 3 — 4 недель. Для антикоагулянтной терапии используют гепарин. Доза гепарина зависит от выраженности клинических проявлений: при умеренной кожной пурпуре — 200 — 300 ЕД/кг/сут; при распространенной кожной пурпуре и кожно-суставном синдроме — 300 — 400 ЕД/кг/сут; при абдоминальном синдроме — до 500 ЕД/кг/сут, при нефрите — 200 — 300 ЕД/кг/сут. Гепарин вводят внутривенно каждые 4 часа, внутримышечно каждые 6 часов, подкожно каждые 12 часов. Наиболее продолжительный гипокоагуляционный эффект наблюдается при подкожном введении. Длительность применения гепарина составляет 1 — 3 недели и зависит от формы заболевания и суточной дозы (чем меньше доза, тем длительнее его можно применять).

При тяжелом течении ГВ используют глюкокортикоиды, обладающие иммунодепрессивным и противовоспалительным действием. Преднизолон назначают в суточной дозе 2 мг/кг. Курс лечения составляет 1 — 2 недели с последующим постепенным снижением дозы.

Нестероидные противовоспалительные препараты (ортофен, вольтарен, индометацин) целесообразно назначать при выраженном воспалительном компоненте кожной пурпуры, кожно-суставном синдроме, а также при наличии противопоказаний к применению глюкокортикостероидов.

Трансфузионная терапия используется для улучшения микроциркуляции. Назначают среднемолекулярные плазмозаменители реополиглюкин, реомакродекс. Реополиглюкин показан в случаях выраженной кожной пурпуры с тромбогеморрагическим компонентом, при абдоминальном синдроме, тромбоцитозе и гиперкоагуляции. Его вводят капельно внутривенно из расчета 10 — 20 мл/кг 1 раз в сутки.

При отсутствии эффекта и упорном абдоминальном синдроме на фоне проводимой терапии используют свежезамороженную плазму. В основе ее действия лежит возмещение компонентов, поддерживающих антитромботический потенциал крови и нормализующих процесс свертывания. Свежезамороженную плазму вводят в вену капельно в суточной дозе 10 — 20 мл/кг в 1 — 2 приема вместе с гепарином (500 ЕД гепарина на 50 мл плазмы). Из вспомогательных методов при ГВ могут использоваться методы эфферентной терапии: плазмаферез, гемосорбция и др.

Критериями эффективности проводимого лечения являются:

- отсутствие новых геморрагических высыпаний в течение 1 — 2 недель;
- полное исчезновение проявлений суставного, абдоминального и других клинических синдромов;

— нормализация гемограммы и общего анализа мочи;
— нормализация показателей иммунного статуса.

После проведенного стационарного лечения больные должны не менее 1 года находиться под наблюдением врача поликлиники с привлечением по необходимости гематолога и нефролога. Для профилактики рецидивов заболевания необходимо выявление и санация очагов хронической инфекции, лечение сопутствующих заболеваний, назначение гипоаллергенной диеты. Следует отказаться от профилактических прививок на протяжении 3—5 лет.

Прогноз. В большинстве случаев все симптомы исчезают через 4—6 недель от момента начала острой стадии. При наличии кожного и суставного синдромов прогноз благоприятный. У 5—10% детей с поражением почек развивается хронический гломерулонефрит с последующей почечной недостаточностью. Прогноз неблагоприятный при быстропрогрессирующем варианте поражения почек. Летальные исходы возможны в острой фазе болезни вследствие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечения, инвагинации, инфаркта кишки) и развития острой почечной недостаточности.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — заболевание, характеризующееся потерей поврежденным эндотелием фактора фон Вилленбранда и других факторов, приводящих к спонтанной агрегации тромбоцитов. Выделяют острую и хроническую формы болезни.

Ведущее значение в развитии тромботической тромбоцитопенической пурпуры имеют метастазы злокачественных опухолей, высокодозная химиотерапия, лечение митомицином, беременность. При гистологическом исследовании биоптатов костного мозга и десны в мелких сосудах выявляют гиалиновые тромбы с положительной окраской на фибрин.

Клиническая картина. Заболевание начинается остро. У больных внезапно развиваются геморрагический синдром, высокая лихорадка и микроангиопатическая гемолитическая анемия. У многих больных развивается нефритический синдром, переходящий в ОПН. У большинства больных возникают преходящая очаговая неврологическая симптоматика и нарушения сознания. У некоторых больных развиваются приступы болей в животе, тахикардия и нарушения ритма сердца, связанные с поражением миокарда.

Лабораторные данные. В крови обнаруживают выраженную тромбоцитопению, гемолитическую анемию с отрицательной пробой Кумбса, обломки эритроцитов (шизоциты) и умеренную активацию свертывающей системы. На тромбоцитах выявляются нормальные уровни IgG и комплемента. Подтверждается диагноз трепанобиопсией костного мозга или биопсией десны, в мелких сосудах которых отсутствуют признаки воспаления, но имеются гиалиновые тромбы.

Хроническая форма заболевания встречается редко, проявляется рецидивирующим геморрагическим синдромом, тромбоцитопенией, умеренной гемолитической анемией.

Лечение. В настоящее время антиагрегантные препараты, гепарин, глюкокортикоиды и спленэктомию не применяют. Основными методами лечения являются обменные переливания крови или массивные плазмаферезы с замещением свежезамороженной плазмой. Это лечение приводит к полному выздоровлению большинства больных от неизлечимой прежде острой тромботической тромбоцитопенической пурпуры. При хронической форме болезни эффективна поддерживающая терапия плазмаферезами и переливаниями плазмы. Некоторым больным необходимо назначение глюкокортикоидов.

Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия

Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рандю—Ослера) — геморрагическая вазопатия, характеризующаяся неполноценностью сосудистого эндотелия с малым содержанием коллагена и расширением просвета микрососудов. Стенка сосуда легко травмируется и не участвует в гемостазе. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Клиника проявляется ангиоматозным типом кровоточивости. У больных, начиная с детского возраста, возникают рецидивирующие кровотечения одной и той же локализации. Телеангиоэктазии преимущественно локализуются на крыльях носа, губах, щеках, а также слизистой оболочке полости рта, носа, зева, гортани и органов желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями. В последующем они могут появляться на любых участках кожи, в том числе и волосистой части головы. Надавливание на телеангиоэктазии наружной локализации сопровождается их побледнением, при прекращении давления они вновь наполняются кровью. Различают следующие типы телеангиоэктазий: ранний — в виде небольших неправильной формы пятнышек; промежуточный — в виде сосудистых паучков; поздний (узловатый) — в виде ярко-красных узелков диаметром 5—7 мм, выступающих над поверхностью кожи или слизистой оболочки.

Диагноз не представляет трудностей при видимых телеангиоэктазиях. Большое значение имеют эндоскопические методы диагностики: риноскопия, бронхоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия и гастродуоденоскопия. Но могут возникать большие трудности из-за малых размеров узелков.

Показатели гемограммы и гемостазиограммы не изменены. У части больных могут выявляться вторичные изменения в виде анемии и тромбоцитоза.

Лечение данного заболевания может быть симптоматическим и хирургическим. Пациенты должны быть информированы об опасности кровотечений вследствие травматизации телеангиоэктазий. Для остановки кровотечений применяют местные воздействия — орошения или тампоны с тромбином, эпсилонаминокапроновой кислотой. Хирургическое лечение показано в случаях обильных легочных, желудочно-кишечных и других кровотечений.

Нарушения коагуляционного гемостаза

Свертывание крови определяется плазменными коагуляционными факторами: I — фибриноген, II — протромбин, III — тканевой тромбопластин, IV — кальций, V — проакцелерин, VI — акцелерин, VII — конвертин, VIII — антигемофильный глобулин А, IX — антигемофильный глобулин В, X — фактор Стюарта—Прауэра, XI — плазменный предшественник тромбопластина, XII фактор Хегемана, XIII фибринстабилизирующий фактор. Дефицит или дефект плазменных коагуляционных факторов вызывают нарушение свертывания крови, получившее название **коагулопатии.** Выделяют наследственные и приобретенные коагулопатии.

Наследственные коагулопатии связаны чаще всего с двумя Х-сцепленными факторами: дефицитом фактора VIII — гемофилия А, фактора IX — гемофилия В и фактора XI — гемофилия С.

Приобретенные коагулопатии развиваются при дефиците многих факторов свертывания, обусловленном различной патологией, и сопровождаются нарушениями сосудисто-

тромбоцитарного гемостаза. Самой частой приобретенной коагулопатией является ДВС-синдром.

Гемофилии

Гемофилия А, наиболее частая коагулопатия, встречается в 70 — 78% случаев нарушений коагуляционного гемостаза. Это заболевание с рецессивным, сцепленным с Х-хромосомой наследованием.

От больного гемофилией находящийся в Х-хромосоме ген заболевания передается всем его дочерям, и они становятся передатчицами. Сыновья больного остаются здоровыми в связи с тем, что свою единственную Х-хромосому получают от здоровой матери. Дети матери, передатчицы гена заболевания, имеют различную судьбу. Половина сыновей могут родиться больными (так как одинаковая вероятность получить от матери нормальную и патологическую Х-хромосому) и половина дочерей способны оказаться передатчицами болезни. У женщин, передатчиц гена заболевания, в большинстве случаев кровоточивости не наблюдается, так как вторая Х-хромосома обеспечивает достаточный синтез VIII фактора. Тем не менее, у части женщин существует вероятность кровотечений при низком уровне VIII фактора в крови.

Гемофилия В (или болезнь Кристмаса) также наследуется по рецессивному, сцепленному с Х-хромосомой типу с той лишь разницей, что структурный ген фактора IX находится на другом конце Х-хромосомы. На долю этой формы болезни приходится 8 — 15% случаев гемофилии.

Гемофилия С (болезнь Розенталя) связана с недостатком XI фактора. Ген гемофилии С фиксируется в Y-хромосоме. Заболевание аутосомное, встречается в гетеро- и гомозиготной формах, наблюдается у мальчиков и девочек.

Коагуляционный гемостаз в своем течении имеет три фазы: образование протромбиназы, образование тромбина и образование фибрина. В формировании протромбиназы участвуют внутренний и внешний механизмы. Первый запускается кровяным тромбопластином, а второй — тканевым. В первую фазу образуются тканевая, тромбоцитарная и эритроцитарная протромбиназы. Для синтеза кровяной протромбиназы требуются факторы IV, V, VIII, IX, X, XI и XII. В связи с дефицитом одного из факторов и развивается кровоточивость.

Клиническая картина. Гемофилия характеризуется прежде всего гематомным типом кровоточивости.

При гемофилии А клинические проявления определяются степенью снижения уровня фактора VIII: тяжелое течение характеризуется его снижением менее 1% от нормальной величины и сопровождается спонтанными кровотечениями и гемартрозами; при средней степени уровень фактора составляет 1 — 5% нормы, кровотечения чаще связаны с травмами, но могут быть и спонтанными; при легком течении уровень фактора составляет 5 — 40%, и кровотечения не возникают без связи с травмами и оперативными вмешательствами.

У больных наблюдаются возрастные особенности кровоточивости. Так, у новорожденных бывают обширные кефалогематомы, кровотечения из пупочного канатика, подкожные и внутрикожные кровоизлияния. У большинства детей не наблюдается геморрагий, пока они не начинают ползать и ходить. Кровоточивостью может сопровождаться вакцинация на первом году жизни и прорезывание зубов. После 3-х лет присоединяются кровоизлияния в разные суставы.

Гемартроз — одно из наиболее характерных проявлений болезни. Нередко это первый и единственный признак проявления гемофилии. Излившаяся в полость сустава кровь может полностью рассосаться без каких-либо остаточных явлений, но повторные кровоиз-

лияния в этот же сустав ведут к нарушению его функции. При ограничении подвижности сустава развиваются атрофия и слабость мышц. Анкилоз может наступить, если не лечить сустав. Последний анкилозируется в порочном положении, в результате больной ребенок становится инвалидом.

Кровотечения при гемофилии бывают длительные. Образуются подкожные гематомы различной величины и рассасываются долго (до 2-х месяцев). Кровотечения из слизистых оболочек встречаются у большинства больных гемофилией. Наиболее частые из них — это кровотечения из носа и десен. Внутримышечные гематомы возникают после ушибов и наблюдаются главным образом при тяжелой форме гемофилии. Желудочно-кишечные кровотечения, как правило, бывают обусловлены травмой живота. Гемофилия В не имеет клинических отличий от гемофилии А.

Гемофилия С имеет свои особенности, и в зависимости от клинического течения выделяют три формы заболевания:

- латентная форма — кровоточивость возникает только при обширных травмах и больших хирургических вмешательствах, но не во всех случаях, при отсутствии таких ситуаций человек может не подозревать о болезни;
- малая форма — геморрагические проявления, как правило, отсутствуют, кровотечения могут возникнуть при травмах или хирургических вмешательствах;
- выраженная форма болезни имеет некоторое сходство с гемофилией А — наблюдаются умеренные спонтанные кровотечения из слизистой оболочки полости рта и носа, иногда при легких травмах возникают синяки и гематомы, возможны острые гемартрозы, у некоторых девочек в пубертатном периоде отмечаются обильные меноррагии, которые с возрастом уменьшаются.

При лабораторном исследовании выявляется состояние гипокоагуляции — удлинение времени свертывания крови и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при нормальных показателях времени капиллярного кровотечения, протромбинового и тромбопластинового свертывания.

Для дифференциации гемофилии А и В используют коррекционные пробы с аутокоагуляционным тестом или АЧТВ. При гемофилии А они нормализуются при добавлении к плазме больного предварительно адсорбированной плазмы здорового, но не нормализуются при добавлении старой (суточной давности) сыворотки, которая уже не содержит VIII фактора. При гемофилии В старая сыворотка нормализует АЧТВ, а плазма — нет. При гемофилии С нарушение свертывания полностью устраняется как нормальной адсорбированной сульфатом бария плазмой, так и нормальной сывороткой. Для оценки тяжести заболевания необходимо количественно определить дефицит фактора.

Лечение гемофилии А. Для лечения наиболее эффективны концентраты VIII фактора — криопреципитат и сухой криопреципитат. Объем мероприятий определяется тяжестью гемофилии.

При легком течении заболевания, при возникновении незначительных кровотечений ограничиваются местными воздействиями (обработка кровоточащего участка тромбопластином, тромбином или охлажденным 5% раствором Е-аминокапроновой кислоты).

Для купирования кровоизлияний в суставы и предотвращения кровоизлияний при экстракции зубов достаточно увеличить уровень VIII фактора до 15—20%, что достигается введением криопреципитата в дозе 15 ед/кг (или такого же количества антигемофильной плазмы). Более серьезные кровотечения требуют поддержания уровня VIII фактора выше 30—40% (20—30 ед/кг), а при больших операциях, желудочно-кишечных и легочных кровотечениях — до 40—60 ед/кг и более. Все антигемофильные препараты вводят только внутривенно 2 раза в сутки (период полувыведения VIII фактора около 12 часов).

При острых гемартрозах, помимо назначения антигемофильных средств, необходимы временная (до 1 недели) иммобилизация конечности, аспирация крови с введением в полость сустава 40 — 60 мг гидрокортизона. В случаях массивных кровотечений возможно применение пульс-терапии преднизолоном по 500 — 1000 мг/сут в течение 2 — 3 дней и лечебного плазмафереза.

Лечение гемофилии В. При незначительных кровотечениях обычно назначают свежезамороженную плазму по 15 — 20 мл/кг, что повышает уровень IX фактора на 10 — 15%.

В случаях возникновения серьезных кровотечений используют концентраты протромбинового комплекса. Терапия концентратом протромбинового комплекса может осложняться тромбоэмболиями. Поэтому для профилактики тромбозов используют гепарин. Введение антигемофильных средств при гемофилии В проводится однократно в сутки.

Лечение гемофилии С. Используют нативную, свежезамороженную или сухую плазму в дозе от 4 — 5 до 9 — 10 мл/кг. Трансфузии повторяют через 48 — 72 часа.

Синдром диссемнированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)

ДВС-синдром характеризуется образованием фибрина в циркулирующей крови, нарушением микроциркуляции в органах и последующей гипокоагуляцией, сопровождающейся геморрагией.

Этиология. Ведущее значение в развитии ДВС-синдрома имеет поступление в кровь тканевого тромбопластина во время операций на сердце и легких, при осложнениях беременности (преждевременной отслойке плаценты, медицинском аборте, задержке мертвого плода, эмболии амниотической жидкостью). Большое количество тканевого тромбопластина поступает из предстательной железы при осложнениях операций на ней. Ферменты яда змей, поступающие в кровь при укусах, могут вызвать ДВС-синдром, активируя фактор X или протромбин. Злокачественные новообразования и острый промиелоцитарный лейкоз являются постоянными источниками поступления в кровь тромбопластических материалов, активизирующих процессы свертывания и вызывающих ДВС-синдром.

ДВС-синдром может развиться при воздействии эндотоксина бактерий, вызывающего образование веществ с активностью тканевого тромбопластина. Такой вариант ДВС-синдрома нередко наблюдается при сепсисе, вирусных и риккетсиозных инфекциях, геморрагическом васкулите.

Развитие ДВС-синдрома может быть обусловлено активацией системы внутреннего гемостаза при переливании несовместимой крови и гемолитических анемиях.

Патогенез. Характерной особенностью ДВС-синдрома являются блокада микроциркуляции сгустками фибрина и агрегатами клеток крови, повышение гематокрита и вязкости крови, набухание и нарушение деформируемости эритроцитов. Выделяют четыре фазы ДВС-синдрома:

I фаза — фаза гиперкоагуляции — проявляется активацией свертывания на фоне тромбопластинемии и тромбинемии.

II фаза — фаза нормо-гипокоагуляции — проявляется усилением фибринолиза и нарастанием коагулопатии потребления.

III фаза — фаза гипокоагуляции — характеризуется афибриногенемией, резким снижением активности и содержания многих факторов гемостаза и геморрагическим синдромом.

IV фаза — фаза восстановления.

Клиническая картина. Клиника варьирует в зависимости от основного заболевания и фазы ДВС-синдрома. Если при тяжелых травмах, некрозах тканей и опухолях пусковой механизм связан с поступлением в кровоток тканевого тромбопластина, то при сепсисе свертывание крови запускается напрямую эндотоксином.

Острый генерализованный ДВС-синдром начинается обычно тяжелым кровотечением. У большинства больных появляется обильная геморрагическая сыпь, в местах проколов артерий и вен и в местах стояния катетеров возникают длительные кровотечения. После некоторых операций, например, простатэктомии остаются кровоточащие операционные раны, а после родов развиваются массивные кровотечения. Возможны тяжелые кровотечения из эрозий слизистой желудка. Подобный вариант ДВС-синдрома развивается при быстром переходе начальной тромботической фазы в фазу коагулопатии потребления, проявляющуюся истощением плазменных факторов свертывания и тромбоцитопенией. Одновременно развивается вторичный фибринолиз, сопровождающийся истощением запаса α_2-антиплазмина в плазме.

Реже острый ДВС-синдром начинается с акроцианоза, тромбозов и некрозов, развивающихся в результате отложения фибрина в мелких кровеносных сосудах, вторичный фибринолиз быстро его не растворяет. Нередко поражаются почки, в которых могут вовлекаться канальцы с развитием обратимого острого тубулярного некроза или клубочки с развитием необратимого кортикального некроза, приводящего к острой почечной недостаточности. У некоторых больных развиваются некротические поражения кожи, пальцев, кончика носа. Существует вариант хронического ДВС-синдрома, который наблюдается при злокачественных опухолях и может ограничиться только изменением лабораторных показателей.

Лабораторные данные. Лабораторные тесты имеют разнонаправленный сложный характер в различные фазы ДВС-синдрома.

В I фазу при диффузном тромбообразовании в крови увеличено количество тромбопластина и протромбина, уровень фибриногена повышен, но может оставаться нормальным. Время свертывания крови меньше 4 мин. Паракоагуляционные (этаноловый, β-нафтоловый и протамин-сульфатный) тесты положительны. Количество тромбоцитов или нормальное или несколько сниженное. Вязкость крови повышается, показатель гематокрита выше нормы.

Во II фазу выявляют признаки дефицита факторов свертывания, приводящего к увеличению протромбинового времени более 20 с, тромбинового времени более 30 — 35 с, уменьшению фибриногена до 2 г/л. Паракоагуляционные тесты положительные. Развивающаяся коагулопатия потребления подтверждается также снижением количества антитромбина III до 75%. Число тромбоцитов значительно снижается, увеличивается количество продуктов деградации фибриногена (ПДФ).

В III фазу количество фибриногена становится меньше 2 г/л, паракоагуляционные тесты отрицательные, тромбиновое время более 35 с. Значительно увеличивается количество ПДФ. Содержание антитромбина III составляет 30 — 60%. Сохраняется тромбоцитопения, нарушена адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов.

Лечение. ДВС-синдром является осложнением многих тяжелых заболеваний. Поэтому схема лечения должна включать устранение его причины. Например, при ДВС-синдроме, развившемся у больных с инфекционной патологией, эффективна антибиотикотерапия, а при акушерской патологии ДВС-синдром разрешается быстрым родоразрешением.

Лечение основных клинических проявлений синдрома, таких как тромбозы и кровоточивость, зависит от фазы заболевания. При преобладании тромбозов показано введение гепарина. Начальную дозу гепарина 5000 — 15000 ЕД вводят в/в, затем проводят поддерживающую терапию гепарином по 2500 — 5000 ЕД подкожно через 4 — 6 ч или в/в капельно до

суточной дозы 45000 — 50000 ЕД. При преобладании кровоточивости дефицит свертывания корректируется свежезамороженной плазмой, а тромбоцитопения — тромбоцитарной массой. Свежезамороженная плазма содержит антитромбин III, плазминоген и его активаторы, вводится после согревания до 37 °С в/в струйно в первоначальной дозе 600 — 800 мл, повторные инфузии — по 300 — 400 мл. Перед каждой трансфузией вводят гепарин по 2500 — 5000 ЕД. Рекомендуется добавить 2500 ЕД гепарина непосредственно в переливаемую плазму.

Для улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции возможно внутривенное капельное введение реополиглюкина в дозе 400 мл/сут. При кровотечении, обусловленном гиперфибринолизом, рекомендуется внутривенное введение антипротеаз — трасилола или контрикала — в дозах до 80000 — 100000 ЕД на одно введение. При тяжелом течении ДВС-синдрома такие введения повторяют несколько раз. Как вспомогательный метод может быть использован плазмаферез.

При хроническом ДВС-синдроме, развивающемся при злокачественных новообразованиях и промиелоцитарном лейкозе, проводят с целью профилактики длительное введение гепарина п/к по 2500 ЕД 2 — 3 раза в сутки в боковые отделы брюшной стенки.

Тестовые вопросы к части 6 "Болезни системы крови"

01. Увеличение абсолютного числа лимфоцитов (лимфоцитоз) наблюдается при следующих заболеваниях, кроме:

а) хронического лимфолейкоза;
б) сублейкемического миелоза;
в) острых инфекций;
г) гипертиреоза;
д) туберкулеза.

02. Укажите в формуле крови больного 18 лет отклоняющиеся от нормы показатели:

а) эозинофилы 1%;
б) палочкоядерные нейтрофилы 10%;
в) сегментоядерные нейтрофилы 60%;
г) лимфоциты 24%;
д) моноциты 5%.

03. Гипохромные микроциты выявляют при следующих анемиях, кроме:

а) сидероахристических анемий;
б) анемий при хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваниях;
в) железодефицитных анемий;
г) миелодиспластического синдрома.

04. При какой анемии развивается нарушение синтеза глобулиновой части молекулы Hb, сопровождающееся повышением уровня HbA_2?

а) дефицит Г-6-ФД;
б) α-талассемия;
в) железодефицитная анемия;
г) β-талассемия;
д) сидеробластные анемии.

05. Диагноз железодефицитной анемии подтверждается приведенными данными лаборатории, кроме:

а) микроцитоза и гипохромии;
б) снижения ферритина в сыворотке и железа эритроцитов;
в) снижения запасов железа в костном мозге;
г) наличия мегалобластов в костном мозге;
д) развития через 7 дней ретикулоцитоза и повышения уровня Hb через 3 нед при адекватной терапии.

06. Больной, 52 лет, перенес резекцию желудка по Бильроту II, после которой у него развилась железодефицитная анемия. Какое из перечисленных нарушений не могло присти к анемии?

а) гастроинтестинальный синдром (тошнота, рвота, понос);
б) нарушение всасывания железа;
в) снижение утилизации витамина B_{12} и фолиевой кислоты;
г) кровотечение из пептических язв анастомоза.

07. При какой наследственной гемолитической анемии имеется врожденный дефект, развивающийся у гомозигот по аллелю, кодирующему гемоглобин S?

а) ферментопатической гемолитической анемии;
б) наследственном сфероцитозе;
в) серповидноклеточной анемии;
г) наследственном овалоцитозе.

08. Витамин-B_{12}-дефицитная анемия имеет характерное сочетание клинических и лабораторных признаков. Укажите это сочетание.

а) синдром нарушенного всасывания, панцитопения, спленомегалия, койлонихия;

б) гиперхромная анемия, койлонихии, гепатоспленомегалия, наличие антител к париетальным клеткам желудка. Склонность к тромбообразованию;
в) неадекватная утилизация витамина B_{12}, наличие в сыворотке крови антител к париетальным клеткам желудка, атрофический гастрит, фуникулярный миелоз, мегалобластный эритропоэз;
г) гипохромная анемия, гипоальбуминемия, периферическая лимфоаденопатия, нарушение функции ЦНС, стеаторея.

Вопросы 09–13.

Примечание. Каждому состоянию предшествуют обозначенные буквой возможные ответы. Выберите для каждого состояния подходящий ответ, обозначенный одной из букв.

а) апластическая анемия;
б) анемия, обусловленная снижением синтеза эритропоэтина;
в) миелофтизные анемии;
г) острая постгеморрагическая анемия;
д) аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами.

09. Слабость, желтуха, спленомегалия, лихорадки, прямая проба Кумбса, микросфероцитоз, гемоглобинурия.

10. В крови нормоцитарная нормохромная анемия с грушевидными эритроцитами и нормобластами, тромбоцитопения, количество гранулоцитов нормальное. В пунктате костного мозга обнаруживают фиброз и гранулемы.

11. Гипохромная анемия на фоне падения клиренса креатинина в сыворотке крови до 40 мл/мин и повышения концентрации креатинина до 320 мкмоль/л, содержание железа и ферритина в сыворотке нормальное.

12. Острое начало, содержание Hb в начале нормальное, к концу первых суток развивается нормоцитарная анемия, через 4–5 суток повышается ретикулоцитарный индекс до 3%, развивается умеренный микроцитоз и полихроматофилия.

13. Длительный прием НПВС, медленное развитие, в крови панцитопения, в пунктате костного мозга значительное сокращение численности клеток всех кроветворных ростков.

14. Клинические проявления острого лейкоза могут быть следующими синдромами, кроме:
а) синдрома опухолевой интоксикации;
б) анемического синдрома;
в) геморрагического синдрома;
г) гепаторенального синдрома;
д) гиперпластического синдрома с формированием язвенно-некротических поражений;
е) синдрома нейролейкемии.

15. При каком варианте острого лейкоза развивается ДВС-синдром?
а) остром В-лимфобластном лейкозе взрослых;
б) остром миелобластном лейкозе;
в) остром промиелоцитарном лейкозе;
г) остром миеломонобластном лейкозе;
д) остром эритромиелозе.

16. Какой лейкоз характеризуется "провалом" в формуле крови между молодыми и зрелыми клетками?
а) хронический миелолейкоз;
б) сублейкемический миелоз;
в) острый лейкоз;
г) хронический лимфолейкоз.

17. Полная клинико-гематологическая ремиссия при лечении острого лейкоза диагностируется по следующим показателям, кроме:
а) содержания нейтрофилов не менее 1500 мкл$^{-1}$;
б) содержания тромбоцитов не менее 100000 мкл$^{-1}$;
в) отсутствие бластных клеток в крови;
г) клеточность костного мозга больше 20%;
д) содержания бластных клеток в костном мозге не более 5%.

18. Диагностическими признаками хронического миелолейкоза являются все ниже перечисленные, кроме:

а) наличия Филадельфийской (Ph) хромосомы;
б) спленомегалии;
в) гиперурикемического синдрома;
г) высокого лейкоцитоза (более 300×10^9/л);
д) лейкемического "провала".

19. Истинная полицитемия это:

а) эритроцитоз при хронической обструктивной болезни легких;
б) эритроцитоз при злокачественных новообразованиях надпочечников;
в) эритроцитоз при поликистозе почек;
г) эритроцитоз в сочетании с лейкоцитозом и тромбоцитозом;
д) эритроцитоз при повышении вязкости крови при неукротимой рвоте, массивных ожогах, шоке.

20. Течение истинной полицитемии (эритремии) может осложниться следующими состояниями, кроме:

а) гиперволемии и повышения вязкости крови;
б) эритромелалгии;
в) трофических язв и кровоточивости;
г) нефролитиаза и подагры;
д) вторичной артериальной гипертонии;
е) анкилозирующего спондилита.

21. В клинику обратилась больная, 37 лет, с жалобами на кашель, одышку, боль в грудной клетке, лихорадку, характеризующуюся правильным чередованием длительных периодов повышения температуры тела до 38,5 ˚С и ее снижения, потерю массы тела. Три месяца назад обращалась к врачу по поводу ангины, он отметил увеличение шейных лимфатических узлов. Противовоспалительная терапия не привела к улучшению, состояние больной постепенно ухудшалось. При физикальном исследовании обнаружены увеличенные шейные лимфатические узлы. В крови нормоцитарная, нормохромная анемия, низкое содержание сывороточного железа, лимфоцитопения, моноцитоз. В сыворотке крови повышенное содержание кальция, меди, увеличена активность щелочной фосфатазы, С-реактивный белок. При рентгенографии грудной клетки обнаружены узловые образования в средостении. Наиболее вероятный диагноз:

а) бронхиальный рак;
б) хронический лимфолейкоз;
в) лимфогранулематоз;
г) саркоидоз легких.

22. Острая реакция "трансплант против хозяина" после трансплантации костного мозга характеризуется поражениями органов-мишеней, к которым не относится:

а) кожа;
б) печень;
в) желудочно-кишечный тракт;
г) сердце.

Вопросы 23–24.

Больная, 35 лет, страдает миеломной болезнью в течение 6 лет. Последнее ухудшение (усиление болей в грудных и поясничных позвонках, нарастание проявлений синдрома Фанкони, рецидивирующие пневмонии, развитие депрессии и сонливости) началось 3–4 недели назад. При обследовании состояние средней тяжести, средняя масса опухоли (число клеток $0{,}8\times10^{12}$/м^2), гемоглобин 87 г/л, кальций сыворотки 3,2 ммоль/л, уровень Ig A – 40 г/л, экскреция легких цепей с мочой 8 г/сут. На рентгенограммах грудной клетки и позвоночника обнаружены 3 остеолитических очага.

23. Определите стадию миеломной болезни:

а) I стадия;
б) II стадия;
в) III стадия.

24. Укажите на наиболее целесообразный метод лечения больной:
а) монотерапия мелфаланом внутрь, 8 мг/м^2;
б) пульс-терапия метилпреднизолоном 1 г/м^2/сут в/в в течение 5 суток;
в) химиотерапия по схеме винкристин, 0,1 мг/сут в/в непрерывно в течение 4 суток; доксорубицин, 9 мг/м^2 в/в в течение 4 суток; дексаметазон, 40 мг/сут внутрь 4 суток в неделю в течение 3 недель;
г) лучевая терапия (разовые дозы 75—150 Гр, суммарные дозы 2500—4000 Гр) на очаги поражения.

25. Характерными признаками идиопатической тромбоцитопенической пурпуры являются ниже перечисленные, кроме:
а) антител на поверхности тромбоцитов против их гликопротеидов IIв—IIIа или Ib/Ix;
б) наличия в крови тромбоцитов с морфологическими изменениями;
в) увеличения в костном мозге количества мегакариоцитов;
г) спленомегалии и цитопении;
д) эффективности спленэктомии, как метода лечения.

26. Женщина 22 лет обратилась с жалобами на возникновение гематом при незначительных травмах и рецидивирующие маточные кровотечения. Очень редко принимает аспирин по 1/2 таблетки при повышении температуры тела. При исследовании коагулограммы обнаружено: протромбиновый индекс (ПТИ) 92%, международное нормализованное отношение (МНО) 1,2, количество тромбоцитов 290×10^9/л, морфологические изменения тромбоцитов отсутствуют, длительность кровотечения 16 мин. Наиболее вероятный диагноз:
а) гемофилия А;
б) болезнь фон Виллебранда;
в) дефицит фактора VII;
г) прием ацетилсалициловой кислоты.

27. Для гемофилии А характерны следующие симптомы, кроме:
а) рецессивного, сцепленного с Х-хромосомой наследования;
б) спонтанного кровотечения, гемартрозов;
в) петехиальной сыпи с эритематозными пятнами;
г) удлинения времени свертывания и АЧТВ;
д) нормальных показателей тромбинового и протромбинового свертывания.

28. Ведущее значение в развитии ДВС-синдрома имеет поступление в кровь тканевого тромбопластина, приводящего к образованию фибрина в циркулирующей крови, нарушениям микроциркуляции в органах и последующей гипокоагуляции, сопровождающейся геморрагией. Эти явления развиваются при следующих состояниях, кроме:
а) операций на сердце и легких;
б) осложнений беременности (преждевременной отслойки плаценты, эмболии амниотической жидкостью);
в) злокачественных новообразований;
г) лечения прямыми антикоагулянтами.

29. III фаза ДВС-синдрома (фаза гипокоагуляции) подтверждается следующими лабораторными данными, кроме:
а) снижения содержания фибриногена (>2 г/л);
б) отрицательных паракоагуляционных тестов;
в) значительного увеличения продуктов деградации фибриногена;
г) уменьшения тромбинового времени.

Ответы и пояснения

01. Правильный ответ — б.
Сублейкемический миелоз характеризуется развитием фиброза костного мозга, метаплазией селезенки и лейкотромбобластной анемией. В крови больных количество лимфоцитов снижено.

02. Правильный ответ — б.
В норме количество палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови составляет 3—6%. Их увеличение (сдвиг влево) — признак или наличия очага воспаления, или усиления кроветворения вследствие потери крови.

03. Правильный ответ — г.
Миелодиспластический синдром характеризуется панцитопенией, низким ретикулярным индексом при нормальном содержании кроветворных клеток в костном мозге. В крови выявляют уменьшение числа клеток, анизоцитоз с преобладанием нормоцитов и небольшое количество макроцитов. При остальных анемиях в крови выявляют микроциты.

04. Правильный ответ — г.
β-талассемия — анемия, обусловленная нарушением синтеза глобулиновой части молекулы Hb, связанная с наследованием ребенком гена β-глобулина с нарушенной функцией и характеризующаяся резким снижением образования HbA_1 и повышением содержания HbA_2.

05. Правильный ответ — г.
Мегалобластный тип кроветворения характерен для больных с дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты. При железодефицитной анемии характерным признаком является снижение запаса железа в костном мозге, коррелирующее с уровнем ферритина сыворотки. Адекватная терапия через 3 нед способствует повышению уровня Hb.

06. Правильный ответ — а.
Железодефицитная анемия после резекции желудка развивается из-за нарушения всасывания поступающего с пищей железа вследствие ускоренного ее прохождения по тонкой кишке и атрофического энтерита, снижения утилизации витамина B_{12} и фолиевой кислоты из-за прекращения выработки внутреннего фактора после удаления антрального отдела желудка и кровотечения из пептических язв анастомоза. Гастроинтестинальный синдром вызывает демпинг-синдром, но не анемию.

07. Правильный ответ — в.
Серповидноклеточная анемия развивается у гомозигот по аллею, кодирующему гемоглобин S, имеющий структурные аномалии молекулы Hb; проявляется обычно в детском возрасте и характеризуется хроническим гемолизом. Ферментопластические гемолитические анемии обусловлены дефицитом активности эритроцитарных мембран, чаще Г-6-ФД. Наследственный сфероцитоз и овалоцитоз — мембранопатии, характеризующиеся структурными аномалиями белков эритроцитов.

08. Правильный ответ — в.
Витамин-B_{12}-дефицитная анемия развивается при нарушении всасывания (отсутствии внутреннего фактора, патологии тонкого кишечника), неадекватной утилизации (заболеваниях печени, почек, злокачественных опухолях) и развитии аутоиммунных механизмов (наличие антител к париетальным клеткам желудка и антител против внутреннего фактора). Дефицит витамина B_{12} приводит к мегалобластному типу кроветворения. В остальных вариантах приведены характеристики: а) железодефицитной анемии; б) нарушения нормального гемопоэза с тромбоцитопенией; г) болезни Уиппла.

09—13. Правильные ответы 09 — д, 10 — в, 11 — б, 12 — г, 13 — а.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами, относящимися к IgG, развивается обычно у женщин и бывает идиопатической и лекарственной, может быть осложнением гемобластозов и коллагенозов, характеризуется внесосудистым гемолизом с указанными признаками.

Миелофтизные анемии развиваются при замещении костного мозга некроветворными клетками, характеризуются нормоцитарной нормохромной анемией с грушевидными эритроцитами. Основной диагностический критерий — фиброз, гранулемы или опухолевые клетки в пунктате костного мозга.

Анемия, обусловленная снижением синтеза почками гормона эритропоэтина, развивается при ХПН и характеризуется неспособностью эритроцитарного ростка увеличивать выработку эритроцитов в ответ на анемию.

Острая постгеморрагическая анемия имеет стадийность в своем развитии. В первые часы число эритроцитов, содержание Hb и Ht нормальные, через 9—14 ч развивается нормоцитарная анемия (гидремическая фаза компенсации), через 4—5 суток повышается ретикулярный индекс, развиваются умеренный макроцитоз и полихроматофилия (костномозговая фаза компенсации).

Апластическая анемия может быть вызвана ионизирующим излучением, органическими соединениями и некоторыми лекарственными средствами (НПВС), развивается вследствие нарушения процессов пролиферации и дифференцировки всех ростков в костном мозге и сопровождается панцитопенией.

14. Правильный ответ — г.

Поражение печени является составной частью гиперпластического синдрома в результате развития очагов опухолевого роста и ее инфильтрации. Печень увеличивается на 2—4 см, плотная, болезненная, но гепаторенальный синдром не развивается.

15. Правильный ответ — в.

ДВС-синдром развивается, главным образом, при промиелоцитарном лейкозе, при котором происходит постепенное поступление в кровь тромбопластических материалов, активизирующих процессы свертывания.

16. Правильный ответ — в.

В лейкемическую фазу острого лейкоза при выходе бластных клеток в кровь в ней обнаруживаются молодые бластные клетки и зрелые гранулоциты, моноциты, а содержание промиелоцитов и миелоцитов незначительное, что и определяет в формуле крови "провал" между молодыми и зрелыми клетками. При остальных заболеваниях "провал" в формуле крови отсутствует.

17. Правильный ответ — в.

Полная клинико-гематологическая ремиссия диагностируется при обязательном отсутствии бластных клеток в крови.

18. Правильный ответ — д.

Диагностическими критериями хронического миелолейкоза являются Филадельфийская хромосома (Ph) в клетках-предшественницах гранулопоэза, гранулоцитах, эритрокариоцитах и мегакариоцитах; гиперурикемический синдром, развивающийся вследствие повышенного распада опухолевых клеток. Лейкемический "провал" при ХМЛ отсутствует.

19. Правильный ответ — г.

Истинная полицитемия — это эритроцитоз в сочетании с лейкоцитозом и тромбоцитозом. Эритроцитоз при хронической обструктивной болезни легких, злокачественных новообразованиях надпочечников и поликистозе почек относится к вторичному абсолютному эритроцитозу. Повышение вязкости крови при снижении общего объема приводит к вторичному относительному эритроцитозу.

20. Правильный ответ — е.

Анкилозирующий спондилит — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений. Ведущее значение в его патогенезе имеют аутоиммунные реакции. Эритремия представляет собой новообразование стволовых клеток костного мозга, сопровождающееся эритроцитозом, лейкоцитозом, тромбоцитозом, гиперволемией и повышением вязкости крови, трофическими язвенными кровотечениями, нефролитиазом и подагрой, обусловленными гиперурикемией, и вторичной артериальной гипертонией.

21. Правильный ответ — в.

У больной имеется клиника лимфогранулематоза с быстрым течением. Характерны интоксикация, лихорадка Пеля—Эбштейна, поражение шейных лимфоузлов и лимфоузлов средостения с синдромом сдавления, повышение активности щелочной фосфатазы. При рентгенографии грудной клетки обнаружены лимфатические узлы средостения. Бронхиальный рак характеризуется кашлем, выделением мокроты с примесью крови, обструктивной пневмонией, быстро развивающимся синдромом сдавления верхней полой вены. Саркоидоз легких — заболевание ретикулоэндотелиальной системы, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных гранулем без периферического воспаления. Хронический лимфолейкоз характеризуется клональным разрастанием зрелых лимфоцитов в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке и печени, сопровождающимся высоким лейкоцитозом (до 100×10^9/л).

22. Правильный ответ — г.

Острая реакция "трансплант против хозяина" характеризуется поражением кожи (пятнисто-пупулезной сыпью, эритродермией и пузырями), печени (изменениями функции и холангитом) и ЖКТ (воспалением слизистой на всем протяжении ЖКТ и поносом). Сердце не относится к органам-мишеням и не поражается.

23–24. Правильные ответы: 23 – б, 24 – в.

У больного следует диагностировать II стадию миеломной болезни с учетом клиники и количественных лабораторных показателей.

При наличии у молодой женщины опухоли средней массы, выраженной анемии, высокого уровня Ig G и A, экскреции легких цепей с мочой и 3 остеолитических очагов целесообразно провести химиотерапию по указанной схеме.

25. Правильный ответ – г.

Характерными признаками идиопатической тромбоцитопенической пурпуры являются антитела на поверхности тромбоцитов, усиливающие их фагоцитоз макрофагами селезенки, наличие в крови тромбоцитов с морфологическими изменениями. Спленомегалия и цитопения не характерны для идиопатической тромбоцитопении. Спленэктомию проводят при отсутствии эффекта от глюкокортикоидов. Операции приводят к выздоровлению или стойкой ремиссии 70% больных.

26. Правильный ответ – б.

Болезнь фон Виллебранда – наследственное заболевание крови, которое характеризуется снижением концентрации гликопротеина, обеспечивающего адгезию тромбоцитов с субэндотелием сосудов. При болезни фон Виллебранда выявляют нормальные величины ПТИ, МНО и количества тромбоцитов, сохраняющих нормальную функцию и морфологию. Основной диагностический критерий заболевания – увеличение длительности кровотечения. Гемофилия А поражает мужчин и характеризуется увеличением ЧТВ. Дефицит фактора VII приводит только к увеличению протромбинового времени. Ацетилсалициловая кислота ингибирует синтез простагландинов тромбоцитами, что сопровождается нарушением их функции и увеличением длительности кровотечения.

27. Правильный ответ – в.

Гемофилия А – наследственная коагулопатия, характеризующаяся дефицитом VIII фактора (антигемофильного фактора А), который приводит к удлинению времени свертывания и АЧТВ. Заболевание проявляется спонтанными кровотечениями и гемартрозами, но не петехиальной сыпью с эритематозными пятнами, которая возникает при геморрагическом васкулите. При гемофилии А нормальные показатели тромбинового и протромбинового свертывания.

28. Правильный ответ – г.

Антикоагулянты прямого действия блокируют биосинтез тромбина, уменьшают агрегацию тромбоцитов, могут угнетать активность гиалуронидазы, активируя тем самым фибринолитические свойства крови. Гепарин применяют в фазу гиперкоагуляции ДВС-синдрома.

29. Правильный ответ – г.

Фаза гипокоагуляции (III фаза ДВС-синдрома) характеризуется афибриногенемией, резким снижением активности и содержания факторов гемостаза. Тромбиновое время увеличивается до 35 с.

Часть 7
БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Эндокринная система состоит из желез внутренней секреции, выделяющих гормоны в кровь. К ним относятся гипоталамус, гипофиз, щитовидная железа, околощитовидная железа, островки Лангерганса поджелудочной железы, яички, яичники, эпифиз и вилочковая железа. Эндокринная система функционирует согласованно с нервной и иммунной системами, обеспечивая взаимодействие клеток всего организма.

Гормоны являются носителями информации обо всех изменениях внешней среды и необходимости ответной реакции, направленной на восстановление физиологического состояния организма. Различают следующие варианты действия гормонов: 1) **гормональное**, т. е. действие на значительном удалении от места образования; 2) **изокринное**, или местное, действие, при котором высвобождающийся в межклеточную жидкость гормон из синтезировавшей его клетки действует на рядом расположенные клетки; 3) **аутокринное**, когда высвобождающийся из клетки гормон влияет на ту же клетку, 4) **нейрокринное**, при котором высвобождающийся из нервных окончаний гормон выполняет нейромедиаторную функцию; 5) **нейроэндокринное**, когда гормон высвобождается в нервных окончаниях и поступает в кровоток.

По химической природе гормоны делятся на белковые, стероидные (липидные) и производные аминокислот (катехоламины и тиреоидные). Гормоны взаимодействуют с рецепторами, локализованными на мембранах клеток органов-мишеней, с участием вторичных мессенджеров: цАМФ и производных полифосфоинозидной системы. Метаболизм белковых гормонов осуществляется ферментами — экзопептидазами (карбокси- и аминопептидазами). Стероидные гормоны, которые транспортируются в крови в связанном с белками состоянии, инактивируются в печени глюкуроновыми кислотами, катехоламины подвергаются окислительному дезаминированию с участием моноаминоксидазы (МАО).

Эндокринные железы секретируют от одного до нескольких гормонов. Но гормоны образуются во многих тканях. В желудочно-кишечном тракте вырабатываются гастрин, высвобождающий пептид, секретин, холецистокинин и др.; в печени — соматомедины; в сердце — предсердный натрийуретический фактор и другие атриопептиды; в почках — эритропоэтин; в клетках юкстагломерулярного аппарата — секретин.

Функция эндокринной системы регулируется по принципу обратной связи, имеющей разные механизмы. Одним из механизмов является управление изменением уровня периферического гормона. Например, секреторная активность гипоталамуса и аденогипофиза зависит от уровня периферических гормонов T_3 и T_4, кортизола и половых гормонов. Возможно управление секрецией изменением обмена вещества, метаболизм которого регулируется гормоном. Так, регуляция секреции инсулина осуществляется уровнем глюкозы. Механизмы обратной связи нарушаются при повреждении или центрального, или периферических звеньев. Клинические проявления нарушений функции эндокринной желе-

зы могут быть связаны с повышением или снижением секреции гормона, нарушениями транспорта гормона к органу-мишени и взаимодействия гормона с рецепторами, мутацией, активирующей систему передачи сигнала гормона в отсутствие самого гормона.

Клинические проявления и физикальные данные эндокринных болезней зависят от перечисленных факторов и имеют большое разнообразие. Они будут описаны в соответствующих разделах. Для оценки функционального состояния желез внутренней секреции проводят лабораторные исследования, измеряют уровни гормонов и их метаболитов в плазме и моче. Широко используются стимуляционные и супрессивные пробы для выявления резерва гормонов и сохранности регуляторных механизмов.

Современные методы лучевой диагностики дают возможность обнаружить минимальные повреждения эндокринных желез и органов-мишеней. С помощью КТ и МРТ выявляют объемные образования надпочечников и гипофиза. Лучевая диагностика позволяет прогнозировать течение эндокринных заболеваний.

Глава 68
ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Гипоталамо-гипофизарная система является регулятором большинства эндокринных желез за счет выработки релизинг-гормонов, вызывающих стимуляцию или торможение инкреции гормонов гипофиза. Например, тирорелин повышает высвобождение тиреотропина, гонадорелин — гонадотропинов.

В гипофизе различают переднюю, среднюю и заднюю доли. В передней доле синтезируются основные тропные гормоны (АКТГ, соматотропный, тиреотропный, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий, пролактин), в средней — меланоцитостимулирующий, в задней — окситоцин и вазопрессин. Нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе приводят к развитию акромегалии и гигантизму, гипофизарному нанизму, болезни Иценко—Кушинга, несахарному диабету, синдрому гипопитуитаризма.

Акромегалия и гигантизм

Акромегалия — заболевание, обусловленное избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ). Избыток СТГ до закрытия эпифизарных зон роста приводит к гигантизму, при котором почти всегда развиваются признаки акромегалоидизации. Заболеваемость составляет 3—4 случая на 1 млн населения в год, а распространенность — 5—7 на 100 тыс. Акромегалия развивается с одинаковой частотой у мужчин и женщин (обычно в среднем возрасте).

Этиология и патогенез. Повышение уровня СТГ обычно связано с соматотропиномами, имеющими четкие очертания и локализующимися в боковых отделах аденогипофиза, в которых сосредоточена основная масса соматотропных клеток. У 75—80% больных наблюдаются макроаденомы, но лишь у 30% макроаденомы имеют диаметр больше 20 мм. Иногда соматотропиномы прорастают за пределы турецкого седла. Такие опухоли называют инвазивными. Гиперпродукция СТГ может развиться при избыточной секреции соматолиберина в гипоталамусе или эктопических очагах, к которым относятся карциноид бронхов, опухоль островковых клеток, мелкоклеточный рак легкого, карциноид тонкой кишки, медуллярный рак щитовидной железы.

Соматотропиномы происходят из одной клетки, подвергшейся трансформации. Возможны два пути трансформации: мутация гена α-субъединицы белка G , сопряженного с клеточными мембранами, и делеция сегмента 11q13. В результате происходит ускоренная пролиферация соматотропных клеток и нерегулируемая секреция СТГ.

СТГ — основной регулятор роста. Но СТГ сам не влияет на рост, он усиливает синтез и секрецию непосредственного стимулятора клеточной пролиферации — ИФР I. Кроме того, СТГ обладает анаболическим действием и стимулирует синтез белка, липолиз и высвобождение свободных жирных кислот из липоцитов. В результате резко усиливается рост кожи и ее придатков, костей, хрящей, мышц, соединительной ткани.

Клиническая картина. Акромегалия развивается медленно. Больной обращается к врачу по поводу изменений лица и конечностей спустя несколько лет после начала заболевания. Ранние симптомы — жалобы на головные боли с локализацией в лобно-теменных или височных областях, которые могут сопровождаться головокружением, тошнотой и рвотой. К ранним симптомам относятся нарушения в половой сфере. При прогрессировании заболевания появляются утомляемость, потливость, непереносимость жары, увеличение массы тела.

Акромегалия характеризуется разрастанием костей и мягких тканей. Наиболее выраженными симптомами являются разрастание костей черепа, увеличение кистей и стоп, огрубление черт лица. Особенно характерно увеличение нижней челюсти, передний угол которой выступает вперед по отношению к верхней челюсти (прогнатизм), зубы раздвигаются и промежутки между ними увеличиваются (диастема). Ушные раковины, носовые кости, хрящи и мягкие ткани разрастаются, нос становится толстым.

Кожа лица и на шее сзади утолщается, образуются глубокие складки. Выводные протоки потовых и сальных желез растягиваются, часто появляются угри. Язык обычно увеличивается (макроглоссия), на нем видны следы зубов. Голос может быть гулким, его тембр становится низким.

Характерно постепенное нарастание слабости мышц спины и плечевого пояса в результате их дегенерации и склероза. Разрастание костей и суставных хрящей приводит к деформирующему остеоартрозу и артралгиям. У половины больных выявляют изменения сердечно-сосудистой системы (артериальную гипертонию, гипертрофию левого желудочка, сердечную недостаточность). Размеры других внутренних органов увеличиваются, но функция их нормальная. У трети больных развивается узловой эутиреоидный зоб.

Рост соматотропиномы может сопровождаться нарушением зрения (битемпоральной гемианопсией, снижением зрения) и головными болями.

У большинства больных (около 80%) выявляют инсулинорезистентность, у трети (25—30%) — нарушение толерантности к глюкозе, у 10—15% — сахарный диабет. В плазме больных повышается уровень фосфата и возможна гиперпролактинемия.

Данные лаборатории. Диагноз акромегалии подтверждается измерением уровня ИФР-I, который обычно повышен и коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Надежным диагностическим критерием является проба с глюкозой. У здоровых после приема внутрь 50—100 г глюкозы через 60—120 мин резко падает уровень СТГ в плазме (менее 2 мкг/л). У больных после приема глюкозы уровень СТГ в плазме или нормальный (2—5 мкг/л), или повышен (более 10 мкг/л).

Следующим этапом диагностики является рентгенологическое исследование, с помощью которого у 95% больных обнаруживается опухоль гипофиза. Для точного определения размеров опухоли проводят МРТ. На обзорных рентгенограммах черепа выявляют дополнительные признаки акромегалии: утолщение и уплотнение костей черепа, увеличение придаточных пазух носа, разрастание ячеек сосцевидных отростков, прогнатию. Рентгенография скелета позволяет обнаружить увеличение тел позвонков, утолщение дисталь-

ных фаланг пальцев рук и ног, искривление бедренных костей и костей голени, утолщение и удлинение ребер и ключиц.

Лечение. Используют хирургическое удаление аденомы, лучевую терапию и медикаментозное лечение.

Трансфеноидальная аденомэктомия позволяет быстро и стойко снизить секрецию СТГ. На результат операции влияет исходный размер опухоли. При микроаденомах излечение наблюдается у 80% больных, при макроаденомах — 50%. После операции у 20—40% больных имеется риск рецидивов акромегалии, который увеличивается в тех случаях, когда введение тиролиберина после операции стимулирует секрецию СТГ.

Лучевую терапию проводят при неэффективном медикаментозном и хирургическом лечении, невозможности проведения операции и отказе больного от операции. Применяют рентгеновское облучение области гипофиза 45 Гр за 5 недель, после которого уровень СТГ снижается очень медленно. Через 2 года он уменьшается в 2 раза, через 5 лет уровень у 50% больных становится ниже 2 мкг/л, через 10 лет — у 70% больных. Но рентгеновское облучение может привести к гипопитуитаризму, требующему заместительной терапии. С целью предупреждения этого осложнения используют направленное облучение тяжелыми частицами или γ-частицами в высоких дозах (40—50 Гр) с помощью гамма-ножа — установки, заряженной ^{60}Co. При таком способе вся доза может быть подведена к опухоли за один сеанс.

Медикаментозное лечение позволяет блокировать секрецию СТГ. Обычно применяют бромкриптин (парлодел) в дозе 20—60 мг/сут. Клиническое улучшение состояния происходит почти у 90% больных, но уровень СТГ становится ниже 10 мкг/л только у 35% больных, а уровень ИФР-I нормализуется всего у 8%.

Октреотид, аналог сомастатина, эффективнее бромкриптина, но его необходимо вводить п/к 3 раза в сутки в дозе 100—200 мкг. Октреотид имеет ряд побочных эффектов: болезненность в месте инъекций, стеаторея, боль в животе, риск желчнокаменной болезни. Октреотид может нарушать толерантность к глюкозе. Существует мнение о целесообразности применения медикаментозного лечения не как самостоятельного, а как предварительного перед оперативным лечением или лучевой терапией.

Успешное лечение приводит к стабилизации процесса, и большинство больных в течение многих лет сохраняют трудоспособность. Для выявления рецидива соматотропиномы необходимо периодически определять уровни СТГ и ИФР-I.

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм — недостаточность функции гипофиза или гипоталамуса с уменьшением или прекращением продукции тропных гормонов передней доли и антидиуретического гормона. Дефицит гормонов может быть врожденным и приобретенным. Причины гипопитуитаризма перечислены ниже.

Причины гипопитуитаризма

Изолированный или сочетанный дефицит гипофизарных гормонов:
- Наследственные или приобретенные нарушения секреции гормонов гипофиза.

Опухоли:
- Аденомы.
- Краниофарингомы.
- Метастазы.

Воспалительные заболевания:
- Менингит (туберкулезный, грибковый).

Саркоидоз.
Абсцессы гипофиза.
Сосудистые заболевания:
Синдром Симмондса – Шиена.
Некроз гипофиза на поздних сроках беременности у больных сахарным диабетом.
Тромбоз или аневризма сонных артерий.
Разрушение гипофиза или гипоталамуса:
Хирургическое вмешательство.
Повреждение ножки гипофиза.
Облучение.
Черепно-мозговая травма.
Инфильтративные процессы:
Гемохроматоз.
Амилоидоз.
Аутоиммунные поражения гипофиза или гипоталамуса.

Клиническая картина зависит от причины, вызвавшей гипопитуитаризм, и от того, какой гормон отсутствует. Заболевание обычно развивается скрыто, но возможно бурное, внезапное начало. Чаще всего прекращается секреция гонадотропинов, затем соматотропного гормона (СТГ), затем тиреотропного гормона (ТТГ) и АКТГ. Дефицит всех гипофизарных гормонов (пангипопитуитаризм) приводит к нарушению функций всех эндокринных желез. Снижение секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов у женщин сопровождается аменореей, регрессией вторичных половых признаков и бесплодием. Дефицит гонадотропинов у мужчин приводит к атрофии яичек, импотенции и торможению сперматогенеза с последующим бесплодием. Следует учитывать, что снижение секреции ЛГ и ФСГ может быть обусловлено избыточной секрецией пролактина (ПРЛ), что нередко сопровождается снижением секреции гонадотропинов и вторичным гипогенитализмом.

Синдром Симмондса–Шиена развивается в ближайшем послеродовом периоде вследствие обильного кровотечения и шока. Ведущими клиническими симптомами являются нарастающая общая слабость, прогрессирующее похудание, апатия, отсутствие послеродовой лактации, снижение полового влечения, расстройство менструального цикла.

Больные истощены, кожа сухая, атрофичная. Волосы редкие, происходит выпадение волос на лобке и в подмышечных областях. Подкожный жировой слой развит слабо. Выявляются уменьшение размеров внутренних органов (спланхномикрия) и нарушение функции различных систем. Наиболее часто выявляют изменения сердечно-сосудистой системы (брадикардию, артериальную гипотонию, глухость тонов сердца). Возможны расстройства пищеварения (тошнота, рвота), нарушения нервно-психической сферы (вялость, апатия, сонливость, галлюцинации) и зрения (атрофия зрительного нерва, ограничения полей зрения). Характерны поражения эндокринной системы (снижение функции щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез).

Дефицит СТГ у детей приводит к задержке роста, у взрослых – к появлению мелких морщинок вокруг глаз и рта, увеличению толщины подкожной клетчатки и снижению мышечной массы. Дефицит ТТГ является причиной гипотиреоза без зоба, клиническими признаками которого являются отечность кожи, одутловатость лица и непереносимость холода. Дефицит АКТГ приводит к вторичной надпочечниковой недостаточности, проявляющейся утомляемостью, общей слабостью, потерей веса, артериальной гипотонией и гипонатриемией. В отличие от первичной надпочечниковой недостаточности при вторичной выявляются гипопигментация, особенно сосков, гиперкалиемия, гипонатриемия и гипохлоремия. Если у детей имеется сочетанный дефицит АКТГ и СТГ, у них развиваются приступы гипогликемии. Дефицит АДГ является причиной развития несахарного диабета. Дефицит пролактина приводит к нарушению лактации после родов.

Лабораторные данные. Дефицит СТГ и АКТГ выявляют с помощью стимуляционных проб. Используют гипогликемическую пробу с инсулином. В норме после в/в струйного введения инсулина короткого действия в дозе 0,1 ед/кг уровень глюкозы в плазме падает до 2,2 ммоль/л и ниже, а уровень СТГ повышается до 7 — 10 мкг/л и выше, концентрация кортизола должна повыситься до 19 мкг%. Отсутствие повышения уровней СТГ и АКТГ — признак дефицита их выработки. Дефицит ЛГ и ФСГ выявляют по снижению уровня эстрогенов у женщин детородного возраста и уровня тестостерона у мужчин. Дефицит ТТГ определяют по уровням T_4 и свободного T_4. Для вторичного гипотиреоза характерно снижение уровней T_4 и свободного T_4 и нормальный уровень ТТГ. Изолированный дефицит ТТГ у больного с признаками вторичного гипотиреоза подтверждается дефицитом тироксинсвязывающего глобулина (T_4 и свободный T_4 ниже нормы, поглощение T_3 усилено).

Лечение включает устранение причины гипофизарной недостаточности и возмещение гормонами активности гипофункционирующих желез-мишеней. Если гипопитуитаризм связан с опухолью гипофиза, необходимо ее специфическое лечение (рентгенотерапия, мегавольтное облучение, гипофизэктомия).

Гормональная заместительная терапия имеет главную цель — предупредить вторичную надпочечниковую недостаточность. Для этого используют преднизолон 5 — 7,5 мг/сут или кортизон 20 — 37,5 мг/сут или гидрокортизон 20 — 30 мг/сут 1 раз в сутки (утром). Лечение вторичного гипотиреоза проводят левотироксином в дозах 0,05 — 0,15 мг/сут при обязательном контроле уровня свободного T_4 на фоне заместительной терапии глюкокортикоидами. Для нормализации менструального цикла проводят лечение комбинацией эстроген-прогестерон. Мужчинам для восстановления либидо и потенции назначают препараты тестостерона в/м или применяют накожно.

Лечение бесплодия гипофизарного происхождения проводят с помощью гонадотропинов или гонадолиберина, исключительное значение при этом имеет точно контролируемое дозирование. Гонадотропин хорионический оказывает гонадотропное и лютеинизирующее действие. Стимулирует синтез половых гормонов, овуляцию и сперматогенез. Активирует секрецию гонадотропных гормонов. Препарат вводят в/м в дозах 500 — 3000 ЕД/сут 2 — 3 раза в неделю. Женщинам при ановуляторных циклах, начиная с 10 — 12 дня цикла — по 3000 ЕД 2 — 3 раза с интервалом 2 — 3 дня или по 1500 ЕД 6 — 7 раз через день.

Несахарный диабет

Несахарный диабет (НД) — нейрогипофизарное заболевание, обусловленное недостаточностью вазопрессина (антидиуретического гормона, АДГ) и характеризующееся полиурией и жаждой. Этот вариант НД называется центральным. Полиурия и жажда могут развиваться при резистентности почек к АДГ — нефрогенном несахарном диабете (ННД). Возможно психогенное (компульсивное) потребление большого количества воды, сопровождающееся физиологическим подавлением секреции АДГ. НД встречается с частотой 1:15000 — 17000 больных, госпитализированных в терапевтические клиники, развивается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин.

Этиология. НД может быть постоянным или временным. Примерно у 50% больных причины НД не обнаруживаются (идиопатический НД). Приобретенный НД развивается при повреждениях гипоталамо-гипофизарной области, вызванных травмой головы с переломами основания черепа, опухолями головного мозга и нейрохирургическими операциями на гипофизе. Реже причинами НД являются гистиоцитоз Х (болезнь Хейда — Шюллера — Крисчена), гранулемы (саркоидоз или туберкулез), патология сосудов (аневризмы и тромбоз) и инфекции (энцефалит или менингит).

Патогенез. Ведущее значение в развитии НД имеют нарушения осморецепторной и волюморецепторной системы регуляции секреции АДГ. Существует несколько механизмов этих нарушений. Первый характеризуется осмоляльностью мочи, не изменяющейся при повышении осмоляльности плазмы, что свидетельствует об отсутствии гормона. Для второго характерно отсутствие повышения осмоляльности мочи при повышении осмоляльности плазмы, но ее возрастание при обезвоживании. Секреция АДГ при этом механизме регулируется волюморецепторами. Для третьего типа характерно повышение осмоляльности мочи параллельно увеличению осмоляльности плазмы, но осмотический порог секреции повышен. Возможен четвертый механизм, при котором осмотический порог секреции АДГ не изменен, но количество секретируемого гормона снижено.

Клиническая картина. Ведущим симптомом является полиурия (до 3—15 л в день) в результате неспособности почек к реабсорбции воды и концентрации мочи при отсутствии адекватного количества АДГ. Полиурия, повышая осмоляльность плазмы, вызывает жажду (полидипсию). Больные потребляют большое количество воды, что доставляет неудобство, но не представляет угрозу для жизни, так как не наступает дегидратация. У детей и больных, не имеющих возможности возмещения потери жидкости, появляются признаки обезвоживания: слабость, лихорадка, артериальная гипотония, тахикардия, нарушение сознания.

Лабораторные исследования выявляют разведение мочи (с осмоляльностью менее 200 мосм/кг и плотностью менее 1,005) и нормальную или слегка повышенную осмоляльность плазмы.

Для диагностики НД используют пробу с ограничением воды, но ее проводят только под постоянным наблюдением. Утром взвешивают больного и берут пробы венозной крови для определения концентрации и осмоляльности, а также определяют осмоляльности мочи. Мочу собирают каждый час и измеряют плотность и осмоляльность мочи до достижения часового ее повышения менее 30 мосм/кг. Через 3 часа измеряют осмоляльность плазмы, затем подкожно вводят 5 ЕД водного раствора вазопрессина и через 1 час еще раз измеряют осмоляльность мочи. В норме после дегидратации осмоляльность мочи достигает более 700 мосм/л и превышает осмоляльность плазмы, а после введения вазопрессина осмоляльность мочи не повышается. При НД осмоляльность мочи достигает 280 мосм/л и не превышает осмоляльность плазмы, после введения вазопрессина осмоляльность мочи увеличивается более чем на 50%.

Информативны пробы с инфузией гипертонического солевого раствора. Утром больному проводят водную нагрузку (20 мл/кг в течение 30—60 мин). Затем внутривенно в течение 45 мин со скоростью 0,25 мл/кг/мин вводят 2,5% раствор NaCl. У здоровых происходит резкое снижение диуреза вследствие стимуляции секреции АДГ. Больные НД не отвечают на эту стимуляцию. Проба противопоказана больным с ХСН.

Дифференциальную диагностику проводят с нефрогенным несахарным диабетом (ННД) и избыточным потреблением жидкости.

ННД характеризуется неспособностью почечных канальцев отвечать на циркулирующий в нормальном количестве АДГ. Существует врожденный ННД, который наследуется рецессивно, сцеплено с Х-хромосомой, либо аутосомно-рецессивно и развивается в раннем возрасте. В старших возрастных группах ННД может развиться при хронических заболеваниях почек, серповидно-клеточной анемии, амилоидозе, гипокалиемии, гиперкальциемии, а также при применении некоторых лекарств (лития, демеклоциклина, метоксифлурана). Клиника ННД не имеет отличий от клиники НД. Отличается ННД отсутствием ответа на введение АДГ.

Психогенное (компульсивное) потребление большого количества жидкости развивается у лиц с эмоциональными или психическими нарушениями, чаще всего у женщин молодого и среднего возраста. Повышенное потребление воды подавляет секрецию АДГ,

уменьшает осмоляльность мозгового вещества почек, при этом развивается резистентность к АДГ. Дифференциальная диагностика с НД может быть затруднительной, но длительное ограничение приема воды до 2 л/сут и меньше восстанавливает нормальную концентрационную способность почек.

Лечение. Назначают десмопрессин — синтетический аналог вазопрессина. Наносят на слизистую оболочку носа 10—40 мкг/сут (0,05—0,2 мл) с помощью носовой канюли и назального распылителя два раза в сутки. Выпускается препарат для парентерального применения при острых состояниях и в послеоперационном периоде. Вводят п/к, в/м, в/в взрослым 1—4 мкг/сут, детям — 0,4 мкг/сут.

Абсолютные противопоказания: гиперчувствительность, врожденная или психогенная полидипсия, анурия, гипоосмоляльность плазмы, ХСН, задержка жидкости любой этиологии.

Хлорпропамид — пероральный гипогликемический препарат, побочным эффектом которого является потенцирование действия и секреции эндогенного АДГ. Начальная доза при лечении НД 0,125 г/сут. При необходимости дозу увеличивают до 0,258—0,5 г/сут. Побочным эффектом может быть развитие гипогликемии.

Тиазидовые диуретики при НД дают парадоксальный эффект — уменьшают выделение мочи на 30—50% в результате реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах и уменьшения нарушения реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Их считают препаратами выбора в лечении нефрогенного несахарного диабета.

Синдром неадекватной секреции АДГ (СНАДГ)

СНАДГ проявляется избыточной продукцией АДГ.

Этиология. СНАДГ развивается главным образом при нарушениях в гипоталамо-нейрогипофизарной системе и при заболеваниях легких (пневмониях, туберкулезе) и ЦНС (инсультах, энцефалитах, травмах головы). Некоторые лекарства (хлорпропамид, винкристин, клофибрат) могут усилить гипоталамо-гипофизарную секрецию АДГ. Возможна продукция АДГ злокачественными опухолями (карциномой легкого и карциномой поджелудочной железы).

Патогенез. Избыток АДГ приводит к задержке воды и усиленной экскреции натрия. Развивается гипонатриемия.

Клиника развивается при снижении уровня Na^+ менее 135 мэкв/л. У больных появляются головные боли, спутанность сознания, тошнота, рвота, иногда неврологические нарушения. Ежедневное выделение натрия с мочой превышает 20 мэкв/л.

Лечение включает терапию основного заболевания, ограничение приема жидкости до 500—1000 мл в день, введение 5% раствора NaCl при гипонатриемии менее 120 мэкв/л. Угнетение ответа почечных канальцев на АДГ может быть достигнуто при невозможности ограничения потребления жидкости демеклоциклином в дозе 300 мг внутрь 3—4 раза в день.

Болезнь и синдром Иценко–Кушинга

Болезнь Иценко—Кушинга характеризуется избыточной секрецией АКТГ гипофизом, синдром Иценко—Кушинга — повышением уровня кортизола и/или других глюкокортикоидов любого происхождения. Наиболее частой причиной синдрома является двусторонняя гиперплазия коры надпочечников, вызванная повышенной секрецией АКТГ гипофизом.

Этиология. Развитие болезни связано с дефектом гипоталамуса, секретирующего избыточное количество кортиколиберина, или дефектом гипофиза, что наблюдается при черепно-мозговых и психических травмах, нейроинфекциях (энцефалитах, менингитах), интоксикациях, опухолях гипофиза (больших хромофобных аденомах у 10% больных и мелких базофильных аденомах у 50%). Синдром Иценко — Кушинга развивается чаще всего при аденомах и карциномах надпочечников. Гиперпродукция АКТГ, сопровождающаяся гиперплазией надпочечников с синдромом Иценко — Кушинга, может наблюдаться при овсяно-клеточной карциноме легкого, бронхиальных карциноидных опухолях, карциноме поджелудочной железы. Синдром Кушинга нередко развивается при длительном лечении глюкокортикоидами по поводу бронхиальной астмы, ревматоидного артрита и других заболеваний.

Патогенез. Избыточная секреция АКТГ является основным патогенетическим фактором, усиливающим функцию коры надпочечников. При болезни Иценко — Кушинга снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к кортикостероидам, что приводит к одновременному повышению секреции как АКТГ, так и кортизола.

Клиническая картина. Заболевание развивается постепенно. В результате гиперпродукции кортизола происходит перераспределение жира. Жир локализуется на лице (лунообразное лицо), шее над VII шейным позвонком (бычий, бизоний горб), груди, животе в сочетании с тонкими конечностями. Кожа обычно тонкая, дряблая, поражена акне и фурункулами. На коже живота, внутренней поверхности бедер, молочных желез — дистрофические красно-фиолетовые полосы растяжения (стрии). У женщин часто наблюдают рост волос по мужскому типу (гирсутизм) и олигоменорею, обусловленные повышенной секрецией надпочечниками андрогенов. Нередко развиваются атрофия и слабость мышц. Характерна предрасположенность к возникновению внутрикожных кровоизлияний.

Одним из ведущих симптомов может быть остеопороз, возникающий в результате усиления метаболизма костей и ингибирующего действия кортизола на синтез коллагена и всасывание кальция. У больных возникают деформации и переломы костей. Если болезнь Иценко — Кушинга развивается в детском возрасте, происходит задержка роста и дифференцировка скелета.

Поражение сердечно-сосудистой системы выявляют у всех больных. Отмечаются артериальная гипертония и повышенное венозное давление, связанные с нарушениями центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса и электролитного баланса (гипернатриемия, гипокалиемия). Возможно развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и ХСН.

При длительном существовании болезни развиваются психические нарушения. Вначале появляется неврастенический синдром, затем присоединяются депрессивный и эпилептиформный синдромы. У больных снижаются память и интеллект, развивается медлительность.

У большинства больных регистрируются пониженная толерантность к глюкозе, гипергликемия, глюкозурия; у 20% выявляют сахарный диабет (стероидный диабет). Нарушения углеводного обмена обусловлены снижением утилизации глюкозы на периферии и повышением глюконеогенеза в печени под влиянием кортизола.

Лабораторные данные. Уровень кортизола и АКТГ в сыворотке и выделение с мочой кортизола и 17-ГКС мало информативны. Рекомендуют проведение тестов с дексаметазоном.

Ночной тест подавления дексаметазоном. Больной принимает 1 мг дексаметазона в 11 часов вечера, в 8 часов утра на следующий день измеряют содержание кортизола в сыворотке. У здоровых людей он снижается до 5 мкг% и ниже, у больных с синдромом Кушинга уровень кортизола выше 5 мкг%.

Тест не специфичен, дает высокий процент ложноположительных результатов.

Более информативна "длинная" проба с низкой дозой дексаметазона, в ходе которой больной в течение 2 суток принимает внутрь 0,5 мг дексаметазона каждые 6 часов. При синдроме Кушинга на 3-и сутки содержание свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче по сравнению с исходным уровнем не уменьшается.

Болезнь Иценко — Кушинга диагностируется с помощью "короткой" пробы с высокой дозой дексаметазона (8 мг внутрь в 23.00). В 8.00 уровень кортизола в плазме снижается более чем на 50% по сравнению с исходным. Назначение дексаметазона по 2 мг внутрь каждые 6 часов в течение 2 дней (длинная высокая доза) приводит к уменьшению экскреции кортизола с мочой на 50% от исходной. При синдроме Кушинга дексаметазон не оказывает тормозящего действия.

Дифференциальную диагностику болезни и синдрома Иценко — Кушинга проводят также с помощью проб с кортиколиберином и метирапоном. У больных с гипофизарной болезнью Иценко — Кушинга уровень АКТГ в плазме нормальный или умеренно повышен и резко возрастает в пробе с кортиколиберином. При надпочечниковом синдроме Кушинга уровень АКТГ понижен и не повышается при стимуляции кортиколиберином. Метирапон при болезни Иценко — Кушинга повышает экскрецию 17-ГКС с мочой в 2 — 3 раза. При синдроме Кушинга, обусловленном опухолью коры надпочечников, экскреция 17-ГКС с мочой не изменяется.

В настоящее время для повышения точности диагноза микроаденом гипофиза, секретирующих АКТГ и плохо выявляемых при помощи МРТ с контрастированием, используют определение содержания АКТГ в плазме, полученной при катетеризации нижних каменистых синусов (мест венозного дренажа гипофиза).

Большое диагностическое значение имеют КТ- или МРТ-сканирование для выявления опухоли гипофиза и негипофизарной АКТГ-продуцирующей опухоли. Гиперплазию коры надпочечников, аденому или рак обнаруживают путем КТ-сканирования надпочечников.

Лечение. Существуют различные методы лечения болезни Иценко — Кушинга, направленные на коррекцию гиперфункции гипофиза и коры надпочечников при синдроме Кушинга.

При выявлении аденом гипофиза проводят трансфеноидальную аденомэктомию, которая дает хороший эффект (в 70% случаев). После операции больные нуждаются в длительной заместительной терапии глюкокортикоидами до нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Но крупные кортикотропиномы могут рецидивировать.

При невозможности выявления опухоли при болезни Иценко — Кушинга проводят мегавольтное облучение гипофиза в дозе 4000 — 5000 рад или облучение пучком тяжелых частиц в дозе до 10000 рад.

При отсутствии эффекта после аденомэктомии или облучения производят двустороннюю адреналэктомию, после которой больной должен получать постоянно заместительную стероидную терапию. У 10 — 30% больных после этой операции развивается синдром Нельсона (хроническая надпочечниковая недостаточность, резкая пигментация кожи, опухоль гипофиза).

Аденомы надпочечников являются показанием к резекции. Во время операции, в послеоперационном периоде больные должны получать дополнительно кортизол в течение нескольких месяцев до восстановления функции оставшейся ткани надпочечников, атрофированной и угнетенной предшествовавшим высоким уровнем кортизола. Эктопический синдром Кушинга лечится хирургически при возможности проведения операции.

При наличии осложнений (вторичного альдостеронизма с артериальной гипертонией, остеопороза, аменореи, ХСН) проводят соответствующую симптоматическую терапию.

Ожирение

Ожирение — это избыточное отложение жира в подкожной клетчатке и других тканях организма. Распространенность ожирения имеет значительные вариации и зависит от возраста, социально-экономических, психологических, эндокринных и других факторов. Ожирением страдают 20—24% мужчин и 27—30% женщин. Ожирение у 20-летних людей встречается в 2 раза реже, чем у 55-летних.

Этиология. Точные причины ожирения неизвестны, но его патогенез определяется просто: энергии потребляется больше, чем расходуется.

Генетические факторы являются важнейшими детерминантами ожирения. В настоящее время у человека обнаружены и клонированы гены, мутации которых вызывают ожирение. Гены LEP и LEPR кодируют лептин и экспрессируются преимущественно в жировой ткани. В редких случаях у человека мутация генов β_2-адренорецептора, ФНО-α и липопротеидлипазы приводят к ожирению.

Хорошо известен тот факт, что людям, страдающим ожирением, трудно снизить массу тела. Генетические факторы влияют на массу тела, взаимодействуют с факторами внешней среды и лечебными мероприятиями. Уменьшение такого влияния возможно путем изменения образа жизни.

Существует мнение о роли **социальных факторов** в развитии ожирения. Установлена определенная закономерность: у женщин в бедных слоях населения ожирение встречается в 2 раза чаще, чем у женщин с высоким социально-экономическим положением. Но у мужчин эта связь менее выражена. Вероятно, механизм влияния социальных факторов на массу тела связан с образом жизни, характером питания и физической активностью.

В развитии ожирения у некоторых больных играет определенную роль **психическая патология**, особенно у молодых женщин, принадлежащих к средним и высшим социально-экономическим слоям общества и с детства страдающих ожирением. У таких больных нарушается социальная адаптация и развивается уход в себя из-за неадекватной оценки внешнего облика. Они считают свою внешность гротескной, вызывающей отвращение и презрение окружающих, что усугубляет ожирение.

Большое значение в ожирении имеют **булимия** и **синдром ночного голода**. Любые праздничные застолья, сопровождающиеся употреблением большого количества спиртных напитков и пищи, приводят к резкому увеличению потребления энергии. Ночной голод, включающий анорексию по утрам, гиперфагию по вечерам и бессонницу, приводит к состоянию дистресса при ограничении приема пищи. Регулируется потребление пищи сложной нейрогуморальной системой с обратной связью. Чувство голода вызывает падение уровня глюкозы в крови и голодные сокращения желудка. Чувство насыщения обеспечивается наполнением желудка, секрецией гормонов ЖКТ (нейротензина, холецистокинина, гастрин-высвобождающего пептида) и усилением теплопродукции за счет симпатического тонуса. После прекращения их действия уровень глюкозы снижается, появляется чувство голода.

Эти сигналы интегрируются в гипоталамусе, в котором расположены центры голода и насыщения, с помощью медиаторов, избирательно усиливающих потребление углеводов, жиров и белков.

Существует **приобретенное ожирение**, вызванное дисфункцией гипоталамуса, развивающейся после черепно-мозговых травм, инфекций, хирургических вмешательств. Гипоталамическое ожирение возникает при поражении вентромедиального и паравентрикулярного ядер, что приводит к перееданию, снижению симпатического и повышению парасимпатического тонуса, влияющих на центры насыщения и голода. Вариантом гипоталамического ожирения является эндокринное ожирение при синдроме Кушинга, синдроме поликистоза яичников и приеме кортикостероидов.

К факторам, способствующим росту распространенности ожирения, относится снижение физической активности. Сидячий образ жизни резко уменьшает энергетические потребности. И если потребление пищи не снижается, развивается ожирение.

Рост массы жировой ткани определяется функцией липоцитов, осуществляющих синтез, запасание и расщепление триглицеридов. Липоциты поглощают жирные кислоты, которые эстерифицируются и превращаются в триглицериды. При избыточном питании в липоцитах усиливается синтез жирных кислот (липогенез), но одновременно возможно увеличение числа липоцитов, что характерно для тяжелых форм ожирения, особенно если оно началось в детском возрасте.

Клиническая картина. Признаки ожирения выявляются при физикальном обследовании. Существует два типа ожирения: мужской и женский. Мужской тип характеризуется преимущественным отложением жира в верхней половине туловища, женский — в области бедер и ягодиц. Для выявления ожирения измеряют рост, вес, окружность талии и бедер и рассчитывают отношение окружности талии к окружности бедер. Но этот метод неточен. Чаще используется другой показатель — индекс массы тела (ИМТ).

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{В}}{\text{р}^2},$$

где В — вес (кг), р — рост (м).

Идеальной массе тела соответствует ИМТ между 20—25 кг/м^2. Ожирение подразделяется на легкое (I степень, ИМТ составляет 25,1—30 кг/мг^2), умеренное (II степень, ИМТ — 30,1—40 кг/м^2) и тяжелое (III степень, ИМТ — 40,1 кг/м^2 и более).

Ожирение ухудшает качество жизни больных из-за возникновения различных осложнений. Ожирение приводит прежде всего к поражению сердечно-сосудистой системы. У больных сравнительно рано развивается атеросклероз в результате увеличения содержания ЛПНП, особенно атерогенных — β-ЛПОНП, вызванного повышением содержания апопротеина В. Нередко при ожирении повышается АД, и возникают нарушения ритма, которые являются причиной внезапной остановки сердца.

При тяжелом ожирении обычно нарушается дыхание, обусловленное повышением давления жирового слоя на грудную клетку и давлением массы жира из брюшной полости на диафрагму. У больных уменьшаются дыхательные объемы, приводящие к одышке при небольшой физической нагрузке. При прогрессировании ожирения развивается синдром Пиквика, проявляющийся правожелудочковой недостаточностью и симптомами хронического легочного сердца. У некоторых больных наблюдаются приступы обструктивного апноэ во сне, вызывающего гипоксию и гиперкапнию.

У лиц с индексом массы тела больше 25 кг/м^2 может развиться инсулиннезависимый сахарный диабет. Существует генетически детерминированная связь между ожирением и сахарным диабетом. Если один из родителей болен сахарным диабетом, вероятность развития этой болезни у детей, страдающих ожирением, равна 100%. Один из ранних маркеров риска сахарного диабета — инсулинорезистентность. Профилактика ожирения может предупредить сахарный диабет.

Ожирение у большинства больных сопровождается поражением суставов и кожи. Чаще всего развивается остеоартроз в результате их травмирования избыточным весом. Ожирение сопровождается снижением экскреции уратов с мочой, что является причиной возникновения подагры. Нередко выявляют у больных ожирением потемнение кожных складок на шее, локтях, тыльных поверхностях кистей в межпальцевых промежутках (acanthosis nigricans). Часто развиваются венозная недостаточность, варикозная экзема и трофические язвы.

Эндокринные нарушения — возможные осложнения ожирения. У всех больных выявляется инсулинорезистентность, пропорциональная степени ожирения, и приводящая к

гиперинсулинемии. Снижен уровень СТГ, но уровень ИФР-I нормальный. У мужчин при тяжелом ожирении уменьшается уровень свободного тестостерона. У женщин с ожирением наблюдаются нерегулярные менструации, ановуляторные циклы и ранняя менопауза.

При ожирении, особенно у пожилых, могут образовываться желчные камни в результате пересыщения желчи холестерином, желчными кислотами и фосфолипидами.

У женщин в постменопаузе при ожирении особенно по мужскому типу происходит избыточное образование эстрогенов из андростендиона в жировой ткани, что значительно повышает риск рака молочной железы и матки. У больных мужчин и женщин с ожирением повышен риск рака толстой кишки, а у мужчин — рака предстательной железы.

Лечение зависит от степени ожирения, наличия сопутствующих заболеваний и факторов риска. Тактика в зависимости от индекса массы тела представлена в табл. 76. Основными принципами лечения являются снижение калорийности пищи, увеличение физической активности и поведенческая психотерапия.

Основным способом лечения ожирения остается **низкокалорийная диета**. Больным рекомендуют употреблять в пищу натуральные продукты, а не консервы. Следует избегать употребления алкоголя, сладких прохладительных напитков, высококалорийных фруктовых соков, булочек и пирожных. Есть необходимо часто, небольшими порциями. Основное количество калорий нужно поглощать за завтраком, а не за обедом и не за ужином.

Таблица 76

Тактика в зависимости от индекса массы тела

Индекс массы тела	Лечение
25,1—30	Диета, физические упражнения
30,1—40	Диета, физические упражнения, психотерапия
40,1 и более	Диета, физические упражнения, медикаментозное и хирургическое лечение

Для уменьшения чувства голода лучше есть овощи и фрукты.

Физическая нагрузка — вспомогательный, хотя и очень важный, метод лечения. Больным рекомендуют быструю ходьбу по 30—40 мин ежедневно, плавание 2—3 раза в неделю, теннис и езду на велосипеде. Физическая нагрузка имеет основное значение в поддержании сниженного веса.

Психотерапия включена в большинство программ похудания. Перед больным должны быть поставлены задачи логической переоценки режима питания и изменения привычки, связанной с едой (например, легкий доступ к высококалорийным блюдам дома). Исключительное значение имеют регулирование поведения и использование метода самоконтроля. Больному рекомендуют ведение дневника, в котором записываются переживания и мысли, связанные с едой, для последующего анализа совместно с врачом. Важно уменьшить пессимизм и недоверие больного к снижению массы тела.

Медикаментозное лечение применяют редко, в основном больным с тяжелым ожирением. В общем комплексе лечения используют средства, ограничивающие аппетит (анорексигенные средства). Угнетение гипоталамического центра аппетита возможно с помощью фенилпропаноламина (тримекса). Аналогичным действием обладает Нова фигура. Но возможно злоупотребление некоторыми анорексигенными средствами, и обычно после окончания их приема масса тела восстанавливается.

Хирургическое лечение проводят больным с индексом массы тела больше 41 кг/м^2 или больным с индексом массы тела 35 кг/м^2, но имеющих риск сахарного диабета и ИБС. Разработаны различные варианты операций: горизонтальная и вертикальная гастропластика, еюноилеошунтирование и илеошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование. Хирургические вмешательства обеспечивают значительное и устойчивое снижение массы тела.

Глава 69
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа продуцирует два гормона: тироксин (тетрайодтиронин, T_4) и трийодтиронин (T_3), представляющие собой йодсодержащие производные тирозина — основного компонента внутрифолликулярного тиреоглобулина. Лизосомные протеазы выщепляют из тиреоглобулина свободные молекулы T_3 и T_4, которые поступают в кровь и связываются с транспортными белками: тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), преальбумином (ТСПА) и альбумином. Небольшое количество (0,05—0,5%) T_4 и T_3 остается в плазме свободным.

Оба гормона оказывают сходное многообразное действие на организм, повышают потребность тканей в кислороде, усиливают энергетические процессы, стимулируют рост и дифференцировку тканей, влияют на функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой систем, печени, почек, усиливают всасывание глюкозы и ее утилизацию. Трийодтиронин в 3—5 раз более активен, чем тироксин. Эффект тиреоидных гормонов зависит от дозы. Например, малые дозы тироксина оказывают анаболическое действие, а большие приводят к распаду белков.

Образование T_4 и T_3 контролируется гипофизарным тиреотропином (тиреотропным гормоном, ТТГ), взаимодействующим с рецепторами на плазматической мембране тиреоидных клеток. В то же время секреция ТТГ гипофизом регулируется с помощью отрицательной обратной связи уровнем свободного T_4 в крови и превращением T_4 в T_3 в тиреотрофных клетках гипофиза. Повышение содержания свободных тиреоидных гормонов (T_4 и T_3) приводит к ингибированию гипофизарной секреции ТТГ, а понижение — к стимуляции.

Лабораторные исследования функции щитовидной железы

Определение общего T_4 (тироксина) в сыворотке проводят с помощью радиоиммунологического анализа (РИА), основанного на специфической реакции антиген — антитело. В норме уровень общего T_4 составляет 62—141 нмоль/л. Уровень общего T_4 повышается при нелеченном гипертиреозе, беременности, под влиянием эстрогенной терапии и оральных контрацептивов, в острой фазе гепатита, цирроза печени. Содержание ТСГ снижается при нефротическом синдроме, акромегалии и лечении анаболическими стероидами.

Определение свободного T_4 (тироксина) технически сложно, но достаточно информативно. Определяется РИА-методом. В норме его уровень составляет 1,5—2,9 мкг/100 мл.

Коэффициент связывания тиреоидных гормонов (**КСТГ**; поглощение T_3 смолой) отражает процент незанятых тиреоидными гормонами мест связывания на ТСГ. У здоровых людей они занимают 25—35% мест связывания. К сыворотке крови больного добавляют in vitro следовые количества $^{125}I—T_3$. Часть его связывается со свободными местами на ТСГ, часть остается в растворе. После этого к сыворотке добавляют смолу, которая связывает оставшийся свободный $^{125}I—T_3$, и рассчитывают процент свободного $^{125}I—T_3$ или связавшегося. При гипертиреозе содержание тиреоидных гормонов в крови повышено, число занятых мест связывания больше, чем в норме. Поэтому ТСГ связывает меньше добавленного in vitro $^{125}I—T_3$, что приведет к связыванию со смолой большого процента $^{125}I—T_3$. При гипотиреозе выявляется обратная картина.

Индекс свободного тироксина определяется как отношение процента T_3, связавшегося со смолой, на концентрацию общего тироксина в сыворотке. В норме косвенно отражает концентрацию свободного T_4.

Содержание общего T_3 (трийодтиронина) в сыворотке определяют с помощью РИА. В норме его содержание составляет 1,17 — 2,18 нмоль/л. Изменения его уровня происходят так же, как и уровня T_4.

Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке определяют с помощью РИА. В норме его содержание составляет 0,6 — 3,8 мкЕД/мл. При гипертиреозе содержание ТТГ в сыворотке снижено, при первичном гипотиреозе повышено, а при вторичном повышено или нормальное. Но уровень ТТГ может понижаться при острых психических заболеваниях, гипофизарной и гипоталамической недостаточности, эутиреоидной патологии.

Тест с тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ). Больному в/в вводят 500 мкг ТРГ. До и после введения определяют содержание ТТГ в сыворотке. В норме содержание ТТГ за 30 мин повышается с 5 до 25 мкЕД/мл и через 120 мин нормализуется. При первичном гипотиреозе происходит более выраженное повышение содержания ТТГ, а при гипофизарном гипотиреозе увеличение уровня ТТГ в сыворотке не происходит. При гипертиреозе секреция ТТГ не возрастает в связи с блокадой повышенными свободными T_4 и T_3 активности тиреофоров гипофиза.

Поглощение радиоактивного йода (ПРИ) используют для диагностики гипертиреоза и расчета дозы ^{125}I, вводимого с лечебной целью. В норме ПРИ через сутки составляет 20 — 30%, при тиреотоксикозе достигает 80 — 100%. Но ПТИ неинформативно при гипотиреозе, так как при большом потреблении йода с пищей этот показатель даже у здоровых может составлять 1 — 3%.

Сканирование щитовидной железы проводят с использованием ^{125}I, который вводят внутрь натощак в дозе 20 — 100 мкКи. Сканирование позволяет выявить структурные нарушения щитовидной железы, активность различных ее отделов, загрудинное расположение железы, "горячие" или "холодные" узлы. Размеры щитовидной железы определяют также с помощью УЗИ.

Диффузный токсический зоб

Диффузный токсический зоб (гипертиреоз, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, базедова болезнь, токсический узловой зоб) — заболевание, обусловленное поступлением в организм большого количества гормонов щитовидной железы. Диффузный токсический зоб — распространенное заболевание, встречается повсеместно. Оно возникает в любом возрасте, преимущественно между 20 и 50 годами и чаще у женщин. Соотношение числа больных женщин и мужчин в неэндемических по зобу районах 7:1. Важную роль в развитии заболевания играют генетические факторы.

Этиология гипертиреоза окончательно не установлена. В сыворотке крови больных обнаруживают тиреостимулирующие иммуноглобулины (ТСИ) или тиреостимулирующие антитела ($ТС_{АТ}$), представляющие собой 7S-IgG. Антитела образуются в результате дефекта или дефицита Т-супрессоров, что приводит к взаимодействию одного из "запрещенных" клонов Т-лимфоцитов с органоспецифическими антигенами щитовидной железы. В иммунологический процесс вовлекаются В-лимфоциты, стимулирующие образование ТСИ.

Заболевание провоцируют психические травмы, острые и хронические инфекции (грипп, ангина, ревматизм), черепно-мозговые травмы, избыточная инсоляция, беременность, прием больших доз йода ("йод-базедов").

Патогенез. Развитие клинической картины заболевания связано с увеличением чувствительности адренорецепторов к катехоламинам, активацией катаболизма белков, сопровождающейся уменьшением экскреции с мочой азота, фосфора, калия и мочевой кислоты. Тиреоидные гормоны влияют на углеводный обмен, их избыток тормозит переход углеводов в жиры, понижает содержание гликогена в печени, усиливает мобилизацию жира из депо и вызывает похудание больных. Избыток тиреоидных гормонов нарушает окислительное фосфорилирование, что является причиной нарушения образования АТФ, мышечной слабости и субфебрилитета.

Клиническая картина. Гипертиреоз характеризуется многочисленными разнообразными симптомами. Общими при тиреотоксикозе являются жалобы на раздражительность, плаксивость, повышенную возбудимость, нарушения сна, тремор, мышечную слабость, потливость, непереносимость жары, потерю массы тела, несмотря на нормальный или повышенный аппетит, половые расстройства. У женщин в пременопаузе бывает олигоменорея или аменорея. Характерны жалобы на сердцебиения, одышку, а у пожилых — на приступы стенокардии.

Больные выглядят моложавыми, беспокойными, суетливыми. Кожа тонкая, бледная, теплая, влажная, имеет сниженную эластичность. Часто наблюдается ломкость ногтей, выпадение волос, стойкий дермографизм. Характерен тремор пальцев и кончика языка.

Ведущими в клинике тиреотоксикоза являются изменения сердечно-сосудистой системы: тахикардия, достигающая 100 ударов в минуту в покое и 200 ударов при физической нагрузке; экстрасистолия и пароксизмальная мерцательная аритмия; усиление первого тона и систолический шум над всеми точками; кардиомегалия; увеличение пульсового давления. При прогрессировании заболевания развиваются признаки хронической сердечной недостаточности.

Желудочно-кишечный тракт поражается у половины больных. Нарушения иногда могут быть выраженными и занимать центральное место в клинической картине заболевания. У больных развиваются боли в животе, появляется учащенный кашицеобразный стул, тошнота, рвота. Эти симптомы могут возникнуть остро, напоминая почечную или печеночную колики и обострение язвенной болезни желудка.

Специфические проявления диффузного токсического зоба (диффузный зоб, поражения глаз и кожи).

Зоб может иметь дольчатое строение и быть асимметричным. В соответствии с классификацией О.В. Николаева выделяют 5 степеней увеличения щитовидной железы: I — железа не видна, но прощупывается перешеек; II — железа видна при глотании, пальпируются перешеек и увеличенные доли; III — симптом "толстой шеи"; IV — выраженный зоб, изменение конфигурации шеи; V — зоб очень больших размеров. Над железой выслушивается сосудистый шум, что свидетельствует о тиреотоксикозе. При других формах зоба этот шум отсутствует.

Симптомы поражения глаз подразделяются на спастические и механические. Спастические симптомы обусловлены повышением симпатического тонуса и проявляются блеском глаз, расширением глазных щелей, редким миганием. Характерны пристальный или испуганный взгляд, отставание века при взгляде вниз, при взгляде вверх больной не может прищурить глаз, при взгляде прямо видна полоска склеры над радужкой. Эти симптомы могут быть без экзофтальма, уменьшаются или исчезают полностью при излечении тиреотоксикоза.

Механические симптомы составляют офтальмопатию Грейвса, включающую экзофтальм, офтальмоплегию и сдавление структур глазницы. Экзофтальм развивается в результате воспалительной инфильтрации наружных мышц глаза и ретробульбарной клетчатки, сопровождающейся увеличением их объема. Офтальмоплегия — слабость наружных мышц глаза, приводящая к парезу взора вверх и конвергенции, косоглазию и диплопии

различной степени выраженности. Сдавление структур глазницы проявляется хемозом, конъюнктивитом и отеком век.

Специфическое поражение кожи называется претибиальной микседемой, располагается на передней поверхности голени. Пораженная кожа утолщена, отграничена от здоровой, напоминает апельсиновую кожуру. На ее поверхности могут появиться бляшки, папулы или узелки.

У пожилых больных метаболические проявления тиреотоксикоза могут быть стертыми, а в клинической картине преобладают вялость, адинамия, слабость. У таких больных до развития тиреотоксикоза появляются симптомы патологии сердечно-сосудистой системы. Присоединение тиреотоксикоза, даже легкой формы, вызывает прогрессирование ХСН, развитие нарушений ритма (экстрасистолии и пароксизмальной мерцательной аритмии), появление застойных явлений в большом и малом кругах кровообращения.

Лабораторные данные. В сыворотке определяется повышенная концентрация T_4 и T_3. Поглощение радиоактивного йода высокое. Уровень ТТГ в сыворотке снижен.

Дифференциальный диагноз проводят с тревожными состояниями, при которых, как и при тиреотоксикозе, выявляют тахикардию, тремор, раздражительность, слабость, потерю массы тела. Но при тревожных состояниях обычно отсутствуют метаболические нарушения, характерные для тиреотоксикоза.

Феохромоцитома имеет одинаковые клинические проявления с тиреотоксикозом: приступы сердцебиений, потливость, непереносимость жары. Но при феохромоцитоме лабораторные данные (концентрация T_3 и T_4, поглощение T_3) нормальные.

Двусторонний экзофтальм может развиваться при злокачественной гипертонии, ХОЗЛ, синдроме Кушинга, уремии, алкоголизме, имеющих отличные от тиреотоксикоза клинические проявления. В отличие от тиреотоксикоза при этих заболеваниях выявляют низкие титры тиреостимулирующих или тиреоблокирующих антител. Супрессорная проба с T_3 нормальная.

Осложнения тиреотоксикоза – сердечная недостаточность и тиреотоксический криз. Сердечная недостаточность развивается в результате как прямого действия T_4 и T_3 на миокард, так и их периферических эффектов. Прямое действие проявляется увеличением работы сердца и ЧСС. Повышение возбудимости предсердий является причиной экстрасистолии и мерцательной аритмии. Периферические эффекты обусловлены повышением обмена веществ в периферических тканях, сопровождающимся увеличением кровотока. Длительное сочетание центрального и периферического действия T_4 и T_3 приводит к развитию декомпенсации сердечно-сосудистой системы и ХСН.

Тиреотоксический криз – это быстрое нарастание проявлений тиреотоксикоза. Тиреотоксические кризы развиваются обычно у нелеченных или неправильно леченных больных после травм, неотложных операций, шока и тиреоидэктомии. Предполагают, что пусковым фактором криза является быстрое повышение уровней свободных радикалов T_4 и T_3. Проявляется криз выраженным беспокойством, чрезвычайной раздражительностью, делирием, высокой (до 40 °С) температурой, артериальной гипотонией, тахикардией, рвотой и поносом.

Лечение направлено на ограничение выработки тиреоидных гормонов. Существуют три подхода: применение антитиреоидных средств, удаление ткани железы хирургическим путем и ее разрушение с помощью ^{131}I.

Антитиреоидные препараты (тиамазол, пропилтиоурацил, йодиды и др.) уменьшают йодирование тироксина в щитовидной железе путем блокады включения атома йода в молекулу тироксина, ускоряют выведение из щитовидной железы йодидов и угнетают активность ферментных систем, участвующих в окислении йодидов в йод.

Тиамазол (мерказолил) – синтетическое антитиреоидное вещество – назначают внутрь после еды (при легких и средних формах тиреотоксикоза – по 0,005 г 3–4 раза в

день, при тяжелой форме — по 0,01 г 3—4 раза в день). После наступления ремиссии (через 5—6 недель) суточную дозу уменьшают каждые 5—10 дней по 0,005—0,01 г и подбирают минимальную поддерживающую дозу (0,005 г 1 раз в день или через день).

Пропилтиоурацил назначают по 75—100 мг/сут, в тяжелых случаях — до 300—600 мг/сут в несколько приемов, поддерживающая доза 25—150 мг/сут. У пропилтиоурацила есть важное преимущество перед тиамазолом: он подавляет периферическое превращение T_4 в T_3 и быстрее уменьшает симптоматику тиреотоксикоза.

Антитиреоидную поддерживающую терапию продолжают 1—2 года, после чего у 40—65% больных наступает устойчивая ремиссия или полное излечение, признаками которых являются уменьшение зоба, нормализация супрессивной пробы с T_3, исчезновение антител к рецептору ТТГ.

Антитиреоидные средства имеют различные побочные эффекты: тошноту, рвоту, нарушение функции печени, боль в суставах и мышцах. Главный побочный эффект — лейкопения. Легкая лейкопения развивается примерно у 10% больных и не является противопоказанием для продолжения лечения. Антитиреоидные препараты отменяют при уменьшении гранулоцитов до 1500 мкл$^{-1}$. У 0,2% больных возможно острое развитие агранулоцитоза. У некоторых больных развиваются аллергические реакции, которые устраняются H_1-блокаторами. Целесообразен переход на другой препарат. При агранулоцитозе и тяжелых аллергических реакциях следует отменить любые антитиреоидные препараты.

Йодиды (калия йодид и перхлорит, натрия йодид, трийодтиронин и др.) быстрее блокируют высвобождение T_4 и T_3 из щитовидной железы, чем антитиреоидные препараты, но их эффект преходящий. Йодиды применяют главным образом при тиреотоксическом кризе, в комплексной терапии с антитиреоидными средствами и для поддержания эутиреоза в начале лечения ^{131}I.

При тяжелом тиреотоксикозе показаны глюкокортикоиды, снижающие уровень T_4. Назначают дексаметазон 2 мг через 6 ч. Для уменьшения адренергических проявлений тиреотоксикоза (тахикардии, тремора, потливости) применяют β-адреноблокаторы. Чаще всего используют пропранолол по 40—120 мг/сут.

При антитиреоидной терапии длительная ремиссия наступает менее чем у 50% больных. Рецидивы возникают обычно в течение 4—6 мес после отмены препаратов. Поэтому каждые 4—6 недель необходимо проводить клиническое исследование больных и определять уровень T_4 и ТТГ в сыворотке. Вероятность развития гипотиреоза по сравнению с получавшими радиоактивный йод больными значительно меньше.

Хирургическое лечение. Субтотальная резекция щитовидной железы приводит к быстрому эффекту. Большинство больных излечиваются полностью. Рецидивы развиваются в отдаленный период только у 10% больных. Хирургическое лечение показано молодым больным при неэффективности антитиреоидной терапии; больным, отказывающимся от ^{131}I, и беременным с тяжелым тиреотоксикозом или его рецидивом.

Всем больным необходима предоперационная подготовка, в течение которой необходимо добиться эутиреоза с помощью антитиреоидных препаратов. После этого назначают йодиды (например, йодид калия по 1—2 капли внутрь 3 раза в сутки), одновременно продолжается прием антитиреоидных препаратов. Йодиды усиливают кровоток в щитовидной железе и ускоряют инволюцию ее ткани.

Субтотальную резекцию должен проводить опытный хирург, в руках которого операция бывает эффективной и безопасной. Во время операции возможны кровотечения и повреждения возвратного нерва, приводящего к парезу голосовых связок. Послеоперационный период иногда осложняется инфекциями, гипотиреозом и гипопаратиреозом, редко выявляется преходящая, не требующая лечения гипокальциемия.

Лечение радиоактивным йодом. Радиоактивный йод считается средством выбора, он так же эффективен, как и хирургический метод. Лечение радиоактивным йодом показано

пожилым, так как операция у них сопряжена с высоким риском; молодым, у которых тиреотоксикоз рецидивировал после хирургического лечения, и тем больным, у которых есть тяжелая сопутствующая болезнь, являющаяся противопоказанием к операции.

Применяют обычно дозу ^{131}I 5,9 МБк на 1 г расчетной массы щитовидной железы, вызывающую гипотиреоз. Его профилактику проводят замещающими дозами левотироксина. Возможно применение меньшей дозы — 3 МБк на 1 г массы железы, но гипотиреоз наступает значительно позже. Поэтому одновременно назначают антитиреоидные препараты и пропранолол. Эффект терапии выявляется в течение 2—3 мес. Больного необходимо обследовать ежемесячно и измерять уровень T_4 в сыворотке. Если эффект не проявляется в течение месяца, лечение следует повторить.

Лечение радиоактивным йодом обычными дозами имеет кумулятивный риск гипотиреоза: в течение 10 лет он возникает у 50—70% больных. Гипотиреоз развивается медленно и скрыто, может проявиться тяжелыми осложнениями. Поэтому рекомендуется раннее назначение левотироксина в замещающих дозах.

Редким осложнением является лучевой тиреоидит, развивающийся через 7—10 суток после приема ^{131}I и обусловленный вымыванием гормонов из ткани железы. Проявляется тиреоидит тиреотоксическим кризом или декомпенсацией сердечной недостаточности, которые развиваются у больных с тяжелым тиреотоксикозом и сопутствующей ХСН II А-Б ст. Поэтому таким больным назначают антитиреоидные средства. За 3 сут до приема ^{131}I их отменяют и вновь назначают через 3—4 дня после него.

Установлено, что лечение радиоактивным йодом не увеличивает риск рака щитовидной железы, лейкоза и развития генетических нарушений. Риск радиоактивного йода сравним с риском бариевой клизмы или внутривенной урографии.

Лечение тиреотоксического криза направлено на максимально быстрое уменьшение проявлений тиреотоксикоза. Больного необходимо поместить в прохладную палату, в которой возможна подача увлажненного кислорода. Проводят регидратацию с внутривенным введением солевого раствора и глюкозы с комплексом витаминов В. Показано введение глюкокортикоидов, восстанавливающих резерв коры надпочечников, снижающийся при кризе. При шоке необходимо внутривенное ведение вазопрессоров (норадреналина, дофамина, изопротеренола, добутамина или амринона). Развившийся пароксизм мерцательной аритмии купируют внутривенным введением новокаинамида или дизопирамида, аймолина или кордарона.

Гипертиреоз уменьшается быстрым и длительным приемом внутрь антитиреоидных препаратов (например, 100 мг пропилтиоурацила каждые 2 ч). Одновременно внутривенно или перорально водят большие дозы йода — до 1 г/сут с целью торможения секреции гормонов. В комплекс лечения криза должны быть включены β-адреноблокаторы. Назначают пропранолол внутрь по 40—80 мг каждые 6 ч или внутривенно по 2 мг при тщательном электрокардиологическом контроле. Целесообразно продолжение внутривенного введения дексаметазона по 2 мг или преднизолона по 30 мг каждые 6 ч. Глюкокортикоиды тормозят секрецию тиреоидных гормонов, нарушают образование в тканях T_3 из T_4 и нормализуют активность коры надпочечников. Терапию криза продолжают до нормализации общего состояния больных. После этого разрабатывают систему планового лечения тиреотоксикоза.

Гипотиреоз

Гипотиреоз — заболевание, развивающееся при различных структурных или функциональных дефектах щитовидной железы, приводящих к недостаточному синтезу тиреоид-

ных гормонов. Врожденный гипотиреоз приводит к нарушению развития ребенка и называется кретинизмом. Тяжелый гипотиреоз, сопровождающийся одутловатостью лица и тестообразной консистенцией кожи, обозначается термином "микседема". Гипотиреоз встречается у 3—5% населения.

Этиология и патогенез. Выделяют тиреоидные и супратиреоидные факторы, приводящие к гипотиреозу. Тиреоидные причины составляют 95% в развитии гипотиреоза, супратиреоидные — 5%. Наиболее частой причиной является отсутствие ткани щитовидной железы, которое развивается после хирургического или радиоизотопного лечения. Эутиреоидное состояние может развиться на фоне длительной антитиреоидной медикаментозной терапии. Существует вариант первичного гипотиреоза, обусловленного антитиреоидными антителами и антителами, блокирующими рецепторы ТТГ. Такой вариант гипотиреоз развивается при аутоиммунном тиреоидите, подостром тиреоидите, туберклезе и амилоидозе. Гипотиреоз может выявиться при полигландулярной эндокринной недостаточности, включающей недостаточность функции щитовидной железы, надпочечников, околощитовидных и половых желез.

К супратиреоидным относятся гипофизарная недостаточность, характеризующаяся нарушением секреции ТТГ и обусловленная послеродовым некрозом и опухолью гипофиза. Гипоталамический гипотиреоз развивается в результате нарушения секреции тиролиберина.

Снижение секреции тироксина и трийодтиронина приводит к уменьшению потребления тканями кислорода, снижению энергетических процессов, замедлению роста и дифференцировки тканей, уменьшению всасывания глюкозы и ее утилизации, нарушению функции сердечно-сосудистой и нервной систем, печени, почек и других органов и систем.

Клиническая картина. Гипотиреоз у детей встречается примерно у 1 из 5000 и может проявляться сразу, но чаще — через несколько месяцев после рождения. Первые симптомы гипотиреоза у новорожденных неинформативны. К ним относятся отказ от питания, запоры, хриплый голос. Но через несколько месяцев признаки гипотиреоза и развивающегося кретинизма становятся очевидными. У детей выявляют отсутствие роста, грубые черты лица с высунутым языком и плоским носом, сухость кожи, задержку роста и нарушения психического развития. В настоящее время рекомендуется всем новорожденным проводит скрининг на гипотиреоз (определение в сыворотке T_4 и ТТГ) и при его наличии начинать лечение. У детей старшей возрастной группы и у подростков гипотиреоз проявляется отставанием роста и задержкой полового созревания.

Гипотиреоз у взрослых развивается медленно. Вначале появляются слабость, зябкость, запоры, вялость, сонливость и кровоточивость. Кожа становится сухой, ухудшается аппетит, начинают разрушаться зубы, масса тела увеличивается, снижается двигательная и психическая активность. У больных развивается медлительность и заторможенность. Они становятся апатичными и сонливыми людьми с низким хриплым голосом. В последующем у больных развивается микседема: одутловатое с тупым выражением лицо, отечность вокруг глаз, увеличенный язык, тусклые ломкие волосы, облысение, кожа сухая, бледная, шероховатая и отечная на ощупь.

Щитовидная железа, как правило, не пальпируется. Сердце увеличено во всех направлениях за счет гипертрофии миокарда, дилатации полостей и иногда выпота в перикарде. Тоны сердца приглушены, может выслушиваться систолический шум. Систолическое АД обычно снижено, диастолическое нормальное или умеренно повышенное. У некоторых больных развивается кишечная непроходимость, которая обусловлена нарушением моторной функции кишечника и приводит к обструкции или к расширению толстой кишки. Мышцы увеличены в объеме. Сухожильные рефлексы снижены, фаза их расслабления удлиняется ("поздний рефлекс").

При отсутствии лечения больные с тяжелым гипотиреозом могут впадать в микседематозную кому, которая проявляется ступором, гипотермией, угнетением дыхания и резким увеличением PCO_2 артериальной крови. Провоцирующими факторами, способствующими развитию комы, являются инфекции, травмы и прием депрессантов центральной нервной системы.

Лабораторные данные. При всех вариантах гипотиреоза уровень T_4 и $ИСТ_4$ в сыворотке крови снижен. Содержание T_3 также снижается, но в меньшей степени, чем T_4. Содержание ТТГ при первичном гипотиреозе в сыворотке обычно повышено, а при гипофизарном и гипоталамическом гипотиреозе понижено. При тиреоидном гипотиреозе в сыворотке крови выявляют повышение содержания холестерина, фракции ММ КФК, ЛДГ и аспартаттрансаминазы. На ЭКГ обнаруживают уменьшение амплитуды комплекса QRS, сниженность и инверсию зубца Т. У некоторых больных имеются клинические и лабораторные признаки пернициозной анемии и хронического гастрита с пониженной секреторной функцией.

Дифференциальный диагноз гипотиреоза у детей проводят с синдромом Дауна, у взрослых — с нефротическим синдромом. При синдроме Дауна характерен внешний вид ребенка, проявляющийся уменьшенным размером черепа и плоским затылком (микробрахиоцефалия), монголоидным разрезом глаз, широкой запавшей переносицей, полуоткрытым ртом и деформированными ушами.

Нефротический синдром напоминает гипотиреоз из-за отечности лица, бледности кожных покровов, анасарки. В сыворотке больных нефротическим синдромом увеличено количество холестерина. Возможно развитие анемии. В отличие от гипотиреоза при нефротическом синдроме в крови содержание $ИСТ_4$ остается нормальным или повышенным, но концентрация T_3 и T_4 снижена. Уровень ТТГ в сыворотке нормальный.

Лечение. Проводят заместительную терапию, позволяющую восстановить обменные нарушения и ликвидировать симптомы гипотиреоза. Для лечения используют синтетический гормон и экстракт щитовидной железы животных. Синтетические препараты включают L-тироксин (левотироксин), L-трийодтиронин (лиотиронин) и их смеси, тиреокомб (70 мкг левотироксина, 10 мкг лиотиронина и 150 мкг калия йодида). Натуральный препарат — тиреоидин.

В настоящее время наиболее часто применяют левотироксин, который не вызывает резкого увеличения содержания T_3 в сыворотке крови. Левотироксин назначают внутрь натощак, утром в начальной суточной дозе 25 мкг и увеличивают ее каждые 2—3 недели на 25—50 мкг до достижения нормального метаболического статуса. Медленное увеличение дозы позволяет избежать побочные действия препарата: тахикардии, аритмии, бессонницы, гипергидроза. Особенно важно постепенное повышение концентрации T_3 у пожилых и больных с сердечно-сосудистой патологией, так как резкое его возрастание может привести к стенокардии, тахикардии, мерцательной аритмии и быстрому прогрессированию ХСН. Поддерживающая доза составляет 100—150 мкг/сут. Эффективность лечения оценивается по клиническим проявлениям и по результатам ТТГ и T_3. Повышение уровня ТТГ свидетельствует о недостаточности лечения, а повышение уровня T_3 указывает на его избыточность.

Детский и ювенильный гипотиреоз требует быстрого проведения заместительной терапии для обеспечения ребенку возможности иметь нормальное психическое развитие и рост. Дозы левотироксина у детей непропорционально высокие по отношению к массе тела и росту.

Лиотиронин и тиреоидин применяют реже, так как они могут привести к резкому увеличению концентрации T_3 в сыворотке крови, что может сопровождаться нарушением функции сердечно-сосудистой системы у пожилых. Дозу лиотиронина устанавливают индивидуально. Назначают суммарную суточную дозу утром натощак, за 30 мин до завтрака.

Начальная доза 25 мкг/сут. Дозу увеличивают через каждые 3 — 4 недели на 25 — 50 мкг/сут до достижения оптимального эффекта. Средняя поддерживающая доза — 50 — 75 мкг/сут. Тиреоидин назначают по 0,1 — 0,15 г/сут.

Заместительная терапия больным гипотиреозом проводится пожизненно при постоянном обязательном контроле клиники и концентрации в сыворотке крови ТТГ и T_3.

Тиреоидиты

Тиреоидиты — воспалительные заболевания щитовидной железы с разной этиологией. Выделяют острый тиреоидит (гнойный тиреоидит), подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена), хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото). Острый тиреоидит вызывается бактериями, попадающими в щитовидную железу из других инфекционных очагов. Клинические проявления: набухание щитовидной железы, болезненность, высокая лихорадка, озноб. Эффективны антибиотики, при флюктуации — вскрытие и дренирование образовавшегося абсцесса.

Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена)

Подострый тиреоидит называют гранулематозным, гигантоклеточным тиреоидитом, характеризующимся ограниченным воспалительным поражением щитовидной железы, в которое вовлекается и капсула, и имеющим, вероятно, вирусную этиологию. Подострый тиреоидит развивается у 0,2 — 0,5% населения, обычно в осенне-зимний и весенний периоды.

Подострый тиреоидит характеризуется умеренным увеличением щитовидной железы и воспалительной реакцией, сопровождающейся деструкцией и десквамацией фолликулярных клеток. Характерна инфильтрация нейтрофилами, полиморфно-ядерными и "гигантскими" клетками, состоящими из гистиоцитов. Нейтрофильная инфильтрация сменяется лимфатической.

Клиническая картина. Заболевание развивается постепенно после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей. У больных появляется недомогание, выраженная астения и боль в надтиреоидной области, обусловленная растяжением щитовидной железы. Боль иррадиирует в нижнюю челюсть, ухо, затылок. Одновременно повышается температура тела до 38 °С. в первые дни у большинства больных наблюдаются легкие признаки тиреотоксикоза, обусловленные освобождением тиреоидных гормонов из деструктивных фолликулов железы. При истощении запасов гормонов в железе наступает гипотиреоидная фаза. Заболевание продолжается 1 — 3 мес. Нередко происходит спонтанное выздоровление.

Лабораторные данные. В крови выявляют нейтрофильный лейкоцитоз или лимфоцитоз, увеличение СОЭ до 30 — 40 мм/ч. В первые дни заболевания в сыворотке крови повышается содержание T_4 и T_3. При выздоровлении уровни T_4 и T_3 в сыворотке падают ниже нормы, а содержание ТТГ увеличивается. Поглощение железой радиоактивного йода снижено.

Лечение. В острой фазе назначают ацетилсалициловую кислоту (аспирин) по 0,5 г 3 — 4 раза в день или индометацин по 25 мг 3 — 4 раза в сутки. В более тяжелых случаях эффективны глюкокортикоиды (преднизолон по 20 — 40 мг в день) и для купирования признаков тиреотоксикоза — бета-адреноблокаторы (пропранолол по 10 — 30 мг 2 — 3 раза в день). После нормализации поглощения железой радиоактивного йода лечение отменяют.

Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото)

Тиреоидит Хасимото — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание щитовидной железы. Болеют чаще женщины в возрасте 30—50 лет, встречается также у детей, являясь частой причиной у них спорадического зоба.

Этиология и патогенез. Ведущее значение в развитии тиреоидита Хасимото имеют аутоиммунные факторы. В сыворотке крови выявляют иммуноглобулины и антитела к тироглобулину, микросомальному и коллоидному альбуминам. Микросомальные антитела экспрессируются на поверхности тироцитов и индуцируют образование антител. Существуют две формы тиреоидита: гипертрофическая, сочетающаяся с антигенами HLA-DR5, и атрофическая, сочетающаяся с антигенами HLA-DR3. Но аутоиммунные процессы при тиреоидитах в меньшей степени обусловлены антигенами системы HLA, большее значение имеет лимфоцитарная инфильтрация железы, приводящая к антитело-опосредованной цитотоксичности. Аутоиммунный характер заболевания подтверждается фактами частого сосуществования тиреоидита Хасимото с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, синдромом Шёгрена, хроническим активным гепатитом. При аутоиммунном тиреоидите увеличивается щитовидная железа под влиянием аутоантител, стимулирующих ее рост и обладающих сродством с рецептором ТТГ.

Клиническая картина. Ведущим симптомом заболевания является зоб. Увеличивается вся железа, но не всегда симметрично. Железа плотная, эластичная, узловатая с острыми краями, общие ее контуры сохранены. На ранней стадии болезни выявляют эутиреоз, проявляющийся повышением уровня ТТГ в сыворотке крови и усилением поглощения радиоактивного йода железой. Прогрессирование заболевания сопровождается нарастанием недостаточности железы: повышается уровень ТТГ, снижается общий T_4, но общий T_3 остается нормальным. Больной остается эутиреоидным. По мере замещения тиреоидной паренхимы лимфоцитами или фиброзной тканью функция железы снижается, что проявляется повышением в сыворотке крови ТТГ и уменьшением содержания T_3 и T_4. Титр антимикросомальных антител повышен. У больных развивается клинически выраженный гипотиреоз. Диагноз тиреоидита Хасимото подтверждается пункционной биопсией щитовидной железы и гистологическим исследованием биоптата.

У 2—3% больных в первые месяцы заболевание может проявляться тиреотоксикозом различной степени выраженности, протекающим на фоне увеличенной плотной железы, незначительной офтальмопатии и высокого титра антитиреоидных антител в сыворотке крови.

Лечение гипотиреоза проводят L-тироксином. При этом лечении уменьшаются размеры зоба, и снижается титр антител. Тиреотоксикоз лечат стандартными методами, но операции и лечения ^{131}I проводить не рекомендуется. Показаниями к хирургическому лечению могут быть быстрое увеличение щитовидной железы и сдавление трахеи или других органов средостения.

Простой (нетоксический) зоб

Существует два общепринятых понятия — эндемический и спорадический зоб. Эндемический зоб — заболевание, характеризующееся прогрессирующим увеличением железы более чем у 10% населения местности с дефицитом йода во внешней среде. Спорадический зоб — увеличение щитовидной железы в неэпидемичных по зобу районах. Но в терминах "эндемический" и "спорадический" отсутствуют представления о причинах увеличения щитовидной железы. Кроме того, непонятно, почему дефицит йода во внешней

среде в эндемических районах не вызывает развития зоба у населения в целом. Наконец, в терминах "эндемический" и "спорадический" нет указаний на клинические различия зоба, при обеих формах заболевания на начальных стадиях выявляется эутиреоз. Очевидно, более правильно применять обобщающий термин — простой (нетоксический) зоб (синоним — эутиреоидный зоб).

Этиология и патогенез. Развитие простого (нетоксического) зоба может быть обусловлено дефицитом йода, приемом большого количества струмогенных веществ — тиоцинатов (репы, турнепса, капусты, сои и др.) и дефектами синтеза T_4. Но у большинства больных причины зоба выяснить не удается. Нетоксический зоб развивается при неспособности тироцитов обеспечить потребности тканей в T_4 и T_3. Вначале заболевания уровень ТТГ в сыворотке крови нормальный. Падение синтеза T_4 сопровождается уменьшением йода в тироцитах, повышением чувствительности к нормальному уровню ТТГ и увеличению тироцитов. Но эта компенсаторная реакция непродолжительная, развивается гипотиреоз, усиливается секреция ТТГ. Это предотвращает у половины больных гипотиреоз, но одновременно приводит к росту зоба. Вначале происходит равномерная гиперплазия и гиперваскуляризация железы, в последующем при повторяющихся циклах стимуляции и инволюции щитовидной железы могут формироваться прослойки соединительной ткани, напоминающие аденомы, развиваться кровоизлияния и очаги обызвествления. В результате происходит образование нетоксического, функционально автономного многоузлового зоба.

Клиническая картина. Больные с нетоксическим зобом обычно жалоб не предъявляют. Единственный симптом заболевания — увеличение щитовидной железы. При увеличении железы появляются признаки сдавления и смещения трахеи (сухой кашель и приступы удушья) или пищевода (явления дисфагии). Иногда развивается охриплость, обусловленная сдавлением возвратного нерва. Длительное время сохраняется эутиреоз. Развитие некомпенсированного дефицита T_4 и T_3 приводит к гипотиреозу. В районах с йодной недостаточностью у детей, родившихся от больных родителей, повышен риск гипотиреоидного зоба и кретинизма. Но хорошо известен факт, что в разных географических районах с одинаковой степенью йодной недостаточности заболеваемость зобом различна. Следовательно, кроме дефицита йода — основного этиологического фактора эндемического зоба — пусковыми факторами могут быть струмогенные вещества, содержащиеся в пище. Эти вещества, вероятно, приводят к простому (нетоксическому) зобу в районах без йодной недостаточности. У некоторых больных, имеющих в течение длительного времени многоузловой зоб, возможно развитие гипертиреоза.

Лабораторные данные. Содержание T_4 в сыворотке крови может снижаться. Уровень T_3 обычно нормальный, но у пожилых людей с эутиреозом бывает снижен. Уровень ТТГ или находится в пределах нормы, или несколько снижается при тиреотоксикозе, обусловленном гиперфункцией щитовидной железы. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой нормальное. При обструкции загрудинным зобом дыхательных путей проводят УЗИ, КТ и МРТ.

Лечение направлено на уменьшение размеров зоба. Существует два направления: уменьшение влияния внешних факторов, вызвавших зоб, или ингибирование секреции ТТГ экзогенным тиреоидным гормоном. При йодной недостаточности и нарушении йодидконцентрирующего тиреоидного механизма могут быть эффективны малые дозы йодида. Если развитие зоба связано с приемом струмогенных веществ, то исключение их из питания стабилизирует состояние больных.

У большинства больных точное установление этиологии зоба невозможно. Поэтому необходимо назначать супрессивную тиреоидную терапию. Лицам молодого возраста назначают левотироксин (L-тироксин) в начальной дозе 100 мкг 1 раз в день в течение месяца, затем дозу повышают на 50 мкг и доводят в течение второго месяца до 200 мкг в день.

Эффективность проводимой терапии определяют по поглощению радиоактивного йода, которое должно быть меньше 5% введенной дозы через сутки. У пожилых перед началом лечения проводят стимуляционный тест с ТРГ. При снижении или отсутствии реакции ТТГ на ТРГ проведение супрессивной терапии противопоказано из-за существования функциональной автономности, обусловленной многоузловым зобом, и возможности развития тиреотоксикоза.

Если реакция ТТГ на ТРГ нормальная, назначают лечение левотироксином, начальная доза которого у пожилых больных должна быть 50 мкг в день. Доза увеличивается постепенно, но не стоит добиваться полного прекращения поглощения железой радиоактивного йода. Супрессивная терапия проводится неопределенно долгое время до достижения максимальной регрессии зоба. После этого дозу левотироксина постепенно уменьшают и периодически отменяют его прием.

Хирургическое лечение простого (нетоксического) зоба проводят только при наличии симптомов обструкции, сохраняющейся на фоне терапии левотироксином. После субтотальной тиреоидэктомии для профилактики рецидива зоба назначают левотироксин в дозе 150 мкг в день.

В эндемических районах проводят массовую профилактику: население снабжают йодированной солью (25 г йодида калия на 1 т поваренной соли) и выпекают йодированный хлеб. Для восполнения дефицита йода назначают йодид, йодтирокс и йодомарин.

Глава 70
ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Околощитовидные железы, небольшие железы внутренней секреции, обычно представлены двумя парами: верхней и нижней. Иногда околощитовидные железы располагаются в ткани щитовидной или вилочковой железы и в перикарде. Суммарная масса желез — около 0,05—0,3 г. Продуктом внутрисекреторной деятельности околощитовидных желез является паратиреоидный гормон (ПТГ). ПТГ и витамин Д являются главными регуляторами кальциевого и фосфорного гомеостаза. Основными эффектами ПТГ являются быстрая мобилизация кальция и фосфата из костной ткани и длительное ускорение его резорбции, повышение реабсорбции кальция и уменьшение реабсорбции фосфата в почечных канальцах, усиление всасывания кальция в кишечнике.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз — заболевание, характеризующееся повышенной секрецией паратиреоидного гормона, приводящей к генерализованному нарушению кальциевого, фосфатного и костного метаболизма. Гиперпаратиреоз встречается с частотой 1 случай на 1000 человек. Наиболее часто заболевание встречается среди взрослых людей в возрасте 30—50 лет, но болезнь выявляется и у детей младшего возраста, и пожилых лиц.

Этиология и патогенез. Причиной гиперпаратиреоза являются солитерные аденомы. Поражение одной железы выявляют у 85% (81% — аденома и 4% — рак), а гиперплазия всех желез — у 15% больных. Масса аденом обычно составляет 0,5—5 г, но иногда они имеют массу 10—25 г. Гиперпаратиреоз может быть семейным и является частью полиглан-

дулярной патологии эндокринной системы. Выделяют различные синдромы множественной эндокринной неоплазии (МЭН). Синдром МЭН I включает гиперпаратиреоз, опухоли гипофиза и клеток поджелудочной железы, приводящие к пептическим язвам (синдром Золлингера – Эллисона). Синдром МЭН II включает гиперпаратиреоз, феохромоцитому и медуллярный рак щитовидной железы. Характер наследования аутосомно-доминантный. Увеличенная секреция паратиреоидного гормона усиливает остеокластические процессы, сопровождающиеся гиперкальциемией и гиперкальциурией.

Клиническая картина. У половины больных с легкой гиперкальциемией клинические симптомы отсутствуют. Гиперпаратиреоз развивается медленно и вначале характеризуется общими неспецифическими симптомами (слабостью, адинамией, утомляемостью). При прогрессировании заболевания выявляются специфические синдромы гиперпаратиреоза, к которым относятся поражения почек, костей, центральной нервной системы, мышц, желудочно-кишечного тракта и суставов.

Поражение почек обусловлено повышенным выделением кальция с мочой. Характерно рецидивирующее камнеобразование или образование крупных коралловых камней. Камни состоят из оксалата или фосфата кальция, могут вызывать обструкцию мочевыводящих путей, способствовать развитию инфекции и нарушать функцию почек. При поражении дистальных канальцев почек развивается нефросклероз, который вызывает задержку выведения фосфата.

Поражение костей проявляется кистозно-фиброзным остеитом, характеризующимся замещением нормальных элементов кости и костного мозга фиброзной тканью. Возможны субпериостальная резорбция утолщений пальцевых фаланг и дистальных частей ключиц и появление мелких "дырчатых" повреждений на черепе (паратиреоидная остеодистрофия). Симптомы скелетных поражений: боли в костях, переломы, припухание и деформация в области пораженных костей. Развивается деминерализация скелета с образованием в тяжелых случаях кист костей и "бурых опухолей". При рентгенографии выявляют генерализованный остеопороз.

Со стороны центральной нервной системы отмечают эмоциональную неустойчивость и заторможенность. При выраженном гиперпаратиреозе наблюдаются отклонения в умственной деятельности, иногда нарушения проявляются слабостью, быстрой утомляемостью и атрофией мышц.

Гиперкальциемия при гиперпаратиреозе нередко имеет желудочно-кишечные симптомы: боли в животе, анорексию, похудание, тошноту, рвоту, запоры. Часто у больных гиперпаратиреозом развиваются нарушения функции желудка, язвенная болезнь и панкреатит.

Лабораторные данные. В случае первичного гиперпаратиреоза при наличии гиперкальциемии выявляют повышение уровня ПТГ в крови (норма 4 – 9 мкэкв/мл). При других причинах повышения концентрации кальция в сыворотке крови обычно выявляют снижение ПТГ. Но у некоторых больных с аденомами паращитовидных желез уровень ПТГ может быть нормальным или сниженным. В таких случаях необходимы дополнительные исследования.

Гиперкальциемия – наиболее частый признак первичного гиперпаратиреоза. В норме содержание общего кальция в сыворотке крови составляет 8,9 – 10,3 мг% (2,33 – 2,57 ммоль/л), свободного – 4,6 – 5,1 мг% (1,15 – 1,27 ммоль/л). Часто наблюдается гиперкальциурия. В норме суточная экскреция кальция составляет 0 – 250 мг/сут (0 – 6,25 ммоль/сут). Однако ПТГ способствует реабсорбции кальция, поэтому у трети больных его экскреция может быть нормальной.

Нередко выявляют при гиперпаратиреозе гипофосфатемию (норма фосфата в сыворотке крови 2,5 – 4,5 мг% (0,81 – 1,45 ммоль/л)), но при развитии почечной недостаточности уровень фосфата в сыворотке может быть нормальным. Характерно для гиперпаратиреоза

увеличение отношения хлоридов к фосфатам в результате увеличения содержания Cl^- в сыворотке. Активность щелочной фосфатазы сыворотки повышена только у больных со значительной костной патологией (норма 38 — 126 МЕ/л).

УЗИ, КТ, МРТ и радионуклидное сканирование позволяют выявить аденомы паращитовидных желез в 60 — 80% случаев.

Дифференциальный диагноз. Гиперкальциемия, кроме первичного гиперпаратиреоза, может быть вызвана злокачественными опухолями, которые являются второй по частоте причиной гиперкальциемии у взрослых. К ним относятся злокачественные опухоли с метастазами в кости (например, рак молочной железы), приводящие к гиперкальциемии в результате усиленной резорбции кости. Вторая группа опухолей (легкого, почки) приводит к гиперкальциемии опосредованно, вырабатывая относящиеся к ПТГ пептид (ПТГ-П) — гуморальный фактор. ПТГ-П вызывает гиперкальциемию и гипофосфатемию. Повышение уровня ПТГ-П позволяет дифференцировать гиперкальциемию при злокачественных новообразованиях с первичным гиперпаратиреозом.

Гипервитаминоз Д может вызвать гиперкальциемию. Обычно гипервитаминоз Д бывает связан с избыточным употреблением витамина Д, что легко выявляется при расспросе больных. Возможно повышение активного метаболита витамина Д [1,25 $(OH)_2$Д], приводящего к гиперкальциемии.

Гиперкальциемия может иметь семейный характер — семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, при которой возможна гиперплазия паращитовидных желез, но уровень ПТГ нормальный, а экскреция кальция с мочой низкая. Субтотальная паратиреоидэктомия у таких больных не приводит к уменьшению гиперкальциемии.

Дифференциальный диагноз гиперкальциемии проводят с молочно-щелочным синдромом, развивающимся при употреблении большого количества кальция и всасывания щелочей. Молочно-кислый синдром характеризуется алкалозом и нефрокальцинозом.

Гиперкальциемия может развиваться при гипертиреозе, приеме тиазидовых диуретиков, длительной иммобилизации и выздоровлении после острой почечной недостаточности и выявляется по данным анамнеза, физикального и стандартных лабораторных исследований. У больных с этой патологией уровень ПТГ в сыворотке нормальный.

Лечение при гиперпаратиреозе проводят или медикаментозное, или оперативное. Основные задачи лечения — усиление экскреции кальция и торможение его вымывания из костей. Лица старше 50 лет, не имеющие клинических проявлений, с уровнем кальция в сыворотке 11,4 — 12 мг% и без симптомов прогрессирования заболевания в течение 7 — 10 лет нуждаются в постоянном наблюдении без медикаментозной терапии.

Медикаментозное лечение применяют при отказе больного от операции, наличии противопоказаний к операции или ее неэффективности. Оно направлено прежде всего на восстановление объема внеклеточной жидкости путем в/в инфузии физиологического раствора. Это нормализует клубочковую фильтрацию и стимулирует экскрецию кальция. В первые сутки возможно введение до 3 — 4 л жидкости. В последующем рекомендуют повышенное (до 2,5 л ежедневно) потребление жидкости. После восстановления объема внеклеточной жидкости с помощью доз фуросемида 20 — 40 мг в/в 2 — 3 раза в сутки, при продолжающейся регидратации увеличивают экскрецию кальция и снижают его уровень в сыворотке. Нельзя назначать тиазидовые диуретики. При гиперкальциемии широко используют **памидроновую и этидроновую кислоты**, которые связываются с гидроксиапатитом, блокируют его растворение и снижают активность остеокластов, препятствуя тем самым резорбции костей. Памидроновую кислоту вводят в/в в дозе 60 — 90 мг, разведенную в 1 л физиологического раствора или 5% глюкозы, в течение 2 ч однократно или в несколько приемов в течение 2 — 4 последующих дней. Этидроновую кислоту вводят в/в в дозе 7,5 мг/кг/сут, разводят в 250 мл физиологического раствора и вводят в течение 2 ч. Курс лечения — 3 — 7 дней. Ежедневно измеряют содержание кальция и креатинина в сыворот-

ке. К концу первой недели гиперкальциемия значительно уменьшается и иногда исчезает. Возможны ее рецидивы, требующие повторных курсов лечения. Памидроновая кислота иногда вызывает побочные действия: транзиторную слабо выраженную лихорадку, лимфо- и тромбоцитопении, гипокальциемию, — не требующие специального лечения.

Пликамицин (митрамицин) быстро снижает уровень кальция в сыворотке крови и ингибирует резорбцию костей. Препарат имеет высокую токсичность и поэтому применяется главным образом при гиперкальциемии, обусловленной злокачественными новообразованиями. Пликамицин вводят в дозе 25 мкг/кг массы тела, разведенный в 500 мл 5% глюкозы, в/в однократно в течение 4—6 ч. Содержание кальция снижается медленно, достигая минимума через 3—4 сут. Длительность действия препарата 10—15 сут. Побочные эффекты — тромбоцитопения, некроз клеток печени с повышением ЛДГ и АСТ, кровоточивость, азотемия, протеинурия и гипокалиемия. При рецидиве гиперкальциемии введение пликамицина можно повторить.

Кальцитонин, пептидный гормон, ингибирует резорбцию костей и усиливает почечную экскрецию кальция. Используют кальцитонин лососевый, вводят в/м или п/к, начальная доза — 100 МЕ, поддерживающая — 50 МЕ ежедневно или через день. Через несколько часов уровень кальция снижается, но продолжительность действия ограничена несколькими днями. Кальцитонин менее токсичен и более безопасен, особенно при почечной недостаточности, его применяют при тяжелой гиперкальциемии для получения быстрого эффекта, но не используют для длительной терапии.

Фосфаты применяют при гипофосфатемии (уровень фосфора в сыворотке менее 3 мг%) и нормальной функции почек. Фосфаты подавляют всасывание кальция и способствуют его отложению в костях. Назначают 0,5—0,75 г фосфатного фосфора внутрь 3 раза в сутки. Контролируют уровни кальция, фосфора и креатинина в сыворотке. При повышении концентрации фосфора до 4,5 мг% дозу снижают. Побочные эффекты — тошнота и диарея.

Глюкокортикоиды снижают уровень кальция в сыворотке в результате ингибирования его всасывания в кишечнике, пролонгируют действие кальцитонина. Они эффективны при гиперкальциемии, вызванной гемобластозами, саркоидозом и гипервитаминозом Д. Назначают преднизолон внутрь 20—30 мг 2 раза в сутки в течение 5—10 дней. Но глюкокортикоиды не влияют на уровень кальция сыворотки больных с гиперпаратиреозом.

Оперативное лечение — единственный эффективный метод лечения первичного гиперпаратиреоза. Показаниями к паратиреэктомии являются уровень кальция в сыворотке выше 12 мг%, сопровождающийся симптомами гиперкальциемии; почечнокаменная болезнь; снижение костной массы более чем на два стандартных отклонения от возрастной нормы, определяемой методом монофотонной абсорбциометрии костей предплечья; возраст до 50 лет.

У большинства больных обнаруживают одиночную аденому, которую необходимо удалить. При гиперплазии паращитовидных желез удаляют 3 железы и часть 4-й. Возможно удаление всей ткани паращитовидных желез с пересадкой части ткани в мышцы предплечья. Излечение наступает примерно у 90% больных.

В послеоперационном периоде ежедневно в течение нескольких суток определяют уровень кальция в сыворотке и симптомы Хвостека (сокращения мышц лица в ответ на удар молоточком в области прохождения лицевого нерва) и Труссо (тоническая судорога кисти, возникающая в ответ на давление в области нервно-сосудистого пучка манжетой тонометра, накаченной выше систолического АД в течение 3 мин). Оба симптома характерны для гипокальциемии.

Часто после удаления аденомы паращитовидной железы развивается транзиторная бессимптомная гипокальциемия. У отдельных больных с тяжелой костной патологией гипокальциемия, причиной которой является интенсивное поглощение деминерализованной

костью кальция в результате одномоментного прекращения избыточного стимулирования ПТГ (синдром "голодных костей"), может сохраняться несколько месяцев.

Повторная операция необходима 10% больных, у которых при первичной операции не была выявлена измененная ткань щитовидной железы или не наступило излечение. Перед повторной операцией является обязательным уточнение локализации паращитовидных желез с использованием инвазивных и неинвазивных методов.

Неотложную терапию проводят при уровне кальция выше 13—15 мг% и при наличии тяжелых симптомов. Лечение начинают с восстановления объема внеклеточной жидкости с помощью введения до 4 л физиологического раствора в первые сутки. Введение жидкости должно превышать ее выведение ориентировочно на 2 л. Введение физиологического раствора (3—6 л/сут) продолжают в течение 3—4 дней. Одновременно вводят большие дозы фуросемида. С первого дня назначают памидроновую кислоту, подавляющую резорбцию костей. Больным с почечной недостаточностью назначают кальцитонин, быстро устраняющий гиперкальциемию, но действие его продолжается 2—3 дня. При олигурической почечной недостаточности для временного снижения уровня кальция проводят гемодиализ раствором, не содержащим кальция.

Длительное медикаментозное лечение гиперпаратиреоза малоэффективно. Гиперпаратиреоз протекает у большинства больных доброкачественно. Прогрессирование заболевания может привести к потере костной массы и риску переломов. У некоторых больных с почечнокаменной болезнью возможно нарушение функции почек. При развитии первичного гиперпаратиреоза у женщин после менопаузы рекомендуется назначение этинилэстрадиол (30 мкг внутрь 1 раз в сутки).

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз возникает в результате гипосекреции ПТГ, вызывающей гипокальциемию. Выделяют две формы гипопаратиреоза: приобретенную и врожденную.

Этиология. Наиболее частой причиной приобретенного гипопаратиреоза является хирургическое удаление паращитовидных желез при радикальном иссечении рака в области шеи или субтотальной тиреоидэктомии. Сравнительно редко после операции на шее возможно развитие ишемического повреждения паращитовидных желез, приводящего к преходящему гипопаратиреозу. Значительно реже после терапии гипертиреоза радиоактивным йодом может развиваться гипопаратиреоз в результате лучевого повреждения паращитовидных желез.

Врожденный изолированный гипопаратиреоз встречается относительно редко, чаще он сочетается с недостаточностью тимуса, яичников или надпочечников. Так, при синдроме Ди Георге наблюдается сочетание нарушений развития околощитовидных желез и тимуса с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы и других органов. Изолированный врожденный гипопаратиреоз обычно проявляется в первые годы жизни, но иногда — значительно позже.

Патогенез. Дефицит ПТГ вызывает основной признак гипотиреоза — гипокальциемию. Дефицит ПТГ уменьшает всасывание кальция в ЖКТ из-за нарушения образования витамина Д, уменьшает реабсорбцию кальция и увеличивает реабсорбцию фосфата почечными канальцами, что приводит к гиперфосфатемии.

Клиническая картина. Гипокальциемия повышает нервно-мышечную возбудимость. При легкой гипокальциемии больные жалуются на мышечную слабость, утомляемость, онемение, покалывания вокруг рта, в кистях и стопах и похолодание конечностей. Прогрессирование гипокальциемии сопровождается появлением симптомов тетании: подер-

гиванием, спазмом кистей и стоп, судорогами мышц. Выявляются положительные симптомы Хвостека и Труссо. Для тяжелой гипокальциемии характерны судорожные припадки и стридор гортани. Длительное существование гипокальциемии осложняется изменениями производных эктодермы: атрофией и ломкостью ногтей, шелушением и сухостью кожи, гипоплазией зубов и дефектами эмали. У некоторых больных развивается кальцификация хрусталика с последующей катарактой и базальных ганглиев, приводящая к клинике паркинсонизма.

Лабораторные данные. В крови выявляют стойкую гипокальциемию (общий кальций меньше 8,0 мг%, свободный меньше 4,5 мг%) и гиперфосфатемию (фосфат больше 4,5 мг%). Уровень ПТГ снижен.

Дифференциальный диагноз. Гипопаратиреоз дифференцируют прежде всего с псевдогипопаратиреозом (ПГП), представляющим собой врожденное наследственное заболевание, сочетающееся с костными изменениями и пороками развития. Симптомы ПГП обусловлены снижением реактивности органов-мишеней по отношению ПТГ, секреция которого может быть повышена в результате гиперплазии паращитовидных желез в ответ на резистентность к действию гормонов. Клинические признаки ПГП связаны с нарушениями метаболизма костей и проявляются наследственной остеодистрофией Олбрайта, которая характеризуется низким ростом, дефектами костей пястья и плюсны (укорочением IV и V костей с обеих сторон), экзостозами и искривлениями лучевой кости, умственной неполноценностью. В крови при ПГП определяют высокие уровни ПТГ в отличие от истинного гипопаратиреоза.

Гипоальбуминемия сопровождается снижением фракции сывороточного кальция, связанного с белком, и уменьшением общего кальция сыворотки, но свободный Ca^{2+} сыворотки нормальный. Гипокальциемия не является истинной гипокальциемией и не имеет клинических симптомов дефицита кальция.

Хроническая почечная недостаточность сопровождается гипокальциемией и остеодистрофией, обусловленными задержкой фосфата почками и последующей гиперфосфатемией, нарушением чувствительности скелета к резорбирующему действию ПТГ, снижением продукции пораженными ночками 1,25-дигидрохолекальциферола и уменьшением всасывания кальция из-за перевода его в нерастворимую форму кальций-фосфатных комплексов. ХПН, в отличие от истинной гипокальциемии, имеет четкие клинические проявления, изменения показателей крови и мочи.

Желудочно-кишечные заболевания нередко сопровождаются гипокальциемией, обусловленной нарушениями абсорбции, приводящими к уменьшению всасывания кальция. Различные поражения кишечника могут нарушать всасывание витамина Д и его метаболитов, включая и кальцитрол. Снижение содержания 25 (OH)Д может возникнуть при нарушении функции печеночных клеток, возникающем при суб- и декомпенсации циррозов печени

Дефицит активного витамина Д, возникающий при несбалансированном питании (недостаточном потреблении молочных продуктов, обогащенных витамином Д, отсутствии витаминных добавок к диете, особенно у пожилых лиц), недостаточном солнечном освещении и нарушении метаболизма витамина Д, развивающемся у больных, принимающих противосудорожные препараты (фенoптин), вызывает гипокальциемию, нарушая всасывание кальция в ЖКТ.

Лечение. Гипокальциемия, проявляющаяся симптомами тетании, требует неотложной терапии. Необходимо введение глюконата кальция 10% — 20 мл в/в в течение 10 мин, затем 60 мл глюконата кальция разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводят в/в капельно со скоростью 0,5—20 мг/кг/ч. Регулярно каждые 4—5 ч исследуют содержание кальция в сыворотке, поддерживая его на уровне 8—9 мг%. Внутривенную инфузию глюконата кальция постепенно уменьшают и переходят на долговременную терапию.

Длительная терапия гипопаратиреоза включает прием кальция и витамина Д. Главным условием лечения является поддержание уровня кальция от 8,0 до 9,0 мг%. Кальций назначают обычно 1—2 г внутрь в сутки. Используют карбонат кальция (1 таблетка Os-Cal-500 содержит 500 мг кальция) и глюконат кальция (каждая таблетка массой 1 г содержит 90 мг кальция). Препараты кальция назначают в 3—4 приема. Побочными эффектами являются диспепсия и запоры.

Витамин Д. Если гипокальциемия обусловлена дефицитом этого витамина в пище, она устраняется его назначением по 700—1000 МЕ/сут. При других гипокальциемиях назначают витамин Д в высоких дозах — начальная доза 50000 МЕ или 1,25 мг в капсуле внутрь раз в сутки. Начало действия витамина Д медленное (1—2 нед). Дозу увеличивают каждые 4—6 недель, но при подборе дозы витамина Д необходимо 2 раза в неделю измерять содержание кальция в сыворотке и его суточное выведение с мочой. Поддерживающая доза витамина Д — 50000—100000 ЕД 1 раз в сутки. Если развивается гиперкальциемия или увеличивается экскреция кальция с мочой более 250 мг/сут, дозу витамина Д уменьшают или его отменяют. Эффект витамина Д сохраняется после прекращения его приема в течение месяцев.

Кальцитриол ($1,25(OH)_2Д$) — активный метаболит витамина Д, обладает быстрым началом и прекращением действия. Начальная доза 0,25 мкг внутрь 1 раз в день. Доза может быть повышена до 2,0 мкг/сут. Кальцитриол значительно дороже витамина Д, но он менее токсичен, и поэтому лечение им предпочтительнее.

Глава 71
ЗАБОЛЕВАНИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кора надпочечников вырабатывает большое количество стероидных гормонов, которые называются кортикостероидами. По химическому строению они делятся на 11-дезоксистероиды, 11-оксистероиды и 11,17-оксистероиды. К первой группе относится дезоксикортикостерон, к группе 11,17-оксистероидов относятся кортизон, кортизол (гидрокортизон) и их производные. По влиянию на обмен кортикостероиды делятся условно на две группы: глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Представителями глюкокортикоидов являются кортизон и гидрокортизон, минералокортикоидов — дезоксикортикостерон.

Глюкокортикоиды активно влияют на углеводный и белковый обмен, способствуют накоплению гликогена в печени, повышают содержание глюкозы в крови, увеличивают выделение азота с мочой. Глюкокортикоиды обладают иммунодепрессивной активностью, тормозят высвобождение цитокинов (интерлейкинов 1 и 2 и гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов и угнетают высвобождение эозинофилами медиаторов воспаления. Установлено, что, стимулируя стероидные рецепторы, они индуцируют образование особого класса белков — липокортинов, обладающих противоотечной активностью. Выработка гормонов надпочечников контролируется ЦНС и связана с функцией гипофиза. АКТГ является физиологическим стимулятором коры надпочечников, которые в свою очередь влияют на гипофиз, угнетают выработку кортикотропина и уменьшают таким образом возбуждение надпочечников (обратная связь).

Глюкокортикоиды широко используются в практической медицине. Но необходимо учитывать, что они могут вызвать ряд побочных эффектов (синдром Иценко—Кушинга, гипергликемию вплоть до сахарного диабета, остеопороз, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, гиперкоагуляцию, нервные и психические расстройства и

др.). Поэтому глюкокортикоиды применяются только при постоянном наблюдении за ходом лечения.

Главными представителями минералокортикоидов являются альдостерон и дезоксикортикостерон, активно влияющие на обмен электролитов и воды и относительно мало — на углеводный и белковый обмен.

Кора надпочечников продуцирует значительное количество андрогенов (главным образом дегидроэпиандростерона и андростендиона), но их физиологическое действие проявляется только после превращения в тестостерон.

Основными синдромами нарушений функции коры надпочечников являются синдром Кушинга, первичная и вторичная недостаточность коры надпочечников, альдостеронизм.

Синдром Кушинга развивается при избыточной продукции кортизола и характеризуется ожирением туловища, артериальной гипертонией, слабостью, аменореей, гирсутизмом, фиолетовыми стриями на животе, отеками, остеопорозом и базофильной опухолью гипофиза.

Недостаточность коры надпочечников

Недостаточность коры надпочечников разделяется на две формы: 1) связанную с поражением самих надпочечников (первичная недостаточность надпочечников) и 2) связанную со сниженной продукцией АКТГ гипофизом (вторичная недостаточность надпочечников).

Первичная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона) возникает при идиопатической атрофии надпочечников, развивающейся чаще всего в результате их аутоиммунного поражения. Подтверждением аутоиммунного генеза недостаточности надпочечников является развитие у этих больных других аутоиммунных заболеваний (тиреотоксикоза, тиреоидита Хасимито, сахарного диабета, гипогонадизма). Возможно поражение надпочечников при туберкулезе и грибковых заболеваниях. Нередко причиной недостаточности надпочечников являются двусторонняя адреналэктомия и длительная терапия стероидами. Редкими причинами деструкции надпочечников могут быть кровоизлияния в надпочечники при лечении антикоагулянтами и тромболитиками, метастазы злокачественных новообразований, СПИД и цитомегаловирусная инфекция. Вторичная надпочечниковая недостаточность развивается при патологии гипофиза и может быть вызвана любой из причин гипопитуитаризма.

В патогенезе заболевания основное значение имеет дефицит кортизола и альдостерона. В результате недостаточности кортизола развиваются гипотензия, нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, повышается чувствительность к инсулину, увеличивается продукция АКТГ гипофизом и секреция β-липотропина, обладающего меланоцитстимулирующей активностью и вызывающего гиперпигментацию кожи и слизистых.

Уменьшение содержания альдостерона сопровождается усилением выведения из организма Na и снижением выведения K. Развиваются сдвиг электролитного баланса и дегидратация, и уменьшается объем циркулирующей крови, что в сочетании с ослаблением сократительной способности миокарда может привести к гипотензии и сердечной недостаточности.

Клиническая картина. Ранними симптомами как первичной, так и вторичной недостаточности надпочечников являются утомляемость, слабость, заторможенность, вялость, потеря аппетита, тошнота и рвота, похудание, боли в животе, мышцах и суставах. Обычно выявляют гиперпигментацию кожи, которая наиболее заметна на слизистых оболочках, открытых и подвергающихся трению частях тела, темнеют ладонные складки, губы, на-

ружные половые органы и околососковые кружки. При вторичной надпочечниковой недостаточности гиперпигментация не развивается — это единственное клиническое отличие вторичной от первичной надпочечниковой недостаточности.

У многих больных при прогрессировании заболевания развивается артериальная гипотония, усиливающаяся в положении стоя. АД снижается до 80/50 мм рт. ст. и ниже. Размеры сердца уменьшаются, на ЭКГ видно снижение вольтажа комплекса QRS и удлинение интервала Q—T, сердечный выброс снижается. Желудочно-кишечные нарушения становятся более выраженными: тошнота, рвота становятся постоянными, появляется понос, боли в животе усиливаются, напоминая иногда острый живот.

Больные становятся беспокойными и раздражительными. У некоторых больных развивается летаргия, спутанность сознания, депрессия, иногда возникают психозы.

Острая недостаточность коры надпочечников

Патогенетическая сущность острой недостаточности коры надпочечников заключается в развитии адреналового криза или геморрагической деструкции обоих надпочечников.

Развитие острой недостаточности коры надпочечников может быть связано с адреналовым кризом, геморрагической деструкцией обоих надпочечников и быстрой отменой длительной стероидной терапии у больных с атрофией надпочечников. Адреналовый криз провоцируется обычно оперативным вмешательством или сепсисом. Геморрагическая деструкция может возникнуть при тяжелой сенсибилизации, антикоагулянтной терапии в подостром периоде инфаркта миокарда на фоне повышенной активности коры надпочечников и идиопатическом тромбозе надпочечников.

Адреналовый криз характеризуется резкой астенией. Усиливаются тошнота, рвота и боли в животе. Нередко повышается температура тела до высоких цифр. Артериальное давление снижается, возможны явления гиповолемического шока, пульс становится нитевидным. Развивается помраченное сознание, переходящее в ступор.

Лабораторные данные. В крови выявляют неспецифические отклонения: гипонатриемию (менее 130 мэкв/л), гиперкалиемию (более 5 мэкв/л), гипогликемию и эозинофилию. Уровни кортизола плазмы, свободного кортизола и 17-гидроксикортикостероидов в моче снижены. Более точная информация может быть получена с помощью теста с АКТГ. Введение АКТГ у здоровых людей вызывает увеличение выброса кортизола, при недостаточности надпочечников такая реакция отсутствует.

Короткая проба с АКТГ. Внутривенно или внутримышечно вводят 0,25 мг АКТГ. До и через 30 мин определяют уровень кортизола сыворотки. Уровень кортизола должен подняться до 20 мкг% или выше, что свидетельствует о нормальной функции надпочечников.

Длинная проба с АКТГ проводится при обнаружении отклонений короткой пробы. АКТГ вводят в/в в дозе 0,25 мг за 24 ч. Содержание кортизола в плазме определяют до начала введения, через 12 и 24 ч. В норме уровень кортизола через 24 ч ≥40 мкг%. При вторичной надпочечниковой недостаточности выявляют промежуточный результат.

Лечение. Все больные аддисоновой болезнью должны получать заместительную терапию глюкокортикоидами. Обычно назначают гидрокортизон (или кортизол) в дозе 20 мг внутрь каждое утро и 10 мг каждый вечер. Возможно назначение преднизолона (7,5 мг в день) дробными дозами. Для уменьшения действия на слизистую желудка кортизон больные должны принимать с твердой пищей или с молоком и антацидными препаратами. В случаях присоединения интеркурабельных заболеваний (простуда, обострение хронического тонзиллита) дозу кортизона увеличивают до 40—80 мг/сут. Перед удалением зуба или малой хирургической операцией вводится дополнительное количество глюкокортикоидов и суточную дозу увеличивают до 100—125 мг. При направлении больных с недостаточностью надпочечников на крупную хирургическую операцию дозу увеличивают до 300—400 мг.

В день перед операцией вечером вводят 500 мг в/м, в день операции утром — 100 мг в/в, после операции каждые 8 ч — по 100 мг. На следующие двое суток дозу уменьшают на 50% и на третьи сутки доводят до обычной для больного дозы.

Заместительная терапия минералокортикоидами производится только при наличии показаний: слабости, снижении АД, низком уровне натрия и высоком уровне калия в сыворотке крови. Назначают флудрокортизон внутрь по 0,05—0,1 мг/сут. По показаниям можно вводить в/м ежедневно масляный раствор дезоксикортикостерона по 2—5 мг. Возможно применение преднизолона 5—15 мг/сут внутрь.

Лечение адреналового криза. В момент развития криза немедленно в/в вводят в течение 5—7 мин 100 мг гидрокортизон-натрий сукцинат и дополнительно в течение 24 ч через каждые 8 ч в/в по 100 мг. Одновременно с целью устранения дефицита внеклеточной жидкости проводят внутривенную инфузию физиологического раствора или 5% раствора глюкозы. При этой терапии дополнительное введение минералокортикоидов бывает излишним. Показанием для их введения является сохранение артериальной гипотензии. После улучшения состояния больной должен получить питье, дозы стероидов в течение следующих 3—4 дней снижают до поддерживающих. Заместительная терапия минералокортикоидами возобновляется после прекращения в/в введения жидкости по показаниям.

Альдостеронизм

Альдостеронизм — состояние, характеризующееся гиперсекрецией надпочечниками минералокортикоида альдостерона. Выделяют первичный альдостеронизм, при котором гиперсекреция обусловлена патологией надпочечников, и вторичный, при котором гиперсекреция альдостерона обусловлена заболеваниями других органов или систем, а не надпочечников.

Первичный альдостеронизм (синдром Конна) выявляется примерно у 1% больных артериальной гипертонией. Гиперальдостеронизм развивается обычно у лиц от 30 до 50 лет. У женщин он встречается в два раза чаще. Синдром Конна у большинства больных обусловлен односторонней аденомой надпочечников, секретирующей альдостерон (альдостеромой) и имеющей небольшие размеры (0,5—3 см). Реже (20—30% случаев) гиперальдостеронизм бывает связан с мелкоузловой диффузной гиперплазией коркового слоя надпочечников, которую называют еще идиопатическим гиперальдостеронизмом.

Клиническая картина. Гиперсекреция альдостерона усиливает обмен натрия на калий и ионы водорода в дистальных почечных канальцах, приводящий к увеличению экскреции калия и водорода с мочой и в результате — к гипокалиемии. Одновременно усиливается реабсорбция натрия и увеличивается ОЦК.

Одним из основных симптомов гиперальдостеронизма является повышение АД, главным образом диастолического, проявляющееся головной болью. Характерно отсутствие отеков. Артериальная гипертония возникает в результате гипернатриемии. Гипокалиемия проявляется мышечной слабостью и утомляемостью. Длительно существующий гиперальдостеронизм нередко приводит к нарушению способности почек к концентрации мочи, сопровождающемуся полиурией, полидепсией, азотемией и ХСН. Потеря почками калия и ионов водорода может привести к метаболическому алкалозу. Артериальная гипертония обусловливает гипертрофию левого желудочка, выявляемую с помощью ЭКГ и ЭхоКГ. Гипокалиемия приводит к увеличению продолжительности интервала Q—T и амплитуды зубца U и желудочковой экстрасистолии. Но отеки и хроническая сердечная недостаточность развиваются поздно и обычно сочетаются с развивающейся нефропатией.

Лабораторные данные. Гипокалиемия (уровень калия в сыворотке менее 3 моль/л) — основной критерий, позволяющий диагностировать первичный гиперальдостеронизм, но у некоторых больных с синдромом Конна может быть низкое содержание калия в сыворотке. Если у больного с артериальной гипертонией, принимающего тиазидовые и петлевые диуретики, обнаруживают гипокалиемию, необходимо отменить диуретики, назначить препараты калия и через 2—3 недели повторно исследовать содержание калия в сыворотке крови. Гипокалиемия у больных с синдромом Конна сохраняется. Гипернатриемия (содержание натрия в сыворотке более 150 ммоль/л) — характерный признак гиперальдостеронизма.

Уровень альдостерона у больных в сыворотке повышен (у женщин — более 0,85 нмоль/л, у мужчин — более 0,65 нмоль/л), и суточная экскреция альдостерона превышает 42,0 нмоль/сут. Но иногда показатели альдостерона у больных нормальные. Для дифференциации уровней альдостерона у больных от уровней у здоровых проводят натриевую нагрузку. Больному назначают хлорид натрия внутрь более 150 экв в течение 3 дней. До и после нагрузки исследуют экскрецию альдостерона в суточной моче. У больных с первичным альдостеронизмом экскреция альдостерона увеличивается. Существует второй вариант натриевой нагрузки. Больному в/в проводят инфузию 2000 мл изотонического раствора в течение 4 ч. Исследуют уровень альдостерона в плазме. У здоровых людей его уровень не превышает 0,65—0,85 ноль/л, у больных остается повышенным. Секреция альдостерона может подавляться введением калия и инфузией АКТГ. Диагностическое значение имеет определение ренина плазмы после назначения фуросемида. Ренин определяют утром и через 3 ч после приема больным 80 мг фуросемида. У здоровых его уровень значительно повышается, у больных с первичным альдостеронизмом этого не происходит.

Локализацию альдостеромы устанавливают с помощью КТ живота. Но иногда опухоль при КТ не обнаруживают. В таких случаях проводят исследование содержания альдостерона в крови, взятой с помощью катетера из вен обоих надпочечников. На стороне поражения уровень альдостерона может быть в 2—3 раза выше, чем с другой стороны.

Исключительное значение имеет дифференциальный диагноз альдостеромы от идиопатического гиперальдостеронизма, при котором менее выражены гипокалиемия, повышенный уровень альдостерона и низкая активность ренина. Концентрация альдостерона и ренина у больных с двусторонней гиперплазией после приема фуросемида через 4 ч выше, чем у больных с односторонней альдостеромой. При идиопатическом гиперальдостеронизме высокое содержание альдостерона в пробах из вен обоих надпочечников одинаковое.

Лечение. Больным с односторонней альдостеромой показано хирургическое лечение. После удаления аденомы излечение гипертензии наблюдается у 55—60% больных и улучшение состояния еще у 25% больных. При двусторонней гиперплазии надпочечников предпочтительнее проведение медикаментозной терапии. Назначают спиронолактон (антагонист альдостерона) в дозах 25—100 мг через 8 ч. Рекомендуют также ограничение потребления натрия в диете. У большинства больных купируются гипокалиемия и артериальная гипертензия. Оперативное лечение при двусторонней гиперплазии надпочечников показано при выраженной гипокалиемии, сопровождающейся клиническими симптомами. Но улучшение состояния происходит у 25—40% больных, и сохраняется артериальная гипертония.

Вторичный альдостеронизм — синдром, обусловленный повышенной секрецией альдостерона нормальными надпочечниками в ответ на активацию ренин-ангиотензиновой системы. Вторичный альдостеронизм нередко развивается при быстром развитии артериальной гипертонии, сопровождающейся возникновением первичной гиперпродукции ренина (первичным ренинизмом). Гиперпродукция ренина развивается также при снижении почечного кровотока или почечного инфузионного давления. Подобные состояния возникают при стенозировании одной или обеих почечных артерий атеросклеротически-

ми бляшками или фиброзно-мышечной гиперплазией при артериальном нефросклерозе (злокачественная гипертензия). Иногда первичный ренинизм возникает при ренинпродуцирующих опухолях, исходящих из юкстагломерулярных клеток и секретирующих ренин. Вторичный альдостеронизм у таких больных проявляется артериальной гипертензией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, значительным повышением активности ренина плазмы и уровня альдостерона. Опухоли выявляют при рентгенографическом исследовании почек.

Вторичный альдостеронизм нередко развивается при заболеваниях, сопровождающихся отеками (сердечной недостаточности, циррозах печени, нефротическом синдроме). Повышенная секреция альдостерона, вероятно, связана в этих условиях с артериальной гиповолемией и снижением АД. Диуретики могут усилить вторичный альдостеронизм за счет уменьшения объема и усиления продукции ренина. Клиника вторичного альдостеронизма у таких больных характеризуется массивными отеками, артериальной гипотонией, гипокалиемией и иногда алкалозом.

Вторичный альдостеронизм у беременных является нормальной физиологической реакцией, вызываемой эстрогенами, увеличивающими уровень ренина в крови и активность ренина плазмы.

При вторичном альдостеронизме необходимо лечение основного заболевания. При отечном синдроме используют антагонист альдостерона — спиронолактон (альдактон, верошпирон) и обычные мочегонные средства.

Глава 72
ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома — гормонально-активная опухоль, происходящая из зрелых клеток хромаффинной ткани, чаще из мозгового слоя надпочечников. Значительно реже опухоль имеет вненадпочечниковую локализацию в симпатических ганглиях или около них (параганглиомы). Феохромоцитома выявляется у 0,1% больных с гипертонией. Заболевание развивается с одинаковой частотой у мужчин и женщин в возрасте 25—50 лет.

Этиология феохромоцитомы неизвестна. В 5% случаев выявляют семейную феохромоцитому, наследуемую по аутосомно-доминантному типу. Локализуется опухоль в 80% случаев в одном из надпочечников и в 10% случаев — в обоих надпочечниках. В 10% опухоль имеет вненадпочечниковую локализацию. Менее 10% из них — злокачественные.

Патогенез заболевания обусловлен секрецией преимущественно катехоламинов. Но процессы их синтеза и запасания в феохромоцитомах сходны с таковыми в нормальных надпочечниках. Выброс катехоламинов из надпочечников может быть вызван нарушением кровотока и некрозом опухолевой ткани. Высказывают предположение о возможном значении ЦНС в возникновении гипертонических кризов при феохромоцитомах. Но они не иннервируются, следовательно, нервная стимуляция не влияет на секрецию катехоламинов.

Избыточная продукция адреналина или норадреналина определяет клинические проявления заболевания. Так, при преобладании адреналина могут наблюдаться более выраженные вегетативные нарушения (коллапс, возбуждение, тахикардия, расширение зрачков, гипергликемия), а при преобладании норадреналина — стойкое повышение АД, брадикардия, потливость. Повышение содержания катехоламинов стимулирует секрецию ренина и альдостерона, вызывает раннее развитие атеросклероза коронарных артерий, нарушает углеводный обмен вплоть до развития сахарного диабета.

Клиническая картина. Наиболее частым симптомом является гипертензия, которая у 60% больных бывает постоянной, у половины из них возникают приступы или кризы. У остальных 40% артериальное давление повышается только во время приступа. Но у некоторых больных выявляют гипотензию или коллапс при травмах или хирургических операциях. Артериальное давление нередко имеет высокие значения. Гипертензия может протекать злокачественно, и, как правило, резистентна к лечению гипотензивными средствами.

Кризы возникают обычно внезапно и часто, но могут быть и спорадическими с интервалами в несколько недель или месяцев. Характерны головная боль, боль за грудиной и в животе, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. У многих больных развиваются возбуждение, озноб, профузное потоотделение, сердцебиение, страх смерти. У некоторых больных могут быть эпилептиформные судороги.

Во время приступа может развиваться либо бледность, либо покраснение кожных покровов. Слизистые цианотичны, температура тела может достичь 39 °С и выше. Артериальное давление резко повышено, иногда до угрожающего уровня, обычно сопровождается тахикардией и иногда нарушениями ритма (экстрасистолией и пароксизмальной мерцательной аритмией). Вначале приступы бывают непродолжительными, но со временем частота, продолжительность и их тяжесть увеличиваются. Выяснить причины кризов у большинства больных не удается. Возникновение приступов может быть спровоцировано обильной едой; деятельностью, вызывающей смещение внутренних органов; глубокой пальпацией органов брюшной полости, особенно опухоли. Но психические стрессы обычно не приводят к развитию кризов.

У половины больных развивается нарушение толерантности к углеводам вследствие торможения секреции инсулина и стимуляции продукции глюкозы печенью.

Лабораторные данные. Диагноз феохромоцитомы подтверждается обнаружением в суточной моче повышенного содержания свободных (неконъюгированных) катехоламинов или их метаболитов (ванилилминдальной кислоты (ВМК) и метанефринов). Все показатели равноценны по своей специфичности и чувствительности, поэтому для диагноза достаточно выявления одного показателя. При сборе мочи следует выполнять некоторые условия. Мочу следует собирать в условиях покоя. Исключаются больные, которым недавно было проведено исследование с использованием рентгеноконтрастных средств. Не следует назначать лекарственные средства (симпатомиметические амины, метилдофу, леводофу), увеличивающие экскрецию катехоламинов в течение 2 недель. У больных с кризами сбор суточной мочи следует начинать с момента приступа гипертонии.

Экскреция с мочой свободных катехоламинов за 24 ч у больных с феохромоцитомой превышает 250 мкг (норма 100 — 150 мкг/сут). Целесообразно исследование экскреции адреналина, так как при надпочечниковых феохромоцитомах преобладает экскреция этого гормона. У больных экскреция адреналина превышает 50 мкг/сут (норма 0 — 13 мкг/сут).

Суточная экскреция метанефрина у здоровых составляет 0 — 1,0 мг и ВМК — 2 — 10 мг. У больных феохромоцитомой экскреция этих метаболитов увеличивается в 2 — 3 раза.

Катехоламины плазмы исследуют в настоящее время редко, только при клинической картине феохромоцитомы и неубедительных данных исследования суточной мочи. Обычно исследуют базальную концентрацию катехоламинов в стандартных условиях. Рекомендуется пробу крови на катехоламины брать с помощью поставленного венозного катетера через 30 мин пребывания больного в положении лежа в расслабленном состоянии. Диагноз феохромоцитомы подтверждается при значительном повышении в плазме базальных уровней норадреналина (норма 0,09 — 1,8 нмоль/л) и адреналина (норма 135 — 270 нмоль/л). Но у трети больных они могут быть нормальными. Целесообразно проведение пробы с клонидином, снижающим тонус симпатической нервной системы. Клонидин назначают утром натощак 0,20 мг больным в возрасте 35 — 50 лет и 0,25 мг — в возрасте старше

50 лет. Непосредственно перед и через 60 и 90 мин после приема клонидина берут кровь для определения уровня катехоламинов. У здоровых и больных гипертонической болезнью клонидин снижает уровень катехоламинов в плазме и не влияет на уровень катехоламинов при феохромоцитоме.

Супрессивные и провокационные пробы. Из супрессивных проб применяют только пробу с фентоламином во время гипертонического криза с целью диагностики и пробного лечения. После пробной дозы 0,5 мг в/в струйно вводят фентоламин в дозе 5 мг. При феохромоцитоме систолическое АД снижается как минимум на 35 мм рт. ст., диастолическое — на 25 мм рт. ст. через 2 мин. Гипотензивный эффект продолжается 10 мин. **Провокационные пробы опасны и использование их практически полностью прекращено.** Надпочечниковые феохромоцитомы могут быть обнаружены с помощью КТ или МРТ надпочечников. Феохромоцитомы, локализующиеся в грудной клетке, выявляют с помощью рентгенографии и КТ, локализующиеся в брюшной полости — с помощью МРТ. Для выявления феохромоцитомы, расположенной в брюшной полости и не обнаруженной с помощью МРТ, проводят аортографию. Кроме этих методов, используют сцинтиграфию с мета-^{131}I-бензилгуанидином.

Дифференциальный диагноз проводят с гипертонической болезнью, катехоламиновыми кризами, развивающимися при отмене клонидина и лечении ингибиторами МАО, и провокационными кризами у больных с нарушениями функции ЦНС, принимающих симпатомиметики. Проведение исследования экскреции катехоламинов в суточной моче позволяет исключить эти состояния.

Лечение. Радикальным методом является оперативное лечение. Предоперационная подготовка направлена на стабильную блокаду α-адренорецепторов. С этой целью используют феноксибензамин, который назначают внутрь в начальной дозе 10 мг 2 раза в день. Дозу увеличивают на 10—20 мг через несколько дней до нормализации АД и прекращения приступов. Оптимальная доза у большинства больных 40—80 мг в день. При развитии тяжелых гипертонических кризов применяют в/в фентоламин. У некоторых больных длительная α-адренергическая блокада может быть достигнута с помощью празозина — избирательного антагониста α_1-рецепторов. Препарат назначают в дозе 1,5—2,5 мг каждые 6 ч.

Блокаторы β-адренорецепторов не следует применять изолированно, так как они могут вызвать парадоксальное повышение АД. β-блокаторы назначают только после достижения α-блокады, сопровождающейся тахикардией и аритмиями. Назначают небольшие дозы пропранолола 10 мг 3—4 раза в день. Предоперационную подготовку проводят 1—14 дней.

При хирургической операции непрерывно регистрируют АД, ЭКГ и центральное венозное давление. Осложнения операции — значительные колебания АД, нарушения ритма сердца и шок, обусловленные внезапным удалением источника гиперпродукции катехоламинов. Гипотензию обычно купируют возмещением объема жидкости, гипертензию — в/в введением фентоламина, но может потребоваться нитропруссид натрия. Нарушения ритма и тахикардия купируются внутривенным введением пропранолола.

При неоперабельных опухолях проводят длительное лечение α- и β-блокаторами. При непереносимости адреноблокаторов или отсутствии эффекта назначают метирзин — ингибитор тирозингидроксилазы, блокирующий образование катехоламинов опухолью. Метирзин надолго уменьшает выраженность симптомов феохромоцитомы. Облучение и химиопрепараты при феохромоцитоме обычно не применяют.

Прогноз. После полного удаления феохромоцитомы у 75% больных нормализуется АД, у 25% давление остается повышенным, что обусловлено или сопутствующей гипертонической болезнью, или выраженным склерозированием сосудов, возникшим в результате предшествующей длительной гипертензии. Послеоперационная выживаемость в течение 5 лет достигает 95%, частота рецидивов менее 10%.

Глава 73
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Патология женских половых желез проявляется обычно нарушением менструаций. Различают первичную аменорею, при которой не наступает менархе, и вторичную аменорею, при которой менструации прекращаются после менархе.

Первичная аменорея

Первичная аменорея бывает обусловлена поражением гонад и внегонадной патологией. Поражение гонад развивается при дисгенезии гонад (синдром Тернера), синдромах тестикулярной феминизации и резистентных яичников. Внегонадными причинами являются гипогонадотропиновый гипогонадизм, нарушение продукции гонадолиберина в гипоталамусе и задержка менархе.

Дисгинезия гонад — хромосомная болезнь женщин, обусловленная отсутствием в кариотипе одной Х-хромосомы. Ведущее значение в патогенезе заболевания имеет отсутствие яичников, которые заменяются соединительно-тканными тяжами без зародышевых клеток. Отсутствие ткани яичников приводит к дефициту эстрогена.

Основным клиническим синдромом является половой инфантилизм, проявляющийся отсутствием развития молочных желез и других вторичных половых признаков. У женщин небольшой рост — от 120 до 145 см, короткая шея, щитообразная грудная клетка, аномалии сердца и почек.

Назначение эстрогенов вызывает развитие вторичных половых признаков. Дополнительное назначение прогестерона приводит к возникновению регулярных менструальных кровотечений, но беременность невозможна.

Синдром тестикулярной феминизации, форма ложного гермафродитизма, развивается у генетических мужчин с кариотипом 46, XY, имеющих яички. Внешний вид больного — несомненная девочка. Наружные половые органы развиваются по женскому типу, но влагалище заканчивается слепым карманом, вместо фаллопиевых труб и матки имеются гипопластические мужские протоки. Недоразвитые яички могут локализоваться в брюшной полости или больших половых губах. В период полового созревания развиваются молочные железы. Диагностируется синдром при отсутствии менархе или при обнаружении яичка. Рекомендуется обязательное удаление яичек из-за возможности их злокачественного перерождения. С целью сохранения вторичных половых признаков назначают эстрогены.

Синдром резистентных яичников — неспособность яичников отвечать на стимуляцию гонадотропинами. Развивается при аутоиммунном разрушении яичников, повреждении яичников инфекционными процессами (эпидемический паротит, туберкулез и др.). Если повреждение яичников возникло в детском возрасте, вторичные половые признаки не развиваются или развиваются слабо. Характерны недоразвитие матки, влагалища и яичников и первичная аменорея.

Наиболее частой внегонадной причиной, приводящей к первичной аменорее, является гипогонадотропиновый гипогонадизм, развивающийся при деструктивных поражениях гипоталамо-гипофизарной области, возникших в препубертатном периоде, и характеризующийся клиническими проявлениями гипопитуитаризма с первичной аменореей. Первичная аменорея может развиться также при нарушении образования гонадолиберина в

гипоталамусе, приводящем к дефициту гонадотропина. К первичной аменорее относится задержка менархе — отсутствие менструаций к 16-летнему возрасту.

Вторичная аменорея

Наиболее частыми причинами вторичной аменореи являются заболевания гипоталамо-гипофизарной системы и нарушения питания, сопровождающиеся уменьшением массы тела вследствие голодания, чрезмерного увлечения диетой или нейропсихической анорексии. Вторичная аменорея нередко развивается у женщин, имеющих чрезмерные физические нагрузки (балерин и спортсменок). Иногда аменорея развивается после прекращения приема пероральных контрацептивов.

Вторичная аменорея может быть связана с изменениями яичников. Вариантом такой аменореи является преждевременная менопауза, развившаяся в результате первичного истощения яичников, сходная с нормальной менопаузой, но развивающаяся до 40-летнего возраста. Вторичная аменорея может быть следствием тяжелой инфекции и ожирения, перенесенных девушкой в пубертатном периоде, и гормонального дисбаланса при некоторых эндокринных заболеваниях (гипотиреозе, дисфункции коры надпочечников, болезни Иценко-Кушинга).

Клиническая картина обусловлена основным заболеванием. Характерны аменорея, обратное развитие вторичных половых признаков, возникает гипоплазия матки и наружных половых органов. В крови снижен уровень гонадотропных гормонов и эстрогенов. Уменьшается их экскреция с мочой.

Лечение направлено на устранение основного заболевания. Стимуляцию яичников проводят эстрогенными препаратами под тщательным врачебным наблюдением. Эстрогенные препараты противопоказаны женщинам при злокачественных и доброкачественных новообразованиях половых органов, молочных желез и других органов (в возрасте до 60 лет), при мастопатии, эндометрите и маточных кровотечениях.

Глава 74
ЗАБОЛЕВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Наиболее частой патологией половых желез у мужчин является гипогонадизм, обусловленный пониженной секрецией андрогенов яичками. Различают первичный и вторичный гипогонадизм.

Первичный гипогонадизм развивается вследствие непосредственного поражения яичек патологическим процессом или в результате кастрации. Гипогонадизм проявляется нарушением сперматогенеза в извитых семенных канальцах, приводящим к стерильности, и синтеза тестостерона в клетках Лейдига, приводящего к неадекватному развитию и поддержанию вторичных половых признаков.

Первичный гипогонадизм (гипергонадотропный гипогонадизм) развивается при врожденном повреждении яичек, наличием двух или более Х-хромосом (синдром Кляйнфелтера), и характеризуется ответной стимуляцией ЛГ и ФСГ. Причинами первичного гипогонадизма могут быть тестикулярная агенезия, проявляющаяся отсутствием яичек в мошонке или в паховых каналах и полового созревания после 7—14 недель гестации, по-

вреждения яичек при орхите, например, при эпидемическом паротите, травмах, операциях, лучевой терапии, крипторхизме и химиотерапии по поводу рака.

Клиническая картина зависит от возраста, в котором произошло повреждение яичек. Если тестикулярная недостаточность развилась до полового созревания, то характерными симптомами являются небольшой пенис, маленькие яички, отсутствие сперматозоидов, скудное оволосение на лице и теле и "евнухоидный вид". У больных сохраняется высокий голос. Характерен высокий рост с непропорционально длинными конечностями (размах рук на 6 см больше роста). Если недостаточность яичек развилась после полового созревания, у больных постепенно частично регрессируют вторичные половые признаки, замедляется рост волос на лице и теле, снижается мышечная масса. Как правило, утрачивается либидо и потенция.

Вторичный гипогонадизм развивается при нарушениях гипоталамо-гипофизарной системы, называется гипогонадотропным гипогонадизмом и характеризуется дефицитом ЛГ и ФСГ с последующей недостаточностью тестостерона. Гипогонадотропный гипогонадизм обычно развивается при гипопитуитаризме, синдроме Колмена — врожденных дефектах развития по средней линии (агенезия обонятельных долей, аносмия, расщепление неба) и задержке полового развития.

Ведущее значение в патогенезе вторичного гипогонадизма имеет уменьшение продукции андрогенов вследствие недостаточной секреции гонадотропных гормонов.

Клиническая картина вторичного гипогонадизма аналогична таковой при первичном гипогонадизме. Восстановление сперматогенеза у больных с первичным поражением яичек невозможно. При гипогонадотропном гипогонадизме можно вызвать сперматогенез, стимулируя яички инъекциями хорионического гонадотропина по 1500 ЕД в/м 3 раза в неделю и менопаузного гонадотропина. Возможно введение пульсовых доз гонадолиберина каждые 90—120 мин. Дефицит тестостерона может быть уменьшен инъекциями пролонгированных препаратов тестостерона (депо тестостерона).

Глава 75
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет — заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, проявляющееся метаболическими нарушениями, поражениями мелких (ретинопатия, нефропатия) и крупных (атеросклероз) кровеносных сосудов и периферической нейропатией.

Сахарный диабет относится к наиболее частым эндокринным болезням. По данным национального опроса по проблемам здоровья в 1993 г., распространенность сахарного диабета в США была оценена в 3,1%, в Швеции — в 1,5%, в Испании — 1,8%, среди итальянцев в возрасте старше 40 лет распространенность сахарного диабета составила 1,9%. Европейская группа эпидемиологии сахарного диабета повторно проанализировала данные по обследованию 17881 человек в возрасте 17—92 лет в 8 странах Европы и отметила, что распространенность сахарного диабета составила 7,7%. Международным комитетом экспертов при Американской диабетической ассоциации предложены следующие диагностические критерии сахарного диабета (табл. 77).

1. Классические симптомы сахарного диабета (полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса) и концентрация глюкозы в плазме венозной крови, взятой в произвольное время 11,1 ммоль/л и более.

2. Концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак (не менее 8 ч голодания) 7,0 ммоль/л и более.
3. В стандартном двухчасовом пероральном тесте на толерантность к глюкозе (ПТГ) концентрация глюкозы в плазме венозной крови 11,1 ммоль/л и более через 2 ч после приема глюкозы (1,75 г/кг, но не более 75 г; в виде водного раствора).

Таблица 77

Диагноз СД и гипергликемии других категорий (ВОЗ, 1999)

Диагноз	Концентрация глюкозы ммоль/л (мг/дл)			
	Цельная кровь		Плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
СД:				
натощак	≥6,1 (≥110)	≥6,1 (≥110)	≥7,0 (≥126)	≥7,0 (≥126)
через 2 ч после нагрузки глюкозой	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (≥200)	≥12,2 (≥220)
Нарушенная толерантность к глюкозе:				
натощак (если определяется)	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)	<7,0 (<126)
через 2 ч после нагрузки глюкозой	≥6,7 (≥120) и <10,0 (<180)	≥7,8 (≥140) и <11,1 (<200)	≥7,8 (≥140) и <11,1 (<200)	≥8,9 (≥160) и <12,2 (<220)
Нарушенная гликемия:				
натощак	≥5,6 (≥100) и <6,1 (<110)	≥5,6 (≥100) и <6,1 (<110)	≥6,1 (≥110) и <7,0 (<126)	≥6,1 (≥110) и <7,0 (<126)
через 2 ч (если определяется)	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)	<8,9 (<160)

Если концентрация глюкозы в плазме крови натощак составляет 6,1 — 7,0 ммоль/л, а после нагрузки глюкозой — 6,7 — 8,9, диагностируют "нарушение толерантности к глюкозе".

"Нарушенная гликемия натощак" диагностируется при концентрации глюкозы натощак в плазме крови — 5,6 — 6,1 и после нагрузки глюкозой 6,7 — 7,8.

Классификация

Классификация сахарного диабета приведена ниже. В этой классификации сахарный диабет подразделяется на диабет 1-го и 2-го типов. Тип диабета указывается арабскими, а не римскими цифрами. В названии заболевания исключены прилагательные инсулинозависимый и инсулинонезависимый.

Этиологическая классификация нарушения гликемии (ВОЗ, 1999)

1. СД 1-го типа (деструкция β-клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности):
   А. Аутоиммунный.
   Б. Идиопатический.
2. СД 2-го типа (от преимущественной резистенции к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее).
3. Другие специфические типы диабета:
   А. Генетические дефекты β-клеточной функции.
   Б. Генетические дефекты в действии инсулина.
   В. Болезни экзокринной части поджелудочной железы.

Г. Эндокринопатии.
Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями.
Е. Инфекции.
Ж. Необычные формы иммунно-опосредованного диабета.
4. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом.
5. Гестационный СД.

Этиология и патогенез сахарного диабета 1-го типа

Сахарный диабет 1-го типа развивается при разрушении большей части β-клеток поджелудочной железы. Деструкция β-клеток обусловлена аутоиммунными реакциями у лиц с наследственной предрасположенностью к сахарному диабету. Но сахарный диабет 1-го типа сравнительно редко развивается у ближайших родственников больного (табл. 78). Если болен отец, риск болезни у ребенка в 2—4 раза выше, чем если больна мать. Относительно низкий риск прямого наследования сахарного диабета позволяет больным иметь детей, если они этого хотят.

Механизм наследования сахарного диабета точно не установлен. Существует мнение, что наследственная предрасположенность детерминируется несколькими генами, расположенными на 2, 6, 11 и 15 хромосомах. Главный диабетический локус находится в области HLA на коротком плече 6-й хромосомы. В области HLA имеется несколько локусов, обозначаемых буквами A, B, C, DP, DQ и DR, а аллели каждого локуса обозначаются комбинациями букв и цифр, например, HLA-DR3.

Таблица 78

Риск сахарного диабета 1-го типа (по M.A. Arkinson, N.K. MacLaren, 1994)

Группа	Риск%
Родственники больного сахарным диабетом 1-го типа	
Родители	3
Дети	
Если болен отец	8
Если больна мать	3
Родные братья и сестры	
Однояйцовые близнецы	33
Совпадения генотипов HLA	15
Совпадение одного из гаплотипов HLA	5
Несовпадение генотипов HLA	1

Абсолютное большинство больных сахарным диабетом 1-го типа имеют гаплотипы HLA-DR3, HLA-DR4 или HLA-DR3/DR4. При последующем типировании локусов HLA-DQ и HLA-DR было установлено основное значение сублокуса HLA-DKB1 в патогенезе заболевания. Выявлено, что к предрасполагающим аллелям этого сублокуса относятся HLA-DQB1*0201 и HLA-DQB1*0302, причем высокий риск заболевания характерен для гетерозигот HLA-DQB1*0201/0302. Однако для развития болезни необходимо воздействие внешних факторов. Существует точка зрения, что одним из таких факторов является вирусная инфекция (корь, краснуха, острый гепатит, вирус Коксаки), которая способна поражать β-клетки, вызывая инсулит — лимфоцитарную инфильтрацию островков поджелудочной железы, и стимулировать аутоиммунную реакцию. Доказано, что разрушение β-клеток при сахарном диабете 1-го типа обусловлено иммунной системой. У таких боль-

ных обнаруживают антитела к антигенам β-клеток, инсулину, глутаматдекарбоксилазе, карбоксипептидазе и другим антигенам цитоплазмы, что позволяет отнести сахарный диабет 1-го типа к аутоиммунным заболеваниям.

Существует гипотеза о том, что развитие сахарного диабета 1-го типа может быть связано со вскармливанием грудных детей коровьим молоком. Подтверждается эта гипотеза обнаружением у больных антител к бычьему альбумину, способных связываться с поверхностным белком β-клеток — антигеном р 69.

Аутоиммунную деструкцию β-клеток вызывают экспрессия клеток под воздействием вирусной инфекции, токсических веществ и пищевых белковых антигенов, против которых развивается аутоиммунный процесс, и стимулирование продукции цитокинов. Возможен механизм индукции апоптоза (запрограммированной гибели клеток). Основное значение придается молекулярной мимикрии — сходству аминокислотных последовательностей нормального тканевого белка и чужеродного антигена. По этому механизму действует обычно альбумин и вирус Коксаки, один из белков которого гомологичен глутаматдекарбоксилазе β-клеток, антитела к которой находят в крови больных сахарным диабетом 1-го типа.

Разрушение β-клеток обусловлено клеточным и гуморальным звеньями иммунной системы и происходит медленно. Заболевание развивается постепенно. Секреция инсулина на первой стадии сохраняется, уровень глюкозы натощак нормальный, но обнаруживают антитела к антигенам β-клеток. Следующая стадия характеризуется нарушением толерантности к глюкозе, но уровень глюкозы натощак остается нормальным. Диагноз сахарного диабета ставят с момента выявления гипергликемии натощак, но клиника его напоминает сахарный диабет 2-го типа, так как у больных не бывает кетоацидоза даже без лечения. Только при разрушении большей части (75—80%) β-клеток развивается потребность в инсулинотерапии. При отсутствии этого лечения у больных возможен кетоацидоз, особенно при стрессах. При идиопатическом сахарном диабете 1-го типа этиология и патогенез неизвестны.

Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа

Прежнее название сахарного диабета 2-го типа — инсулинонезависимый сахарный диабет тип II. Замена терминов была обусловлена тем, что многие больные инсулинонезависимым сахарным диабетом со временем нуждаются в инсулине, и у них возможно развитие кетоацидоза.

Сахарный диабет 2-го типа имеет значительно большую распространенность, чем сахарный диабет 1-го типа (90%), и чаще носит семейный характер, но механизм его наследования неизвестен. Конкордантность по сахарному диабету 2-го типа у однояйцовых близнецов достигает 80%, и примерно 40% родных братьев и сестер и 30% детей больного или заболевают, или имеют нарушенную толерантность к глюкозе.

Патогенез сахарного диабета 2-го типа зависит от нарушений секреции инсулина и его действия на ткани-мишени. В развитии заболевания выделяют три периода. В первый период выявляется инсулинорезистентность, но уровень глюкозы нормальный за счет гиперинсулинемии. Во второй период инсулинорезистентность становится более выраженной, и, хотя гиперинсулинемия сохраняется, появляется гипергликемия после еды. В третьем периоде секреция инсулина начинает снижаться, выявляются гипергликемия натощак и другие симптомы сахарного диабета.

Существует мнение, что инсулинорезистентность является первичной и вызывает компенсаторную гиперсекрецию инсулина. Но гиперинсулинемия может привести к раз-

витию инсулинорезистентности. Следовательно, первичным нарушением может быть дисфункция β-клеток. Предполагают, что у части больных инсулинорезистентность может быть обусловлена усиленным синтезом в печени жиров и их накоплением в скелетных мышцах. Окисление большой массы жиров нарушает синтез гликогена и утилизацию глюкозы. Поэтому ожирение, которым страдают многие больные сахарным диабетом 2-го типа, является причиной инсулинорезистетности. Но гиперинсулинемия и инсулинорезистентность могут быть у больных, не страдающих ожирением.

Снижение секреции в третьем периоде может быть обусловлено или генетическим дефектом, или токсическим действием на β-клетки избытка продуктов метаболизма (глюкозы и длинноцепочных жирных кислот).

В настоящее время установлен главный метаболический дефект при сахарном диабете 2-го типа — нарушение синтеза гликогена. Поглощение глюкозы клетками не меняется, ни гликолиз, ни кислородное расщепление глюкозы не нарушаются. При сахарном диабете 2-го типа масса β-клеток у больных не изменена, а масса α-клеток увеличена.

В классификации выделены другие специфические типы диабета. Существует форма **сахарного диабета с генетическими дефектами β-клеточной функции,** к которым относится юношеский сахарный диабет 2-го типа (MODY — Moturity-Onset-Diabetes of the Young). Доказано, что в его патогенезе основное значение имеет нарушение определенных генов. Установлено, что это заболевание имеет три варианта, обусловленные тремя мутациями. Это мутации гена HNF4A, расположенного на длинном плече 20-й хромосомы (вариант MODY 1), гена гексокиназы, расположенного на коротком плече 7-й хромосомы (вариант MODY 2), и гена TCF-1, расположенного на длинном плече 12-й хромосомы (MODY 3). Развитие заболевания сочетается с моногенным дефектом функции клеток. Эта форма диабета наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется умеренной гипергликемией и отсутствием склонности к кетоацидозу.

Генетические дефекты в действии инсулина могут приводить к семейным случаям сахарного диабета 2-го типа. К ним относятся случаи, протекающие с образованием мутантных или аномальных инсулинов: "чикагский инсулин" — мутация инсулина, в молекуле которого фенилаланин в положении В25 заменен на лейцин; "лос-анджелесский инсулин", в молекуле которого фенилаланин в положении В24 заменен на лейцин; "инсулин Вакаяма", в молекуле которого в положении А3 аминокислота валин заменена на лейцин. Установлено развитие сахарного диабета при мутации митохондриального гена, приводящей к MELAS синдрому, проявляющегося митохондриальной миопатией, лактатацидозом, энцефалопатией, инсультоподобными эпизодами и сахарным диабетом 2-го типа. В клинике могут быть различной степени выраженности гиперинсулинемия и гипергликемия.

Заболевания эндокринной части поджелудочной железы: хронический панкреатит, фиброкалькулезная панкреатопатия, кистозный фиброз, неоплазия и другие — сопровождаются сахарным диабетом при вовлечении в патологический процесс значительной части железы и характеризуются нарушениями ее экзокринной функции и недостаточностью секреторной функции β-клеток.

К эндокринопатиям, сопровождающимся развитием сахарного диабета, относятся феохромоцитома, акромегалия, синдром Иценко—Кушинга, глюкагонома, гипертиреоз. Причиной сахарного диабета при эндокринопатиях является гиперсекреция гормонов, обладающих выраженным контринсулиновым действием. К этой же группе относится гипергликемия при инфаркте миокарда, ожоговой болезни, травмах и других угрожающих жизни состояниях, сопровождающихся секрецией катехоламинов и глюкагона.

Многие лекарственные средства и токсические вещества нарушают толерантность к глюкозе и индуцируют сахарный диабет: а) гормональные вещества, б) α- и β-адренергические агонисты, в) β-блокаторы, г) диуретики и гипотензивные препараты; д) анальгетики и нестероидные противовоспалительные вещества и другие.

Вирусные инфекции в новой классификации выделены в отдельную группу факторов, приводящих к деструкции β-клеток и способных вызвать развитие сахарного диабета. Вероятно, вирусная теория патогенеза сахарного диабета нуждается в уточнении. Но при сахарном диабете 1-го типа вирусная инфекция может быть отнесена к внешним факторам.

Диабет беременных (гестационный диабет) выявляется у 2—3% ранее не болевших диабетом беременных обычно в последнем триместре беременности. Основной причиной диабета являются повышение потребности в инсулине при беременности и недостаточность его секреции β-клетками.

Гипергликемия может привести к перинатальной смертности и развитию врожденных уродств. Поэтому важно своевременно диагностировать заболевание и проводить лечение до самых родов. После родов уровень глюкозы плазмы у большинства женщин нормализуется, но у некоторых больных возможно развитие диабета через 5—15 лет.

Клиническая картина

Сахарный диабет 1-го типа обычно начинается до 35 лет. Возможно развитие заболевания в возрасте 45 и больше лет. Но у большинства таких больных первым клиническим синдром может быть диабетический кетоацидоз, являющийся причиной их госпитализации. Классические симптомы (полиурия, полидипсия и полифагия) у многих больных возникают внезапно в течение нескольких дней. Характерна быстрая потеря массы тела.

Концентрация инсулина плазмы снижена, а глюкагона повышена. Диагностическое значение имеет определение уровня гликолизированного гемоглобина A_{1c} в крови, который в небольшом количестве (меньше 6%) имеется у здоровых людей. При гипергликемии его содержание увеличивается и превышает 10%.

Сахарный диабет 2-го типа начинается, как правило, после 40 лет. Симптомы нарастают постепенно, заболевание иногда обнаруживают случайно при исследовании крови во время профилактического обследования. Многие больные страдают ожирением.

Концентрация инсулина плазмы при сахарном диабете 2-го типа в отличие от сахарного диабета 1-го типа нормальная или увеличенная, но не соответствует повышенному содержанию глюкозы в плазме, т. е. имеется относительный дефицит инсулина. У больных сахарным диабетом 2-го типа не бывает диабетического кетоацидоза, но возможно развитие гиперосмолярной комы.

Острые осложнения сахарного диабета

К острым осложнениям относится диабетический кетоацидоз, гиперосмолярная и гипергликемическая комы.

Диабетический кетоацидоз развивается у больных с сахарным диабетом 1-го типа при дефиците инсулина и относительном или абсолютно избытке глюкагона. Обычно это осложнение бывает вызвано перерывом в инъекциях инсулина. Возможно также его возникновение на фоне продолжающейся инсулинотерапии в случаях развития инфекций, хирургических вмешательств, эмоциональных стрессов и избыточного потребления алкоголя, повышающих потребность в инсулине. Если дефицит инсулина является причиной подъема уровня глюкагона, то при стрессах высокое содержание глюкагона обусловлено гормонами стресса (адреналином, норадреналином, кортизолом и СТГ), стимулирующими секрецию глюкагона и блокирующими секрецию инсулина. В результате нарушается ути-

лизация глюкозы периферическими тканями и усиливается образование глюкозы в печени в результате стимуляции глюконеогенеза, гликогенолиза и ингибирования гликолиза. Субстратом для глюконеогенолиза являются аминокислоты, образующиеся при распаде белка в периферических тканях. Развившаяся выраженная гипергликемия вызывает осмотический диурез, что сопровождается гиповолемией, обезвоживанием и потерей крови, калия, фосфата и других веществ с мочой.

Одновременно в печени начинается образование кетоновых тел (кетогенез) из свободных жирных кислот, поступающих из депо в жировой ткани. Печень продуцирует избыточное количество β-оксимасляной и ацетоуксусной кислот, утилизация которых периферическими тканями также нарушается.

В патогенезе кетогенеза большое значение имеет глюкагон. Глюкагон повышает уровень корнитина в печени, способствующего поступлению жирных кислот в митохондрии, где они подвергаются β-окислению с образованием кетоновых тел. Глюкагон, кроме того, уменьшает содержание в печени ингибитора окисления жирных кислот — малонил-КоА. Эти реакции приводят к активации карнитинпальмитоилтрансферазы I и усилению кетогенеза (схема 5).

В крови происходи соединение ионов водорода кетоновых тел с бикарбонатом, что сопровождается снижением содержания буфера сыворотки и pH. Развивающаяся гипервентиляция снижает концентрацию двуокиси углерода в артериальной крови, а β-оксимасляная и ацетоуксусная кислоты способствуют увеличению анионной разницы. В результате развивается метаболический ацидоз в сочетании с увеличенной анионной разницей.

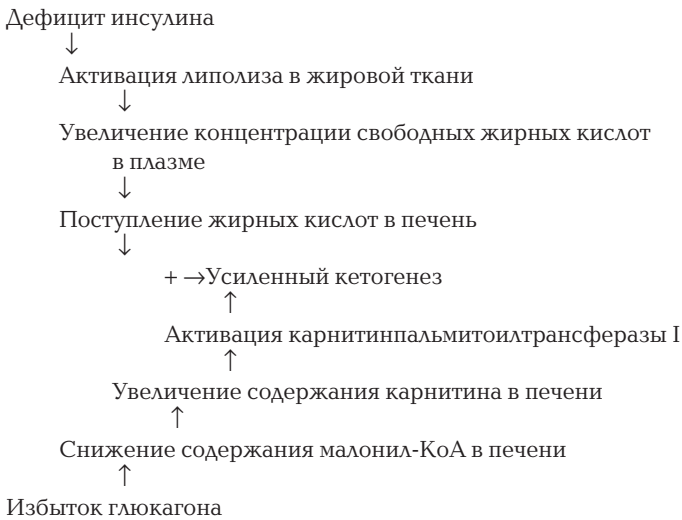


Схема 5. Регуляция кетогенеза (Vc Garry J.D., Forster D.W., 1976)

Диабетический кетоацидоз может развиваться внезапно, в течение нескольких часов, или постепенно, в течение нескольких дней. У больных снижается аппетит, усиливается диурез, появляются тошнота, рвота и боль в животе, которая носит разлитой характер и не имеет четкой локализации. Тяжелый ацидоз вызывает гипервентиляцию (дыхание Куссмауля), которая является компенсаторной реакцией, так как усиливает выделение двуокиси углерода и уменьшает его метаболический ацидоз. В выдыхаемом воздухе часто определяется запах ацетона. При осмотре выявляют сухость кожи и слизистых, снижение тургора кожи и тонуса периферических мышц, отражающих состояние дегидратации. Температура тела нормальная или пониженная. Снижается объем циркулирующей крови, возникает

ортостатическая гипотония, но шок развивается редко. При прогрессировании кетоацидоза нарушается сознание, у 10% больных развивается кома.

Лабораторные данные. Уровень глюкозы плазмы значительно повышен, составляет в среднем 22 ммоль/л (400 мг%). Очень высокий уровень глюкозы плазмы выявляют при синдроме Кимиллстила — Уилсона. Уровни β-оксимасляной и ацетоуксусной кислот и ацетона в сыворотке повышены. Уровень бикарбоната сыворотки меньше 10 мэкв/л, анионная разница увеличена. Уровень калия в сыворотке вначале нормальный или высокий (следствие его перемещения из внутриклеточного пространства во внеклеточное). Позже концентрация калия в сыворотке снижается. Концентрация сывороточного натрия обычно снижена из-за выведения по осмотическому градиенту из клеток в плазму. Осмоляльность сыворотки обычно выше 300 мосмоль/кг. В моче повышены уровни глюкозы и кетоновых тел.

Анамнестические указания на наличие у больного сахарного диабета 1-го типа, клинические проявления, гипергликемия, гиперкетонемия, глюкозурия и кетонурия позволяют быстро и точно диагностировать диабетический кетоацидоз.

Дифференциальный диагноз кетоацидоза проводят с лактацидозом, уремией и голоданием, при которых развивается метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом. В отличие от диабетического кетоацидоза при указанных состояниях в моче отсутствует глюкоза и кетоновые тела.

Дифференциальный диагноз проводят также с алкогольным кетоацидозом, который обычно развивается после запоя. Алкогольный кетоацидоз сопровождается диспептическими расстройствами, болями в животе, но уровень глюкозы плазмы низкий. Гипергликемия выявляется лишь у отдельных больных и не превышает 15 ммоль/л. Алкогольный кетоацидоз, в отличие от диабетического, легко устраняется в/в инфузией глюкозы и назначением тиамина и других водорастворимых витаминов.

Лечение диабетического кетоацидоза включает инсулинотерапию, дегидратацию, возмещение потерь минеральных веществ и электролитов и лечение сопутствующих осложнений и состояний.

Инсулин при диабетическом кетоацидозе следует вводить внутривенно. Начальную дозу инсулина короткого действия 0,1 ЕД/кг вводят внутривенно струйно с последующей инфузией 0,1 ЕД/кг/ч, т.е. примерно 4—8 ЕД/ч вплоть до устранения кетоацидоза. Если через 2—3 ч после начала инсулинотерапии уровень гликемии не снижается, дозу инсулина в последующий час увеличивают вдвое. Скорость снижения гликемии — не более 5,5 ммоль/л/ч и не ниже 13—14 ммоль/л в первые сутки. При более быстром снижении возникает опасность синдрома осмотического дисбаланса и отека мозга. Инфузионная терапия обычно продолжается несколько часов до снижения глюкозы плазмы до 5,5 моль/л (75—100 мг%), кетоновых тел и повышения pH. Но некоторым больным этих доз не хватает, что, вероятно, связано с сильно выраженной инсулинорезистентностью, необходимо введение более высоких доз инсулина со скоростью 20 до 50 ЕД/ч, с помощью больших доз инсулина легче достигается насыщение рецепторов инсулина как при наличии аутоантител, так и других факторов, способствующих инсулинорезистентности. При невозможности проведения внутривенной инсулинотерапии возможно внутримышечное введение инсулина по следующей схеме: начальная доза — 20 ЕД инсулина короткого действия в/м; последующие введения — по 6 ЕД инсулина короткого действия 1 раз в час. После купирования гипергликемии и ацидоза и исчезновения кетоновых тел из мочи переходят на подкожное дробное лечение инсулином короткого действия каждые 4—5 ч дозами в зависимости от уровня гликемии. С первого дня после перевода на подкожную инсулинотерапию возможно введение пролонгированного инсулина в дополнение к инсулину короткого действия в дозах 10—12 ЕД 2 раза в сутки.

Дегидратация корректируется инфузионной терапией. Дефицит жидкости при кетоацидозе составляет 3—5 л, его возмещают солевыми растворами. В первые 2 часа после

госпитализации в/в быстро вводят 1 — 2 л изотонического 0,9% раствора хлорида натрия. При повышении концентрации натрия до 155 мэкв/л вводят гипотонический (0,45%) раствор NaCl с меньшей скоростью (300 — 500 мл физраствора в последующие часы).

Инсулинотерапия снижает глюкозу плазмы еще до устранения кетоацидоза. При падении уровня глюкозы до 11 — 12 ммоль/л (200 — 250 мг%) для предупреждения гипогликемии вводят 5% раствор глюкозы. Если исходно глюкоза плазмы меньше 20 ммоль/л (400 мг%) глюкозу водят с самого начала лечения. Иногда регидратация снижает глюкозу плазмы в результате увеличения диуреза и, следовательно, глюкозурии и снижения катехоламинов и кортизола без применения инсулина.

Важным в лечении диабетического ацидоза является **возмещение калия**, запасы которого в организме низки. В начале метаболического ацидоза концентрация калия сыворотки повышена. Но на фоне инсулинотерапии развивается дефицит калия, угрожающий жизни больного. Поэтому необходимо через 2 ч от начала лечения с момента увеличения диуреза при нормальном или низком уровне калия в сыворотке введение раствора хлорида калия со скоростью 15 — 20 мэкв/ч только в периферические вены. При введении калия рекомендуется постоянный мониторинг ЭКГ.

При инсулинотерапии возможен вход фосфатов в клетки и уменьшение их в плазме. Потеря фосфатов возмещается введением фосфата калия со скоростью 10 — 20 ммоль/ч до общей дозы 40 — 60 ммоль/л.

Бикарбонат вводят при падении pH артериальной крови ниже 7,1. Но если диабетический кетоацидоз сопровождается шоком или комой, или имеется выраженная гиперкалиемия, бикарбонат можно вводить с началом лечения. Бикарбонат натрия в дозе 88 мэкв (2 ампулы) растворить в 1 л 0,45% NaCl и вводить вместо физиологического раствора.

Диабетический кетоацидоз может осложняться инфекцией мочевыводящей системы, выявление и лечение которой должно проводиться с началом лечения кетоацидоза. Возможно развитие отека мозга, проявляющегося головной болью, помрачением сознания и психическими нарушениями. При осмотре глазного дна выявляют отек соска зрительного нерва.

Летальность при отеке мозга очень высокая. Данное осложнение требует неотложного специального лечения.

Артериальные тромбозы (инсульты, инфаркт миокарда, ишемия конечностей) лечат антикоагулянтнами и проводят тромбэктомию.

Гиперосмолярная некетоацидотическая кома встречается реже кетоацидотической, чаще бывает у пожилых больных сахарным диабетом 2-го типа.

Гиперосмолярный синдром может развиваться после тяжелого стресса, при инсульте и при чрезмерном употреблении углеводов. Предрасполагающими факторами могут быть инфекция, потеря жидкости при приеме диуретиков, инкурентные заболевания. В патогенезе этого синдрома имеет значение нарушение выделения глюкозы почками при нефроангиосклерозе, осложненном острой почечной недостаточностью, или при ренальной азотемии. Гипергликемия нарастает в течение нескольких дней или недель, сопровождается осмотическим диурезом и дегидратацией. Но количество инсулина достаточное, кетогенез в печени им ингибируется. Поэтому не происходит образования большого количества кетоновых тел. Кетоацидоз или отсутствует, или бывает легким.

Клиника. Состояние больных обычно тяжелое, развиваются заторможенность или кома, характерно сильное обезвоживание. Как правило, выявляют сопутствующие заболевания. При нарастании дегидратации и гиперосмоляльности больные теряют сознание, могут развиться припадки и местные неврологические симптомы.

При лабораторных исследованиях обнаруживают выраженную гипергликемию, превышающую 35 ммоль/л, очень высокую осмоляльность сыворотки (320 мсмоль/кг), кетоно-

вые тела в норме или незначительно повышены. Гиповолемия может привести к тяжелой азотемии и молочнокислому ацидозу, значительно ухудшающим прогноз.

Лечение проводят так же, как и при диабетическом кетоацидозе. Основные задачи — купирование гипергликемии и восстановление ОЦК.

Инсулинотерапию проводят под контролем уровня глюкозы плазмы по тем же принципам, что и при диабетической кетоацидотической коме. Учитывая высокую чувствительность к инсулину при данном виде комы, следует вводить инсулин вначале инфузионной терапии в малых дозах (2 ЕД инсулина короткого действия в час в/в). Если через 4-5 ч после частичной регидратации и снижения уровня Na^+ сохраняется выраженная гипергликемия, переходят на режим дозирования инсулина, рекомендованный для лечения диабетической кетоацидотической комы.

Регидратацию проводят физиологическим раствором быстро (1 л/ч или быстрее) до восстановления ОЦК. Инфузионную терапию пожилым больным с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы проводят с особой осторожностью для предупреждения развития сердечной недостаточности. Поддерживающую инфузию проводят со скоростью 100—250 мл/ч.

Гипогликемическая кома возникает при лечении сахарного диабета пероральными гипогликемизирующими препаратами и инсулином.

Этиология и патогенез. Гипогликемия развивается при передозировке инсулина, задержке приема пищи и повышенной физической активности. Пероральные гипогликемизирующие препараты вызывают гипогликемическую кому значительно реже. Второй причиной комы у больных сахарным диабетом 1-го типа могут быть нарушения контринсулярной активности адреналина и глюкагона. Адреналин стимулирует выработку глюкозы, тем самым предупреждает развитие гипогликемии. При гипогликемии выработка адреналина нарушена, что приводит к появлению симптомов, требующих немедленного приема глюкозы. У таких больных реакция глюкагона на гипогликемию бывает ниже 2,8 ммоль/л.

Клиника гипогликемической комы вначале проявляется раздражительностью, потливостью, тремором, сердцебиением, мышечной слабостью и дезориентацией. Эти симптомы обусловлены повышенной выработкой адреналина — адреналиновой стимуляцией. Больные обычно сами распознают эту реакцию и купируют ее конфетой, молоком или апельсиновым соком. Но если развивается выраженная гипогликемия, особенно при передозировке препаратов, возникают симптомы со стороны ЦНС, лишенной основного источника питания — глюкозы. У больных возможны головная боль, ступор, переходящие в кому, судорожные припадки и местные неврологические симптомы.

В отличие от диабетического кетоацидоза при гипогликемической коме имеются указания на пропуск приема пищи после введения инсулина или чрезмерная нагрузка любого типа, характерно профузное потоотделение и отсутствует дыхание Куссмауля. Гипогликемия подтверждается содержанием глюкозы в плазме или цельной крови ниже 2,2 ммоль/л.

Лечение. Легкий приступ гипогликемии купируется употреблением глюкозы, сахара или сладких напитков, но они могут привести к гипергликемии. Поэтому бывает достаточным прием 100—150 мл молока, 100 г апельсинового сока, печенья или кусочка сыра. Если больной по состоянию не может принять глюкозу внутрь, необходимо в/в струйно ввести 30—60 мл 40% раствора глюкозы в течение 3—5 мин, затем переходят на поддерживающую инфузию 5—10% раствора глюкозы. Многие больные сразу приходят в сознание, другие медленнее.

При тяжелой гипогликемии в тех случаях, когда невозможно вводить глюкозу в/в, вводят 1 мг глюкагона в/м или п/к. Глюкагон быстро восстанавливает сознание и позволяет больному принять глюкозу внутрь. Поэтому больные, предрасположенные к тяжелой гипогликемии, должны иметь глюкагон при себе, а члены семьи — быть готовы сделать инъекцию глюкагона при развитии гипогликемической комы.

После эпизода гипогликемии для предупреждения повторных приступов необходимо отрегулировать дозу и время введения инсулина, провести коррекцию диеты и ограничить физические нагрузки. Если гипогликемия развилась при лечении производными сульфонилмочевины, следует уменьшить их дозу.

Хронические осложнения сахарного диабета

Хронические осложнения сахарного диабета многочисленны, обычно развиваются спустя 15—20 лет от начала заболевания, имеют различную степень выраженности и являются причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных.

В патогенезе осложнений имеют значение два основных механизма. Наибольшее значение придают **полиоловому** пути метаболизма глюкозы. Глюкоза с помощью альдоредуктазы восстанавливается до сорбитола, оказывающего токсическое действие на ткани и участвующего в патогенезе диабетической ретинопатии, ангиопатии, нейропатии, нефропатии и катаракты.

Второй механизм развития осложнений — неферментативное гликозилирование белков (присоединение к белкам гексоз без участия ферментов), сопровождающееся потерей ими своих функций. Например, гликозилированный коллаген менее растворим и более устойчив к действию коллагеназ, он поглощает ЛПНП со скоростью, превышающей в 2—3 раза нормальную. Это приводит к утолщению базальной мембраны мелких сосудов и развитию микрососудистых осложнений. Гликозилированные ЛПНП не распознаются рецепторами ЛПНП, и его уровень в плазме возрастает.

Гликозилированные белки соединяются друг с другом, образуя конечные продукты гликозилирования, которые, связываясь с рецепторами на макрофагах и эндотелиальных клетках, усиливают синтез цитокинов, молекул адгезии, эндотелина-1 и тканевого фактора, определяющего развитие тромбоза, особенно в микроциркуляторном русле. В настоящее время установлено, что развитие микроангиопатических (диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии) и макроангиопатических осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, гангрены) участвуют оба механизма. Таким образом, главной причиной осложнений диабета являются метаболические факторы, развивающиеся при гипергликемии.

Диабетическая ретинопатия — основная причина слепоты. Ее возникновение зависит от давности и тяжести диабета. Так, через 10 лет от момента диагностики заболевания это осложнение выявляют у 30—45% больных, через 20 лет — у 80%. Но у некоторых больных даже через 30 лет после начала сахарного диабета ретинопатия отсутствует.

Диабетическая ретинопатия может быть **простой** (непролиферативной, фоновой) и **пролиферативной**. Простая ретинопатия составляет 90—95% всех случаев. Вначале повышается проницаемость капилляров, приводящая к отеку сетчатки и желтого пятна. Затем развивается их окклюзия и образуются микроаневризмы. Одновременно утрачиваются перициты, являющиеся опорными элементами. Характерны кровоизлияния во внутренние слои сетчатки, дилатация вен и экссудаты, приводящие к ухудшению зрения, не корригируемому очками.

Пролиферативная ретинопатия составляет 5—10% всех случаев и отличается разрастанием новых сосудов, прорастающих в стекловидное тело (гемофтальм) с последующей ретракцией сгустка, фиброзом и отслойкой сетчатки, что может привести к внезапной потере зрения на один глаз.

Лечение. Проведение правильного лечения сахарного диабета может замедлить прогрессирование простой ретинопатии. При развитии микроаневризм, кровоизлияний и отека желтого пятна эффективна лазерная коагуляция.

В случае пролиферативной диабетической ретинопатии при разрастании сосудов сетчатки лазерная коагуляция показана всем больным для уменьшения частоты кровоизлияний и фиброза.

Диабетическая нефропатия развивается примерно у 40% больных сахарным диабетом 1-го типа и у 15—20% больных диабетом 2-го типа. Специфическими поражениями почек при диабете являются сосочковый некроз, хронический интерстициальный нефрит и атеросклеротическое поражение (синдром Киммельстила—Уилсона).

Диабетическая нефропатия имеет проявления диабетического гломерулосклероза, характерными признаками которого являются утолщение базальной мембраны клубочков, расширение и уплотнение мезангиального матрикса. Обычно развивается гиалиновый атеросклероз приносящих и выносящих клубочковых артериол. Происходит отложение IgG и альбумина в клубочках и канальцах.

Клинические проявления развиваются через 10—15 лет от начала сахарного диабета. Вначале появляется микроальбуминурия, которую можно выявить лишь специальными методами. В настоящее время для определения микроскопического количества альбумина используют иммуноферментные диагностические наборы. Микроальбуминурия позволяет прогнозировать прогрессирование почечной недостаточности. С момента развития протеинурии (макроальбуминурии) прогрессивно снижается СКФ, развиваются нефротический синдром и хроническая почечная недостаточность. Через 3—4 года наступает терминальная стадия почечной недостаточности. При диабетической нефропатии выявляют артериальную гипертонию, которая может усугубить поражение почек и сердечно-сосудистой системы. Почечная недостаточность может быть причиной гиперкалиемии, требующей у некоторых больных экстренного лечения.

Специфического лечения диабетической нефропатии не существует. Адекватная терапия инсулином может замедлить развитие нефропатии. Артериальную гипертонию лечат ингибиторами АПФ. При развитии азотемии проводят терапию, направленную на предупреждение и коррекцию метаболических расстройств и сохранение остаточной функции почек. Больным с терминальной стадией ХПН проводят диализ или трансплантацию почек.

Атеросклероз развивается у больных сахарным диабетом значительно чаще и раньше, чем у здоровых, и протекает тяжелее. Одной из возможных причин, способствующих развитию атеросклероза, является низкое соотнесение концентрации ЛПВП и ЛПНП, снижающее антиоксидантную активность арилэстеразы и ускоряющее превращение макрофагов в ксантомные клетки. Большое значение при этом имеет неферментативное гликозилирование липопротеидов.

Возможными атерогенными факторами при сахарном диабете являются повышенная адгезия тромбоцитов, увеличение секреции эндотелина-1, обладающего митогенным действием на гладкомышечные клетки, снижение продукции окиси азота, имеющей антипролиферативные свойства и блокирующей агрегацию тромбоцитов. Атеросклероз при сахарном диабете обусловлен также повышенным содержанием тканевого фактора, фактора VIII и фактора Виллебранда, нарушением фибринолиза. Существует мнение, что все эти процессы связаны у больных диабетом 1-го типа с повышением уровня инсулина, обусловленным лечением, и у больных диабетом 2-го типа — резистентностью к инсулину.

Атеросклероз проявляется различными формами ИБС, связанными с патологией коронарных артерий, которая выявляется в 2 раза чаще среди больных сахарным диабетом. Нередко развивается инфаркт миокарда, проявляющийся у многих больных сердечной астмой и отеком легких. Часто у больных сахарным диабетом развиваются нарушения мозгового кровообращения.

Типичными для сахарного диабета являются поражения периферических артерий, проявляющиеся перемежающейся хромотой, инфицированием стоп, плохо заживающи-

ми ишемическими язвами и в итоге гангреной и ампутацией конечностей. У мужчин нередко развивается импотенция как следствие изменений периферических артерий.

Диабетическая нейропатия развивается при длительном течении диабета и высокой гипергликемии, особенно у пожилых больных. Поражаются все отделы нервной системы в результате накопления сорбитола в шванновских клетках и последующего их повреждения, приводящего к замедлению нервной проводимости, развитию сегментарной демиелинизации и дегенерации аксонов.

Клиника. Наиболее частым является синдром *периферической полинейропатии*. Поражение обычно двустороннее. Начальными признаками полинейропатии бывает снижение сухожильных рефлексов и вибрационной чувствительности. В последующем присоединяются онемение, парестезии, гиперстезия и боль в стопах. Боли бывают сильными, стреляющими, усиливаются по ночам, продолжаются от нескольких месяцев до нескольких лет и прекращаются самопроизвольно. Диабетическая полинейропатия может проявляться язвами стоп. Их развитие связано с сенсорными нарушениями, снижающими чувствительность к легким травмам (тесная обувь, царапины, уколы и т.д.).

Мононейропатия встречается реже и проявляется внезапно развившейся висячей кистью, или свисанием стопы, или поражением глазодвигательного нерва. *Радикулопатия* — сравнительно редкое осложнение. Развивается при поражении спинномозговых корешков, характеризуется болью в зоне их иннервации, обычно в грудной или брюшной стенке, также происходящей самостоятельно.

Вегетативная нейропатия наблюдается обычно у больных с периферической полинейропатией и сопровождается постуральной гипотензией, импотенцией и задержкой мочи в связи с дисфункцией мочевого пузыря. Возможны дисфагия, задержка пищи в желудке (диабетический парез желудка), запоры или поносы.

При лечении диабетической нейропатии используют аспирин, парацетамол и другие НПВС. Если эти средства не уменьшают боли, рекомендуется назначение кодена. Эффективным может оказаться сочетание амитриптилина по 75 мг внутрь на ночь и фторфеназина по 1 мг внутрь 3 раза в сутки. При поносе назначают лоперамид. При ортостатической гипотензии не рекомендуют резкие вставания, советуют носить эластичные чулки и спать с приподнятым головным концом кровати.

Диабетическая стопа. Характерными признаками диабетической стопы являются язвы, обусловленные диабетической нейропатией и недостаточным кровоснабжением вследствие длительной диабетической ангиопатии. Образованию язв способствуют неправильная нагрузка на стопу при диабетической нейропатии и развивающаяся ее дисфункция с остеопорозм. Вначале появляются омозолелости или незначительные повреждения после порезов или уколов. В последующем присоединяются смешанная инфекция. При отсутствии достаточного лечения развивается гангрена. Специального лечения диабетической стопы не существует. Обязательным должны быть перераспределение нагрузки на стопу (постельный режим с водолечением, отмоделированные гипсовые повязки) и хирургическое удаление омертвевших тканей. При инфицированных язвах назначают противовоспалительную терапию, включая и антибиотики, не дожидаясь результата посева. Но главное — профилактика язв (уход за стопами, отказ от неудобной модной обуви, ежедневный осмотр стоп, запрет на ходьбу босиком даже дома).

Осложнениями сахарного диабета являются **инфекции**, которые протекают тяжелее, чем у других категорий больных. Развиваются инфекции кожи и мочевых путей, пневмонии и сепсис, обычно у больных декомпенсированным сахарным диабетом, имеющих нарушение функции лейкоцитов.

Сахарный диабет может осложниться различными кожными заболеваниями (липоидным некробиозом и диабетической дерматопатией). **Липоидный некробиоз** поражает передние поверхности голеней и проявляется бляшками, желтыми или оранжевыми в центре

и бурыми на периферии. Диабетическая дерматопатия также обычно возникает на передней поверхности голеней, имеет форму мелких круглых пятен с приподнятыми краями. В центре пятна могут образовываться язвы, а по краям — корки.

Лечение

Существующие схемы лечения сахарного диабета направлены на коррекцию гипергликемии и профилактику острых и хронических осложнений. Однако никаких стандартных способов поддержания нормального уровня глюкозы плазмы не существует. Поэтому основной задачей является подбор схемы лечения, позволяющей уменьшить частоту и тяжесть приступов гипогликемии.

Диета — обязательный метод лечения всех форм диабета. Питание разрабатывается индивидуально для каждого больного с учетом типа диабета, привычек, образа жизни больного, наличия осложнений и медикаментозной терапии. Для еды используют обычные продуты с учетом вкусов больного. Калорийность пищи подбирается таким образом, чтобы добиться идеального веса. Уменьшение калорийности проводят только при избыточном весе. Ежедневная потребность в калориях в зависимости от необходимости увеличения, поддержания или уменьшения массы тела и активности больного представлена в табл. 79.

Таблица 79

Ежедневная потребность в килокалориях*

Телосложение	ИМТ (кг/м^2)	Активность		
		малая	средняя	высокая
Недостаточная масса тела	18—20	35	45	50—55
Нормальное	20,1—25	30	35	40
Легкое и умеренное ожирение	25,1—30	25	30	35
Тяжелое ожирение	30,1 и больше	20	25	30

Примечание. * Ккал, необходимые на 1 кг идеальной массы тела.

Рекомендуемые величины применяют для увеличения недостаточной массы тела, поддержания нормальной массы тела и похудания при ожирении.

Состав пищи определяется потребностями больного в белках, жирах и углеводах, но также риском атеросклероза и других осложнений сахарного диабета (табл. 80). Потребность больного сахарным диабетом в белках составляет 1 — 1,5 г/кг/сут или 15 — 20% суточной энергетической потребности. При развитии диабетической нефропатии количество белка снижают до 0,8 г/кг/сут, что соответствует 10% суточной энергетической потребности и способствует замедлению прогрессирования этого осложнения. Для поддержания баланса состава аминокислот 50% белка должно быть представлено мясными продуктами. Углеводы составляют в суточной потребности энергии 50 — 60%. Предпочтительнее употребление сложных углеводов, легкоусвояемые углеводы включают только для сбалансированности питания.

Жиры обладают большой энергоемкостью. В диете больных с нормальным ИМТ жиры должны составлять 30% суточной энергетической потребности, причем доля насыщенных жирных кислот должна составлять меньше 10%, мононенасыщенных — 10 — 15% и полиненасыщенных — меньше 10%, т.е. предпочтительнее использование растительных масел. Суточное потребление холестерина должно быть 200 — 300 мг.

Таблица 80

Суточная потребность в белках, жирах и углеводах

Пищевые компоненты	Потребность (г/кг/сут)	Выделение энергии при утилизации 1 г	Энергетическая потребность,%
Белки	1—1,5	4 ккал	10—20
Углеводы	3,5—4,3	4 ккал	50—60
Жиры	0,7—1,2	9 ккал	25—30

Рекомендуется повышенное потребление клетчатки (25 г/1000 ккал), замедляющей всасывание сахаров и компенсирующей гипергликемию после еды в результате ускорения пассажа пищи по кишечнику и уменьшения абсорбции жирных кислот. Клетчатка в большом количестве содержится в овощах, фасоли, бобовых, фруктах и отрубях, которые, кроме того, снижают уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Суточное потребление соли не должно быть 4 — 5 г.

Для придания напиткам и пище нормальных вкусовых качеств и уменьшения употребления сахарозы применяют искусственные сахарозаменители: сахарин, L-аспартам (нутрасвит, сладке, сурель), цикламат (цукли, свитли) и др.

Рекомендуют ограничить употребление алкоголя, который тормозит гликонеогенез в печени, приводит к гипогликемии у больных, получающих инсулины или пероральные гипогликемические препараты, вызывает острую и хроническую гипертриглицеридемию. Алкоголь может способствовать ухудшению состояния больных с диабетической нейропатией.

Большое значение имеет правильная организация режима питания. Больным, получающим инсулин, рекомендуют следующее распределение калорийности на отдельные приемы: 20% — завтрак, 35% — обед, 30% — ужин, 15% — легкая закуска перед сном. Если больные получают инсулин многократно, необходимо шестикратное питание: 3 приема основные и 3 промежуточные (второй завтрак, полдник, легкая закуска перед сном). Больные сахарным диабетом 2-го типа, не получающие инсулин, должны более строго соблюдать диету из-за снижения у них резерва инсулина. У таких больных возможно развитие гипергликемии при приеме избытка легкоусвояемых углеводов или калорий.

При составлении диеты больным сахарным диабетом 1-го типа используют расчет количества хлебных единиц (ХЕ), при котором не учитываются белки и жиры. 1 ХЕ — это количество продукта, содержащего 10 — 12 г углеводов, для усвоения которых требуется 3 — 4 ЕД инсулина. Составлены специальные таблицы хлебных единиц, в которые включены зерновые и молочные продукты, овощи, фрукты и некоторые сладости. Учитывая, что ХЕ соответствует только углеводному компоненту пищи, рассчитанная доза соответствует необходимой дозе инсулина, вводимого перед каждым приемом пищи.

Контроль эффективности диетотерапии осуществляется регулярными измерениями уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина A_{1c} и липидов, АД и массы тела. Обязательным является изучение физического состояния и психологического самочувствия больных. Следует учитывать, что постоянные строгие ограничения диеты могут отрицательно повлиять на больного. Поэтому иногда допускаются нарушения при условии, что на следующий день будет восстановлен обычный режим питания и применение интенсивной терапии адекватными дозами инсулина короткого или ультракороткого действия. Важно, чтобы больные прошли обучение в школе больных диабетом.

Инсулин. Для снижения гипергликемии применяют препараты инсулина человека, полученный при помощи генно-инженерной или рекомбинантной технологии. Средняя суточная потребность в инсулине у взрослых составляет 40 — 60 ЕД, в среднем 0,6 — 0,8 ЕД/кг массы тела как у взрослых, так и детей и подростков. У здорового человека секреция инсулина усиливается во время еды, но после еды не бывает ни гипергликемии, ни глюко-

зурии, так как углеводы поглощаются печенью и другими тканями. С момента снижения концентрации глюкозы в крови секреция инсулина прекращается, и начинают поступать контринсулярные гормоны, предотвращающие гипогликемию. Воспроизвести этот совершенный физиологический цикл с помощью инъекций инсулина невозможно. Существующие препараты инсулина снижают уровень глюкозы плазмы при всех типах сахарного диабета. Разрабатываемые схемы лечения предполагают возможную имитацию поступления инсулина в кровь у здорового человека. Препараты инсулина различаются по скорости начала, пика и продолжительности действия после п/к инъекции (табл. 81), концентрации и видовой принадлежности донора (животное или человек).

Препараты инсулина короткого действия (ИКД) — актрапид, хумулин R и др. — вводятся как п/к, так и в/в. При п/к введении препараты начинают действовать через 30 мин, при в/в — через 15—20 мин, максимальное действие наступает через 1—3 ч, продолжительность действия — 5—8 ч. В настоящее время разработан инсулин второй генерации — инсулин Лизпро (хумалог) — аналог инсулина ультракороткого действия (инсулина аспарта). Начало действия препарата через 15 мин после п/к инъекции, максимум — 0,5—2,5 ч, продолжительность действия — 3—4 ч. Поэтому хумалог можно вводить непосредственно перед едой.

Таблица 81

Фармакокинетика инсулина при подкожном введении

Препараты инсулина	Начало действия (ч)	Пик действия (ч)	Продолжительность действия (ч)
Инсулины короткого действия:			
Актропид НМ	0,5	1—3	8
Инсуман Р	0,5	1—2	5—8
Хумулин Регуляр	0,5	1—3	5—7
Инсулины промежуточного действия:			
Инсуман Базал	1	4—6	11—20
Монотард НМ	2—2,5	7—15	24
Протафан НМ	1,5	4—12	24
Хумулин НПХ	0,5	3—10	18—20
Инсулины длительного действия:			
Ультратард НМ	4	8—20	28
Инсулины комбинированные:			
Инсуман комб 15/85	0,5	1—2	11—20
25/75	0,5	1—2	12—18
50/50	0,5	1—1,5	10—16
Хумулин М3 20/80	0,5	1,5—9	14—16
30/70	0,5	1—8,5	14—15

Препараты инсулина промежуточного действия (ИПД), инсуман базал, хумулин ПВХ и др., после утренней п/к инъекции начинают действовать через 1—2,5 ч, пик действия наступает через 4—15 ч, продолжительность действия — 11—24 ч.

Препарат инсулина длительного действия (ИДД) ультратард НМ начинает действовать через 1—4 ч, максимальное действие развивается через 8—20 ч и продолжается до 28 ч.

В настоящее время применяют комбинированные инсулины, состоящие из препаратов короткого и промежуточного действия (нейтральный раствор инсулина 15, 25, 50 МЕ и изофан протамин инсулина 85, 75, 50 МЕ — инсуман комб).

Препараты инсулина готовят в концентрации U-40 и U-100 (U — от англ. "unit" — единица; U-40, содержащие 40 ЕД инсулина в 1 мл, U-100 — 100 ЕД в 1 мл препарата). Принципиальной клинической разницы между этими препаратами нет. Инсулин U-40 чаще применяют у детей и в подкожных инфузионных насосах.

До недавнего времени при лечении сахарного диабета использовали бычий, свиной и человеческий инсулины. Бычий инсулин часто приводил к различным осложнениям, на сегодняшний день его выпуск и применение прекращены. Свиной инсулин, близкий по структуре к человеческому, реже вызывает осложнения, но его применение также ограничивается. Препаратом выбора является человеческий инсулин, который получают с помощью генно-инженерной технологии.

Инсулинотерапия подразделяется на интенсивную и традиционную. Интенсивная (базисно-болюсная) проводится с учетом базисной секреции инсулина, которая обеспечивается двумя инъекциями инсулина среднего действия, составляющими половину всей суточной суммарной дозы, и пищевой (болюсной) секреции инсулина, которая замещается инъекциями инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи. Дозу ИКД должен рассчитывать больной 4—5 раз в день по уровню гликемии и содержанию углеводов в приготовленной для еды пище.

Примерная схема базисно-болюсной терапии может быть представлена следующим образом. Больной сахарным диабетом имеет массу тела 80 кг, суточная потребность в инсулине равна приблизительно 0,5 ЕД на 1 кг, т. е. для этого больного 40 ЕД. Около 1/3 дозы (13 ЕД) составляет ИСД, 2/3 (27 ЕД) — ИКД. Доза ИПД делится на 2 инъекции: 2/3 утром и 1/3 вечером. Дозу ИКД, исходя из суточной секреции инсулина у здоровых, в первые дни подразделяют следующим образом: вечером вводят 1/4 дозы ИКД (7 ЕД), на завтрак и обед — по половине оставшейся дозы (10 ЕД).

Впоследствии дозу ИКД уточняют по числу ХЕ, исходя из углеводного компонента пищи. 1 ЕД инсулина снижает уровень гликемии ориентировочно на 2,22 ммоль/л, а 12 г глюкозы (50 ккал) повышают его на 2,37 ммоль/л. Следовательно, для усвоения 12 г углеводов (1 ХЕ), содержащихся в пище, необходимо ввести 1 ЕД инсулина. Перед приемом пищи рассчитывают количество ХЕ в ней и требуемое количество ЕД ИКД.

Коррекцию дозы инсулина проводят при физической нагрузке с учетом ее уровня и интенсивности. При легких физических нагрузках необходим дополнительный прием углеводов из расчета 15 г легко усваиваемых углеводов на каждые 40 мин занятий спортом. При умеренных и тяжелых нагрузках продолжительностью более 1 часа требуется снижение дозы инсулина. Уровень глюкозы крови следует измерить до, во время и после физической нагрузки. Коррекция дозы инсулина проводится также при интеркуррентных заболеваниях и хирургических операциях.

Если предполагается посещение любых празднеств (дней рождения, банкетов и др.), на которых употребляют избыточное количество пищи, включая и непривычную, необходимо за 25—30 мин ввести дополнительно ИКД.

Вечернее введение ИПД может привести к утренней гипергликемии — феномену Самоджи, или феномену "качелей". Патофизиологический механизм этого феномена заключается в том, что максимальная чувствительность тканей к ИПД регистрируется между 2.00 и 3.00 ч ночи. В это время развивается гипогликемия, вызывающая компенсаторный выброс глюкагона и других контринсулярных гормонов с последующей гипергликемией в утренние часы. Феномен Самоджи может быть диагностирован по содержанию глюкозы в крови в 3 ч ночи. Увеличение вечерней дозы ИПД может усугубить раннюю гипергликемию.

Но развитие гипергликемии в утренние часы возможно в результате снижения к этому времени эффективности действия инсулина и повышения активности контринсулярных гормонов. Это состояние называется феноменом "утренней зари" и требует дифференциальной диагностики с феноменом Самоджи. Для снижения утренней гипергликемии после исключения феномена Самоджи необходимо или смещение введения ИПД на более позднее время, или увеличение дозы с обязательным контролем уровня глюкозы крови в 3 ч ночи.

Традиционная инсулинотерапия проводится с помощью препаратов инсулина пролонгированного действия для уменьшения числа инъекций, иногда до одного введения препарата длительного действия. Но этим методом невозможно смоделировать даже ориентировочно физиологический цикл секреции инсулина, добиться компенсации сахарного диабета и сохранить нормальное качество жизни больного.

В настоящее время главным способом введения инсулина является подкожный с помощью шприца. Широко используется шприц-ручка с инсулиновой емкостью небольшого размера. Шприц-ручка может быть постоянно с больным в сумочке, портфеле или в пиджаке. Сама инъекция проще, чем инъекция шприцем. Реже используется носимый дозатор инсулина, представляющий собой маленький насос, непрерывно вводящий ИКД п/к в брюшною стенку через иглу-бабочку. В соответствии с программой, заложенной в портативный компьютер, скорость инфузии инсулина в течение суток постоянна. Перед приемом пищи скорость и доза увеличиваются. Коррекция проводится по уровню глюкозы капиллярной крови так же, как в режиме интенсивной терапии.

Самостоятельный контроль глюкозы является неотъемлемой частью всех схем инсулинотерапии. Используют разные глюкометры, предназначенные для экспресс-анализа уровня гликемии. Больной должен быть обучен правилам забора капиллярной крови из концевых фаланг пальца автоматическим скарификатором и обращения с глюкометром.

Важное значение имеет определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), позволяющего оценить состояние компенсации сахарного диабета на протяжении предшествовавших 110 — 120 дней. Этот показатель рекомендуют исследовать 1 раз в 3 мес. У здоровых содержание гликозилированного гемоглобина 1с не превышает 6%, а при декомпенсированном диабете он может быть больше 10%.

Осложнения инсулинотерапии

Инсулинорезистентность — состояние, при котором для уменьшения гипергликемии требуется более 200 ЕД. Инсулин — белково-пептидный гормон, стимулирующий поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью, в которой он связывается со своими рецепторами. Клинически выраженная инсулинорезистентность развивается менее чем у 0,1% больных. Выделяют три формы инсулинорезистентности: пререцепторную, рецепторную и пострецепторную. Пререцепторная инсулинорезистентность развивается при наличии антител к инсулину. Антитела к инсулину относятся к классу IgG. Они образуются в течение первых двух месяцев после начала лечения или после перерыва в инсулинотерапии. Рецепторная инсулинорезистентность возникает при снижении числа рецепторов или нарушении связывания гормона с рецептором, что характерно для больных с ожирением. Пострецепторная инсулинорезистентность связана с нарушением внутриклеточной передачи сигнала, обусловленным снижением тирозинкиназной активности.

Инсулинорезистентность чаще развивается постепенно и проявляется нарастающей гипергликемией, для снижения которой иногда требуется 500 — 1000 ЕД/сут инсулина. Но возможно острое появление инсулинорезистентности, у больных развивается диабетический кетоацидоз.

При инсулинорезистентности, обусловленной антителами, назначают большие дозы глюкокортикоидов. Начальная доза — 80 — 100 мг преднизолона в день. Улучшение наступает к концу первой недели, потребность в инсулине снижается. Дозу преднизолона начинают снижать на 10 — 15 мг каждые 3 — 5 дней, поддерживающая доза 5 — 10 мг. Многим больным помогает переход на протамин-цинк-инсулин.

Аллергические реакции на инсулин бывают местными и системными. Местные реакции развиваются на месте инъекций через несколько минут или часов после введения инсулина. Появляются красные болезненные припухлости, сопровождающиеся жжением

и зудом. Иногда в месте инъекции возникает плотный отек. Местные реакции относятся к аллергическим реакциям немедленного типа и могут держаться до 24 — 30 ч.

Системные реакции встречаются редко, возникают обычно при перерыве инсулинотерапии и ее возобновлении через несколько месяцев. Реакции развиваются вскоре после инъекции и проявляются генерализованной сыпью, зудом, бронхоспазмом, а в некоторых случаях — анафилактическим шоком. При легких аллергических реакциях назначают гистаминовые H_1-блокаторы второго и третьего поколения (фенкарол, терфенадин, астемизол и др.) При тяжелых реакциях проводят десенсибилизирующую терапию в течение первых суток по схеме, представленной в табл. 82. После десенсибилизирующей терапии на протяжении 24 — 36 ч больному вводят 2 — 10 ЕД ИКД каждые 4 — 6 ч и затем переводят на интенсивную инсулинотерапию. При развитии шока иногда требуется введение адреналина и глюкокортикоидов.

Таблица 82

Десенсибилизирующая терапия при аллергии к инсулину (Galloway J.A., Bressler R., 1978)

Время, ч	Доза инсулина ЕД	Путь введения
0	0,001	Внутрикожно
0,5	0,002	Внутрикожно
1	0,004	п/к
1,5	0,01	п/к
2	0,02	п/к
2,5	0,04	п/к
3	0,1	п/к
3,5	0,2	п/к
4	0,5	п/к
4,5	1	п/к
5	2	п/к
5,5	4	п/к
6	8	п/к

Липодистрофия возникает в местах инъекций инсулина и проявляется липогипертрофией или липоатрофией. Липогипертрофия характеризуется появлением припухлости, состоящей из фиброзной и жировой ткани, развивающимся при частых инъекциях в один и тот же участок кожи и внешне напоминающим липому. Липогипертрофия уменьшается при прекращении введения инсулина в пораженный участок кожи. Липоатрофия проявляется образованием ямок в месте инъекций вследствие исчезновения подкожной клетчатки даже при лечении рекомбинантным человеческим инсулином. Повторные введения малых доз инсулина по периферии пораженного участка могут привести к уменьшению и даже исчезновению явлений липоатрофии.

Пероральные сахароснижающие препараты

Пероральные сахароснижающие препараты представлены следующими группами:

а) производные сульфонилмочевины и аминокислот;
б) бигуаниды;
в) ингибиторы α-глюкозидаз;
г) глитазоны или сенситайзеры инсулина.

При сахарном диабете 2-го типа эффективными являются производные сульфонилмочевины и аминокислот, действие которых связано главным образом со стимуляцией β-клеток. Рецептор сульфонилмочевины является субъединицей АТФ-зависимого калие-

вого канала, поддерживающего мембранный потенциал β-клетки. Связывание препарата с рецептором приводит к закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов, деполяризации мембраны β-клетки, открытию кальциевых каналов, входу кальция в клетку и увеличению секреции инсулина. Кроме того, производные сульфонилмочевины увеличивают число рецепторов инсулина в других тканях и усиливают транспорт глюкозы, стимулированнный инсулином. Существуют препараты сульфонилмочевины первой и второй генерации. Но из препаратов первой генерации в России разрешен к клиническому применению только хлорпропамид. Препараты второй генерации действуют в меньших дозах, чем препараты первой генерации, но в остальном от них практически не отличаются. Характеристики производных сульфонилмочевины представлены в табл. 83.

Таблица 83

Пероральные сахароснижающие препараты

Препарат	Некоторые фирменные названия	Суточная доза, мг	Число приемов в сутки	Длительность действия, ч
Производные сульфонилмочевины				
Хлорпропамид		0,25	1–2	60
Глибенкламид	Бетаназ Гламид Даонил Манинил Эглюкон	1,25–20	1–2	20–24
Гликлазид	Глиорал Диабетон	80–320	1–2	до 24
	Диабетон МВ пролонгированная форма			
	Диабрезид Предиан Реклид			
Глипизид	Глибенез Глюкотрол Минидиаб	2,5–40	1–2	до 24
Гликвидон	Глюренорм	30–120	1–3	8
Глимепирид	Амарил	6–8	1	до 24
Производные аминокислот				
Репаглидин	Ново Норм	6–8	3	4-6
Бигуаниды				
N,N-диметилбигуанид	Гликон Глифармин Глюкофаж Метформин Сиофор	1500–2500	1–2	до 24
Ингибиторы α-глюкозидаз				
Акарбоза	Глюкобай	150–300	3	14–24
Глитазоны (сенситайзеры инсулина)				
Пиоглитазон	Актос	30	1	до 24

Хлорпропамид в настоящее время применяется редко. Наиболее выраженный сахароснижающий эффект наблюдается при лечении глибенкламидом, начальная доза которого 250 мг за 30 мин до еды. Через несколько дней при отсутствии эффекта дозу постепенно увеличивают и добавляют вечернюю дозу. В настоящее время производится микронизированнная форма глибенкламида — манинил-1,75 и манинил-3,5 с высокой биодоступностью, начальная доза которого 1,75 мг, а максимальная — 10,5 мг.

Гликлазид, глипизид и гликвидон не обладают каким-либо определяющим преимуществом по сравнению друг с другом. Глимепирид (амарил) — препарат пролонгированного действия. Его начальная доза — 1 мг 1 раз в день перед завтраком с 0,5 стакана жидкости; при необходимости суточная доза постепенно (по 1 мг каждые 1—2 нед) повышается до 6 мг (в исключительных случаях до 8 мг).

Побочные эффекты препаратов сульфонилмочевины развиваются редко. Возможна гипогликемия при приеме чрезмерной дозы, взаимодействии с потенцирующими действие сульфонилмочевины лекарствами, поражении печени и почек и нарушении диеты. Иногда развивается гипонатриемия, обусловленная потенцированием действия АДГ на почечные канальцы. У некоторых больных развиваются аллергические реакции (зуд, крапивница, кожная сыпь, снижение АД), нарушения пищеварительной системы (тошнота, рвота, боли в животе, диарея, холестаз, желтуха, гепатит) и системы кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия).

Бигуаниды описывают как гипогликемические препараты, но, вероятно, их следует называть антигипергликемическими. Механизм их действия связан с подавлением глюконеогенеза, а также образованием свободных жирных кислот и окислением жиров. Бигуаниды, не влияя на количество инсулина в крови, снижают соотношение связанного инсулина к свободному и повышают соотношение инсулина к проинсулину, изменяя тем самым его фармакодинамику. Бигуаниды стимулируют усвоение глюкозы мышечными клетками, ускоряют в печени превращение глюкозы в гликоген, снижают уровень триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП, улучшают фибринолиз и снижают агрегационные свойства тромбоцитов.

В настоящее время широко используют препараты N,N-диметилбигуанида метформин и сиофор. Метформин назначают при сахарном диабете 2-го типа, устойчивом к диетотерапии и физической нагрузке. Монотерапию метформином следует назначать больным с ожирением. Но чаще препарат используют вместе с препаратами сульфонилмочевины при неэффективности их максимальных доз. Начинают лечение бигуанидами с небольших доз — 250—500 мг утром перед завтраком. Через 2—3 дня при необходимости дозу увеличивают до 500 мг 3 раза в день или 850 мг 2 раза в день до максимальной суточной дозы 2500 мг.

Побочные эффекты развиваются примерно у 10% больных в начале лечения. К ним относятся металлический вкус во рту, тошнота, рвота, боли в животе, понос, мегалобластная анемия в результате подавления всасывания витамина B_{12} и фолиевой кислоты в кишечнике, кожные аллергические реакции. У большинства больных они быстро проходят. Непереносимость бигуанидов отмечается менее чем у 5% пациентов.

Акарбоза (глюкобай) — конкурентный ингибитор кишечных α-глюкозидаз. Тормозит процесс биотрансформации сахарозы и крахмала до хорошо всасывающихся моносахаридов. В результате снижается скорость всасывания углеводов во всей тонкой кишке, снижается постпрандиальная (после приема пищи) гипергликемия и уменьшаются суточные колебания глюкозы в крови. Акарбоза не оказывает стимулирующего действия на поджелудочную железу. Назначают препарат внутрь, начальная доза 50 мг 3 раза в сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от переносимости пациентом до 150—300 мг в 3 приема.

Со стороны пищеварительной системы выявляются побочные эффекты: метеоризм, боли в животе, диарея. При приеме высоких доз возможно повышение активности печеночных трансаминаз, которое полностью исчезает при отмене препарата.

Оценка эффективности лечения

Все методы лечения должны привести к компенсации сахарного диабета, т.е. поддержанию близкой к нормальной концентрации глюкозы в крови в течение длительного времени и отсрочке развития поздних осложнений заболевания. В настоящее время используются критерии компенсации сахарного диабета, предложенные Европейской группой экспертов ВОЗ и МФО (международной федерацией по диабету) в 1998 г. Критерии компенсации для больных сахарным диабетом 1-го типа представлены в табл. 84, 2-го типа — в табл. 85.

Таблица 84

Биохимические критерии компенсации сахарного диабета 1-го типа

Показатели	Здоровые	Адекватные показатели	Неадекватные показатели
	Глюкоза (ммоль/л)		
Натощак (до еды)	4,0–5,0 (70–90 мг/дл)	5,1–6,5 (91–120 мг/дл)	>6,5 (>120)
После еды (пик)	4,0–7,5 (75–135 мг/дл)	7,6–9,9 (136–160 мг/дл)	>9 (>160)
Перед сном HbA_{1c} (стандартизация по ДССТ в%)	4,0–5,0 (70–90 мг/дл) <6,1	6,0–7,5 (110–135 мг/дл) 6,2–7,5	>7,5 (>135) >7,5

Таблица 85

Биохимические критерии компенсации сахарного диабета 2-го типа

Показатели	Низкий риск	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA_{1c} (%)	≤6,5	>6,5	>7,5
Глюкоза плазмы венозной крови			
Натощак (перед едой): моль/л мг/дл	 ≤6,1 ≤110	 >6,1 >110	 ≥7,0 ≥126
Глюкоза капиллярной крови (самоконтроль)			
Натощак (перед едой): моль/л мг/дл	 ≤6,1 ≤110	 >6,1 >110	 ≥7,0 ≥126,0
После еды (пик): моль/л мг/дл	 <7,5 <135	 ≤7,5 ≤135	 >9,0 >160

Сахарный диабет 2-го типа сопровождается нарушениями липидного обмена, которые следует учитывать при рассмотрении компенсации метаболических процессов, определяющих развитие сосудистых осложнений. Европейская группа экспертов по изучению сахарного диабета рекомендует критерии оценки степени нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, которые представлены в табл. 86.

Таблица 86

Критерии оценки степени нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа

Показатели	Низкий риск	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
Общий холестерин ммоль/л мг/дл	 <4,8 <185	 4,8–6,0 185–230	 >6,0 >230
Холестерин ЛНП моль/л мг/дл	 <3,0 <115	 3,0–4,5 115–155	 >4,0 >155
Холестерин ЛВП моль/л мг/дл	 >1,2 >46	 1,0–1,2 39–46	 <1,0 <39

Окончание табл. 86

Показатели	Низкий риск	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
Триглицериды моль/л мг/дл	<1,7 <150	1,7–2,2 150–200	>2,2 >200

Особые методы лечения сахарного диабета 1-го типа

В настоящее время проводят **трансплантацию поджелудочной железы** или ее сегмента, нормализующую уровень глюкозы плазмы и излечивающую сахарный диабет у 85–90% реципиентов. Эта операция проводится только у больных сахарным диабетом 1-го типа, осложненным тяжелой диабетической нефропатией, и только в сочетании с трансплантацией почки с последующей иммуносупрессивной терапией.

Применяется **трансплантация изолированных островков поджелудочной железы или β-клеток.** Но этот метод менее эффективен, чем трансплантация поджелудочной железы и почки. Разрабатывают методы получения с помощью генной и клеточной инженерии инсулиносекретирующих неостровковых клеток (клеток эпидермиса) с встроенным геном, регулирующим экспрессию инсулина в зависимости от концентрации глюкозы в плазме.

На ранних стадиях сахарного диабета 1-го типа проводят лечение с помощью **иммунодепрессантов**. Применяют циклоспорин, который устраняет гипергликемию и потребность в инсулине. Но полученный эффект непродолжительный, и это лечение сопряжено с высоким риском осложнений.

Глава 76
ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемия – синдром, возникающий при уровне глюкозы плазмы ниже 2,4–2,8 ммоль/л (43–50 мг%). Но у здоровых людей через несколько дней после голодания или нескольких часов после нагрузки глюкозой, приводящих к избыточной секреции инсулина, симптомы гипогликемии отсутствуют даже при более низкой концентрации глюкозы в плазме. В настоящее время синдром гипогликемии определяется как триада Уиппла (симптом гипогликемии, низкая концентрация глюкозы плазмы, купирование симптомов при восстановлении нормогликемии).

Различают гипогликемию голодания и реактивную гипогликемию. Гипогликемия голодания развивается натощак, а реактивная – после приема пищи. Гипогликемия голодания развивается при усиленной утилизации на фоне гиперинсулинемии (инсулиноме, гиперплазии β-клеток, незидобластозе, передозировке инсулина и производных сульфонилмочевины) и на фоне нормального уровня инсулина (солидные опухоли непанкреатического происхождения, генетические дефекты окисления жирных кислот). Гипогликемия голодания развивается также при снижении продукции глюкозы в печени при эндокринных нарушениях (гипопитуитаризме, надпочечниковой недостаточности), нарушениях функции печени (гепатитах, циррозах печени), почечной и сердечной недостаточности, приеме алкоголя и некоторых лекарств (пропранолола, салицилатов).

Инсулинома

Инсулинома — редко встречающаяся инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из β-клеток островков Лангерганса. Большая часть опухолей — доброкачественные единичные аденомы диаметром 5—15 мм. В 10% случаев опухоли множественные, в 10% — злокачественные. Эти опухоли имеют диаметр 2—3 см. Локализуются опухоли с одинаковой частотой в головке, теле и хвосте поджелудочной железы.

Патогенез заболевания обусловлен автономной гиперсекрецией инсулина и нарушением его содержания в опухолевых клетках в результате повышения выработки и накопления в них предшественника инсулина — проинсулина. Если в норме проинсулин составляет 5—20% общего инсулина в крови, то у больных с инсулиномой содержание проинсулина в крови превышает 25%.

Клиническая картина характеризуется развитием гипогликемии натощак. Обычно симптомы гипогликемии возникают после длительного голодания ранним утром, поздно после обеда и после физической нагрузки. Возникают две группы симптомов: адренергические и нейрогликопенические, аналогичные симптомам, развивающимся при передозировке инсулина у больных сахарным диабетом.

Течение инсулиномы может быть различным. Выделяют острое начало с характерной клиникой гипогликемического синдрома с последующими частыми усиливающимися приступами. У некоторых больных после первого приступа гипогликемии в течение 1—1,5 лет приступы отсутствуют, и болезнь приобретает латентный характер. Возможен третий вариант, при котором заболевание развивается постепенно. Длительное время больные жалуются на легкую утомляемость, слабость, головные боли, отражающие латентный период. В последующем развиваются тяжелые приступы гипогликемии, сопровождающиеся психическими расстройствами. В межприступные периоды выявляют симптомы, обусловленные хронической гипогликемией: снижение памяти, интеллекта и профессиональных навыков, асимметрия сухожильных рефлексов, недостаточность VII и IX пар черепных нервов. У некоторых больных увеличивается масса тела, так как они привыкают облегчать свое состояние приемом пищи в самом начале приступа. Некоторые больные в течение дня несколько раз принимают углеводы для предупреждения приступов гипогликемии.

Диагноз инсулиномы предполагают при повышении концентрации инсулина в сыворотке, низком уровне глюкозы и исключении экзогенного источника инсулина. У здоровых лиц при снижении уровня глюкозы плазмы ниже 2,1 ммоль/л инсулин в ней не определяется, у больных уровень инсулина при такой гипогликемии может составлять 5—7 мЕД/мл.

Для выявления гипогликемии натощак проводят пробу с длительным (24—72 часовым) голоданием. У больных с инсулиномой гипогликемия с уровнем глюкозы ниже 2,5 ммоль/л развивается через 16—20 ч, уровень же инсулина продолжает нарастать. У здоровых наблюдается параллельное снижение и глюкозы плазмы, и инсулина.

Если после длительного голодания гипогликемия не развивается, проводят тест на подавление С-пептида. При подозрении на инсулиному больному вводят простой инсулин (0,1 ЕД/кг в/в в течение 1 ч). С-пептид отделяется от молекулы проинсулина при его расщеплении с образованием молекулы инсулина. Во введенном инсулине С-пептид не содержится. Если содержание С-пептида превышает 1,2 нг/мл после введения инсулина, это свидетельствует об автономном образовании инсулина инсулиномой.

Диагностическое значение имеет обнаружение при радиоиммунологическом исследовании в крови проинсулина — предшественника инсулина. У здоровых проинсулин составляет 5—20% общего инсулина, у больных с инсулиномой содержание проинсулина превышает 25%.

Топическая диагностика инсулином проводится с помощью УЗИ (трансабдоминального и эндоскопического), КТ, МРТ и селективной ангиографии. Но у большинства больных из-за небольшого размера опухоли (в среднем 1 — 1,5 см) их визуализация невозможна.

Лечение. Основным методом лечения является оперативное удаление аденомы путем энуклеации, эксцизии (удаление патологически измененной ткани в пределах окружающих здоровых тканей) или частичной резекции поджелудочной железы.

При невозможности полного удаления опухоли, неэффективности операции, наличии противопоказаний к операции вследствие сопутствующих заболеваний или отказа больного проводят медикаментозное лечение. Используют диазоксид (гиперстат, прогликем) — ингибитор высвобождения инсулина из β-клеток. Назначают по 150 мг 3 — 4 раза в день. При необходимости доза может быть повышена до 800 мг/сут. Препарат предупреждает гипогликемию, но может привести к отечному синдрому. Поэтому его применяют в комбинации с мочегонными средствами. Угнетение секреции инсулина инсулиномой может быть достигнуто назначением октреотида — аналога соматостатина, обладающего большой продолжительностью действия. Начальная доза составляет 50 мкг 1 — 2 раза/сут, затем ее постепенно повышают до 100 — 200 мкг 3 раза/сут. При неэффективности диазоксида, октреотида и их комбинации назначают стрептозоцин — алкилирующее средство из группы производных нитрозомочевины, вызывающее избирательную деструкцию β-клеток. Режим дозирования индивидуальный, в зависимости от применяемой схемы лечения и побочного действия. Возможны нефротоксическое и гепатотоксическое действие, лейкопения и тромбоцитопения.

Гиперплазия островков поджелудочной железы включает незидиобластоз и микроаденоматоз островков Лангерганса.

Незидиобластоз — диффузная или диссеминированная пролиферация островковых клеток, являющихся полипотентными стволовыми клетками эпителия поджелудочной железы, трансформированными в β-клетки. Микроаденоматоз — это изолированные микроаденомы. Иногда они являются частью синдрома множественного эндокринного аденоматоза (МЭА) I типа.

Заболевания встречаются крайне редко, главным образом у детей, имеют одинаковые клинические проявления при морфогенетическом различии. Клиническая картина характеризуется гипогликемическим синдромом, аналогичным таковому при инсулиноме. Диагноз подтверждается органическим гиперинсулинизмом, высоким уровнем инсулина в крови, оттекающей от поджелудочной железы, и ее биопсией с гистологическим исследованием биоптата.

Лечение оперативное, производится резекция 70 — 80% поджелудочной железы. Эффективным может быть длительное лечение октреотидом.

Гипогликемия может развиться при приеме инсулина или перорального гипогликемического препарата здоровым человеком или больным сахарным диабетом без предписания врача самостоятельно. Введение инсулина диагностируется при обнаружении повышенного уровня инсулина сыворотки и низкого уровня С-пептида. Препараты сульфонилмочевины усиливают секрецию эндогенного инсулина и повышают концентрацию С-пептида. Поэтому для установления причины гипогликемии исследуют кровь или мочу на эти препараты.

Алкогольная гипогликемия развивается при приеме алкоголя после длительного голодания, при котором образование глюкозы в печени зависит от глюконеогенеза. Окисление этанола в ацетат и ацетальдегид в печени сопровождается накоплением восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД-Н) и уменьшением окисленного (НАД), что приводит к снижению утилизации лактата и аланина, основных субстратов глюконеогенеза, и продукции глюкозы. В плазме выявляют гипогликемию и увеличение содержания сво-

бодных жирных кислот и кетоновых тел, развивается метаболический ацидоз. У больных нарушается сознание, возможны сопор и кома. Летальность достигает 10%. Быстрая диагностика и внутривенное введение 50 мл 50% раствора глюкозы с последующей инфузией 5% глюкозы в 0,9% растворе хлорида натрия приводит больного в сознание.

Реактивная гипогликемия

Реактивная гипогликемия — синдром, развивающийся через несколько часов после еды при отрицательной пробе с трехдневным голоданием. Наиболее частым является **постпрандиальный гипогликемический синдром у больных после гастрэктомии или хирургических операций на тонкой кишке.** Патофизиологический механизм заключается в том, что быстрый пассаж пищи приводит к нарушению секреции гастроинтестинальных гормонов и быстрому всасыванию углеводов, приводящему к гипергликемии. Избыточная секреция инсулина запаздывает, вызывая гипогликемию через несколько часов после еды.

Идиопатический постпрандиальный гипогликемический синдром развивается в редких случаях у лиц, не подвергавшихся операциям на желудочно-кишечном тракте, после приема обычной пищи и проявляется триадой Уиппла.

Наследственное нарушение толерантности к фруктозе, галактоземия и чувствительность к лейцину проявляются у новорожденных и детей симптоматической гипогликемией при потреблении отдельных нормальных пищевых продуктов. Существует **неонатальная гипогликемия**, развивающаяся в первые 72 ч жизни младенцев, рожденных матерьми, страдающими сахарным диабетом. Гиперинсулинемия у таких детей развивается в результате высокого уровня глюкозы у матерей, свободно проникающей через плаценту. Гиперинсулинемия транзиторная и является причиной гипогликемии.

Тестовые задания к части 7 "Болезни эндокринной системы и обмена веществ"

01. Повышение уровня какого из перечисленных гормонов чаще всего выявляют при гипопитуитаризме?

а) соматотропного гормона;
б) АКТГ;
в) пролактина;
г) фолликулостимулирующего гормона;
д) тиреотропного гормона.

02. 17-летняя девушка обратилась в женскую консультацию в связи с тем, что у нее никогда не было менструаций. При обследовании установлено: рост 155 см, вторичные половые признаки развиты плохо, влагалище заканчивается слепым карманом. Обнаружен кариотип 46, XY. Какой диагноз наиболее вероятен?

а) дисгинезия гонад (синдром Тернера);
б) синдром тестикулярной феминизации;
в) синдром резистентных яичников;
г) вторичная аменорея, обусловленная патологией гипоталамо-гипофизарной системы.

03. Основным звеном патогенеза болезни Иценко—Кушинга является:

а) катаболическое действие глюкокортикоидов;
б) нарушение электролитного баланса;
в) дефект гипоталамуса, секретирующего избыточное количество кортиколиберина;
г) большая хромофобная аденома гипофиза.

04. Основной причиной развития стероидного диабета является:

а) стимуляция липолиза;
б) состояние инсулинорезистентности;
в) повышение глюконеогенеза в печени;
г) гиперсекреция надпочечниками альдостерона.

05. Синдром Иценко—Кушинга развивается при следующих заболеваниях, кроме:

а) овсяно-клеточной карциномы легкого;
б) карциномы поджелудочной железы;
в) аденомы и карциномы надпочечников;
г) длительного лечения глюкокортикоидами бронхиальной астмы;
д) первичного гиперпаратиреоза.

06. Пробу с кортиколиберином используют для дифференциальной диагностики:

а) ожирения и болезни Кушинга;
б) гипоталамического синдрома и синдрома Кушинга;
в) болезни и синдрома Иценко—Кушинга;
г) гипоталамического синдрома и ожирения.

07. Какие из перечисленных препаратов применяют в лечении несахарного диабета?

а) десмопрессин;
б) хлорпропамид;
в) тиазидовые диуретики;
г) адиуретин;
д) все выше перечисленные.

08. При лечении акромегалии используют следующие методы, кроме:

а) трансфеноидальной аденэктомии;
б) лучевой терапии;
в) медикаментозного лечения бромкриптином или октреотидом;
г) электрофореза лекарственных средств.

09. Женщина, 37 лет, имеет ожирение III степени (ИМТ – 41 кг/м^2). Избыточный вес с 16 лет. Диету не соблюдает. При обследовании выявлены повышение АД до 180/110 мм рт. ст, синдром Пиквика, поражение коленных суставов, инсулинрезистентность. Предварительный диагноз:

а) болезнь Иценко–Кушинга;
б) ожирение;
в) гипотиреоз;
г) акромегалия.

10. Какой из признаков позволяет наилучшим образом дифференцировать токсический зоб с простым (нетоксическим) зобом:

а) увеличение щитовидной железы;
б) низкое содержание ТТГ в крови;
в) высокое поглощение радиоактивного йода;
г) болезненность при пальпации щитовидной железы.

Вопросы 11–14.

Для каждого результата функциональных тестов щитовидной железы выберите заболевание, с которым тест вероятнее всего связан.

а) диффузный токсический зоб;
б) хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото);
в) первичный гипотиреоз;
г) простой (нетоксический) зоб.

11. Уровени T_4 и T_3 снижены, содержание ТТГ и холестерина повышено;

12. Повышенная концентрация T_4 и T_3, высокое поглощение радиоактивного йода.

13. Снижение общего T_4, повышенный уровень ТТГ, усиление поглощения радиоактивного йода.

14. Содержание T_4 снижено, T_3 нормальное, уровень ТТГ нормальный, поглощение радиоактивного йода нормальное.

15. Лечение радиоактивным йодом диффузного токсического зоба является средством выбора. Какое осложнение из перечисленных развивается наиболее часто при этом лечении?

а) лучевой тиреоидит;
б) тиреотоксический криз;
в) рак щитовидной железы;
г) гипотиреоз;
д) лейкоз.

16. Какое из перечисленных медикаментозных средств, применяемых при лечении диффузного токсического зоба, может вызвать лейкопению, редко – агранулоцитоз и апластическую анемию?

а) тиамазол;
б) пропилтиоурацил;
в) трийодтиронин;
г) обзидан;
д) преднизолон.

17. Больному, 56 лет, страдавшему первичным гиперпаратиреозом, проведена операция – удаление одиночной аденомы паращитовидной железы. В последующие 2,5 мес развилась гипокальциемия, для коррекции которой потребовался постоянный прием витамина D внутрь по 1,25 мг/сут с постепенным увеличением до 2,5 мг и препараты кальция 1–2 г внутрь в сутки. Чрез 2,5 мес необходимость в приеме препаратов уменьшилась. Содержание кальция в сыворотке крови нормализовалось. Какое из следующих состояний явилось причиной гипокальциемии у больного?

а) недиагностированный псевдогипопаратиреоз;
б) реминерализация костей;
в) язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вызванная гиперпаратиреозом;
г) удаление всей паращитовидной железы.

18. При каком из перечисленных заболеваний не развивается гиперпигментация кожи?

а) болезни Аддисона;
б) идиопатическом гемохроматозе;
в) системной склеродермии;

г) болезни Вильсона—Коновалова (гепатолентикулярной дегенерации);
д) узелковом периартериите.

19. Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) характеризуется следующими признаками, кроме:
а) повышения АД;
б) гипокалиемии;
в) метаболического алкалоза;
г) гипоактивации ренина плазмы;
д) гипонатриемии.

Вопросы 20—24.

Для каждого пронумерованного фактора этиологии выберите, обозначенное буквой заболевание, при котором вероятнее всего имеет значение этот фактор:
а) болезнь Аддисона;
б) диффузный токсический зоб;
в) первичный гипогонадизм;
г) феохромоцитома;
д) несахарный диабет.

20. Избыточная продукция гормона опухолью эндокринной железы.

21. Нарушение секреции гормона железой при переломах основания черепа, гистиоцитозе Х, гранулематозах, патологии сосудов.

22. Стимуляция иммуноглобулинами или органоспецифическими антителами эндокринной железы.

23. Атрофия эндокринной железы аутоиммунным механизмом.

24. Отсутствие железы или ее поражение при инфекции, травме, операциях.

25. Больной, 43 лет, жалуется на повышенный аппетит, полиурию и необъяснимую потерю массы тела. При анализе плазмы венозной крови днем выявлено повышение концентрации глюкозы до 9,3 ммоль/л. Какое из перечисленных исследований необходимо провести для уточнения диагноза?
а) глюкоза крови натощак;
б) стандартный двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе;
в) глюкоза в моче;
г) определение уровня гликолизированного гемоглобина A_{1c} в крови.

26. Какой из препаратов инсулина имеет наибольшую продолжительность действия?
а) актрапид НМ;
б) хумулин Регуляр;
в) инсулин Базал;
г) хумулин НПХ;
д) ультратард НМ.

27. Больному, 42 лет, с ИМТ 26,3 к/м^2, получающему ежедневно 42 ЕД инсулина (12 ЕД ИСД и 30 ЕД ИКД) проведены контрольные исследования глюкозы. Получены следующие результаты:

натощак (до еды)	**— 7,1 ммоль/л**
после еды (пик)	**— 10,2 ммоль/л**
перед сном	**— 7,8 ммоль/л**
Hb A_{1c} (стандартизация по DCCT в%)	**— 7,2**

Определите эффективность лечения инсулином:
а) компенсированный сахарный диабет (показатели адекватные);
б) некомпенсированный сахарный диабет (показатели неадекватные).

28. При диабетическом кетоацидозе обычно обнаруживают все перечисленные признаки, кроме:
а) нарушения утилизации глюкозы периферическими тканями;
б) повышения катаболизма белка, приводящего к увеличенному образованию аминокислот;
в) развития осмотического диуреза;
г) увеличения анионной разницы;
д) снижения липолиза.

29. Лечение инсулином больных сахарным диабетом может сопровождаться следующими осложнениями, кроме:
- а) инсулинорезистентности;
- б) местных аллергических реакций;
- в) липодистрофии;
- г) феномена Самоджи;
- д) нарушения обмена углеводов, липидов и белков в органах-мишенях (печени, скелетных мышцах, жировой ткани).

30. Бигуаниды относятся к антигипергликемическим препаратам, чьи механизмы действия следующие, кроме:
- а) подавления глюконеогенеза в печени;
- б) ускорения превращения в печени глюкозы в гликоген;
- в) увеличения количества инсулина в крови;
- г) стимуляции усвоения глюкозы мышечными клетками;
- д) подавления образования жирных кислот и окисленных жиров.

31. К клиническим проявлениям диабетической вегетативной нейропатии относятся следующие симптомы, кроме:
- а) задержки мочи;
- б) дисфагии;
- в) пареза желудка;
- г) артериальной гипертензии;
- д) импотенции.

Ответы и пояснения

01. Правильный ответ — в.
При гипопитуитаризме развивается избыточная секреция пролактина, который может быть причиной снижения секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Секреция СТГ, АКТГ и ТТГ при гипопитуитаризме снижена.

02. Правильный ответ — б.
Синдром тестикулярной феминизации — форма ложного гермофродитизма, развивающегося у генетических мужчин с кариотипом 46, XY и с яичками (в полости живота или паху). Но во внутриутробном периоде наружные гениталии развиваются по женскому типу из-за резистентности мишеней к тестостерону, вырабатываемому яичками. Дисгинезия гонад — хромосомная болезнь женщин, обусловленная отсутствием в кариотипе одной Х-хромосомы. Синдром резистентных яичников — неспособность яичников отвечать на стимуляцию гонадотропинами. Вторичная аменорея — заболевание гипоталамо-гипофизарной системы, развивающееся при стрессовых ситуациях (голодании, чрезмерных физических нагрузках, тяжелых инфекциях, гормональном дисбалансе).

03. Правильный ответ — в.
Болезнь Иценко—Кушинга характеризуется избыточной секрецией АКТГ гипофизом, обусловленной дефектом гипоталамуса, сопровождающимся гиперпродукцией кортиколиберина. Избыточная секреция АКТГ может быть при больших хромофобных аденомах, но они встречаются редко (примерно у 10% больных). При остальных состояниях гиперсекреция АКТГ гипофизом отсутствует.

04. Правильный ответ — в.
Стероидный диабет при болезни Иценко—Кушинга обусловлен повышением глюконеогенеза в печени под влиянием кортизола, который обычно сочетается со снижением утилизации глюкозы на периферии. Состояние инсулинорезистентности характерно для сахарного диабета II типа. Гиперсекреция надпочечниками альдостерона сопровождается гипокалиемией. Стимуляция липолиза не определяет развитие стероидного диабета.

05. Правильный ответ — д.
Первичный гиперпаратиреоз — заболевание, характеризующееся повышенной секрецией паратиреоидного гормона солитарной аденомой околощитовидной железы и генерализованным нарушением минерального обмена. При всех остальных заболеваниях возможно развитие синдрома Иценко—Кушинга.

06. Правильный ответ — в.
Кортиколиберин применяют для дифференциальной диагностики болезни и синдрома Иценко—Кушинга. У больных с гипофизарной болезнью Иценко—Кушинга в плазме при проведении пробы с кортиколиберином резко возрастает уровень АКТГ, у больных же синдромом Иценко—Кушинга уровень АКТГ при стимуляции кортиколиберином не изменяется. В остальных случаях проба с кортиколиберином не проводится.

07. Правильный ответ — д.
Десмопрессин (адиуретин) — синтетический аналог вазопрессина. Хлорпропамид — пероральный гипогликемический препарат, потенцирующий действия и секрецию эндогенного АДГ. Тиазидовые диуретики вызывают парадоксальный эффект — уменьшают выделение мочи на 30—50%. Их считают препаратами выбора в лечении нефрогенного несахарного диабета.

08. Правильный ответ — г.
В лечении акромегалии используют хирургическое удаление аденомы, лучевую терапию и медикаментозные средства. Электрофорез лекарственных средств на фоне действия гальванического тока — активного биологического раздражителя — противопоказан при акромегалии.

09. Правильный ответ — б.
У больной избыточный вес обусловлен ожирением с артериальной гипертензией, синдромом Пиквика, остеоартрозом коленных суставов и инсулинрезистентностью. Болезнь Иценко—Кушинга характеризуется гиперсекрецией гипофизом АКТГ и остеоартрозом. Гипотиреоз развивается при недостаточности синтеза тиреоидных гормонов и проявляется заторможенностью, увеличением сердца и гипотонией. При акромегалии ожирение обычно отсутствует.

10. Правильный ответ — в.
При диффузном токсическом зобе поглощение радиоактивного йода высокое, а при простом зобе — нормальное. Увеличение щитовидной железы, снижение уровня ТТГ, болезненность при пальпации щитовидной железы выявляют при обоих заболеваниях.

11—14. Правильные ответы: 11 — в, 12 — а, 13 — б, 14 — г.
Первичный гипотиреоз характеризуется структурными и функциональными дефектами щитовидной железы, приводящими к снижению секреции T_3 и T_4, повышению содержания ТТГ и холестерина в сыворотке крови.
Диффузный токсический зоб характеризуется гиперсекрецией фолликулярными клетками щитовидной железы и увеличением поглощения радиоактивного йода.

Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание щитовидной железы, при прогрессировании которого повышается уровень ТТГ, снижается общий T_4 и усиливается поглощение радиоактивного йода.

Простой (нетоксический) зоб развивается, главным образом, при дефиците йода и приеме большого количества струмогенных веществ, приводящих вначале к гиперплазии и гиперваскуляризации, а в последующем — к инволюции щитовидной железы, и характеризуется снижением содержания T_4, нормальным содержанием T_3, нормальным уровнем ТТГ и нормальным поглощением радиоактивного йода.

15. Правильный ответ — г.
Гипотиреоз — наиболее частое осложнение. В течение 10 лет он возникает у 50—70% больных и может иметь тяжелые проявления. Редким осложнением является лучевой тиреоидит, который может сопровождаться тиреотоксическим кризом. Лечение радиоактивным йодом не увеличивает риск рака щитовидной железы и лейкоза. Риск радиоактивного йода сравним с риском бариевой клизмы или внутривенной урографии.

16. Правильный ответ — а.
Тиамазол (мерказолил) при длительном применении может вызвать лейкопению и редко — агранулоцитоз и апластическую анемию.

17. Правильный ответ — б.
Гипокальциемия после операции развилась вследствие интенсивного поглощения деминерализованными костями кальция в результате одномоментного прекращения избыточного стимулирования ПТГ (синдром "го-

лодных костей"). Восстановление нормального содержания кальция исключает удаление всей паращитовидной железы и язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, которая может осложнить гиперпаратиреоз. Псевдогипопаратиреоз — врожденное наследственное заболевание, характеризующееся костными изменениями, пороками развития и снижением фракции сывороточного кальция, связанного с белком, и общего кальция сыворотки, восстановление которого в течение двух месяцев невозможно.

18. Правильный ответ — г.

Гиперпигментация характерный признак болезни Аддисона — первичной недостаточности надпочечников; идиопатического гемохроматоза (пигментного цирроза печени); системной склеродермии и узелкового периартериита. Гепатолентикулярная дегенерация — наследственная ферментопатия, характеризующаяся отложением меди в тканях. Возможно появление у больных колец Кайзера—Флейшера зеленовато-бурого цвета по периферии роговицы, но гиперпигментация кожи не развивается.

19. Правильный ответ — д.

Первичный альдестеронизм характеризуется задержкой натрия, приводящей к артериальной гипертензии. Гипокалиемия, метаболический алкалоз и инактивация ренина плазмы — характерные признаки синдрома Конна.

20 — 24. Правильные ответы: 20 — г, 21 — д, 22 — б, 23 — а, 24 — в.

Феохромоцитома — гормонально-активная опухоль, происходящая из зрелых клеток хромаффинной ткани, чаще из мозгового слоя надпочечников, характеризуется повышенной секрецией преимущественно катехоламинов, вызванной нарушением кровотока или некрозом опухолевой ткани.

Несахарный диабет — нейрогипофизарное заболевание, характеризующееся недостаточностью вазопрессина (антидиуретического гормона, АДГ), причиной которой являются повреждение гипоталамо-гипофизарной области при травмах головы с переломом основания черепа, гистиоцитоз Х, гранулематозы, патология сосудов (аневризмы и тромбозы) и инфекции (энцефалит или менингит).

При диффузном токсическом зобе обнаруживают тиреостимулирующие иммуноглобулины и тиреостимулирующие антитела, представляющие собой 7S-Ig G, которые стимулируют рост и продукцию гормонов щитовидной железой.

Болезнь Аддисона — первичная недостаточность надпочечников, развивается при их аутоиммунном поражении. Подтверждается аутоиммунный генез недостаточности надпочечников развитием у этих больных других аутоиммунных заболеваний (тиреотоксикоза, тиреоидита Хасимото, сахарного диабета).

Первичный гипогонадизм — частая патология половых желез у мужчин, развивается при врожденном отсутствии яичек в мошонке или в паховых каналах и их повреждении при эпидемическом паротите, травмах и операциях и характеризуется пониженной секрецией андрогенов яичками.

25. Правильный ответ — б.

Пероральный тест на толерантность к глюкозе является наиболее чувствительным по сравнению с исследованием глюкозы крови натощак. Повышение концентрации глюкозы в плазме венозной крови более 11,1 ммоль/л через 2 ч после приема глюкозы подтверждает диагноз сахарного диабета. Исследование HbA_{1c} и глюкозы в моче — недостаточно надежные тесты и применяют их для контроля течения заболевания.

26. Правильный ответ — д.

Ультратард НМ имеет продолжительность действия 28 ч, Актрапид НМ — 8 ч, Хумулин Регуляр — 7 ч, Инсулин Базал 20 ч, Хумулин НПХ — 20 ч.

27. Правильный ответ — б.

У больного неадекватные показатели, свидетельствующие о неэффективности лечения инсулином. Адекватные показатели глюкозы:

натощак (до еды)	— 5,1—6,5 ммоль/л
после еды (пик)	— 7,6—9,9 ммоль/л
перед сном	— 6,0—7,5 ммоль/л
Hb A_{1c} (стандартизация по DCCT в%)	— $< 6,1$

28. Правильный ответ — д.

Диабетический кетоацидоз характеризуется ускорением, а не снижением липолиза, что приводит к увеличению концентрации свободных жирных кислот в плазме, которые в печени превращаются в кетоновые тела. Все остальные указанные процессы — характерные признаки диабетического кетоацидоза.

29. Правильный ответ — д.

Инсулин, оказывая гипогликемическое действие, улучшает, а не нарушает обмен и депонирование углеводов, липидов и белков в органах-мишенях. Наиболее частым осложнением является инсулинрезистентность, обусловленная образованием антител класса Ig G к инсулину. Аллергические реакции относятся к реакциям немедленного типа и могут продолжаться до 24—30 ч. Липодистрофия развивается в местах инъекций инсулина. Феномен Самоджи — гипогликемия в 2.00 и 3.00 ночи, возникающая из-за компенсаторного выброса глюкагона и других контринсулярных гормонов, приводящих к гипергликемии в утренние часы.

30. Правильный ответ — в.

Бигуаниды не влияют на количество инсулина в крови, но снижают соотношение связанного инсулина к свободному и повышают соотношение инсулина к проинсулину. Все остальные механизмы обеспечивают антигипергликемические свойства бигуанидов.

31. Правильный ответ — г.

У больных диабетической вегетативной нейропатией характерна артериальная гипотензия, а не гипертензия. Часто выявляют дисфункцию мочевого пузыря, дисфагию, парез желудка и импотенцию.

Часть 8
РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Ревматические заболевания включают диффузные болезни соединительной ткани (системную красную волчанку, дерматомиозит, склеродермию и др.), артрозы и артриты, болезни позвоночника, внесуставных и околосуставных тканей.

Все ревматические болезни имеют общую патогенетическую основу — преимущественное поражение плотной соединительной ткани (кожи, хрящевой и костной ткани, сухожильно-связочного аппарата) и ее специальных типов (синовиальных и серозных оболочек).

В этиологии ревматических заболеваний ведущее значение имеют генетическая предрасположенность и внешние факторы (травмы, инфекции). Существуют факторы риска, определяющие возможность развития ревматических заболеваний, — это возраст и пол. Например, хронические заболевания суставов развиваются главным образом у женщин в возрасте старше 45 лет, а анкилозирующий спондилит — у мужчин. Некоторые заболевания, например, первичный ревматизм и ювенильный ревматоидный артрит, развиваются в детском возрасте, у взрослых в молодом возрасте — системная красная волчанка и воспалительные ревматические болезни, а у взрослых старше 55 лет — дегенеративные заболевания и подагра.

Основными механизмами патологического процесса при ревматических болезнях являются воспалительный, дегенеративный и репаративный. Воспаление — защитная реакция организма на действие патогенного раздражителя. Воспаление при ревматических болезнях развивается в соединительной ткани и проявляется изменениями кровообращения, повышением проницаемости капилляров, выходом из кровеносного русла лейкоцитов и мононуклеаров, активацией комплемента и усилением фагоцитоза. Воспаление усиливается в результате продукции физиологически активных веществ (кининов, простогландинов, супероксидных радикалов и др.). Развивается дистрофия соединительной ткани, сопровождающаяся иммунными нарушениями. Аутоиммунные и иммунокомплексные процессы становятся основными механизмами патогенеза ревматических болезней.

Дегенерация соединительной ткани и хряща является следствием нарушения обмена гликопротеидов и характеризуется накоплением в соединительно-тканных структурах волокнистых муцинов и мукоидных веществ, что сопровождается изменением соединительной ткани и хряща, приводящим к его деградации. Деградация хряща усиливается изменениями гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости.

Репаративная регенерация при ревматических болезнях характеризуется замедлениями процессов восстановления тканей, поврежденных в результате воспаления, и избыточным развитием замещающей ткани.

Глава 77
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Расспрос больных

Основным симптомом ревматических болезней является **боль** в суставах, обусловленная патологическим процессом в суставах и околосуставных тканях. Возникновение болей нередко связано с физической перегрузкой сустава, растяжением его сухожильно-связочного аппарата, раздражением синовиальной оболочки остеофитами, микроциркуляторными расстройствами, изменяющимися метеорологическими условиями и обменными нарушениями в костях сустава. Боли нередко имеют эмоциональную окраску, приводящую к развитию депрессии и психогенных артропатий, при которых отсутствуют органические изменения в суставах даже при многолетнем наблюдении.

Диагностическое значение имеют **характер, длительность, интенсивность и время появления болей.** Так, при ревматоидном артрите боли имеют ноющий характер, усиливаются во второй половине ночи и уменьшаются после начала движения. Характерным является **чувство скованности** в суставах по утрам. Деформирующий остеоартроз сопровождается тупыми, ноющими болями, усиливающимися к концу дня после физической нагрузки и в первой половине ночи. Боли уменьшаются к утру и в покое. Нередко больные жалуются на мышечную слабость в прилежащих к пораженным суставам областях.

Важное значение имеет **тщательно собранный анамнез**. Необходимо установить начало, течение и длительность заболевания. Подагра и инфекционный артрит развиваются внезапно, а ревматоидный артрит и деформирующий остеоартроз — постепенно. По течению поражение суставов может быть рецидивирующим (при подагре), мигрирующим (при ревматизме и вирусных артритах), непрерывно прогрессирующим (при ревматоидном артрите, синдроме Рейтера) и хроническим (при деформирующем остеоартрозе). Поражение суставов может быть острым (менее 6 недель) и хроническим (более 6 недель). Ревматические заболевания могут протекать с поражением одного (моноартрит), двух-трех (олигоартрит) и более чем трех суставов (полиартрит). Следует уточнить, перенес ли больной или члены его семьи какие-либо инфекции (носоглоточные, кишечные, урогенные) незадолго до возникновения симптомов поражения, выявить неблагоприятное воздействие внешней среды (охлаждение, инсоляцию, травмы).

Осмотр

Состояние больных может быть удовлетворительным, средней тяжести и тяжелым. При осмотре выявляют **припухлость** суставов, обусловленную воспалительным отеком синовиальной оболочки и мягких тканей, окружающих сустав, и иногда выпотом в суставные полости. При хроническом артрите развивается **дефигурация** (изменение формы) суставов вследствие гипертрофии синовиальной оболочки и фиброзно-склеротических процессов в периартрикулярной ткани. Возможно обнаружение **деформации** суставов — стойкое изменение формы суставов за счет костных разрастаний. Припухлость сустава следует отличать от припухлости околосуставных тканей. Пальпация и баллотирование позволяют иногда выявить выпот в полости суставов и отличить его от утолщения синовиальной оболочки, капсулы или кости. Нередко припухлость выявляется только с одной стороны

сустава, что может быть обусловлено воспалительными изменениями связок, сухожилий или синовиальных сумок. Пораженные суставы необходимо сравнивать с симметричными здоровыми.

Признаком воспаления может быть повышение температуры кожи над суставом. Гипертермия обычно сопровождается изменением цвета кожи. Так, ярко-красная окраска кожи характерна для артрита большого пальца стопы у больных подагрой, малиново-красный — для псориатического артрита.

Обязательным при физикальном обследовании является **определение объема движения** каждого пораженного сустава. Определяют объем активных и пассивных движений во всех направлениях (сгибание, разгибание, отведение, приведение, супинация и пронация). Ограничение движений может быть связано с болью и выпотом, развитием фиброзных и костных анкилозов, главным образом при хроническом течении заболевания. При движении в суставах могут возникнуть **щелчки**, источником которых могут быть внутрисуставные образования или сухожилия. Например, трение между бедренной и большеберцовой костями может сопровождаться щелчками в коленном суставе.

Патологические изменения суставов нередко сопровождаются **поражением прилежащих к ним мышц**, в которых развиваются воспалительные и гранулематозные изменения, васкулиты и дегенеративно-дистрофические процессы. Клинически поражения мышц проявляются слабостью и атрофией, но они обычно не являются основными симптомами заболевания. Единственное ревматическое заболевание, при котором поражение мышц определяет клиническую картину, является дерматомиозит.

Ревматические заболевания сопровождаются **разнообразными поражениями кожи**. Эритему в виде бабочки в области спинки носа выявляют при СКВ; многоморфную экссудативную эритему, округлые розовато-красные пятна или папулы на тыле кистей и стоп при синдроме Стивенса—Джонсона и дерматомиозите. Возможно развитие крапивницы — аллергической реакции немедленного типа, которая может быть острой и хронической. Хроническая крапивница характерна для СКВ, РА и др.

Характерным симптомом являются **узлы** различной величины и плотности, расположенные в глубоких слоях кожи и подкожной клетчатки. Например, при ревматоидном артрите узелки обнаруживают в области олекранона. Подагрические узлы, отложения кристаллов мононатриевого урата — в сухожилиях, хрящах, синовиальных оболочках суставов. Наиболее частая локализация — ушные раковины, область локтей, коленных суставов, пальцев кистей и стоп.

При обследовании состояние костно-мышечной системы изучают как в статике, так и динамике. Необходимо установить патологические отклонения походки — хромоту, неравномерность длины шага, движение с преимущественной опорой на пятки, ходьбу на прямых ногах из-за невозможности сгибательно-разгибательных движений в коленных суставах. Следует установить способность больного подниматься и спускаться по лестнице.

Лабораторные методы исследования

Стандартное обследование включает общий анализ крови, исследование СОЭ и С-реактивного белка. Повышение СОЭ и появление С-реактивного белка происходит при инфекционных и аутоиммунных болезнях, артритах, у беременных и пожилых.

Определение ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, комплемента и титра антител к стрептолизину-О не имеют диагностического значения при минимальных или неспецифических поражениях суставов и соединительной ткани. Проведение этих серологических исследований показано только при выраженных симптомах соответствующих заболеваний. Диагностическое значение имеют высокий титр антинуклеарных антител и

их иммунофлюоресцентное окрашивание. Наличие антител к нативной ДНК подтверждается краевым (периферическим) свечением, что характерно для СКВ. Биохимическое исследование мочевой кислоты в сыворотке проводят для диагностики подагры.

При острых и хронических моноартритах, выпоте в сустав после травмы и подозрении на инфекционный, кристаллический артрит или гемартроз проводят пункцию сустава и аспирацию синовиальной жидкости. Оценивают общий вид и вязкость синовиальной жидкости, подсчитывают в ней количество лейкоцитов, окрашивают по Граму, проводят посев по показаниям и определяют чувствительность к антибиотикам. Наличие кристаллов определяют с помощью поляризационной микроскопии.

При невоспалительном поражении сустава синовиальная жидкость прозрачная, янтарного цвета, вязкая (капля, выпущенная из шприца, вытягивается в длинную нить), количество лейкоцитов менее 2000 мкл$^{-1}$. При воспалительном поражении синовиальная жидкость непрозрачная, желтая, вязкость снижена (нити после капли отсутствуют), количество лейкоцитов превышает 2000 мкл$^{-1}$, преобладают нейтрофилы. При гемартрозе синовиальная жидкость имеет геморрагический характер. При гнойных артритах синовиальная жидкость густая, мутная, с пониженной вязкостью, количество лейкоцитов превышает 50000 мкл$^{-1}$, преобладают нейтрофилы. Синовиальную жидкость окрашивают по Граму и проводят посев.

Кристаллы урата натрия в синовиальной жидкости при подагре игольчатые, длинные, с отрицательным двойным лучепреломлением; кристаллы пирофосфата кальция дигидрата при псевдоподагре короткие, ромбовидные, с положительным двойным лучепреломлением.

Лучевая диагностика

Рентгенологическое исследование имеет большое значение в диагностике, оценке тяжести поражения суставов и последующей динамики процесса. Ранними рентгенологическими признаками большинства хронических артритов являются утолщение мягких тканей или околосуставной остеопороз. При прогрессировании заболевания развиваются обызвествление мягких тканей, хрящей, костей, сужение и неравномерность суставных щелей, эрозии, кисты субхондриального отдела костей, остеосклероз, остеофиты, костный анкилоз. Дальнейшее обследование при детальном и правильном анализе результатов рентгенологического исследования обычно не требуется.

Ультразвуковое исследование имеет ограниченные показания для применения. Метод используют для выявления поражения мягких тканей, синовиальных кист и повреждений сухожилий. **Сцинтиграфия** — чувствительный, но недостаточно специфичный метод диагностики воспалительных и метаболических поражений костей и околосуставных мягких тканей, не позволяющий иногда различать эти поражения. Используют ^{99m}Tc, лейкоциты, меченные ^{111}In, и ^{67}Ga.

Компьютерная томография — эффективный метод диагностики, позволяющий получить изображение сагиттальных, фронтальных и горизонтальных срезов всех суставов. КТ дает возможность выявить саркоилеит, остеоид-остеолиз, суставные мыши, остеомиелит и остеонекроз.

Магнитно-резонансная томография имеет высокую разрешающую способность и превосходит рентгеновское исследование и КТ в диагностике внутрисуставных нарушений, повреждений мягких тканей, подвывихов или артритов межпозвоночных суставов. МРТ позволяет выявить остеонекроз и остеомиелит. МРТ не имеет побочных эффектов и ионизирующего излучения. Но высокая стоимость и большая продолжительность исследования ограничивают применения МРТ. Проводят это исследование лишь в отдельных случаях, когда более простые и дешевые методы не дают достаточную информацию.

Глава 78
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит — хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся симметричным поражением суставов и внесуставными проявлениями.

Ревматоидный артрит (РА) выявляется во всех странах мира. В зависимости от используемых диагностических методов, распространенность РА составляет от 0,6 до 1%. Клинически выраженные формы обнаруживают чаще у женщин, чем у мужчин (4—5 : 1).

Этиология. В настоящее время не установлена роль какого-либо одного фактора в развитии заболевания. Существует мнение, что поражение соединительной ткани, преимущественно суставов, развивается как иммунная реакция (аутоагрессия) в ответ на воздействие внешнего фактора, например, инфекции. Доказано, что патологический процесс начинается с воспаления и окклюзии мелких сосудов синовиальной оболочки, что является основанием для предположения о гематогенном заносе в сустав этиологического агента. Но невозможность обнаружения инфекционного возбудителя и безрезультатность противоинфекционной терапии свидетельствуют о неинфекционной этиологии РА. Тем не менее существуют данные о влиянии вируса Эпштейна—Барр на регуляцию активности В-лимфоцитов и нарушение синтеза иммуноглобулинов. Однако доказательств, что этот вирус может инициировать РА, в настоящее время нет. Вероятно, вирус Эпштейна—Барр может быть поликлональным активатором продукции аутоантител, способствующих прогрессированию заболевания. Аутоиммунная природа РА подтверждается выявлением ревматоидного фактора (РФ), аутоантител и иммунных комплексов, сенсибилизированных к компонентам соединительной ткани. РФ в сыворотке крови больных (серопозитивных) изменяет клинические проявления РА по сравнению с больными без РФ (серонегативных). Для серопозитивных больных характерно более тяжелое клиническое течение заболевания, большее количество эрозий и системных (внесуставных) проявлений.

Существует наследственная предрасположенность к РА. Установлена тесная корреляционная связь между развитием заболевания и антигенами гистосовместимости HLA-DR4, HLA-DR1, HLA-D_W4 и HLA-D_W14 и аллоантигенами комплекса гистосовместимости (MHC).

Патогенез. Существует мнение, что неизвестный этиологический фактор (экзогенный или эндогенный) вызывает гетероспецифический эффект, в основе которого лежит взаимодействие клеток, регулируемое цитокинами. В синовиальной жидкости содержатся в высокой концентрации ИЛ-1, ИЛ-6. Колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов, фактор некроза опухолей и лимфокины (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, γ-интерферон) определяются в малых концентрациях.

Иммунная реакция запускается взаимодействием макрофагов и Т-хелперов (СД4-лимфоцитов), что сопровождается их активацией. Активированные лимфоциты СД4 стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела, в том числе и ревматоидный фактор, являющийся *антителами* (в основном к IgM и IgG) к Fe-фрагменту Ig. Лимфоциты СД4 вызывают пролиферацию синовиальных клеток классов фибробластов и макрофагов. Фибробластные синовиальные клетки участвуют в деструкции суставов, стимулируя ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, интерферон γ, ГМ-КСФ и М-КСФ, ФНО-β, биологически активные вещества (коллагеназу и простагландины), а макрофаги вырабатывают ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10, ГМ-КСФ, трансформирующий фактор роста β и вызывают усиленное размножение эндотелиальных клеток и миграцию их в очаг воспаления в синовиальной оболочке.

Параллельно изменяется синовиальная жидкость, содержащая хемоаттрактанты — компоненты комплемента, лейкотриен B_4, РФ. Ведущее значение в этом имеют нейтрофилы, продуцирующие свободные радикалы и гидролитичексие ферменты, разрушающие хрящ. РФ поглощается макрофагами в синовиальной оболочке и нейтрофилами в синовиальной жидкости, активирует при этом комплемент, стимулирует образование цитокинов и высвобождает протеолитические ферменты, усиливающие воспаление. Пролиферативные процессы, сопровождающиеся выработкой синовиальными клетками при воздействии на них ИЛ-1 простагландинов и литических ферментов, приводят к распаду коллагена и протеогликанов хряща, образованию эрозий и хряща, и кости.

Противовоспалительные цитокины, вырабатываемые клетками синовиальной оболочки, подавляют воспаление. Так, трансформирующий фактор роста β угнетает активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов и миграцию клеток в очаг воспаления. Но у большинства больных компенсаторные механизмы не в состоянии противостоять процессам воспаления. Пролиферативные процессы разрушают хрящ, суставные поверхности и сустав в целом.

Клиническая картина. Начало заболевания у большинства больных постепенное и проявляется слабостью, утомляемостью и неспецифическими симптомами нарушения опорно-двигательного аппарата без симптомов артрита. Классический симптом РА — симметричный артрит мелких суставов кистей и стоп — у таких больных появляется через несколько недель или месяцев. Но у 15% больных полиартрит развивается быстро, с лихорадкой, увеличением лимфоузлов и селезенки. В начале заболевания поражается один или несколько суставов. Но впоследствии поражение суставов становится симметричным, и лишь у отдельных больных сохраняется асимметричность.

Ревматоидный процесс локализуется преимущественно в периферических суставах. Основным симптомом ревматоидного артрита является боль в пораженных суставах, усиливающаяся при движении. Суставы припухшие и болезненные при пальпации, что может быть обусловлено синовитом, сопровождающимся увеличением количества синовиальной жидкости, гипертрофией синовиальной оболочки и утолщением суставной капсулы. Выраженность воспаления определяет интенсивность болей, хотя у некоторых больных этого параллелизма нет.

Характерным признаком ревматоидного полиартрита является скованность в суставах после длительного покоя, например, утренняя скованность, которая может продолжаться более 1 часа.

Наиболее часто поражаются пястнофаланговые и проксимальные межфаланговые суставы, реже — дистальные межфаланговые. Почти у всех больных поражаются запястья, у многих развивается артрит локтевых суставов, который на ранних стадиях может сопровождаться сгибательной контрактурой. Часто развивается поражение коленных суставов, которое обычно характеризуется накоплением выпота в суставной полости и гипертрофией синовиальной оболочки. Поражение плюсневых, голеностопных и подтаранных суставов развивается реже и является причиной болей при ходьбе и деформации стоп. Артрит и бурсит межпозвоночных суставов обычно наблюдаются только в шейном отделе позвоночника и сопровождаются болью в затылке.

У большинства больных заболевание сопровождается слабостью, снижением аппетита, похуданием. Возможна субфебрильная лихорадка. Высокая лихорадка гектического типа с ознобами и проливными потами, значительной амиотрофией, анемией, висцеритами характерна для ревматоидного полиартрита с псевдосептическим синдромом.

На ранних стадиях больные ограничивают движение в суставах из-за боли, стараются держать сустав в согнутом состоянии, в котором уменьшаются растяжение капсулы и раздражение нервных окончаний, расположенных в ней. При прогрессировании заболевания развиваются фиброзный или костный анкилоз и контрактуры, приводящие к харак-

терной деформации суставов. Так, деформация кисти проявляется: 1) отклонением кисти в сторону лучевой, а пальцев — в сторону локтевой кости; 2) переразгибанием пальцев в проксимальных и компенсаторным сгибанием в дистальных межфаланговых суставах (деформация в виде лебединой шеи); 3) сгибанием пальцев в проксимальных и разгибанием в дистальных межфаланговых суставах; 4) переразгибанием в межфаланговом и сгибанием в пястно-фаланговом суставе большого пальца. Поражение суставов стопы приводит к смещению головок плюсневых костей в подошвенную сторону, вальгусной деформации большого пальца и всей стопы, подвывиху пальцев с их смещением в латеральную сторону и вверх.

Ревматоидный артрит обычно сопровождается различными внесуставными проявлениями, многие из которых ухудшают течение заболевания и требуют лечения. В России рабочая классификация ревматоидного артрита была впервые предложена А.И. Нестеровым (1961), пересмотрена и дополнена на Пленуме Всесоюзного общества ревматологов в Тбилиси в 1980 г. Классификация ревматоидного артрита представлена далее.

Рабочая классификация ревматоидного артрита

Клинико-анатомическая характеристика

Ревматоидный артрит: полиартрит, олигоартрит, моноартрит.
Ревматоидный артрит с системными проявлениями.
Особые синдромы: синдром Фелти, болезнь Стилла у взрослых.

Иммунологическая характеристика

Серопозитивный.
Серонегативный.

Течение болезни по клиническим данным

Быстро прогрессирующее.
Медленно прогрессирующее.
Без заметного прогрессирования.

Степень активности

I — минимальная.
II — средняя.
III — высокая.

Рентгенологическая стадия (РС)

I — околосуставный остеопороз.
II — остеопороз, сужение суставных щелей (могут быть единичные узуры).
III — остеопороз, сужение суставных щелей, множественные узуры.
IV — то же и костные анкилозы.

Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата

Отсутствует.
I — профессиональная трудоспособность сохранена.
II — профессиональная трудоспособность утрачена.
III — утрачена способность к самообслуживанию.

Ревматоидный артрит с системными проявлениями встречается у 13—15% главным образом серопозитивных больных и характеризуется, кроме полиартрита, поражением серозных оболочек, сердца, почек, легких, глаз, печени, селезенки и генерализованным васкулитом. Системные проявления свидетельствуют о тяжелом, неблагоприятном течении заболевания, его высокой активности и неэффективности проводимой терапии.

К внесуставным проявлениям ревматоидного артрита относятся **ревматоидные узелки,** которые выявляются у 20—30% больных. Узелки представляют собой плотные округлые соединительно-тканные образования величиной от чечевичного зерна до ореха, ло-

кализуются обычно на разгибательной поверхности сустава, безболезненные при пальпации. Узелки чаще всего располагаются в области локтевого сустава и ахиллова сухожилия, на наружной поверхности коленного сустава и на затылке. Чаще появляются у больных, сыворотка которых содержит ревматоидный фактор. Узелки возникают внезапно и исчезают под влиянием лечения.

Васкулит развивается при тяжелом течении заболевания и высоком титре ревматоидного фактора и поражает любые органы и ткани. Характерны для васкулита кожные симптомы (множественные экхимозы, полиморфная сыпь, иногда геморрагического характера, крупные коричневые пятна на ногтевых валиках и подушечках пальцев). Васкулиты в периневральной ткани приводят к развитию полинейропатии и множественной мононейропатии. При васкулитах с облитерацией сосудов возникают изъязвления или гангрена кончиков пальцев и инфаркты внутренних органов. Описаны случаи васкулита с развитием инфаркта миокарда, поражением кишечника, поджелудочной железы, печени.

Поражение легких и плевры может проявляться интерстициальной пневмонией, пневмосклерозом, плевритом, ревматоидными узелками в плевре и легких и артериитом. Интерстициальная пневмония проявляется кашлем, одышкой, субфебрильной температурой. При аускультации над очагом пневмонита выслушиваются смешанное дыхание и влажные мелкопузырчатые хрипы. Пневмосклероз приводит к снижению диффузионной способности легких. Плеврит протекает в виде сухого, реже экссудативного, иногда в сочетании с перикардитом (полисерозит). Полисерозит часто не имеет клинических проявлений и обнаруживается ретроспективно по наличию плевральных и плевроперикардиальных спаек. Ревматоидные узелки располагаются поодиночке или группами и могут разрушаться, образуя полости, бронхоплевральные свищи или пневмоторакс. Сочетание ревмтоидных узелков с пневмокониозом в литературе описывается как синдром Каплана. Ревматоидный артрит может привести к облитерации сосудов малого круга и синдрому хронического легочного сердца. Но это осложнение развивается очень редко.

Поражение сердца наблюдается редко и проявляется перикардитом или миокардитом. Перикардит протекает бессимптомно, хотя в отдельных случаях при быстром скоплении экссудата возможна тампонада сердца и гибель больного. Миокардит проявляется небольшими тупыми болями в сердце, сердцебиениями, увеличением сердца, выявляемом при эхокардиографии, приглушением тонов сердца, функциональным систолическим шумом. Миокардит может сочетаться с эндокардитом и, несмотря на рецидивирующее течение, редко приводит к развитию пороков сердца и сердечной недостаточности.

Неврологические нарушения проявляются ревматоидными нейропатиями, причинами которых могу быть подвывих атлантоосевого сустава и межпозвоночных суставов средних шейных позвонков; деформацией суставов и разрастанием синовиальной оболочки, сдавливающей срединный и локтевой нервы или глубокий малоберцовый нерв; васкулитами, вызывающими ишемию нервных стволов. Невриты сопровождаются болями в конечностях, двигательными и чувствительными нарушениями, атрофией регионарных мышц, общей слабостью. Поражения ЦНС, проявляющиеся головными болями и головокружением, при ревматоидном артрите редки.

Поражение глаз обнаруживают менее чем у 1% больных. Проявляется преходящим легким эписклеритом, но иногда склеритом — воспалением, поражающим всю толщу склеры. У некоторых больных развивается ирит или иридоциклит. Гистологическая картина воспалительных поражений сходна с ревматоидными узелками. Примерно у 15% больных РА развивается **синдром Шёгрена**, характеризующийся сухим кератоконъюктивитом и ксеростомией и/или паренхиматозным паротитом.

Синдром Фелти — это сочетание ревматоидного артрита с увеличением селезенки и лимфатических узлов и нейтропенией, а иногда — с анемией и тромбоцитопенией. Он развивается при стойком суставном синдроме на поздних стадиях заболевания. Одновре-

менно прогрессивно увеличивается селезенка, у половины больных развивается генерализованная лимфоаденопатия, резко увеличивается титр ревматоидного фактора, появляются ревматоидные узелки и развиваются другие внесуставные поражения. Содержание нейтрофилов в периферической крови снижается до 1500 мкл$^{-1}$. Иногда выявляются гипохромная анемия и тромбоцитопения. В костном мозге обнаруживается замедление гранулоцитопоэза и нарушение созревания нейтрофилов. Одной из причин нейтропении могут быть также циркулирующие аутоиммунные комплексы, которые фиксируются на поверхности нейтрофилов с разрушением последних в селезенке. Аутоиммунные нарушения подтверждаются наличием в крови РФ, LE-клеток, антинуклеарных антител, антител к ДНК. Снижение числа и нарушение функции нейтрофилов часто приводят к тяжелым инфекционным заболеваниям, характерным для синдрома Фелти.

Остеопороз – частое осложнение ревматоидного артрита, затрагивающее обычно суставные поверхности костей. Иногда остеопороз развивается в участках длинных костей, удаленных от пораженных суставов. Снижение плотности костной ткани, связанное с ограничением подвижности в суставах и воспалением, может быть причиной переломов. Потеря костной массы нередко вызывается применением глюкокортикоидов в начале лечения.

Лабораторная диагностика. Специфических тестов для диагностики ревматоидного артрита не существует. Характерным является обнаружение ревматоидного фактора, который является антителом, реагирующим с IgM. Существуют и другие ревматоидные факторы – IgG и IgA. Ревматоидные факторы обнаруживаются у 5% здорового населения и у больных с СКВ, хроническими заболеваниями печени, гранулематозными заболеваниями, подострым инфекционным эндокардитом, интерстициальным легочным фиброзом, туберкулезом, сифилисом. Тем не менее, обнаружение высоких титров ревматоидного фактора подтверждает диагноз ревматоидного артрита и указывает на возможность прогрессирования заболевания и развитие тяжелых системных поражений.

Нормохромная нормоцитарная анемия выявляется у 80% больных РА. Причиной анемии может быть неэффективныцй эритропоэз. Анемия и тромбоцитоз обычно кореллируют с активностью заболевания. Количество лейкоцитов в периферической крови, как правило, нормальное, но возможны умеренный лейкоцитоз и лейкопения при отсутствии синдрома Фелти. Почти у всех больных повышено в крови содержание серомукоида, фибриногена, С-реактивного белка, церулоплазмина. У 90% больных повышена СОЭ.

Исследование синовиальной жидкости подтверждает активное воспаление суставов. Жидкость обычно мутная, вязкость ее снижена, но содержание белка увеличено. Число лейкоцитов в ней составляет $5-10\times10^9$/л, преобладают нейтрофилы, могут быть лимфоциты и другие мононуклеарные клетки. Уровень комплементов С3 и С4 в синовиальной жидкости резко снижен.

Рентгенологическое исследование. Рентгенография суставов на ранних стадиях заболевания выявляет лишь выпот в полость суставов и отек мягких тканей. При прогрессировании болезни в первые месяцы развивается околосуставной симметричный остеопороз. В последующем происходит разрушение хряща, образование костных эрозий (узур) вначале в области головок пястнофаланговых и плюснефаланговых суставов и сужение межсуставной щели. При неэффективности медикаментозной терапии может наблюдаться остеолиз суставных поверхностей, приводящий иногда к исчезновению головок костей мелких суставов кистей и стоп.

Для выявления остеопороза при ревматоидном артрите используют костную денситометрию.

Диагностика. Ревматоидный артрит на ранних стадиях не имеет характерных проявлений. Типичная клиническая картина развивается обычно спустя 1 – 1,5 года после начала заболевания. Ревматоидный артрит можно заподозрить у больных с симметричной при-

пухлостью мелких суставов кистей и стоп, утренней скованностью и болями в суставах, похуданием, лихорадкой, повышением СОЭ и высокими титрами ревматоидного фактора.

Американской коллегией ревматологов в 1987 г. разработаны диагностические критерии ревматоидного артрита (табл. 87), чувствительность которых составляет 91,2%, специфичность — 89,3%. Диагноз ревматоидного артрита ставится при наличии четырех из семи предложенных критериев, устойчиво сохраняющихся в течение 6 недель.

Таблица 87

Классификация критериев ревматоидного артрита (Американская коллегия ревматологов, 1987)

Критерии	Признаки
Утренняя скованность	Утренняя скованность (суставов и околосуставных тканей), сохраняющаяся не менее одного часа
Артрит трех или большего числа суставов	Припухание периартикулярных мягких тканей или наличие жидкости в полости сустава, определяемые врачом по крайней мере в трех суставах (но не остеофиты)
Артрит суставов кисти	Припухлость хотя бы одной группы следующих суставов: проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых или лучезапястных
Симметричный артрит	Сходное поражение в суставах справа и слева (билатеральные поражения проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых или плюснефаланговых суставов)
Ревматоидные узелки	Подкожные узлы, пальпируемые врачом, на разгибательной поверхности предплечья вблизи локтевого сустава или в области других суставов
Ревматоидный фактор в сыворотке крови	Наличие в сыворотке РФ, определяемого любым методом, позволяющим его выявить менее чем у 5% здоровых лиц в популяции
Рентгенологические изменения	Изменения, типичные для РА в лучезапястных суставах и суставах кисти, включающие эрозии или декальцификацию кости (кисты), расположенные вблизи пораженных суставов

Дифференциальный диагноз проводят при атипичном начале заболевания и при отсутствии ревматоидного фактора. Поражение суставов, напоминающее ревматоидный артрит, развивается при некоторых инфекционных заболеваниях (гриппе, краснухе, кори, гепатите, стрептококковой инфекции), остеоартрозе, микрокристаллических артритах, ревматических заболеваниях (СКВ, системной склеродермии, полимиозите, дерматомиозите, васкулитах), злокачественных опухолях, саркоидозе. Диагноз уточняется при длительном наблюдении.

Лечение. Лечение больных ревматоидным артритом должно быть комплексным, направленным на подавление воспалительных и иммунных реакций. Исключительное значение имеет оказание помощи больным в решении бытовых, социальных и психологических проблем. Больным рекомендуют ограничение нагрузки на пораженные суставы и проведение ЛФК, сохраняющую мышечную силу и объем движений в суставах, и физиотерапии, уменьшающей воспаление. Необходимо рассказать больным и их родным о характере, течении и последствиях заболевания, помочь больным при необходимости изменить профессию, чтобы не перегружать пораженные суставы. Для улучшения функции деформированных суставов и предотвращения смещения суставных поверхностей следует применять ортопедические и другие приспособления.

Медикаментозная терапия ревматоидного артрита включает применение аспирина и НПВС, глюкокортикоидов и средств базисной терапии.

НПВС обладают анальгезирующими свойствами с выраженной противовоспалительной активностью. Механизм их действия связан с подавлением синтеза простогландинов и тромбоксанов. В настоящее время установлено, что синтез медиаторов воспаления из арахидоновой кислоты приводит к образованию двух форм циклооксигеназы (ЦОГ): структурного изофермента (ЦОГ-1), присутствующего постоянно в клетках и обеспечивающего их нормальную функцию, и индуцируемого (ЦОГ-2), синтезируемого только при воздействии цитокинов, участвующих в развитии воспаления. НПВС, ингибируя ЦОГ-2,

обеспечивают противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. Но одновременное ингибирование ЦОГ-1 сопровождается развитием побочных эффектов (поражением ЖКТ, почек, нарушением агрегации тромбоцитов). В настоящее время разработаны новые НПВС, селективно (нимесулид, мелоксикам) или специфически (целекоксиб) ингибирующие ЦОГ-2 и имеющие меньшую токсичность. НПВС позволяют иногда контролировать течение болезни, но при сильных болях, лихорадке и общих нарушениях функций организма целесообразно комбинировать НПВС со спазмолитиками, наркотическими анальгетиками (кодеином), кофеином, витамином С.

НПВС, применяемые для лечения ревматоидного артрита, представлены в табл. 88.

Лечение начинают с назначения менее токсичных препаратов с коротким периодом полувыведения (ибупрофена, диклофенака, мелоксикама, нимесулида, целекоксиба). Дозу увеличивают постепенно с интервалом в 2–3 недели при отсутствии эффекта.

Таблица 88

НПВС, применяемые для лечения ревматоидного артрита

Препарат	Дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Ацетилсалициловая кислота	1000–6000	2–4
Диклофенак	75–150	2–3
Ибупрофен	1200–3200	3–4
Индометацин	50–200	2–4
Кетопрофен	100–400	3–4
Мелоксикам (мовалис)	7,5–15	1
Напроксен	500–1500	2
Парацетамол	2000–4000	3–4
Пироксикам	20–40	1
Целекоксиб (целебрекс)	100–400	1–2

Все НПВС имеют большое количество побочных эффектов. Они часто вызывают диспепсию, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек, поражение печени, повышение АД, головные боли, асептический менингит, зуд и кожную сыпь. Токсическое действие на костный мозг наблюдается очень редко. Побочные эффекты чаще развиваются у пожилых больных, принимающих диуретики.

Глюкокортикоиды Ⓐ оказывают наиболее сильное противовоспалительное действие, но не приводят к излечению ревматоидного артрита. Показаниями к их применению являются высокая лихорадка, быстрое снижение массы тела и внесуставные проявления (анемия, васкулит, плеврит). Назначают кортикостероиды также при отсутствии эффекта на адекватную терапию НПВС и препаратами, замедляющими прогрессирование ревматоидного артрита. Используют низкие дозы преднизолона (менее 7,5 мг/сут) дополнительно к другим препаратам. Но длительное системное применения глюкокортикоидов может привести к остеопорозу. Кроме того, их отмена вызывает, как правило, обострение заболевания. У некоторых больных, резистентных к предшествующей терапии, эффективны ежемесячные короткие курсы лечения высокими дозами глюкокортикоидов (**пульс-терапия**), позволяющие быстро (в течение 24 ч), но кратковременно снизить активность воспалительного процесса. Лечение глюкокортикоидами эффективно лишь на начальном этапе болезни.

Глюкокортикоиды применяют в начале и при обострении болезни местно. Показаниями для внутрисуставного введения являются активный синовит в одном или нескольких суставах и нарушение их функции. Применяют глюкокортикоиды короткого действия (гидрокортизон), препараты средней продолжительности действия (метилпреднизолон, триамциналон) и длительно действующие (бетаметазон дипропионат + бетаметазон динатрия

фосфат). Эффект внутрисуставного введения может сохраняться от нескольких суток до нескольких месяцев.

Базисная терапия проводится средствами, замедляющими прогрессирование ревматоидного артрита, тормозит образование костных эрозий и деструкцию хрящей суставов. К средствам базисной терапии относятся препараты золота, пеницилламин, противомалярийные средства, сульфасалазин, некоторые цитостатики и иммунодепрессанты. Показаниями для назначения средств базисной терапии являются активный синовит, не поддающийся лечению НПВС и быстрое прогрессирование артрита с развитием эрозий. Препараты этой группы начинают действовать спустя недели или месяцы после начала лечения. Все средства базисной терапии обладают выраженными побочными эффектами.

В настоящее время рекомендуют начинать лечение с **метотрексата**[A] (антиметаболита — антагониста фолиевой кислоты). Начальная доза для приема внутрь составляет 7,5 мг и принимается *один раз в неделю*. Метотрексат применяют также парентерально (в/м или в/в). Эффект наблюдается через 4—8 недель лечения, т.е. значительно быстрее, чем при использовании других средств, замедляющих прогрессирование ревматоидного артрита. При отсутствии эффекта через 6—8 недель дозу увеличивают на 2,5 мг каждую неделю (но не более 20 мг/нед), пока не будет улучшения. Терапию метотрексатом можно продолжать неопределенно долго, подобрав минимальную дозу. Препарат противопоказан при беременности и значительных нарушениях функции печени и почек.

Основные побочные эффекты: желудочно-кишечные нарушения, стоматит, алопеция, сыпь, угнетение кроветворения, поражение печени и аллергический пневмонит. Для уменьшения побочного действия на желудочно-кишечный тракт рекомендуют распределение дозы на 2—3 приема с 12-часовым интервалом. Токсическое действие метотрексата уменьшается при приеме внутрь фолиевой кислоты по 1 мг/сут.

В первые 3—4 месяца лечения необходимо ежемесячно проводить общий анализ крови с определением числа тромбоцитов, а затем — каждые 6—8 нед. Определяют активность АСТ, АЛТ, ЩФ, содержание альбумина и креатинина. Больным со стойким или рецидивирующим нарушением функции печени следует проводить ее биопсию с целью выявления фиброза печени. Для снижения частоты побочных эффектов метотрексата (алопеции, тошноты, диареи, стоматита) назначают фолиевую кислоту 1 мг/сут. При недостаточной эффективности метотрексата или развитии побочных эффектов назначают лефлуномид[B] в первые 3 дня в дозе 100 мг/сут, затем — 20 мг/сут. Эффект развивается через 4—12 нед.

Соли золота[A] вызывают улучшение примерно у половины больных ревматоидным артритом, если они хорошо переносятся. Применяют ауротимолат натрия, ауротиопрол и ауранофин. Предполагают, что терапевтическое действие препаратов золота обусловлено влиянием на иммунные процессы: ингибирование гуморального иммунитета с одновременным стимулирующим действием на клеточный иммунитет; лизосомные мембраны и коллагеновые волокна.

Ауротимолат натрия (раствор) и ауротиопрол (суспензия) назначают в начале лечения 2 инъекции в/м в неделю в дозе 10 мг, с 4-й по 6-ю — 20 мг. Эта доза должна сохраняться до достижения клинического эффекта, но не следует превышать суммарную дозу 1,6 г (максимальная 2 г). Но если по достижении общей дозы 1000 мг улучшение не наступает, препараты отменяют. Если достигается клинический эффект, переходят на поддерживающую дозу 100 мг 1 раз в месяц в течение 1,5—2 лет.

Ауранофин менее эффективен, но лучше переносится. Взрослым назначают по 3 мг внутрь 2 раза в день. При клинической неэффективности лечения в течение 3 мес доза может быть увеличена до 3 мг 3 раза в день. Эффект развивается обычно постепенно, не ранее 3—6 мес, независимо от введения. Поэтому рекомендуют продолжение приема НПВС, уменьшение дозы или отмена которых производится только после того, как разовьется действие солей золота. Продолжают лечение еще 3 мес. Если после этого улучшение не

наступает, препарат отменяют; если достигаются благоприятные результаты, прием ауранофина продолжают в дозе 6—9 мг/сут неопределенно долго.

Препараты золота противопоказаны при повышенной чувствительности к тяжелым металлам, значительном нарушении функции почек, печени и кроветворения, беременности, лактации и детям.

Побочные эффекты могут развиваться в любой период лечения. Наиболее часты желудочно-кишечные нарушения (диарея, боли в животе, тошнота и рвота) особенно при приеме ауранофина; дерматит (кожная сыпь, зуд); поражение почек (протеинурия — "золотая нефропатия", микрогематурия); стоматит, конъюнктивит; реже развиваются угнетение кроветворения (апластическая анемия, тромбоцитопения); нитритоподобные реакции (приливы, повышение потоотделения, головокружение, диффузное поражение легких) и нейропатия. При развитии указанных побочных явлений введение препаратов золота временно прекращают и после их уменьшения вводят небольшую дозу. Если рецидив осложнений не возникает, лечение возобновляют вначале с меньшей дозой и в последующем можно вернуться к первоначальной.

Перед началом лечения солями золота необходимо исследовать уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, активность трансаминаз, концентрацию мочевины, креатинина в сыворотке крови и количество белка в моче. В течение 1-го года лечения необходимо проводить исследование крови и количества белка в моче ежемесячно. В течение 2-го года лечения эти исследования проводят каждые 2—3 месяца. При протеинурии более 1 г/сут применение солей золота следует прекратить.

Пеницилламин Ⓑ влияет на различные звенья иммунной системы: подавляет Т-хелперную функцию лимфоцитов, тормозит хемотаксис нейтрофилов, усиливает функцию макрофагов, подавляет синтез коллагена и склерозирующие процессы в тканях. Начальная доза составляет 125—250 мг/сут внутрь в 2 приема за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи. При хорошей переносимости дозу повышают на 125 мг каждые 1—2 мес до 750—1000 мг/сут. При отсутствии эффекта к 6 мес терапии препарат отменяют. При достижении удовлетворительного эффекта постоянный прием препарата в той же дозе продолжают в течение длительного времени.

Побочные эффекты — артралгии, лимфаденопатия, волчаноподобный синдром, алопеция, появление антиядерных антител, лейкопения, тромбоцитопения, миастения gravis, полимиозит, нефротический синдром, гематурия, тромбофлебит, диспептические расстройства, из-за которых его применяют редко.

Противопоказан пеницилламин при гиперчувствительности, нарушении гемопоэза, агранулоцитозе, миастении, нефропатии, почечной недостаточности. Во время лечения следует контролировать анализ мочи и клинический анализ крови 1 раз в 2 недели в течение 6 мес лечения, в дальнейшем — ежемесячно.

Противомалярийный препарат Ⓐ (гидроксихлорохин) обладает тормозящим действием на синтез ДНК, изменяет активность ряда ферментов (фосфолипазы, холинэстеразы, протеазы и др.), стабилизирует мембраны лизосом, имеет иммунодепрессивную и умеренную противовоспалительную активность и способен замедлить прогрессирование ревматоидного артрита.

Препарат назначают в начальной дозе 400 мг внутрь 1 раз в сутки после еды. Улучшение наступает через 2—6 мес. Лечение НПВС продолжают до появления лечебного действия гидроксихлорохина. Если эффект значительный и длительный, дозу препарата снижают с целью уменьшения риска нарушений зрения. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, макулопатии, беременности.

Наиболее частые побочные эффекты — желудочно-кишечные нарушения, аллергическая кожная сыпь и нарушения зрения. Гидроксипролин может откладываться в роговице, что приводит к нечеткости зрения, и в сетчатке, вызывая необратимые нарушения зрения.

Отложения препарата в сетчатке можно выявить до ухудшения зрения. Поэтому каждые 6 мес больной должен обследоваться офтальмологом. При развитии побочных эффектов препарат отменяют. Редкие побочные эффекты — головная боль, нервозность, нервно-мышечная блокада, ототоксическое действие, нарушение кроветворения, депигментация и выпадение волос, кардиомиопатия.

Сульфасалазин Ⓐ обладает противовоспалительной активностью в сочетании с бактериостатической и замедляет прогрессирование ревматоидного артрита. Назначают в начале лечения 500 мг внутрь 1 раз в день в течение 1 нед. Далее каждую неделю увеличивают суточную дозу на 500 мг до 2000—3000 мг. Улучшение наступает через 6—12 недель.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности, печеночно-почечной недостаточности, порфирии, лактации, болезнях крови.

Наиболее частые побочные эффекты — головная боль, головокружение, диспептические расстройства, боли в животе, интерстициальный пневмонит, гепатит, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия. После отмены сульфасалазина побочные эффекты исчезают. При лечении необходимо систематически контролировать картину крови.

Другие иммуносупрессивные средства. Применяют два препарата, замедляющие прогрессирование РА: антагонист пуринов **азатиоприн** и алкилирующее средство **циклофосфамид.** По эффективности они не отличаются от других средств базисной терапии, но лечение ими может привести к более тяжелым последствиям. Так, циклофосфамид обладает канцерогенным эффектом. Иммуносупрессивные средства показаны только при активном синовите и системных проявлениях РА при отсутствии эффекта от лечения другими препаратами или плохой их переносимости. Дозы препаратов подбирают так, чтобы число лейкоцитов было 3500—4500 в 1 мкл при числе нейтрофилов не менее 1000 в 1 мкл. Исследование крови в начале лечения необходимо проводить 1 раз в 2 недели и при улучшении состояния — ежемесячно. Улучшение наступает через 6—12 недель лечения. Длительное лечение не рекомендуется из-за риска злокачественных новообразований. Поэтому целесообразно снижение дозы до минимально эффективной или лечение прерывистыми курсами.

Азатиоприн Ⓑ назначают внутрь в начальной дозе 1,5 мг/кг/сут в 1—2 приема. При отсутствии лейкопении дозу можно увеличить до 2,5—3 мг/кг/сут.

Циклофосфамид Ⓐ назначают утром внутрь в дозе 1—1,5 мг/кг/сут. При отсутствии выраженной лейкопении дозу повышают до 2,5—3 мг/кг/сут.

Препараты противопоказаны при повышенной чувствительности, тяжелых заболеваниях печени и почек, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, ХСН ф. кл., беременности. Оба препарата из-за побочных эффектов применяют редко.

Наиболее частые побочные эффекты — диспептические расстройства, боли в желудке, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, острый панкреатит с тахикардией и одышкой, геморрагический цистит, нарушения менструального цикла, азоспермия, кожная сыпь, крапивница.

Циклоспорин Ⓒ**,** иммунодепрессивное средство, назначают при ревматоидном артрите с высокой степенью активности, резистентном к средствам базисной терапии. Дозы и схема лечения устанавливаются индивидуально с учетом клинических и лабораторных параметров. Суточная доза для приема внутрь составляет 3,5—6 мг/кг.

Противопоказан препарат при артериальной гипертензии, злокачественных опухолях, нарушениях функции почек и острых инфекционных заболеваниях.

Наиболее частые побочные эффекты — диспептические расстройства, диарея, головные боли, парастезии, повышение АД, нарушения функции печени и почек, повышение концентрации калия и мочевой кислоты в организме. Возникающие осложнения устраняются снижением дозы. В настоящее время установлено, что лечение циклоспорином в сочетании с метотрексатом более эффективно, чем монотерапия одним из этих препаратов.

За последние годы разрабатывается новое направление в лечении ревматоидного полиартрита, основывающегося на большом значении ФНО-α в патогенезе заболевания. Используют новые биологические препараты, ингибирующие синтез ФНО-α, моноклональные АТ к ФНО-α. К ним относятся химерные (Remisode) препараты и комбинированный препарат, состоящий из Fe-фрагмента IgG человека и рекомбинантных димерных форм растворимых ФНО-рецепторов — инфликсимаб. Лечение этими препаратами эффективно даже у больных, резистентных к другим базисным средствам. Больший эффект может быть получен при комбинированном лечении метотрексатом и моноклональными АТ к ФНО-α и ФНО-β.

Хирургическое лечение. При тяжелом повреждении тазобедренных, коленных и плечевых суставов проводят артропластику и их протезирование, позволяющие устранить боль и восстановить в определенной степени трудоспособность. Открытая или артроскопическая синовэктомия при хроническом моноартрите приводит лишь к кратковременному улучшению, но не влияет на течение заболевания. На суставах кисти и стопы проводят реконструктивные операции, устраняющие косметический дефект и немного улучшающие их функцию.

Широко используются **ортопедические приспособления** из термопластика, которые рекомендуют надевать во время сна для удержания суставов в правильном положении.

Тактика медикаментозного лечения РА выбирается с учетом вариантов течения заболевания, сопровождающегося обычно хроническим воспалением, образованием костных эрозий и потерей трудоспособности. Вначале обычно назначают НПВС. Если заболевание имеет медленно прогрессирующее течение, при улучшении состояния лечение продолжают, при отсутствии эффекта переходят на прием других НПВС, назначают глюкокортикоиды внутрь в низких дозах или гидроксихлорохин. В последующем проводят повторное обследование, определяют степень поражения сустава, трудоспособность. При эффективности проводимого лечения снижают или отменяют глюкокортикоиды и гидроксихлорохин. При отсутствии эффекта назначают метотрексат и повторно оценивают результат и проводят коррекцию лечения.

При быстром прогрессировании заболевания с самого начала назначают НПВС, глюкокортикоиды внутрь и метотрексат по показаниям. При улучшении терапию продолжают; при отсутствии эффекта, характеризующегося прогрессирующим поражением суставов и снижением трудоспособности, изменяют дозу метотрексата, комбинируют средства базисной терапии или назначают другие иммунодепрессанты. При улучшении состояния базисную терапию продолжают длительное время, постоянно контролируя появление побочных эффектов. Разрушение хряща и кости, развитие деформации суставов и нарушение их функции даже в отсутствии воспаления требуют дополнительного лечения, включая внутрисуставное введение глюкокортикоидов и иногда операции.

Течение и прогноз. Течение ревматоидного артрита у большинства больных затяжное и волнообразное. Ремиссии чаще бывают в течение первого года. Прогрессирование поражения суставов наблюдается в первые шесть лет и особенно быстро — в течение первого года. Через 3 года от начала заболевания рентгенологические признаки поражения суставов выявляют у 70% больных. В последующем деструкция суставов замедляется, но их функция продолжает быстро ухудшаться.

К факторам, неблагоприятно влияющим на прогноз, относятся молодой возраст, женский пол, продолжительность обострения более года, воспаление более чем 20 суставов, серопозитивность по ревматоидному фактору в начале заболевания, значительное повышение СОЭ, высокий титр С-реактивного белка и гаптоглобина в сыворотке, носительство HLA-DR4, системные проявления и наличие сопутствующих заболеваний, раннее появление и быстрое прогрессирование эрозий в суставах и раннее нарушение функции суставов.

Продолжительность жизни больных ревматоидным артритом на 3—5 лет меньше. Само заболевание служит причиной смерти в 15—20% случаев. Смертность высока главным образом у больных с тяжелым течением заболевания. Основной причиной смерти являются инфекции, желудочно-кишечное кровотечение, причиной которого бывает прием НПВС, и другие смертельные осложнения медикаментозной терапии.

Глава 79
СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) — заболевание соединительной ткани, протекающее с поражением различных систем организма, обусловленным циркулирующими иммунными комплексами и аутоантителами. Для СКВ типичны поражения суставов, кожи, серозных оболочек, ЦНС и внутренних органов с нарушением их функции.

Распространенность СКВ составляет 20—50 случаев на 100 тыс. человек. Встречается главным образом у женщин репродуктивного возраста (90% случаев).

Этиология. Этиология СКВ в настоящее время неизвестна. СКВ характеризуется нарушениями иммунного ответа, проявляющимися повышенной активацией Т- и В-лимфоцитов, которая обусловлена генетической предрасположенностью и влиянием неблагоприятных факторов внешней среды.

Роль генетических факторов подтверждается большим числом семейных случаев заболевания (10—15%) и более высокой конкордантностью у однояйцовых близнецов (до 50%). Существует высокий риск заболевания у носителей генов HLA классов II и III, чаще всего нулевого аллеля гена C4A класса III, который обозначается как C4AQO и встречается у 40—50% больных СКВ. Установлено, что развитие заболевания у большинства гомозигот связано с дефицитом компонентов комплемента C1-C4. У носителей аллелей HLA-DQB1*02011, HLA-DQB1*0603 и HLA-DQB1*0302, наследуемых в сочетании с HLA-DR2 или HLA-DR3, обычно развивается волчаночный нефрит с высоким титром IgG — антител к ДНК. У больных СКВ с высоким риском тромбозов выявлена связь с аллелями HLA-DQB1*0301, HLA-DQB1*0302 и HLA-DQB1*0602, наследуемых в сочетании с HLA-DR4 и определяющих образование волчаночного антикоагулянта. В настоящее время выявлены гены предрасположенности к СКВ, не относящиеся к HLA.

К неблагоприятным факторам внешней среды относят вирусы, включая и ретровирусы, токсические вещества и лекарства. Но убедительных доказательств значения этих факторов в патогенезе СКВ нет, за исключением ультрафиолетового облучения, провоцирующего обострение СКВ.

В патогенезе СКВ существенную роль играют гормоны, участвующие в развитии иммунологической толерантности. У женщин с СКВ выявлен избыток эстрогенов и пролактина, вызывающих поликлональную активацию В-лимфоцитов. Поэтому женщины детородного возраста заболевают в 8—9 раз чаще, чем мужчины.

Патогенез. Патогенетической основой СКВ является постоянная выработка аутоантител и иммунных комплексов. У больных СКВ высокоаффинные аутоантитела вырабатываются отдельными клонами В-лимфоцитов (поликлональная активация иммунитета). Продукцию аутоантител стимулируют также Т-лифоциты (CD4, CD8 и Т-лифоциты, не экспрессирующие ни CD4, ни CD8). Активация В- и Т-лимфоцитов является следствием апоптоза (программированной гибели) клеток различных тканей, нарушений иммунологической толерантности и выведения иммунных комплексов ретикуло-эндотелиальной

системой, пролифераций, контролирующих иммунный ответ клеток. Антигенами, имеющими значение в иммунопатогенезе СКВ, являются компоненты собственных клеток (нуклеосомы, рибонуклеопротеиды, поверхностные антигены лимфоцитов и эритроцитов).

Образующиеся аутоантитела обладают повреждающим действием на ткани в результате специфического связывания с антигенами или, обладая положительным зарядом, способны связываться с отрицательно заряженными структурами. Так, аутоантитела к эритроцитам вызывают гемолитическую анемию, к тромбоцитам — тромбоцитопению, к лимфоцитам — лейкопению и нарушение функции Т-лимфоцитов. Аутоантитела к ДНК реагируют с базальной мембраной клубочков. Аутоантитела к Р-белку рибосом повреждают ткани мозговых оболочек, антинейронные антитела — нейроны.

Образующиеся комплексы аутоантиген—аутоантитело циркулируют в крови, активируют комплемент и фиксируются в капиллярах и почечных канальцах, приводя к повреждению тканей.

Патологическая анатомия. Для СКВ типичными изменениями, характеризующими повреждение соединительной ткани, являются скопление в ней аморфных масс ядерного вещества, окрашиваемого гематоксилином в пурпурно-синий цвет. Обнаруживают также очаги фибриноидного некроза, образованные иммунными комплексами, состоящими из ДНК, антител к ДНК и комплемента.

Кожа. Поражение кожи в начале заболевания проявляется неспецифической лимфоцитарной инфильтрацией. В последующем происходит отложение Ig и комплемента, развиваются дистрофия базального слоя эпидермиса и некроз дермоэпидермального соединения. Для СКВ характерны инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток вокруг придатков кожи и сосудов верхних слоев дермы. Нередко выявляют открытые повреждения стенок небольших сосудов.

Почки. Отложения иммунных комплексов в мезангии и базальной мембране клубочков вызывает развитие при СКВ гломерулонефрита. Отложение Ig только в мезангии приводит к развитию наиболее часто выявляемого мезангиального нефрита, характеризующегося легким течением и не приводящего к почечной недостаточности. Отложение иммунных комплексов в базальной мембране ухудшает прогноз при СКВ. При вовлечении сегментов клубочков в более чем 50% клубочков развивается очаговый пролиферативный гломерулонефрит, который может прогрессировать с развитием диффузного пролиферативного гломерулонефрита, характеризующегося клеточной пролиферацией большинства сегментов клубочков более чем в 50% клубочков. Мембранозный нефрит, при котором поражаются периферические капиллярные петли без пролиферации клеток клубочков, при СКВ развивается редко. Прогноз при этой форме относительно благоприятный. Для оценки активности процесса и его хронизации проводят биопсию почек. Высокая активность воспаления характеризуется некрозом клубочков, эпителиальными полулуниями, некротическими васкулитами и интерстициальными инфильтратами. Гломерулосклероз, фиброзные полулуния и атрофия канальцев — признаки необратимого поражения почек.

ЦНС. При СКВ поражаются все отделы головного мозга, мозговые оболочки, спинной мозг, черепные и спинномозговые нервы. Морфологическим субстратом этих поражений являются периваскулярные воспалительные изменения мелких сосудов, микроинфаркты и микрогеморрагии.

Клиническая картина. Начало СКВ имеет различные варианты. Возможно поражение одной системы с последующим распространением на другие, но возможно поражение сразу нескольких систем. Основные общие симптомы при СКВ — слабость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, похудание.

Классификация СКВ, используемая в России, разработана В.А. Насоновой (1972—1986). В классификации представлены характер течения болезни, фазы и степень активности болезни и клинико-морфологическая характеристика поражений (табл. 89).

При **остром течении** заболевание развивается в течение двух-трех дней. У больных возникают лихорадка, сопровождающаяся ознобами, острый полиартрит, полисерозит, симптом "бабочки".

Таблица 89

Рабочая классификация СКВ (Насонова В.А., 1972—1986)

Характер течения болезни	Фаза и степень активности	Клинико-морфологическая характеристика поражений
Острое Подострое Хроническое: рецидивирующий полиартрит синдром дискоидной волчанки синдром Рейно синдром Верльгофа синдром Шёгрена	Фаза активная: Степень активности: высокая (III) умеренная (II) минимальная (I)	Суставов: артралгии полиартрит Кожи: симптом "бабочки", экссудативная эритема, пурпура и др. Серозных оболочек: полисерозит выпотной Сердца: миокардит, эндокардит Легких: пневмонит Почек: люпус-нефрит Нервной системы: менингоэнцефалополирадикулоневрит
	Фаза неактивная: ремиссия	Адгезивный перигепатит, перисплении, недостаточность митрального клапана, пневмосклероз, мочевой синдром

При **подостром течении** заболевание начинается медленно с общих симптомов, артралгий, неспецифических поражений кожи. Характерно волнообразное течение болезни, приводящее к последовательному вовлечению других органов и систем при каждом обострении. В течение 2—3 лет развивается полисиндромность.

При **хроническом течении** заболевания длительное время основными синдромами являются полиартрит, реже полисерозит, синдром Рейно. На 5—10-м году болезни присоединяются нефрит, пневмонит, полиневрит. Хроническое течение наиболее благоприятное.

СКВ болеют преимущественно женщины в возрасте 20—30 лет. Наиболее частыми признаками являются **артралгия** и **миалгия,** которые обнаруживаются у 85—90% больных в начале заболевания. В последующем у большинства из них развивается **артрит**. Обычно поражаются мелкие суставы кистей, лучезапястные и голеностопные суставы, реже — коленные суставы. Суставы отечны, может развиться веретенообразное утолщение пальцев. При рентгенологическом исследовании выявляют эпифизарный остеопороз главным образом суставов кистей и лучезапястных, при хроническом полиартрите — истончение субхондриальных пластинок. Деформация суставов и эрозии суставных поверхностей при СКВ обычно отсутствуют. У большинства больных развиваются упорная миалгия, миозит, мышечные атрофии, особенно выраженные на тыле кистей. Причинами поражения мышц могут быть воспаление и побочное действие лекарственных средств (глюкокортикоидов, производных аминохинолинов).

Поражение кожных покровов — характерный симптом СКВ. Наиболее типична эритема-бабочка (стойкое покраснение кожи с цианотическим оттенком на щеках, переносице, часто распространяющееся на ушные раковины и подбородок). Покраснение усиливается при инсоляции и воздействии ветра и холода. У некоторых больных выявляют неспецифическую экссудативную эритему на коже конечностей и грудной клетки по типу декольте. Примерно у 20% больных развивается дискоидная эритема на лице, груди, конечностях. Сравнительно рано появляется диффузное или очаговое выпадение волос на голове, ко-

торые при улучшении состояния могут отрастать. Диагностическое значение имеет сопутствующий васкулит кожи, проявляющийся геморрагической сыпью, инфарктами ногтевых валиков, язвами и гангреной пальцев. Кожные высыпания нередко сочетаются с язвами на слизистой полости рта, ангулярным стоматитом и поражением красной каймы губ.

Поражение почек (волчаночный гломерулонефрит) развивается у половины больных. На ранних стадиях у некоторых больных выявляют нефротический синдром, характеризующийся протеинурией, гематурией и цилиндрурией. Функция почек обычно нормальная. Диффузный пролиферативный гломерулонефрит быстро приводит к ухудшению функции почек, требующему немедленного начала активного лечения высокими дозами глюкокортикоидов и цитостатиками. Целесообразно перед началом лечения провести биопсию почек. Если терапия неэффективна и в сыворотке повышается уровень креатинина более чем 270 мкмоль/л (3 мг/%), это свидетельствует о склерозе значительной части клубочков, что должно быть подтверждено биопсией почек. Таким больным проводят гемодиализ или трансплантацию почек. Повышенный риск развития тяжелого гломерулонефрита имеется также у больных со стойкими изменениями в моче, высоким титром антител к нативной ДНК и низким уровнем комплемента в сыворотке.

Нервная система поражается у 55—60% больных. Самые частые проявления — симптомы астеновегетативного синдрома: слабость, адинамия, головная боль, раздражительность, нарушения сна. При прогрессировании заболевания возможны эпилептические припадки, полиневрит, снижение сухожильных рефлексов. Реже наблюдаются изменения эмоциональной сферы, подавленное настроение, нарушения памяти и интеллекта, психозы. У отдельных больных развиваются экстрапирамидальные и мозжечковые расстройства, поражение гипоталамуса с нарушением секреции АДГ, серозный менингит, внутричерепная гипертензия, неврит зрительного нерва и сенсорно-моторная нейропатия. На ЭЭГ у 70% больных обнаруживают генерализованное замедление ритма или очаговые изменения, которые можно выявить с помощью КТ и ангиографии. МРТ позволяет обнаружить у большинства больных СКВ изменения в мозге, но они неспецифичны. Больным с неврологической симптоматикой показана люмбальная пункция. В спинномозговой жидкости у половины больных повышен уровень белка, у трети — число лимфоцитов, у отдельных больных выявляются иммуноглобулины и антитела к нейронам.

Поражение сердечно-сосудистой системы характерно для СКВ. Чаще всего возникает экссудативный перикардит, быстрое прогрессирование которого может привести к тампонаде сердца. Возможно развитие миокардита, сопровождающееся нарушением ритма, блокадами и сердечной недостаточностью. Характерный признак СКВ — асептический тромбоэндокардит Либмана—Сакса, приводящий иногда к эмболии сосудов мозга, селезенки и почек, аортальным или митральным порокам сердца.

При СКВ развиваются различные **поражения сосудов** (синдром Рейно, тромбозы артерий и вен), сопровождающиеся тяжелыми осложнениями. Поражения сосудов являются следствием васкулитов. Но имеются данные, свидетельствующие о возможности тромбозов без воспаления в результате действия антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину). У некоторых больных развиваются атеросклеротические поражения сосудов на фоне гиперлипопротеидемии, являющейся следствием длительной терапии глюкокортикоидами.

Поражения органов дыхания обычно развиваются на 2—3-м году болезни, чаще всего сухой или экссудативный плеврит. Иногда развивается волчаночный пневмонит, характеризующийся одышкой, кашлем, лихорадкой. При рентгенологическом исследовании обнаруживают легочные интерстициальные инфильтраты и субсегментарные ателектазы. Инфильтраты на ранних стадиях излечимы с помощью глюкокортикоидов. Но возможно развитие фиброза легких, лечение которого неэффективно. Кроме пневмонита, при СКВ могут развиваться вторичные бактериальные пневмонии, кандидоз, туберкулез. К очень

редким осложнениям относится легочная гипертензия и респираторный дистресс-синдром взрослых.

Поражения желудочно-кишечного тракта могут проявляться волчаночным перитонитом и васкулитом сосудов брыжейки, сопровождающимися схваткообразными болями в животе, тошнотой, рвотой и поносом. Иногда развивается синдром псевдоабструкции тонкой кишки из-за отека ее стенки. При этих желудочно-кишечных нарушениях эффективны глюкокортикоиды. В случае перфорации кишечника необходима срочная операция. У некоторых больных повышается активность аминотрансфераз без выраженного поражения печени, которая снижается при стихании обострения.

Поражение глаз относится к тяжелым поражениям СКВ. Возможно развитие хориоидита, приводящего в течение нескольких дней к слепоте, конъюктивита, эписклерита, неврита зрительного нерва. На глазном дне при офтальмоскопии обнаруживают сужение артерии и очаги белого цвета возле них.

Антифосфолипидный синдром развивается приблизительно у 20—30% больных СКВ и характеризуется появлением волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину. Подтверждается наличие волчаночного антикоагулянта удлинением АЧТВ и его нормализацией в присутствии фосфолипидов. Иногда у больных СКВ в сыворотке обнаруживают антитела-ингибиторы VIII или IX факторов свертывания. Клинические проявления антифосфолипидного синдрома — рецидивирующие тромбозы чаще всего артерий головного мозга с клиникой ишемических микроинсультов и глубоких вен нижних конечностей, печеночных и воротных вен. У некоторых больных поражаются клапаны сердца (от небольших утолщений створок до тяжелых митральных и аортальных пороков). Иногда развивается тромбоз коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда. У женщин антифосфолипидный синдром проявляется повторными спонтанными абортами, внутриутробной гибелью плода в любые сроки беременности и преэклампсией. При тромбоцитопении и гипопротромбинемии, сочетающимися с волчаночным антикоагулянтом, у больных СКВ возможны кровотечения. Другой причиной кровотечения могут быть антитела — ингибиторы факторов свертывания.

Лабораторные данные. В общем анализе крови выявляют гипохромную, реже гемолитическую, анемию, лейкопению и тромбоцитопению. СОЭ у большинства больных слабо коррелирует с активностью заболевания.

В моче при волчаночном гломерулонефрите с высокой активностью обнаруживают протеинурию, гематурию, цилиндры, включая и зернистые. Обязательно у больных с поражением почек исследование уровня протеина сыворотки. Биопсия почки обсуждалась выше.

Иммунологические исследования позволяют выявить характерные для СКВ аутоантитела. Антинуклеарные антитела, определяемые с помощью иммунофлюоресцентных методов с использованием эпителиальных клеток человека (клеточных линий WIL-2 и HEp-2), выявляют у 95% больных СКВ. Антинуклеарные антитела при взаимодействии с компонентами ядер эпителиальных клеток образуют флюоресцирующие иммунные комплексы, имеющие диффузное, гомогенное или кольцевое окрашивание. Но они не специфичны для СКВ, так как обнаруживаются в сыворотке здоровых, особенно пожилых людей, при других аутоиммунных заболеваниях, вирусных инфекциях и хроническом воспалении.

Более специфичны для СКВ антитела к нативной ДНК и Sm-антигену, который состоит из белков, связанных с малыми ядерными рибонуклеопротеинами (РНП) U1, U2, U4/6 и U9. При синдроме Шёгрена, подострой кожной красной волчанке и у пожилых больных СКВ выявляют антитела к Ro/SS-A, способные вызвать гломерулонефрит. Если одновременно с этими антителами выявляют антитела к антигену La/SS-B, это свидетельствует о низком риске гломерулонефрита.

Степени активности красной волчанки определяются по клиническим и лабораторным характеристикам (табл. 90).

Таблица 90

Клиническая и лабораторная характеристика активности патологического процесса при СКВ

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела	38 °С и выше	Менее 38 °С	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	Умеренное/ незначительное
Поражение кожи	"Бабочка" и эритема волчаночного типа, капилляриты	Неспецифическая эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый, подострый	Подострый	Артралгии
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Выраженный	Умеренный	Кардиосклероз
Эндокардит Либмана-Сакса	Выраженный	–	Недостаточность митрального клапана
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Поражение нервной системы	Энцефалорадикулоневрит	Энцефалоневрит	Полиневрит
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100–110	120 и более
СОЭ, мм/ч	45 и более	30–40	16–20
Фибриноген, г/л	6 и более	5	4
γ-глобулины,%	30–35	24–25	20–23
LE-клетки, на 1000 лейкоцитов	5	1–2	Единичные или отсутствуют
АНФ, титры	128 и выше	64	32
Тип свечения	Краевой	Гомогенный и краевой	Гомогенный
Антитела к нДНК, процент связывания ЦИК; 3,5% ПЭГ-преципитация	Выраженный	Умеренный	Незначительный

Диагностика СКВ в типичных случаях, при которых выявляют характерные кожные синдромы, полиартрит и серозит, не вызывает затруднения. Лабораторные исследования иммунного статуса подтверждают диагноз СКВ и позволяют исключить другие заболевания. Для диагностики СКВ используют критерии Американской Ревматологической Ассоциации (табл. 91). Присутствие 4 из 11 критериев подтверждает диагноз.

Таблица 91

Критерии диагностики СКВ Американской Ревматологической Ассоциации (1982 г.)

Критерии	Определение
Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабильные складки
Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератическим нарушением и фолликулярными пробками; атрофические рубчики могут встречаться на старых очагах
Фотосенсибилизация	Кожные высыпания в результате необычной реакции на облучение солнцем по данным анамнеза или наблюдения врача
Язвы полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, наблюдаемые врачом
Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом
Серозит	Плеврит (подтвержденные анамнестически плевральные боли или выслушиваемый шум трения плевры). Перикардит, документированный ЭКГ, шум трения перикарда, выпот в перикарде
Поражения почек	Персистирующая протеинурия (выделение белка с мочой 500 мг/сут или более)

Окончание табл. 91

Критерии	Определение
Неврологические нарушения	Судороги, не связанные с приемом лекарств или метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса. Психоз, не связанный с приемом лекарств или метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия. Лейкопения (лейкоцитов менее 4×10^9/л) при двух определениях или более. Лимфопения (лимфоцитов менее $1{,}5\times10^9$/л) при двадцати исследованиях и более. Тромбоцитопения (менее 100×10^9/л), не связанная с приемом лекарств
Иммунные нарушения	Положительный LE-клеточный тест. Антитела к ДНК и нативной ДНК в повышенных титрах. Анти-Sm-антитела. Ложноположительная реакция на сифилис в течение 6 месяцев по реакции иммобилизации или в тесте абсорбции флюоресцирующих антитрепонемных антител
Антинуклеарные антитела	Повышение титра АНА в тесте иммунофлюоресценции или в другом, связанное с лекарствами, способными вызвать лекарственную волчанку

Дифференциальная диагностика проводится с **ревматоидным артритом,** при котором возможны внесуставные проявления (серозиты, кардит). В отличие от СКВ, при РА выявляются стойкий суставной синдром, быстрое развитие эрозивно-деструктивных изменений в мелких суставах, менее выраженная системность.

Большие трудности возникают при проведении дифференциального диагноза со **смешанным заболеванием соединительной ткани**, имеющим признаки нескольких заболеваний соединительной ткани (СКВ, дерматомиозита, склеродермии, воспалительных поражений мышц). У больных с такой патологией обычно не развиваются диффузный гломерулонефрит и поражение ЦНС. При длительном наблюдении заболевание трансформируется в системную склеродермию или СКВ.

СКВ необходимо дифференцировать также с **лекарственным волчаночным синдромом,** который может развиться при длительном приеме некоторых препаратов (пеницилламина, фенитоина, гидралазина, прокаинамида и др.). При лекарственном волчаночном синдроме характерны полисерозит, артрит и появление антител к гистонам.

Антифосфолипидный синдром часто является следствием СКВ и характеризуется венозными и артериальными тромбозами, удлинением показателей протромбинового времени, ложноположительными серологическими реакциями на сифилис и положительными антифосфолипидным тестом.

Лечение. Лечение СКВ мало эффективно. Возможно при интенсивной терапии достижение ремиссии, но она обычно непродолжительна и сменяется обострением. В комплексе лечебных мероприятий обязательно разъяснение больным особенностей течения заболевания, рекомендации по уменьшению психоэмоциональных нагрузок и инсоляции, диете. Пища не должна содержать большое количество жиров, которые заменяются полиненасыщенными жирными кислотами. Рекомендуется регулярный прием витаминов и кальция. Необходимо лечение сопутствующих инфекций, включая и вакцинирование. Не рекомендуется прием пероральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов.

Медикаментозное лечение зависит от степени активности и тяжести клинических проявлений СКВ. При легкой форме СКВ (I степень активности) для лечения артралгии, миалгии, артрита и умеренно выраженного серозита используют салицилаты и НПВС. Но НПВС у больных СКВ могут повысить активность аминотрансфераз в сыворотке, вызвать серозный менингит и нарушение функции почек. При поражении кожи и повышенной утомляемости назначают противомалярийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин). В первые 3 мес гидроксихлорохин назначают в дозе 400 мг/сут. При уменьшении кожных

проявлений дозу уменьшают до 200 мг/сут. Побочные эффекты (ретинопатия, сыпь, миопатия, нейропатия) развиваются редко. Но из-за повышенного риска ретинопатии больных должен осматривать офтальмолог не реже 1 раза в год. Назначение глюкокортикоидов при легких формах СКВ нецелесообразно.

При умеренной активности СКВ (полисерозите, обострении артрита, мочевом синдроме, анемии, тромбоцитопении) больным назначают глюкокортикоиды внутрь в средних дозах (≤35 мг/сут) в течение 2—4 нед с постепенным снижением дозы до минимальной поддерживающей.

При высокой активности СКВ и тяжелых осложнениях (миокардите, тампонаде сердца, коронарном васкулите, быстропрогрессирующем гломерулонефрите, выраженных неврологических, легочных, желудочно-кишечных и гематологических расстройствах), угрожающих жизни, больным назначают глюкокортикоиды в высоких дозах (эквивалентных 1—2 мг/кг/сут). Глюкокортикоиды рекомендуют принимать 2 раза в сутки в течение 4—10 нед до стихания симптомов заболевания. Затем дозу постепенно уменьшают, не допуская рецидива заболевания. Некоторым больным рекомендуют прием преднизолона или метилпреднизолона утром через день.

При обострении СКВ, в том числе при диффузном пролиферативном гломерулонефрите, эффективна пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг в/в капельно в течение 3—5 сут с последующим переходом на меньшие дозы глюкокортикоидов. Поддерживающие дозы препаратов 5—10 мг/сут[B].

При длительном лечении большими дозами глюкокортикоидов необходим постоянный контроль за развитием побочных эффектов (синдрома Кушинга, артериальной гипертензии, инфекций, остеопороза, асептичексих некрозов костей, сахарного диабета, надпочечниковой недостаточности и др.) и их профилактика. Побочные эффекты реже развиваются при приеме преднизолона в дозе 10—15 мг/сут в утренние часы. При инфекционных осложнениях проводят противовоспалительную терапию. Для профилактики остеопороза больным назначают препараты кальция (1 г/сут в пересчете на кальций). При суточной экскреции кальция ниже 120 мг назначают эргокальциферол (витамин $Д_2$) 1—5 мг внутрь или в/м 1—2 раза в неделю под контролем уровня кальция в крови.

Цитостатические препараты в комбинации с глюкокортикоидами позволяют снизить активность СКВ, частоту обострений и дозу глюкокортикоидов. Цитостатические препараты назначают при волчаночном гломерулонефрите, осложненном почечной недостаточностью, и тяжелом поражении ЦНС. Наиболее эффективным для лечения СКВ с поражением почек и ЦНС является циклофосфамид, который применяют внутрь в дозе 1,5—2,5 мг/кг/сут в/в ежедневно. Возможна пульс-терапия циклофосфамидом в дозе 10—15 мг/кг в/в 1 раз в 4 нед в течение не менее 6 мес, затем каждые 3 мес в течение 2 лет. Наиболее частые побочные эффекты циклофосфамида включают геморрагический цистит и угнетение кроветворения. Менее токсичными цитостатиками, но и менее эффективными являются азатиоприн (его применяют в дозе 2—3 мг/кг/сут ежедневно) и метотрексат, который назначают внутрь и в/м в дозе до 15 мг/нед. Эти препараты применяют больным СКВ, резистентным к глюкокортикоидам, или в качестве компонента комплексной поддерживающей терапии ремиссии, достигнутой с помощью циклофосфамида. Лечение цитостатиками продолжают в течение нескольких месяцев и после стихания обострения дозу постепенно снижают.

При антифосфолипидном синдроме для профилактики тромбозов артерий и вен назначают ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг/сут внутрь или непрямой антикоагулянт варфарин в высоких дозах (МНО должно быть 2,5—3,0) длительными курсами. Целесообразно назначение антималярийных препаратов, обладающих антитромботической и антигиперлипидемической активностью. При психических расстройствах применяют психотропные средства.

Тяжелым больным с осложнениями, сопровождающимися прогрессивным нарушением функции органов и угрожающими жизни, показан плазмаферез в сочетании с терапией глюкокортикоидами и циклофосфамидом. При развитии ХПН следует проводить программный гемодиализ.

Прогноз. Выживаемость больных СКВ через 5 лет составляет 85—90%, через 10 лет — 75—80%, а через 20 лет — 60%. Прогноз ухудшается при нефротическом синдроме, гипоальбуминемии, анемии, тромбоцитопении, тяжелом поражении ЦНС, высоких титрах антифосфолипидных антител, снижении уровня комплемента в сыворотке. В течение первых 10 лет болезни основными причинами смерти являются инфекции и почечная недостаточность, на поздних стадиях — атеросклероз сосудов и тромбоэмболии.

Глава 80
СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (ССД) — болезнь, обусловленная системной прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани с поражением кожи, характеризующимся ее диффузным или очаговым (акросклеротическим) уплотнением с последующим развитием фиброза и атрофии пораженных участков, внутренних органов и сосудов, напоминающим облитерирующий эндартериит. Диффузная форма проявляется симметричным утолщением кожи конечностей, лица и туловища и поражением внутренних органов. При очаговой форме наблюдается симметричное утолщение кожи лица и дистальных отделов конечностей. Акросклеротический вариант склеродермии CREST-синдром (по первым буквам следующих терминов: Calcinosis — кальциноз, Raynaud's phenomen — синдром Рейно, Esophageael dysmotility — нарушение перистальтики пищевода, Sclerodactyly — склеродактилия, Teleangiectasias — телеангиоэктазии).

Системная склеродермия может сочетаться с другими заболеваниями соединительной ткани. Эти сочетания называются перекрестными синдромами, к которым относится смешанное заболевание соединительной ткани, включающее симптомы СКВ, системной склеродермии, полимиозита, ревматоидного артрита и наличие антител к рибонуклеопротеиду. Существуют склеродермические состояния, включающие склеродермоподобные поражения кожи, вызванные лекарственными средствами и химическими веществами, диффузный эозинофильный фасциит и синдром эозинофилии — миалгии.

Эпидемиология. ССД — редкое заболевание. Распространенность заболевания, по данным различных авторов, колеблется от 19 до 75 случаев на 100 тыс. человек. В России частота развития ССД колеблется от 0,6 до 19 на 1 млн населения в год. Болеют в 3 раза чаще женщины.

Этиология ССД неизвестна. Существуют данные о значении некоторых факторов внешней среды в развитии системной склеродермии. Контакт с кремниевой пылью является предрасполагающим фактором возникновения ССД у шахтеров. Поливинилхлорид, эпоксидные смолы, ароматические углеводы (бензол и толуол), наркотический анальгетик пентозацин также относятся к факторам, частый контакт с которыми способствует развитию склеродермических состояний. Длительный прием препаратов триптофана может привести к синдрому эозинофилии-миалгии. Описаны случаи развития ССД у женщин с силиконовыми протезами молочной железы.

Патогенез. Ведущее значение в патогенезе ССД имеет повреждение эндотелия и базальной мембраны небольших сосудов, которое обусловлено ферментом из группы се-

риновых протеаз, секретируемых Т-лимфоцитами, механизмами антителозависимой клеточной цитотоксичности и ФНО. Определенную роль играют физиологические стимулы (холод, эмоции, тромбоксан A_2, серотонин), вызывающие сосудистый спазм. В результате нарушается регуляция кровотока и развивается синдром Рейно в коже и внутренних органах, являющийся первым признаком заболевания.

В последующем развивается фиброз интимы, адвентиции и периваскулярных тканей, который может быть компенсаторной реакцией на повреждение интимы. Одновременно происходит активация тромбоцитов, выделяющих фактор роста β, лимфоцитов и моноцитов, секретирующих цитокины, которые вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, усиление продукции коллагена и макромолекул основного вещества соединительной ткани с последующим развитием участков фиброза.

Развитие фиброза при ССД связано также с нарушением клеточного иммунитета. При гистологическом исследовании биоптатов кожи выявляют периваскулярную и диффузную инфильтрацию Т-лимфоцитами, представленными Т-хелперами, вырабатывающими ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6, и тучными клетками, которые при взаимодействии с лимфоцитами активируют фибробласты.

У больных ССД нарушается не только клеточный, но и гуморальный иммунитет. У большинства из них в сыворотке обнаруживают антинуклеарные антитела, антитела к ламинину и коллагену IV типа.

Патологическая анатомия

Поражение кожи выявляют у 95% больных. В начале заболевания развивается отечность и инфильтрация нижних слоев дермы с повышенным содержанием Т-лимфоцитов, плазматических и тучных клеток. Позднее развивается индуративная фаза, характеризующаяся образованием в дерме пучков коллагена, врастающих в подкожную клетчатку и спаивающих кожу с подлежащими тканями; кожа и ее придатки атрофируются.

ЖКТ. При ССД происходит истончение слизистой средней и нижней трети пищевода, накопление в слизистой и подслизистом слое коллагена, замещение коллагеном гладких мышц, что приводит к их атрофии и фиброзному перерождению. Поперечно-полосатые мышцы обычно не поражаются. Подобные изменения обнаруживаются в кишечнике. В толстой кишке могут возникнуть дивертикулы. На поздних стадиях ССД пораженные участки кишечника дилатируются.

Легкие. Наиболее часто в легких развиваются интерстициальный и перибронхиальный фиброз, буллезная эмфизема и поражение мелких артерий и артериол, характеризующиеся сужением их просвета вследствие утолщения интимы и гипертрофии гладких мышц. Поражение сосудов приводит к изолированной легочной гипертензии.

Сердце. При ССД выявляют поражения миокарда (дегенерацию кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз), утолщение мелких коронарных артерий, фиброз проводящей системы сердца и перикардиальный выпот.

Почки поражаются у большинства больных СКВ. При гистологическом исследовании выявляют изменения междольковых артерий, проявляющиеся гиперплазией интимы, и фибриноидный некроз приносящих артериол и клубочков. Иногда обнаруживают мелкие некрозы в корковом веществе и очаговый или диффузный гломерулосклероз. В стенках пораженных артериол при иммунофлюоресцентном окрашивании выявляют отложение IgM и комплемента, но реже, чем при других заболеваниях соединительной ткани, осложненных почечным синдромом.

Опорно-двигательный аппарат. У больных с суставно-мышечным синдромом в синовиальной оболочке сустава обнаруживают отек, инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками, отложения фибрина в ее толще и на поверхности. При прогрессировании болезни развивается фиброз синовиальной оболочки.

В мышцах при ССД развиваются миопатия, проявляющаяся интерстициальной и периваскулярной инфильтрацией и дегенерацией мышечных волокон, и интерстициальный фиброз. Иногда обнаруживают признаки полимиозита, сочетание которого с ССД характерно для перекрестного синдрома.

Классификация системной склеродермии (по Н. Гусевой, 1975)

Клинические формы

1. Диффузная склеродермия (генерализованное поражение кожи и висцеральные поражения: пищеварительного тракта, легких, почек).

2. Лимитированная склеродермия (повреждение кожи преимущественно на кистях и лице или CREST-синдром).

3. Перекрестный синдром (overlap) — сочетание ССД с признаками полимиозита, ревматоидного артрита или системной красной волчанки.

Варианты течения ССД

Хроническое течение — прогрессирующие на протяжении ряда лет вазомоторные нарушения по типу синдрома Рейно и обусловленные им выраженные трофические расстройства наряду с постепенно развивающимся уплотнением кожи и периартикулярных тканей, образованием контрактур, остеолизом и медленно прогрессирующими склеротическими изменениями внутренних органов (пищевода, легких, сердца и др.). Лабораторные показатели чаще в пределах нормы, за исключением гипер-γ-глобулинемии и наличия антицетнромерных антител.

Подострое течение — наличие плотного отека кожи с последующей индурацией, рецидивирующего полиартрита, реже — полимиозита, висцеральной патологии. Увеличены СОЭ, содержание СРБ, фибриногена, α2-γ-глобулинов; наличие антинуклеарного и ревматоидного факторов.

Острое течение (злокачественное) — быстрое развитие фиброза кожи, подлежащих тканей и внутренних органов. У части больных увеличены СОЭ, содержание СРБ, фибриногена и иммунологические сдвиги, из которых наиболее характерно повышение антитопоизомеразных антител.

На основании клинических и лабораторных данных выделены три степени активности ССД:

I степень — минимальная.

II степень — умеренная.

III степень — максимальная.

Примечание. Острому и подострому течению ССД свойственна III степень активности, II степень чаще наблюдается при подостром течении и обострении хронического течения, а I степень — преимущественно при хроническом течении или отражает положительный эффект терапии при подостром течении ССД.

Клиническая картина

Синдром Рейно развивается у 95% больных и характеризуется преходящим спазмом мелких артерий и артериол пальцев рук и ног, иногда кончика носа и мочек ушей. Приступы провоцируются холодом, вибрацией и волнением. Кожа сначала бледнеет, затем становится синюшной и при согревании краснеет. В первые две фазы больные испытывают чувство холода, в третью — боль и покалывание. У некоторых больных трехфазное изменение окраски кожи иногда отсутствует, но всегда выявляется побледнение пальцев.

Кожные покровы уплотняются вначале на пальцах (склеродермия) и руках, позднее уплотнение распространяется на лицо и туловище. Кожа по мере прогрессирования болез-

ни становится натянутой и блестящей, заостряется нос, появляются кисетообразные складки вокруг рта с затруднением его полного открытия. На коже участки гиперпигментации чередуются с участками депигментации, появляются телеангиоэктазии преимущественно на лице и груди. В подкожной клетчатке пальцев и над костными выступами образуются очаги обызвествления (ограниченный кальциноз). При прогрессирующем уплотнении кожи на пальцах и кистях рук развиваются сгибательные контрактуры. Нарушения кровообращения нередко приводят к изъязвлению кожи, главным образом на кончиках пальцев.

Опорно-двигательный аппарат поражается у большинства больных. Характерны отечность, болезненность и скованность в суставах пальцев, лучезапястных и коленных суставах. У некоторых больных склеродермический полиартрит напоминает ревматоидный артрит. На поздних стадиях болезни в коленных суставах появляется крепитация, а над сухожилиями может развиваться шум трения связок. Утолщение и фиброз фасции предплечья, развивающегося при теносиновите, приводят к синдрому запястного канала. У некоторых больных происходит резорбция дистальных фаланг пальцев рук и иногда ног.

При тяжелом поражении кожи у многих больных обнаруживают симптомы миопатии (мышечную слабость, характерные электромиографические изменения, повышение активности КФК в сыворотке), переходящей в миозит, сопровождающийся атрофией мышц (перекрестный синдром).

ЖКТ. У большинства больных (90%) поражается пищевод. Ведущим патогенетическим механизмом этого поражения является снижение моторики пищевода, обусловленное нервно-мышечными нарушениями. Больные жалуются на дисфагию, жжение и распирание за грудиной и в эпигастрии, отрыжку. У многих больных развивается рефлюкс-эзофагит, сопровождающийся развитием стриктур и эрозий нижней трети пищевода и кровотечением из пищевода. Рефлюкс-эзофагит увеличивает риск цилиндро-клеточной метаплазии эпителия пищевода и развития аденокарциномы. Поражение желудка проявляется его атонией и расширением и сопровождается болями в животе, отрыжкой, метеоризмом.

Поражение тонкой кишки характеризуется развитием синдрома нарушенного всасывания, который проявляется метеоризмом и болью в животе, похуданием, поносом и анемией.

Поражение толстой кишки сопровождается хроническим запором, иногда даже кишечной непроходимостью, образованием дивертикулов, снижением тонуса внутреннего сфинктера и недержанием кала.

Легкие. Поражение легких развивается примерно у 70% больных ССД, сочетается часто с поражением сердечно-сосудистой системы и проявляется одышкой и сухим кашлем. Диффузный легочный фиброз может осложняться вирусной или бактериальной пневмонией и повышает риск бронхоальвеолярного плоскоклеточного рака легких. Облитерация легочных артерий и артериол, развивающаяся чаще всего при лимитированной форме ССД, приводит к легкой гипертензии и синдрому хронического легочного сердца, прогноз при котором неблагоприятный. Изредка развивается фибринозный плеврит, сопровождающийся болью при дыхании на пораженной стороне и шумом трения плевры.

Сердце. Клинические симптомы поражения миокарда выявляются редко, но при ЭхоКГ и изотопной вентрикулографии обнаруживают нарушения функции левого желудочка. У больных с диффузной формой ССД может развиться миокардиальный фиброз обычно без сердечной недостаточности. Редко развиваются перикардит с перикардиальным выпотом и эндокардит без формирования пороков сердца. Аритмии и АВ блокада — редкое осложнение ССД.

Почки. Поражение почек при ССД характеризуется преимущественным поражением сосудов и проявляется склеродермическим почечным кризом. В начале криза выявляют

гематурию и протеинурию. В последующие 3—4 года развивается злокачественная артериальная гипертензия, обусловленная активацией ренин-ангиотензиновой системы и сопровождающаяся сильными головными болями, энцефалопатией и эпилептическими припадками. Впоследствии быстро прогрессирует почечная недостаточность, предвестником которой могут быть микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и длительно сохраняющийся перикардиальный выпот. У некоторых больных склеротический почечный криз развивается на фоне нормального АД. Почечный склеродермический криз может быть спровоцирован передозировкой диуретиков при сердечной недостаточности и гиповолемии.

Другие органы. У некоторых больных выявляют синдром Шёгрена (лимфоцитарную инфильтрацию слюнных желез); гипотиреоз, обусловленный хроническим тиреоидитом Хашмота и фиброзом щитовидной железы; полиневротический синдром и невралгию тройничного нерва; импотенцию, причиной которой являются сосудистые и вегетативные нарушения. У больных с CREST-синдромом иногда развивается первичный билиарный цирроз печени.

Лабораторные данные. В общем анализе крови выявляют гипохромную анемию, обусловленную хроническим воспалением, и при поражении тонкого кишечника — фолиеводефицитную и B_{12}-дефицитную анемию, повышение СОЭ, лейкоцитоз, но и лейкопению. У половины больных обнаруживают повышение уровня IgG.

У 95% больных в сыворотке крови выявляют антинуклеарные антитела, которые включают антитела к антигену Scl-70, ядрышкам и центромерам. Антитела к антигену Scl-70 связываются с ядерным ферментом ДНК-топоизомеразой I, выявляются у 40% больных диффузной формой ССД и свидетельствуют о повышенном риске пневмосклероза.

Антитела к центромерам обнаруживают у 60—80% больных с очаговыми формами ССД, включая и синдром CREST. Антитела к ядрышкам специфичны для системной склеродермии, чаще всего выявляются у больных с поражением почек и сердца. Высокоспецифичными для системной склеродермии являются антитела к U_3-рибонуклеопротеиду, который обнаруживают у больных с поражением скелетных мышц, кишечника и легочной гипертонией. При перекрестном синдроме с признаками полимиозита и акросклеротической формой системной склеродермии выявляют антитела к U_1-рибонуклеопротеиду.

Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями, сопровождающимися утолщением кожи, но при них не развивается феномен Рейно и поражения внутренних органов.

Кольцевидная склеродермия — форма очаговой склеродермии, при которой участки поражения имеют вид колец, локализующихся на коже нижней части голеней. Существует **склеродермия каплевидная**, характеризующаяся возникновением многочисленных мелких перламутровых очагов поражения кожи, локализующихся на верхней части туловища.

Линейная склеродермия — форма очаговой склеродермии, при которой участки поражения кожи имеют вид полос уплотнения и побледнения кожи, обычно в области лба ("сабельный удар"), вызывающих деформацию лица.

Эозинофильный фасциит начинается с воспаления дермы, подкожной клетчатки и фасции главным образом у взрослых иногда после физической нагрузки с симметричного болезненного отека конечностей. Отек сменяется уплотнением кожи и подкожной клетчатки. На поздних стадиях возможно развитие сгибательной контрактуры. Феномен Рейно и склеродактилия не формируются. В периферической крови выявляют эозинофилию, в сыворотке — повышение уровня IgG и иммунных комплексов. При биопсии в коже, подкожной клетчатке и фасциях обнаруживают инфильтраты, состоящие из эозинофилов, гистиоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток.

Синдром эозинофильной миалгии — заболевание, связанное с приемом L-триптофана (пищевой добавки). Заболевание проявляется субфебрильной температурой, артралгией или артритом, одышкой, кашлем, выраженной миалгией и мышечными спазмами. Через 1,5—2 мес от начала заболевания развиваются утолщение кожи и диффузный эозинофильный фасциит. У некоторых больных возникают нейропатии, которые могут привести к дыхательной недостаточности. Синдром Рейно, легочная гипертензия и тромбоэмболии обычно не развиваются. В периферической крови у большинства больных количество эозинофилов превышает 1000 мкл$^{-1}$. В биоптатах кожи, подкожной клетчатке и мышцах выявляют изменения аналогичные таковым при эозинофильном фасциите.

Лечение. В настоящее время нет эффективного способа лечения ССД. Выбор метода терапии определяется вариантом течения заболевания, поражением того или иного органа и состоянием больного.

Уменьшение толщины кожи и тяжелых поражений внутренних органов возможно с помощью пеницилламина℮, обладающего иммуносупрессивным действием и препятствующего синтезу коллагена. Начальная доза 250 мг/сут внутрь, препарат для лучшего всасывания принимают за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. При хорошей переносимости дозу повышают на 125 мг каждые 1—2 мес, доводя до 1,25—1,5 г/сут. Но в большинстве случаев приходится останавливаться на 0,5—1,0 г/сут. Наиболее тяжелые побочные эффекты пеницилламина — тошнота, рвота, диарея, гломерулонефрит с нефротическим синдромом, апластическая или гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения и миастения. Реже возникают анорексия, внутрипеченочный холестаз, кожная сыпь, лихорадка. Некоторые проявления ССД уменьшаются при лечении интерфероном γ, фторурацилом и экстракорпоральной фотохимиотерапии.

В патогенезе ССД большое значение имеет повреждение стенки сосудов факторами, выделяемыми активированными тромбоцитами. Поэтому целесообразно назначать больным аспирин, уменьшающий синтез тромбоксана A_2, или дипиридамол, подавляющий адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке, в дозе 200—400 мг/сут.

Лечение синдрома Рейно включает общие мероприятия, направленные на устранение спазма сосудов, и лекарственные средства. Больным следует в холодную погоду одеваться теплее, избегать эмоциональных перегрузок и местного воздействия вибрации. Больным рекомендуют отказ от курения, употребления большого количества кофе и применения некоторых лекарственных препаратов, вызывающих спазм сосудов (например, β-адреноблокаторов и эрготамина). Из лекарственных средств наиболее эффективны препараты нифедипина длительного действия (адалат ретард, кордипин ретард, коринфар ретард) в дозе 30—60 мг/сут, возможно увеличение дозы до 90 мг/сут. Эффективны также дигидропиридиновые антагонисты кальция второго поколения (исрадипин, амлодипин, фелодипин) в дозе 5—10 мг/сут. Установлена эффективность блокатора 5-HT_2-серотониновых рецепторов кетансерина в дозе 60—120 мг/сут и α-адреноблокаторов (празозина, кардуры, феноксибензамина и резерпина). При почечном кризе, легочной гипертензии, гангрене применяют в/в синтетический аналог $ПГЕ_1$ (алпростадил), простациклин и тканевой активатор плазминогена. При выраженной ишемии пальцев, сопровождающейся сильными болями, проводят блокаду звездчатого узла. Но ни один из указанных методов лечения не приводит к излечению. У больных может развиться гангрена кончиков пальцев, при которой проводят ампутацию.

Улучшение состояния кожи в начале заболевания может быть достигнуто при лечении пеницилламином, колхицином, парааминобензойной кислотой и α-токоферолом. Рекомендуют больным ежедневные физические упражнения, пользоваться кремами и мазями на гидрофильной основе, принимать ванны с масляными добавками и не использовать мыло.

При рефлюкс-эзофагите рекомендуют частое дробное питание, не ложиться после еды несколько часов, пользоваться кроватью с приподнятым головным концом. Между приемами пищи следует принимать антациды. Для повышения тонуса нижнего пищеводного сфинктера и уменьшения дисфагии назначают метоклопрамид по 10 мг 3 — 4 раза в сутки или цизаприд по 5 — 40 мг 2 — 3 раза в сутки. Целесообразно назначение антисекреторных препаратов (ранитидина по 200 — 3000 мг 2 — 3 раза в сутки или циметидина по 200 — 400 мг на ночь). При эрозивном эзофагите назначают ингибитор протонного насоса омепрозол по 20 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. При снижении моторной функции тонкого кишечника и развитии синдрома нарушенного всасывания проводят прерывистые курсы антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра действия. При запорах, обусловленных атонией толстой кишки, эффективны легкие слабительные.

При развитии полиартрита, синдрома запястного канала и мышц назначают НПВС. При отсутствии эффекта применяют преднизолон в дозах не более 10 мг/сут и физиотерапию.

При выявлении альвеолита для предупреждения развития интерстициального фиброза назначают циклофосфамид, глюкокортикоиды и пеницилламин. Но эффективность этих видов терапии минимальна. При развитии инфекционных очагов в легких проводят интенсивную антимикробную терапию. Для снижения легочной гипертензии назначают антагонисты кальция, но они эффективны непродолжительное время.

Поражение почек приводит к развитию склеродермического почечного синдрома, характеризующегося артериальной гипертонией и протеинурией. Назначение гипотензивных препаратов (пропранолола, гидралазина, клонидина) позволяет снизить АД. Более эффективно лечение ингибиторами АПФ (каптоприлом, эналаприлом, рамиприлом, фозиноприлом). Прогрессирование почечной недостаточности является показанием для гемодиализа.

При поражении сердца могут развиться сердечная недостаточность, нарушения ритма и стенокардия, которые лечат обычными средствами. При экссудативном перикардите эффективны глюкокортикоиды.

Прогноз. Наиболее неблагоприятный прогноз при диффузной форме системной склеродермии. Десятилетняя выживаемость при этой форме склеродермии составляет 55%. Причинами смерти больных являются поражения легких, почек и сердца. При акросклеротической форме десятилетняя выживаемость составляет 75%. Причиной смерти больных являются легочные гипертензии, поражения почек и печени.

Глава 81
ДЕРМАТОМИОЗИТ–ПОЛИМИОЗИТ

Дерматомиозит — полимиозит — два заболевания, характеризующиеся системным негнойным воспалением и лимфоцитарной инфильтрацией поперечнополосатой и гладкой мускулатуры. При дерматомиозите поражение мышц сочетается с поражением кожи в виде эритемы и отека на открытых участках тела.

Заболеваемость дерматомиозитом — полимиозитом составляет примерно 1 : 200000 в год. Девочки и женщины болеют в 2 раза чаще.

Этиология и патогенез. Причина дерматомиозита — полимиозита неизвестна. Существует мнение, что в его развитии имеют значение вирусная инфекция и аутоиммунные реакции. В крови больных дерматомиозитом детей обнаружены антитела к пикорнавиру-

сам, а у больных полимиозитом взрослых к Toxoplazma gondii. У больных гриппом и инфекцией, вызванной вирусом Коксаки, может развиться легкий миозит. Но до настоящего времени вирусологические и серологические исследования и отсутствие эффекта от антибактериальной терапии токсоплазмоза не подтверждают вирусную природу этих заболеваний. Но, возможно, измененные вирусы содержат антигены, напоминающие собственные антигены организма и вызывающие образование аутоантител к цитоплазматическим белкам (антигену J_0-1).

Аутоиммунная природа заболеваний подтверждается обнаружением аутоантител к ядерным или цитоплазматическим антигенам, культурам эпителиальных клеток человека (Hep-2), синтетазам транспортной РНК (например, к гистидил-тРНК-синтетазе) и внутрисосудистых отложений иммунных комплексов, повреждающих эндотелиальные клетки.

Иммуногистохимические исследования мышечной ткани при полимиозите выявляют воспалительные инфильтраты, содержащие активированные цитотоксические лимфоциты CD8 наряду с лимфоцитами CD4 и макрофагами. При дерматомиозите в биоптатах мышц обнаруживают отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента C5b – C9, а вокруг мелких сосудов накапливаются $CD4^+$ -клетки и β-лимфоциты. Развивается поражение сосудов, опосредованное антителами и приводящее к образованию очагов некроза в мышечных волокнах, их дегенерации и потере поперечной исчерченности. Регенерация скелетных мышц проявляется увеличением числа мышечных ядер и базофилией мышечных элементов. В последующем развивается интерстициальный фиброз.

Классификация. В настоящее время используется классификация, в которую вошли идиопатические воспалительные миопатии и миопатии, вызываемые инфекциями, лекарствами и токсинами.

Классификация воспалительных миопатий (по R.L. Woltman, 1994)

I. Идиопатические воспалительные миопатии:
   - Первичный полимиозит.
   - Первичный дерматомиозит.
   - Ювенильный дерматомиозит.
   - Миозит, ассоциирующийся с опухолями.
   - Миозит с "включениями".
   - Миозит, ассоциирующийся с эозинофилией.
   - Локализованный или очаговый миозит.
   - Оссифицирующий миозит.
   - Гигантоклеточный миозит.

II. Миопатии, вызываемые инфекциями.

III. Миопатии, вызываемые лекарственными средствами.

Клиническая картина

Первичный полимиозит может начинаться внезапно или постепенно. Вначале развивается симметричная мышечная слабость проксимальных мышц конечностей, особенно бедер. Больным трудно подниматься и спускаться по лестнице, вставать из положения на корточках. При поражении мышц плечевого пояса больные испытывают затруднение при подъеме рук вверх и причесывании. Нередко поражаются мышцы шеи, что сопровождается нарушением ее сгибания. У многих больных развивается слабость поперечнополосатых мышц глотки и верхней трети пищевода, приводящая к дисфагии. У некоторых больных поражаются дыхательные мышцы, что приводит к тяжелым дыхательным нарушениям. Дистальные мышцы конечностей поражаются сравнительно редко. Атрофия мышц и контрактуры могут развиться на поздних стадиях заболевания. Примерно у 35% больных имеются поражения сердечной мышцы, проявляющиеся инфарктоподобными изменениями

на ЭКГ, аритмиями и сердечно-сосудистой недостаточностью. У некоторых больных развиваются артралгии и синдром Рейно.

Первичный дерматомиозит составляет треть случаев дерматомиозита — полимиозита. Поражение мышц развивается у большинства больных одновременно с изменениями кожи. На коже появляются локальные или диффузные эритематозные участки с характерным лиловым оттенком, шелушением и атрофией. Высыпания чаще всего локализуются на веках, переносице, щеках, лбу, над локтевыми, коленными и пястнофаланговыми суставами и распространяются на шею и верхнюю часть туловища. Нередко выявляется синдром Готтрона (шелушение и атрофия кожи, наиболее выраженная на кистях и стопах), гелиотропные ("солнечные") веки (припухшие и имеющие фиолетовое окрашивание) и "руки мастерового" (эритематозные гипертрофические изменения кожи ладоней и пальцев).

При дерматомиозите — полимиозите иногда развиваются симметричные воспалительные поражения мелких **суставов** кистей и лучезапястных суставов. Но деструктивные изменения суставов обычно отсутствуют. Воспаление носит преходящий характер и быстро купируется при лечении глюкокортикоидами.

Поражения легких чаще всего проявляются интерстициальными пневмониями, альвеолитом и медленнопрогрессирующим фиброзом, обусловленными антителами к синтетазам транспортных РНК. Проявляются эти поражения непродуктивным кашлем и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Поражение диафрагмальных мышц и развивающаяся сердечная недостаточность усугубляют смешанную одышку.

Поражение почек развивается редко и проявляется протеинурией и нефротическим синдромом. Иногда вследствие выраженной миоглобинурии развивается острая почечная недостаточность.

Дерматомиозит–полимиозит при злокачественных новообразованиях. Примерно у 10–25% больных дерматомиозитом — полимиозитом выявляют онкологические заболевания, главным образом, у взрослых старше 40 лет. Особенно высок риск у онкологических больных старше 60 лет. Миопатии чаще всего развиваются при раке легкого, ЖКТ, молочной железы, матки, яичников и лимфопролиферативных заболеваниях. Данные формы дерматомиозита — полимиозита рассматривают как самостоятельные и относят к паранеопластическим синдромам. Для исключения злокачественных новообразований проводят тщательное клиническое, гинекологическое, ректальное и по показаниям рентгенологическое исследование, общий и биохимический анализ крови, цитологическое исследование мокроты и мочи. Дополнительно рекомендуют определение простатспецифического антигена у мужчин и СА-125 у женщин (антиген опухоли яичника). Прогноз неблагоприятный, больные погибают от основного заболевания, осложнений или не поддающегося лечению поражения мышц.

Ювенильный дерматомиозит. Среди больных дерматомиозитом примерно 25% составляют дети, у которых наблюдается клиническая и гистологическая картина васкулита с поражением кожи, мышц, ЖКТ, почек и других органов. Нередко развиваются очаги некроза кожи, ишемические инфаркты мышц, почек и ЖКТ. При прогрессировании заболевания развиваются контрактуры вследствие кальцификации мышц и околосуставной подкожной клетчатки. Прогноз заболевания такой же, как у взрослых. Но существует мнение, что у детей прогноз лучше, чем у взрослых. Возможно, эта противоречивость обусловлена различием диагностических критериев ювенильного дерматомиозита.

Миозит с "включениями". Данная форма относится к воспалительным миопатиям, носит спорадический характер и по клинике напоминает полимиозит. Болезнь развивается обычно у пожилых мужчин, проявляется очаговым порождением как проксимальных, так и дистальных мышц конечностей и имеет медленное прогрессирование. Характерно для миозита с "включениями" раннее появление выраженной слабости четырехглавой

мышцы, сгибателей пальцев и запястья. Типичный гистологический признак, выявляемый в биоптате мышц, — вакуоли, окруженные ободком из базофильных гранул, содержащих амилоид. С помощью электронной микроскопии обнаруживают в саркоплазме и ядрах включения, напоминающие по форме нуклеокапсиды парамиксовирусов. В сыворотке крови отсутствуют аутоантитела. Характерна резистентность к глюкокортикоидам и другим иммуносупрессивным препаратам. Через 5—10 лет при хроническом прогрессировании течения больные утрачивают способность к самостоятельному передвижению.

Дерматомиозит-полимиозит, ассоциированный с ревматическими болезнями. Поражение проксимальных мышц, идентичное полимиозиту, может быть при ССД, ревматоидном артрите, СКВ и реже при узелковом периартериите и ревматизме. Но чаще всего миозит является компонентом смешанного заболевания соединительной ткани. На долю этой формы дерматомиозита—полимиозита приходится 20% всех перекрестных синдромов, для которых характерны полиартрит и феномен Рейно, высокий титр антинуклеарных аутоантител и повышение активности КФК. Биопсия мышц не всегда позволяет привести дифференциальную диагностику, так как выявляемые патологические изменения в мышцах сходны при полимиозите и других заболеваниях соединительной ткани. Дерматомиозит-полимиозит, ассоциированный с ревматическими болезнями, хорошо поддается лечению глюкокортикоидами.

Лабораторные и инструментальные исследования. Для всех форм полимиозита характерно повышение активности мышечных ферментов (КФК, альдолазы, ЛДГ, АСЛ и АЛТ), выраженность которой коррелирует со степенью активности заболевания. Показатели общего анализа крови нормальные.

У большинства (80—90%) больных выявляют аутоантитела к ядерным и цитоплазматическим антигенам. Наличие аутоантител к Нер-2 клеткам является стандартным диагностическим тестом. Все воспалительные миопатии сопровождаются образованиями специфических аутоантител. К ним относятся аутоантитела к синтетазам транспортной РНК (антитела J_0-1 к гистидил-тРНК-синтетазе) и распознающим сигналы частицам, взаимодействующим с нуклеопротеинами миозина. При сочетании полимиозита с системной склеродермией обнаруживают антитела к Sel-70, а с СКВ и синдромом Шёгрена — к Sm, Ro/SS-A La/SS-B.

При регистрации электромиограмм у большинства больных (80%) выявляют типичную миопатическую триаду: мелкие, короткие и полифазные (более чем из четырех фаз) потенциалы действия двигательных единиц.

При гистологическом исследовании биоптата мышц выявляют очаговый некроз, дегенерацию и фагоцитоз мышечных волокон и воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. В скелетных мышцах развивается регенерация с базофилией мышечных элементов, увеличением числа и величины мышечных ядер. По периферии мышечных пучков развивается атрофия мышечных волокон, обусловленная некрозом эндотелия и уменьшением количества капилляров. При хроническом течении заболевания формируются интерстициальные фиброзные инфильтраты.

Диагностика. Диагностические критерии дерматомиозита—полимиозита были разработаны A. Bohan et J.B. Petter в 1975 г. Эти критерии следует дополнить пунктами о наличии недеструктивного артрита и обнаружении аутоантител J_0-1. При обнаружении одного типа поражения кожи и четырех других признаков из пунктов 1—4 и аутоантител J_0-1 диагноз дерматомиозит—полимиозит достоверен (чувствительность — 98,9%, специфичность — 95,2%).

Критерии диагноза дерматомиозита-полимиозита (по A. Bohan, J.B. Petter, 1975)

1. Симметрическая слабость мышц плечевого и тазового пояса и передних сгибателей шеи, прогрессирующая в течение нескольких недель или месяцев в сочетании или при отсутствии дисфагии или поражения дыхательной мускулатуры.
2. При гистологическом исследовании мышц признаки некроза мышечных фибрилл 1-го и 2-го типов, фагоцитоз, регенерация с базофилией, крупные ядра и ядрышки в сарколемме, перифасциальная атрофия, вариабельность размера миофибрилл, воспалительный экссудат.
3. Повышение сывороточной концентрации мышечных ферментов (КФК, альдолаза, АСТ, АЛТ и ЛДГ).
4. Электромиографические изменения: короткие, мелкие полифазные моторные единицы, фибрилляции и т.д.
5. Дерматологические проявления, включающие гелиотропную окраску кожи век с периорбитальным отеком; чешуйчатый эритематозный дерматит на тыльной поверхности кистей, особенно над пястно-фаланговыми и проксимальными межфаланговыми суставами (симптом Готтрона) и поражение кожи над коленными, локтевыми суставами, лица, шеи, верхней половины грудной клетки.

Дифференциальная диагностика. Генерализованная мышечная слабость или слабость проксимальных мышц в сочетании с типичными кожными изменениями являются характерными признаками дерматомиозита—полимиозита. Но мышечная слабость, сопровождающаяся или не сопровождающаяся миалгиями, может быть при многих других заболеваниях. Дифференциальная диагностика с ними представлена в табл. 92, 93.

Таблица 92

Дифференциальная диагностика полимиозита с заболеваниями, сопровождающимися слабостью проксимальных групп скелетных мышц и выраженными миалгиями (по В.С. Гасилину и соавт., 2000)

Заболевания	КФК	Диагностические признаки
Инфекционные миозиты		
Вирусный миозит	Повышена	Дети болеют чаще, чем взрослые. Миозиту предшествуют катаральные симптомы и лихорадка. Возможен рабдомиолиз с почечной недостаточностью
Миозит при токсоплазмозе	Повышена или нормальная	Лихорадка, лимфаденопатия, гепатит, пневмония, менингоэнцефалит и др. В анамнезе употребление плохо обработанной свинины или баранины
Миозит при трихинеллезе	Повышена	Продромальный период 2—12 дней с болями в животе. Параорбитальный отек и отек лица, лихорадка, птоз, конъюнктивит, подногтевые геморрагии, миокардит, менингоэнцефалит Эозинофилия в периферической крови. В анамнезе употребление плохо обработанного мяса
Миозит при цистициркозе	Повышена или нормальная	Очаговое или диффузное поражение ЦНС, нарушение ликвородинамики, менингоэнцефалит, вовлечение глаз, печени, кожи. Эозинофилия в периферической крови. В анамнезе употребление плохо обработанного мяса
Метаболические миопатии		
Острая алкогольная миопатия	Повышена	Связь с употреблением большого количества алкоголя. Миоглобинурия, признаки острого повреждения мышц при электромиографии, некроз мышечных волокон в биоптате
Болезнь Мак-Ардла	Повышена	Мышечные судороги и миоглобинурии, возникающие после интенсивных физических нагрузок. После продолжительного отдыха. После продолжительного отдыха мышечная слабость значительно уменьшается. Возможен рабдомиолиз с почечной недостаточностью
Дефицит карнитин-пальметил-трансферазы	Повышена	Мышечная слабость, сопровождающаяся миоглобинурией, развивается после длительных физических нагрузок (на выносливость). В покое проксимальная слабость у большинства больных отсутствует. Возможен рабдомиолиз с почечной недостаточностью

Окончание табл. 92

Заболевания	КФК	Диагностические признаки
Эндокринные миопатии		
Гипотиреоз	Повышена	Миотонические феномены, судороги, типичная клиника гипотиреоза, возможно миопатия в отсутствии микседемы
Гиперпаратиреоз (первичный и вторичный)	Нормальная	Типичные внемышечные проявления первичного гиперпаратиреоза (поражение ЖКТ, костной системы, фосфатные и оксалатные камни в почках). Повышение уровня кальция в крови
Остеомаляция (любой этиологии)	Нормальная	Миопатия ассоциируется с началом остеомаляции, характерны боли неопределенной локализации в спине, бедрах, плечах, деформация костей и их болезненность при пальпации. Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови
Другие		
Гипокалиемия; прием левостатина, гемфиброзила, эпсилон-аминокапроновой кислоты и др.	Повышена	Клиника рабдомиолиза с генерализованной мышечной слабостью, судорогами, миоглобинурия с возможной почечной недостаточностью

Таблица 93

Дифференциальная диагностика полимиозита с заболеваниями, сопровождающимися слабостью проксимальных групп скелетных мышц и не сопровождающимися миалгиями (по В.С. Гасилину с соавт., 2000)

Заболевание	КФК	Диагностические признаки
Демиелинизирующие полиневропатии	Нормальная	Нарушения чувствительности у большинства больных, замедление или блок проведения нервного импульса в проксимальных отделах двигательных волокон
Интермиттирующая острая порфирия	Нормальная	Симметричный вялый паралич с тяжелой бульбарной симптоматикой, приступообразные боли в животе, эпиприпадки, тахикардия, коматозное состояние, лихорадка. Моча красного цвета с положительной реакцией на порфибилиноген и уропорфирин
Болезни с поражением нервно-мышечного синапса		
Миастения	Нормальная	Патологическая утомляемость, птоз, диплопия, дизартрия, амимия, гипергидроз. Положительный прозериновый тест и характерные изменения при проведении электромиографии (ЭМГ)
Синдром Ламберта—Итона	Нормальная	Холинергическая дисавтономия (отсутствие слюны и сухость во рту), синдром "врабатывания", характерные изменения при проведении электромиографии
Спинальная амиотрофия Кугельберга-Веландера, ювенильная или взрослая формы	Нормальная или незначит. повышена	Медленное прогрессирование (мышцы плечевого пояса вовлекаются на несколько лет позже мышц тазового), фасциркуляции мышц конечностей, фибрилляции языка, мелкий тремор пальцев, выражено вовлечение паравертебральных мышц
Прогрессирующие мышечные дистрофии		
Конечно-поясная (миодистрофия Эрба)	Повышена	Начало чаще в возрасте 14—16 лет, медленное (по сравнению с ПМ) прогрессирование
Лице-лопаточно-плечевая (миодистрофия Ландузи-Дежерина)	Повышена	Начало в 20—25 лет. Поражение круговых мышц глаз и рта, уплощение грудной клетки с ротацией плечевых суставов кнутри за счет поражения мышц плечевого пояса, псевдогипертрофия икроножных мышц, медленное прогрессирование, мышцы тазового пояса могут не вовлекаться в течение 5—10 лет, возможен семейный анамнез
Эндокринные миопатии		
Гиперкортицизм, гепертиреоз, акромегалия	Нормальная	Развиваются на фоне клинических проявлений, характерных для данных эндокринных заболеваний
Метаболические миопатии		
Дефицит кислой мальтазы (взрослая форма)	Повышена	Тяжелое поражение дыхательной мускулатуры, несоответствующее общей тяжести мышечного синдрома. Вакуолярная миопатия в биоптате. Выраженные миотоникексие разряды на ЭМГ без клинических миотонических феноменов

Окончание табл. 93

Заболевание	КФК	Диагностические признаки
Хроническая алкогольная миопатия	Повышена	Возможна миоглобинурия
Лекарственно-индуцированные миопатии		
Пеницилламин, азидотимедин, циметидин, ипеак	Повышена	Типичный ПМ или ДМ. Ремиссия при отмене препарата
Колхицин	Повышена	Аксональная дегенерация, вакуолярная миопатия в биоптате мышцы, ЭМГ, характерная для ПМ
Плаквенил	Нормальная	Вакуолярная миопатия в биоптате, неврогенные изменения на ЭМГ

Лечение. Основными препаратами при лечении тяжелого дерматомиозита — полимиозита являются глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон). Начальная доза глюкокортикоидов колеблется от 1 до 2 мг/кг/сут, которую в течение 2 — 3 нед принимают 3 раза в день, затем — один раз в утренние часы. Улучшение наступает в течение 3 — 4 нед лечения, но у некоторых больных оно наступает через 3 мес. Отсутствие эффекта к этому времени являются основанием для увеличения дозы глюкокортикоидов. После улучшения состояния больных, нормализации мышечной силы и КФК суточную дозу преднизолона уменьшают на 5 мг каждые 4 нед с обязательным регулярным контролем мышечной силы и активности КФК в сыворотке. Но следует учитывать то, что преднизолон в начале лечения может снижать активность КФК без уменьшения воспаления и инфильтрации мышц. Для уменьшения побочных эффектов больших доз глюкокортикоидов необходимо сочетать их с приемом H_2-блокаторов, витамина Д и препаратов кальция. После снижения суточной дозы до 40 мг переходят на прием 80 мг препарата через день. Если развивается рецидив заболевания дозу препарата вновь увеличивают до стойкого улучшения.

При неэффективности лечения в течение 3 мес высокими дозами глюкокортикоидов рекомендуют назначение азатиоприна в дозе 2 — 3,5 мг/кг/сут в 2 — 3 приема. Эффект развивается через 4 — 5 мес, показателем эффективности является снижение числа лимфоцитов до 750 мкл$^{-1}$. В последние годы используют метотрексат в начальной дозе 10 мг/нед с последующим ее постепенным повышением до 0,5 мг/кг/нед. Сочетанная терапия этих препаратов с глюкокортикоидами позволяет снизить дозу последних. Циклофосфамид и циклоспорин менее эффективны и их применяют при развитии интерстициального фиброза легких. Но все эти препараты угнетают кроветворение, вызывают нарушения ЖКТ и повышают риск инфекций.

По данным последних исследований, при неэффективности глюкокортикоидов улучшение может быть достигнуто с помощью в/в введения нормального иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 сут. Применение плазмафереза показано больным с тяжелыми формами дерматомиозита — полимиозита, которым проводится лечение сочетанием глюкокортикоидов с азатиоприном или метотрексатом.

Очень важное значение имеет реабилитация больных с помощью физиотерапии, ЛФК и вспомогательных приспособлений. В острую фазу заболевания больной с помощью методиста выполняет пассивные упражнения и напряжение мышц, при улучшении состояния показаны изометрические и изотонические упражнения для восстановления мышечной силы.

Прогноз. Лечение большинства больных эффективно, но общая смертность при дерматомиозите-полимиозите в 4 раза выше, чем среди населения в целом. Пятилетняя выживаемость при дерматомиозите — полимиозите составляет 80%, у детей она еще выше. Прогноз хуже у женщин и пожилых больных, при остром и тяжелом течении заболевания

(высокая лихорадка, выраженная дисфагия, поражение внутренних органов), поздней диагностике и неадекватном лечении, наличии в сыворотке антител к J_0-1 и злокачественных новообразованиях.

Глава 82
СИНДРОМ ШЁГРЕНА

Синдром Шёгрена — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией экзокринных желез, приводящих к сухости полости рта (ксеростомии) и глаз (сухому кератоконъюктивиту). У больных выявляют увеличение околоушных и слюнных желез. Выделяют первичный синдром Шёгрена, ассоциирующийся с HLA-DR3 и проявляющийся выраженным поражением внутренних органов, и вторичный, сочетающийся с другими ревматическими болезнями (СКВ, РА, ССД) и ассоциирующийся с HLA-DR4.

Распространенность первичного синдрома Шёгрена составляет 0,5—1%. Заболевают преимущественно женщины в возрасте от 20 до 30 лет (соотношение женщин и мужчин 9:1). Вторичный синдром Шёгрена встречается у 30% больных РА, у 10% больных СКВ, у 1% больных ССД.

Патогенез. Существует два механизма повреждения тканей — лимфоцитарная инфильтрация и отложение иммунных комплексов. В инфильтратах малых слюнных желез выявляют Т-хелперы со свойствами клеток памяти, активированные Т- и В-лимфоциты, вырабатывающие аутоантитела и ИЛ-2. В сыворотке выявляются органоспецифические аутоантитела, в том числе к IgM (ревматоидный фактор), и к ядерным антигенам Ro/SS-A и La/SS-B. Т-лимфоциты инфильтратов несут маркеры активации, включая HLA класса II, представляющие антигены в эпителиальных клетках пораженных желез.

Клиническая картина. Ведущими симптомами заболевания являются ксеростомия и кератоконъюнктивит. Вначале появляются сухость во рту, затруднение при глотании сухой пищи и чувство жжения во рту, быстро развивается кариес. При прогрессировании заболевания сухость распространяется на кожу и слизистые оболочки влагалища.

Второй постоянный признак — сухой кератоконъюнктивит, который проявляется зудом и жжением в глазах, светобоязнью, пересыханием глаз. При исследовании глаз с помощью щелевой лампы в окрашенных бенгальским розовым роговицы и конъюнктивы видны точечные изъязвления роговицы. После закапывания флюоресцеина на роговице появляются сухие пятнышки.

Примерно у 75% больных с первичным синдромом Шёгрена и у некоторых больных вторичным увеличиваются околоушные и другие большие слюнные железы, которые секретируют мутную слюну или вовсе не выделяют ее, даже при массаже желез. При МРТ выявляют негемогенную плотность этих желез. Функцию слюнных желез исследуют с помощью сиалометрии, сиалографии и сцинтиграфии. В слизистой оболочке губ при биопсии выявляют лимфоцитарную инфильтрацию. При первичном синдроме Шёгрена у многих больных поражаются легкие (пневмонии и интерстициальный фиброз), ЖКТ (дисфагия, атрофический гастрит, хронический панкреатит, гепатит, билиарный цирроз печени). У 40% больных обнаруживают поражение почек, протекающее в виде интерстициального нефрита с канальцевым ацидозом и иногда с синдромом Фанкони. При первичном синдроме Шёгрена у 25% больных развивается васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды и проявляющийся пурпурой на коже нижних конечностей, рецидивирующей крапивницей,

множественной мононейропатией и поражением ЦНС. Сравнительно часто при первичном синдроме Шёгрена наблюдается аутоиммунный тиреоидит Хашимото.

Вторичный синдром Шёгрена имеет клинические проявления какого-либо другого ревматического заболевания и симптомы нарушения функции околоушных и слезных желез.

При синдроме Шёгрена повышен риск развития псевдолимфомы, проявляющейся лимфоаденопатией, увеличением околоушных желез или появлением узелков в легких. У 10% больных с системными проявлениями псевдолимфомы через некоторое время она трансформируется в лимфоцитарную лимфому (неходжкинскую).

Лабораторные данные. Специфических лабораторных признаков синдрома Шёгрена нет. Выявляют нормоцитарную нормохромную анемию, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемию, РФ, аутоантитела к Ro/SS-A у 70% больных и к La/SS-B у 40%.

Диагноз. В настоящее время по результатам Европейского кооперативного исследования диагностическими критериями синдрома Шёгрена являются:

- ксерофтальмия более 3 мес;
- ксеростомия более 3 мес, рецидивирующий или стойкий отек слюнных желез;
- лабораторные признаки ксерофтальмии — положительные результаты окрашивания бенгальским розовым;
- наличие хотя бы одного инфильтрата из ≥50 лимфоцитов в участке гистологического исследования биоптата слюнных желез площадью 4 мм^2;
- поражения слюнных желез, выявляемые при их сцинтиграфии или сиалографии, снижение скорости секреции слюны (≤15 мл за 15 мин);
- наличие аутоантител к Ro/SS-A и La/SS-B, антинуклеарных антител или ревматоидного фактора.

При наличии любых трех критериев диагноз синдрома Шёгрена предположительный, а четырех и более — достоверный.

Дифференциальный диагноз синдрома Шёгрена проводят с ВИЧ-инфекцией и саркоидозом, при которых развиваются ксеростомия, ксерофтальмия или увеличение околоушных желез.

ВИЧ-инфекцией, в отличие от синдрома Шёгрена, заболевают преимущественно молодые мужчины. При ней не выявляются антитела к Ro/SS-A и La/SS-B. При биопсии слюнных желез обнаруживают инфильтраты из лимфоцитов СД8, а при серологическом исследовании — положительный результат на ВИЧ.

При саркоидозе заболевают лица любого пола и возраста, антитела к Ro/SS-A и La/SS-B не выявляются, в биоптате слюнных желез обнаруживают гранулы и отсутствует связь с HLA.

Лечение. Синдром Шёгрена в настоящее время неизлечим. Лечение симптоматическое, направлено на уменьшение сухости слизистых оболочек и предотвращение кариеса.

При **ксеростомии** следует проводить тщательный уход за полостью рта, а для увлажнения слизистой оболочки носа использовать спреи с физиологическим раствором. Следует избегать приема диуретиков, гипотензивных средств, антидепрессантов и других препаратов, снижающих секрецию слюнных и слезных желез. В настоящее время начат выпуск искусственной слюнной жидкости, которая купирует ксеростомию.

При **сухом кератоконъюнктивите** для увлажнения глаз используют увлажняющие капли (искусственную слезную жидкость), содержащие гидроксипропилметилцеллюлозу, по 1—2 капли в оба глаза по мере необходимости, иногда каждые 30 мин. Используют также глазной гель видисек по 1 капле в глазной мешок 4—5 раз в день и перед сном. При изъязвлении роговицы применяют глазную мазь с борной кислотой и закрывают пораженный глаз повязкой. При ксеростомии и кератоконъюнктивите назначают внутрь бромгексин по 16 мг 3 раза в день и пилокарпин по 5 мг 3 раза в день.

При тяжелой интерстициальной пневмонии и фиброзе легких, гломерулонефрите и системных проявлениях, обусловленных васкулитом, следует назначать глюкокортикоиды

в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/сут преднизолона, при их неэффективности — иммунодепрессант циклофосфамид по 3 мг/кг ежедневно или по 6 мг/кг через день (курсовая доза 6—10 г). Но лечение цитостатическими препаратами может способствовать трансформации псевдолимфомы в лимфому, поэтому их рекомендуют лишь при развитии угрожающих жизни состояниях.

При поражении ЦНС и множественной мононейропатии проводят лечение глюкокортикоидами в указанной дозе или НПВС (диклофенак, индометацин, кетопрофен).

Прогноз у больных с синдромом Шёгрена относительно благоприятный. При первичном синдроме соблюдение гигиены полости рта, лечение ксеростомии и кератоконъюнктивита, регулярное исследование функции слюнных, слезных и щитовидной желез и внутренних органов значительно улучшают прогноз заболевания. Исключительное значение имеет психотерапия, позволяющая убедить больного, что имеющиеся симптомы не сокращают срок жизни. При вторичной форме болезни симптоматика выражена в меньшей степени, и прогноз зависит от проявлений основного заболевания.

Глава 83
СПОНДИЛОАРТРОПАТИИ

Спондилоартропатии — группа заболеваний соединительной ткани, имеющих наследственную предрасположенность, сходную клиническую картину и тесную связь с HLA-B27. К ним относятся анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивный артрит, артрит при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, острый передний увеит, недифференцированная спондилоартропатия.

Анкилозирующий спондилит

Анкилозирующий спондилит — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений. Оно известно как болезнь Бехтерева или болезнь Штрюмпелля-Мари.

Анкилозирующий спондилит развивается у 1—2% взрослых носителей HLA-B27 в возрасте от 20 до 40 лет. У родственников больного — носителей HLA-B27 — частота заболевания достигает 15—20%. Мужчины заболевают в 3 раза чаще женщин.

Патогенез анкилозирующего спондилита изучен недостаточно. Существует мнение об участии в патогенезе заболевания как HLA-B27, так и других генов и факторов внешней среды. Ведущее значение в патогенезе анкилозирующего спондилита имеют аутоиммунные реакции, что подтверждается связью с HLA-B27, высоким содержанием IgA и белков острой фазы воспаления в сыворотке. Анкилозирующий спондилит по клиническим проявлениям имеет сходство с реактивным артритом и артритом при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, а в крови больных обнаруживают антитела к некоторым кишечным бактериям, которые имеют общие черты с антигенной структурой HLA-B27. Эти данные в определенной степени подтверждаются экспериментальными исследовнаиями на трансгенных крысах, экспрессирующих HLA-B27, у которых спонтанно возникают спондилит, колит и артрит периферических суставов. Однако убедительных доказательств аутоиммунной природы анкилозирующего спондилита, обусловленной связью между ин-

фекцией и носительством HLA-B27, не существует. Не получила в настоящее время подтверждения и теория "молекулярной мимикрии", по которой патогенез анкилозирующего спондилита объясняли взаимосвязью между инфекцией и носительством HLA-B27.

Патологическая анатомия. У большинства больных заболевание начинается симметричным воспалением крестцово-подвздошных сочленений, характеризующимся разрастанием субхондриальной грануляционной ткани, содержащей лимфоциты, плазматические и тучные клетки, макрофаги и хондроциты. Вначале появляются эрозии тонкого подвздошного хряща, а затем разрушается более толстый крестцовый хрящ. При прогрессировании заболевания развивается фиброхрящевая регенерация и оссификация в суставных поверхностях, приводящие к полной облитерации суставов.

У большинства больных одновременно развивается поражение позвоночника, проявляющееся воспалительной грануляционной тканью в местах соединения фиброзного кольца межпозвоночного диска и тела позвонка. Наружные волокна фиброзного кольца разрушаются и заменяются костной тканью, образующей костные перемычки между соседними позвонками — синдесмофиты. Процесс распространяется вверх, что постепенно приводит к появлению "бамбукообразного позвоночника", выявляемого при рентгенографии. В позвонках развиваются диффузный остеопороз, эрозия тел позвонков, воспаление и деструкция на границе между диском и костью. Позвонки приобретают квадратную форму. Нередко развивается артрит апофизарных суставов, сопровождающийся разрушением хряща и образованием костного анкилоза. Характерны воспаление и кальцификация связок и сухожилий в местах их прикрепления к костям (энтезопатия) позвоночника, ухудшающие подвижность позвоночника. Возможно поражение межреберных связок, приводящее к нарушению экскурсии грудной клетки.

При тяжелом течении заболевания вовлекаются периферичексие суставы. Чаще поражаются тазобедренные и плечевые суставы, реже — дистальные. Характерно разрастание синовиальной оболочки, инфильтрированной лимфоцитами, субхондральные грануляции и эрозии хряща, расположенные в центре суставных поверхностей.

У 25% больных обнаруживают острый иридоциклит, имеющий рецидивирующий характер течения и на поздних стадиях заболевания приводящий к образованию спаек на радужке и отложению преципитата из макрофагов, нагруженных пигментом, на задней поверхности роговицы.

При длительном течении анкилозирующего спондилита развивается аортит, створки аортального клапана утолщаются, что может привести к формированию порока — недостаточности аортального клапана. При распространении воспаления и фиброза на межжелудочковую перегородку возникает атриовентрикулярная блокада. У некоторых больных выявляют фиброзирование верхних долей легких, воспаление в толстой кишке и илеоцекальном канале и нефропатию.

Клиническая картина. Начало заболевания обычно незаметное. Постепенно возникает в виде кризов тупая затяжная боль в пояснично-крестцовой области и ягодицах. Боль усиливается во второй половине ночи. Больному для уменьшения боли приходится вставать и двигаться. В дальнейшем боль становится продолжительной по несколько недель или месяцев. Характерно ощущение утренней скованности в поясничном отделе позвоночника, которая проходит в течение дня при физической нагрузке, но возобновляется в покое.

Иногда больные жалуются на интенсивные боли в реберно-грудинном сочленении, поперечных отростках позвонков, подвздошных гребнях, больших вертелах и бугристости бедренных костей и в пятках. При поражении грудного отдела боль появляется в спине и нижнегрудном отделе позвоночника. Как правило, при этом поражении развивается дорсальный кифоз. Поражение реберно-позвоночных суставов приводит к уменьшению дыхательной подвижности грудной клетки. Но у больных одышка обычно отсутствует, что обусловлено компенсаторным усилением функции диафрагмы.

Поражение шейного отдела приводит к болезненной тугоподвижности шеи, шейному радикулиту и у некоторых больных к вертебробазилярному синдрому (приступам головной боли и головокружениям).

Примерно у 30% больных развивается артрит периферических суставов. Артрит чаще локализуется в тазобедренных и плечевых суставах. У некоторых больных наблюдаются асимметричные периферические артриты или энтезиты (подошвенный фасциит, поражение ахиллова сухожилия) в любой стадии заболевания. Эти поражения выражены умеренно и носят транзиторный характер. Иногда больных беспокоят только общие симптомы — утомляемость, лихорадка, потеря аппетита, похудание, потливость по ночам. У детей заболевание начинается с артрита периферических суставов и энтезопатии, которые развиваются задолго до поражения позвоночника. Но в юношеском возрасте вначале поражается позвоночник. Нередко у них развиваются тяжелый артроз тазобедренных суставов. У женщин заболевание протекает легче, чем у мужчин. Оно отличается медленным доброкачественным течением и отсутствием клинических признаков сакроилеита. Редко у женщин развивается полный анкилоз позвоночника, но чаще у них выявляются изолированный анкилоз шейного отдела позвоночника и поражение дистальных суставов конечностей.

Из внесуставных проявлений наиболее частым (25—30% случаев) является острый односторонний иридоциклит, который может быть первым симптомом анкилозирующего спондилита. Иридоциклит проявляется болью в глазу, слезотечением и светобоязнью и имеет рецидивирующее течение.

Поражение сердечно-сосудистой системы выявляют у 20—22% больных анкилозирующим спондилитом. Оно проявляется аортитом и недостаточностью аортального клапана, прогрессирует медленно и иногда приводит к хронической сердечной недостаточности. У некоторых больных развивается АВ блокада II—III степени.

Примерно у 30% больных обнаруживают поражение почек, которое развивается главным образом при тяжелом прогрессирующем течении болезни с высокой активностью воспалительного процесса. Обычно в почках развивается амилоидоз, приводящий к почечной недостаточности.

Более половины больных имеют поражение кишечника (колит или илеит), которое протекает бессимптомно. Но у отдельных больных выявляют клинические признаки язвенного колита или болезни Крона.

При физикальном исследовании на ранней стадии заболевания выявляют ограничение сгибания в поясничном отделе вперед и в сторону, зависящее в большей степени от напряжения мышц из-за боли и воспаления. Ограничение в поясничном отделе позвоночника определяют пробой Шобера. На позвоночнике больного, стоящего прямо (пятки вместе), отмечают первую точку на остистом отростке поясничного позвонка и вторую точку на 10 см выше. Затем больного просят наклониться как можно дальше вперед и вновь измеряют расстояние между отметками. В норме оно увеличивается как минимум на 5 см, а при ограничении подвижности позвоночника — на 4 см и менее.

Для определения подвижности шейного отдела позвоночника используют симптом "подбородок—грудина". Если здоровые могут плотно прижать подбородок к грудине, то у больных между ними остается пространство. Экскурсию грудной клетки оценивают по разности ее окружности (у мужчин на уровне IV межреберного промежутка, у женщин — под молочными железами) на высоте максимального вдоха и в конце максимального выдоха. Она должна быть не менее 5 см. В поздние стадии болезни развивается так называемая "поза просителя", обусловленная кифозом и шейным гиперлордозом.

При поражении тазобедренных и плечевых суставов отмечают болезненность при движении и ограничение подвижности. Обязательно проведение тщательного исследо-

вания периферических суставов и крестцово-подвздошных сочленений для выявления их поражения. При пальпации выявляют болезненность суставов и костей и спазм мышц главным образом вдоль позвоночника.

При клиническом обследовании обращают внимание на системные проявления: поражение глаз (острый ирид или иридоциклит), сердечно-сосудистой системы (аортит восходящего отдела аорты и недостаточность аортального клапана) и почек (амилоидоз и IgA-нефропатия). Реже выявляются поражение легких (прогрессирующий фиброз верхушек легких) и неврологические нарушения (синдром "конского хвоста", проявляющийся нарушением функции тазовых органов).

Лабораторные данные. У большинства больных выявляют увеличенные СОЭ и С-реактивный белок. У 15% больных наблюдается умеренная нормохромная нормоцитарная анемия. У многих больных повышен уровень IgA в сыворотке. Ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела отсутствуют. Примерно у 90% больных выявляют антиген HLA-B27, носительство которого коррелирует с тяжелым течением заболевания. Но один этот тест не является ни обязательным, ни достаточным для постановки диагноза анкилозирующего спондилоартрита, так как среди носителей HLA-B27 многие больные имеют симптомы анкилозирующего спондилоартрита, но без рентгенологических признаков сакроилеита. В синовиальной жидкости из пораженных суставов выявляют изменения такие же, как при других артритах.

Инструментальные данные

Рентгенологические исследования позволяют выявить ранние и поздние изменения крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника. Ранние признаки сакроилеита — размытые контуры компактного вещества крестца и подвздошных костей в области суставных поверхностей. Позднее обнаруживают склерозирование хряща, эрозии и расширение суставной щели, связанные с разрушением хряща. Затем развивается ее облитерация как следствие фиброзного и костного анкилоза. С этого времени обнаруживают признаки восходящего поражения позвоночника с формированием рентгенологической картины синдрома "бамбуковой палки".

При исследовании внешнего дыхания выявляют снижение ЖЕЛ и повышение ФОЕ, обусловленные ограничением экскурсии грудной клетки. Однако величина $ОФВ_1$ остается нормальной.

Диагноз. На ранних стадиях диагностика анкилозирующего спондилита трудна. В настоящее время для диагностики используют модифицированные нью-йоркские критерии (1984).

Боль в поясничной области или спине, не проходящая в покое, облегчающаяся при движении, длящаяся более 3 мес и сопровождающаяся утренней скованностью.

Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.

Ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки с учетом возраста и пола.

Рентгенологически подтвержденный сакроилеит.

Диагноз считается достоверным, если у больного имеются рентгенологические признаки сакроилеита и хотя бы один из остальных трех симптомов. Тест на HLA-B27 используют только как дополнительный.

Дифференциальный диагноз следует проводить с заболеваниями, сопровождающимися болью в спине. При **грыже межпозвоночного диска** патологический процесс локализуется только в позвоночнике, отсутствуют общие проявления (слабость, анорексия, потеря веса), все лабораторные показатели нормальные. Диагноз подтверждается с помощью КТ или МРТ.

Остеохондроз позвоночника, в отличие от анкилозирующего спондилита, проявляется болью, усиливающейся после физической нагрузки. Сгибание в сагитальной плоскости не ограничено. Сакроилеит не развивается. В крови отсутствуют воспалительные изменения.

Большие трудности в дифференциальной диагностике связаны с **диффузным гиперостозом**, которым страдают главным образом мужчины старше 50 лет и который может проявляться болями в спине, скованностью и постепенным ограничением подвижности позвоночника. При рентгенографии при гитперостозе выявляют обызвествления и оссификацию передней продольной связки позвоночника обычно в шейном и нижнегрудном отделах позвоночника. В отличие от анкилозирующего спондилита, при диффузном гиперостозе не изменены крестцово-подвздошные и межпозвоночные суставы.

Течение заболевания имеет различные варианты. У большинства больных оно протекает в виде обострений и ремиссий. У отдельных больных длительное время наблюдается только незначительная скованность движений без четких рентгенологических признаков сакроилеита. У большинства больных заболевание медленно прогрессирует. Шейный отдел позвоночника вовлекается обычно через 10 лет от начала болезни, полный анкилоз позвоночника развивается через 20 — 25 лет, что сопровождается характерными изменением осанки. Шея вытягивается вперед, развивается сгибательная контрактура тазобедренных суставов, поясничный лордоз сглаживается, ягодичные мышцы атрофируются, грудной кифоз усиливается. Некоторые больные чувствуют себя удовлетворительно и долго сохраняют работоспособность. Но у отдельных больных, имеющих частые обострения, развиваются похудание, уменьшение подвижности тазобедренных и плечевых суставов и позвоночника, атрофия мышц, анемия и снижается работоспособность.

Основным тяжелым осложнением анкилозирующего спондилита являются переломы позвоночника, возникающие при небольших травмах. Переломы шейного отдела позвоночника сопровождаются развитием тетрапареза.

Лечение. Главными целями терапии являются уменьшение боли и снятие воспаления на ранних стадиях заболевания и предотвращение деформации скелета и сохранение трудовой и социальной деятельности больных в длительной перспективе.

Больным рекомендуют специальные упражнения, улучшающие подвижность позвоночника и способствующие поддержанию правильной осанки и глубокого дыхания. Больным советуют спать только на спине, на жесткой постели без подушки. При вождении автомобиля больным рекомендуют использовать поддерживающие воротники. Курение должно быть прекращено при первых же признаках нарушения экскурсии грудной клетки.

Лекарственные средства позволяют подавить воспаление, уменьшить боль и спазм. Наиболее эффективны НПВС. Основным препаратом при лечении анкилозирующего спондилита является **индометацин** длительного действия, по 75 мг 1 — 2 раза в сутки. Менее эффективны напроксен, сулиндак, диклофенак. Но выбор препарата определяется переносимостью или возможным побочным действием, а не небольшими различиями в эффективности. По последним данным, эффективным является селективный ингибитор ЦОГ-2 **мелоксикам** в дозе 22,5 мг/сут.

По данным последних исследований, эффективным средством является **фенилбутазон** (бутадион) (200 — 400 мг/сут). Но он вызывает тяжелые побочные действия (НПВС-гастропатию, бронхоспазм, головокружение, агранулоцитоз и лейкопению, апластическую анемию, снижение зрения и др.).

При поражении периферических суставов эффективен **сульфасалозин** в дозе 0,5 — 1,0 г 4 раза в сутки, обладающий обезболивающим действием и нормализующий показатели крови. В редких случаях при неэффективности НПВС назначают цитостатический препарат **метотрексат** в дозе 7,5 — 15 мг/нед в/м или в/в. Больным с анкилозирующим спондилитом и высокой активностью, не снижающейся при лечении другими препаратами, при-

меняют инфликсимаб в дозе 3 мг/кг в/в (повторные инъекции проводят через 2 нед, 6 нед, затем каждые 8 нед).

Препараты второго ряда (золота, пеницилламин, иммунодепрессанты) и глюкокортикоиды для системного лечения не применяют. Иногда проводят внутрисуставное введение кортикостероидов при поражении одного или двух суставов, воспаленных больше других и затрудняющих физическую активность больного. В настоящее время доказана эффективность введения глюкокортикоидов в крестцово-подвздошный сустав.

Некоторым больным проводят хирургическое лечение, показаниями для которого являются резкая деформация позвоночника и тяжелый артрит тазобедренного сустава. Исправление сгибательной деформации позвоночника или подвывиха атлантоосевого сустава и протезирование тазобедренного сустава улучшают их подвижность и значительно уменьшают боль.

Прогноз у больных анкилозирующим спондилитом благоприятный. Инвалидизация наступает у 20—25% больных через 20—30 лет от начала заболевания, главным образом при тяжелом поражении тазобедренных суставов. Но при постоянном диспансерном наблюдении и длительном систематическом лечении возможна задержка прогрессирования заболевания у 70% больных. Смертность составляет 3—4%. Причинами гибели больных являются переломы шейного отдела позвоночника, хроническая сердечная недостаточность, ХПН у больных с амилоидной нефропатией.

Реактивные артриты

Реактивные артриты — асептическое воспаление суставов, осложняющее некоторые инфекции (чаще всего мочеполового или кишечного тракта) у носителей HLA-B27. В группу реактивных артритов вошли заболевания, известные как **синдром Рейтера**. Заболевание развивается у 1—3% больных после неспецифического уретрита и у 0,2% больных после кишечной инфекции.

Этиология. Развитие реактивного артрита связано с инфекцией. Реактивный артрит может возникнуть при урогенитальной (Chlamidia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplazma urealyticum) и кишечной (Shigella flexneri, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Salmonella spp.) инфекции. Респираторная инфекция, вызванная Chlamidia pneumoniae, может вызвать реактивный артрит.

Патогенез. Точный механизм развития реактивного артрита недостаточно изучен. Существует мнение, что заболевание развивается в результате инфицирования больных, у которых инфекционный антиген перекрестно реагирует с HLA-B27, вызывая усиленный иммунный ответ и поражение слизистой суставов. Но возможно, что другая молекула HLA класса I после присоединения антигена инфекционного агента затрудняет распознавание патогенного фактора иммунными клетками (молекулярная мимикрия) и приводит к развитию заболевания. Это подтверждается тем, что после приступа артрита в синовиальных оболочках пораженных суставов долго обнаруживают антигены возбудителей. При артрите, вызванном Chlamidia trachomatis, в синовиальной жидкости суставов выявляют хламидийную ДНК и РНК, но посев на хламидии отрицательный. В синовиальной жидкости обнаруживают Т-лимфоциты, сенсибилизированные к антигенам возбудителя инфекции. Они представлены лимфоцитами СД4. У носителей HLA-B27 в синовиальной жидкости при артритах, вызванных Yersinia spp и Chlamidia trachomatis, выявляют лимфоциты СД8, специфичные к этим возбудителям.

Клиническая картина. Синдром Рейтера развивается через 1—3 нед после уретрита или кишечной инфекции. Начало заболевания острое. У больных появляются лихорадка,

утомляемость, похудание и олигоартрит сустава нижних конечностей. Артрит асимметричный, чаще поражает коленный сустав через одну — две недели поражаются новые суставы: голеностопный, плюснефаланговый и межфаланговые. Артрит сопровождается интенсивной болью и массивным выпотом особенно при поражении коленного сустава. Острые артриты быстро проходящие, но возможно рецидивирующее и хроническое течение.

При синдроме Рейтера характерны энтезопатии, проявляющиеся тендинитом и фасциитом, особенно ахиллова сухожилия, подошвенного апоневроза и по ходу позвоночника и сопровождающиеся болью в местах прикрепления сухожилий и в позвоночнике. Часто развивается дактилит, при котором воспаляются оба сустава одного из пальцев и сухожилий руки или ноги. Палец отекает и становится похожим на сосиску ("сосискообразная" деформация пальца).

Асимметричный острый сакроилеит развивается у 20% больных и сопровождается болью в пояснице. Возможно восходящее воспалительное поражение позвоночника. Боль в спине носит воспалительный характер, но движения в позвоночнике обычно свободные.

Примерно у 80% развивается поражение мочевых путей и половых органов. У мужчин определяют инфекционный уретрит, который у большинства больных протекает бессимптомно и проявляется скудными слизисто-гнойными выделениями. Реже уретрит протекает остро, с гнойными выделениями и резью при мочеиспускании. У женщин развиваются цервитит и сальпингит.

Изменения со стороны глаз — частое системное проявление. Диагностируют как легкий преходящий конъюнктивит, так и тяжелый острый иридоциклит, который трудно поддается лечению и может привести к слепоте.

Часто возникают эрозии на слизистой оболочке рта и головке полового члена (цирцинарный баланит). Характерно поражение кожи — бленнорейная кератодермия, имеющая стадийность развития: папулы, везикулы и пятна, постепенно ороговевающиеся и покрывающиеся шелушащейся коркой. У некоторых больных поражаются ногти (онихолиз и выраженный подногтевой кератоз). Поражения кожи и ногтей трудно отличимы от псориатических.

Поражение сердечно-сосудистой системы развивается редко. Лишь у некоторых больных выявляют АВ блокаду и аортальную недостаточность.

Лабораторные и рентгенологические данные. В общем анализе крови при обострении реактивного артрита обнаруживают умеренный лейкоцитоз, повышенную СОЭ и увеличенный уровень белков острой фазы воспаления. Иногда при хроническом течении заболевания выявляют умеренную нормохромную нормоцитарную анемию. У 50—75% больных обнаруживают HLA-B27. Синовиальная жидкость имеет воспалительный характер — увеличено количество лейкоцитов (преобладают нейтрофилы), белка и комплемента. Возбудитель, вызвавший артрит, при развернутой клинической картине на слизистой не обнаруживается. Лишь после иерсиниоза или хламидиоза возможно выявление возбудителя. При серологических исследованиях обнаруживают повышенный титр антител класса IgM и IgA.

Рентгенологические симптомы в начале заболевания отсутствуют. При длительном течении формируются асимметричные эрозии, сужение суставных щелей и околосуставной остеопороз. Часто наблюдается периостит в области ахиллова сухожилия и фасций стопы. Развивающийся сакроилеит обычно бывает односторонним, спондилит может начинаться с любого позвонка. Крупные синдесмофиты образуются в середине тел позвонков, а не на краях, как при анкилозирующем спондилите.

Диагностика. Диагноз реактивного артрита устанавливают по клиническим проявлениям (артрит, диарея или уретрит, конъюнктивит и поражения кожи и слизистых).

Трудности в его диагностике возникают при неодновременном появлении этих симптомов. Подозревать реактивный артрит следует при любом остром несимметричном серонегативном асимметричном артрите, развившемся после дизентерии или уретрита. При физикальном исследовании следует обратить внимание на суставы и сухожилия и выявить симптомы поражений кожи, ногтей, слизистых, уретрита и цервицита.

Для реактивного артрита на ранних стадиях не существует лабораторных или рентгенологических критериев. Выявление HLA-B27 имеет диагностическую ценность в сомнительных случаях. При точно установленном диагнозе заболевания по клиническим проявлениям определение HLA-B27 необязательно.

Дифференциальную диагностику острого реактивного артрита проводят с гонококковым артритом, возникающим при заболевании, передающимся половым путем. В отличие от реактивного артрита гонококковый артрит поражает и руки и ноги. При нем не бывает болей в спине. Подтверждается гонококковая инфекция посевом крови, отделяемого из мочеиспускательного канала или канала шейки матки. Гонококковая инфекция легко поддается лечению антибиотиками. Исключают также ревматический артрит и мелкокристаллические артриты.

При хроническом течении реактивный артрит следует дифференцировать с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. Анкилозирующий спондилит проявляется болью, возникающей исподволь сопровождающейся утренней скованностью и проходящей при физической нагрузке. Для него характерны симметричность и тяжесть сакроилеита, внесуставные проявления и отсутствие запускающего инфекционного фактора.

При псориатическом артрите начало заболевания постепенное, поражаются преимущественно руки, не бывает эрозий слизистой рта и нет симптомов инфекционного поражения уретры и кишечника.

Лечение. Цели лечения такие же, как и при лечении анкилозирующего спондилита. Для уменьшения болей в воспаленных суставах рекомендуют больным постельный режим Ⓓ. Для сохранения функции суставов и предупреждения контрактур назначают комплекс физических упражнений Ⓓ.

Основной метод — лечение НПВС Ⓓ. Следует начинать с индометацина внутрь в дозе 75—150 мг/сут в 2—3 приема. При его неэффективности назначают фенилбутазон внутрь по 100 мг 3—4 раза в сутки. Но он имеет тяжелые побочные эффекты.

При длительном реактивном артрите может быть эффективен сульфасалазин Ⓓ, который назначают по 2—3 г/сут в несколько приемов. При отсутствии эффекта от НПВС назначают иммунодепрессанты: азатиоприн по 1—2 мг/сут или метотрексат по 7,5—15 мг/нед. Но из-за большого количества побочных эффектов эти препараты многим больным противопоказаны.

Кортикостероиды применяют главным образом для внутрисуставного введения при отсутствии эффекта от лечения НПВС. Для системного применения глюкокортикоиды обычно не используют Ⓓ. На ранних стадиях синдрома Рейтера длительная терапия тетрациклином может улучшить состояние больных и предупредить переход болезни в хроническую форму.

Прогноз во многом зависит от знания больным факторов, вызывающих рецидивы заболевания. Рекомендуется обучение больных правилам профилактики инфекционных болезней, особенно передающихся половым путем и кишечных инфекций. Больным рекомендуют комплексы ЛФК. Но у 60—80% больных течение болезни становится хроническим, рецидивирующим. 25% больных становятся инвалидами.

Псориатический артрит

Псориатический артрит — воспалительное поражение суставов, связанное с псориазом. Псориатический артрит развивается у 10—30% больных псориазом.

Этиология и патогенез. Существует генетическая предрасположенность к заболеванию. Экспрессия HLA-B17, HLA-DQ2 и HLA-B27 коррелирует с развитием псориатического сакроилеита, HLA-B13, HLA-Bw62 и HLA-DR7 — с псориатическим артритом периферических суставов. Определенную роль в развитии псориатического артрита могут играть внешние факторы (стрептококковая инфекция и травмы), иммунные комплексы, снижение активности Т-супрессоров, активация комплемента, нарушение функции фибробластов и нейтрофилов.

Клиническая картина. Поражение суставов у большинства больных развивается через много лет от начала псориаза, реже артрит и псориаз развиваются одновременно, и очень редко появлению псориатических бляшек предшествует артрит. Выделяют три основных варианта псориатического артрита: асимметричный, симметричный ревматоидоподобный и аксиальный (спондилит или сакроилеит).

Асимметричный артрит характеризуется поражением проксимальных и межфаланговых суставов, приводящим к "сосискообразной" деформации пальцев. Иногда поражаются коленные, тазобедренные и голеностопные суставы. Характерно развитие ониходистрофии, проявляющейся онихомикозом, появлением бороздок и точечных углублений на ногтях.

Симметричный ревматоидоподобный артрит начинается обычно одновременно с псориазом. Поражаются крупные суставы, проксимальные и дистальные межфаланговые, плюснефаланговые и грудино-ключичные суставы. У 25% больных в крови находят ревматоидный фактор, ревматоидные узелки отсутствуют.

Аксиальная форма часто сочетается с артритом периферических суставов и обычно развивается у мужчин через несколько лет после начала псориаза. У больных появляются скованность и боль в пояснице, затем постепенно у половины из них формируется асимметричные синдесмофиты. Характерны энтезопатии в местах прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости.

Кроме этих вариантов артрита выделяют артрит межфаланговых суставов, характеризующийся покраснением и отечностью суставов с типичным поражением ногтей, и мутилирующий артрит, при котором развивается остеолиз в суставах пальцев. На конечной стадии этой формы артрита развиваются синдром "телескопических пальцев" и анкилоз.

Лабораторные и инструментальные данные. В общем анализе крови выявляют у некоторых больных признаки хронического воспаления (гипохромную анемию, тромбоцитоз, повышение СОЭ, С-реактивный белок). Ревматоидный фактор находят примерно у 25% больных. Возможно повышение уровня IgA у больных с симметричным артритом.

При рентгенологическом исследовании выявляют эрозии дистальных межфаланговых суставов, сужение суставных щелей. Характерным рентгенологическим признаком псориатического артрита является симптом "карандаш в стакане", характеризующийся остеолизом, расширением основания дистальной фаланги, в которую входит конусообразная головка средней фаланги. При аксиальной форме обычно обнаруживают асимметричный или односторонний сакроилеит и неоднородные некраевые синдесмофиты.

Диагностика. Необходимо диагностировать псориаз, на фоне которого развился артрит. Основное значение для диагностики имеет обнаружение псориатических бляшек, которые не всегда имеют большие размеры и могут располагаться на волосистой части головы, в пупке и ягодичных складках. Ониходистрофия при неосложненном псориазе

встречается редко. Типичные поражения кожи или ногтей и заболевание позвоночника свидетельствуют о псориатическом артрите.

Подтверждается диагноз особенностями клинического течения артрита без выраженных изменений в крови и рентгенологическими данными (эрозии дистальных межфаланговых суставов, асимметричный сакроилеит и синдесмофиты).

Дифференциальная диагностика. Псориатический артрит дифференцируют с ревматоидным артритом, в отличие от которого при псориазе редко обнаруживают ревматоидный фактор, артрит асимметричный, возможно развитие ирита и энтезопатии и носительство HLA-B27.

Синдром Рейтера сопровождается развитием дактилита. Но в отличие от псориатического артрита синдром Рейтера развивается обычно у молодых мужчин, поражение суставов при нем сочетается с уретритом, конъюнктивитом и бленорейной кератодермией. Деструкция суставов обычно отсутствует.

Лечение. Основными лекарственными средствами при лечении псориатического артрита являются НПВС, позволяющие уменьшить и воспаление, и боль. При отсутствии эффекта от НПВС применяют препараты второй линии (базисные препараты). Назначают гидроксихлорин, который эффективен при артрите, но может вызвать обострение псориаза. При тяжелом течении артрита применяют метотрексат внутрь в дозе 5—25 мг/нед, одновременно для профилактики угнетения кроветворения назначают фолиевую кислоту внутрь в дозе 1 мг/сут. При псориатическом артрите эффективны препараты золота в/м в дозе 50 мг/нед, циклоспорин в дозе 2—5 мг/кг/сут, сульфасалазин в дозе 0,5—1,0 г 4 раза в сутки.

Для сохранения подвижности суставов и мышечной силы целесообразно проведение физиотерапии и ЛФК. Обязательным компонентом лечения должно быть обучение больного, которого необходимо информировать о хроническом характере болезни с чередованием обострений и возможности сохранения функциональной активности.

Энтеропатические артропатии

Неспецифичексий язвенный колит и болезнь Крона нередко сочетаются с артралгией, а у 10—25% больных с тяжелым течением заболеваний развивается артрит периферических суставов, особенно часто коленных и голеностопных. Артрит начинается на ранней стадии основного заболевания и коррелирует с активностью процесса в кишечнике и внесуставными проявлениями (узловатой эритемой, стоматитом, увеитом и гангренозной пиодермией). Ревматоидный фактор не определяется. Синовиальная жидкость асептическая и содержит лейкоциты от 5000 до 12000 мкл$^{-1}$. На рентгенограммах эрозии и деструктивные изменения не выявляют. Артрит проходит при эффективном лечении основного заболевания. НПВС улучшают состояние больных, но они могут вызвать осложнения со стороны ЖКТ. Рекомендуется лечение глюкокортикоидами, сульфасалазином или метотрексатом, физиотерапия и ЛФК.

Приблизительно у 5% больных неспецифическим колитом и болезнью Крона, чаще у мужчин, выявляют спондилит, который у половины больных ассоциируется с HLA-B27. Спондилит проявляется жалобами на боли в спине или ягодицах и скованность, проходящие после физической нагрузки, и прогрессирует медленно. На рентгенограммах позвоночника обнаруживают анкилозирующий спондилит. Сакроилеит протекает бессимптомно и выявляется при рентгенологическом исследовании крестцово-подвздошных суставов. Выраженность спондилита не зависит от активности основного заболевания. Лечение проводят аналогично лечению артрита.

Артриты могут развиваться у людей с межкишечным анастомозом, применяемым для лечения ожирения, и болезни Уипла (кишечной миодистрофии), проявляющейся поносом, синдромом нарушенного всасывания и похуданием.

Глава 84
ВАСКУЛИТЫ

Васкулиты — заболевания, характерными признаками которых являются воспаление и некроз стенок кровеносных сосудов. Различают первичные (идиопатические) и вторичные, развивающиеся на фоне инфекционных, онкологических или ревматических заболеваний.

Этиология. Большинство васкулитов являются идиопатическими. В иммунных комплексах, циркулирующх в крови и отложившихся в сосудистой стенке, у больных узелковым периартериитом обнаруживают HbsAg, а у больных эссенциальной смешанной криоглобулинемией — вирус гепатита С. Признаки васкулита появляются у больных с хронической инфекцией, вызванной паравирусом В19.

Патогенез. Васкулиты в большинстве случаев обусловлены иммунными комплексами, образующимися при избытке антигена. Иммунные комплексы откладываются в стенках сосудов, активируют комплемент, привлекающий фагоциты. Последние инфильтрируют сосудистую стенку, фагоцитируют иммунные комплексы и высвобождают ферменты, повреждающие стенку.

Вторым механизмом патогенеза васкулитов являются аллергические реакции замедленного типа, приводящие к формированию воспалительных гранулем в стенках сосудов и вокруг них в результате взаимодействия CD4-Т-клеток и макрофагов при контакте с определенным антигеном. Возможно также развитие клеточной иммунной реакции при изменении под влиянием различных факторов антигенных свойств белков и других высокомолекулярных соединений собственных тканей, за которыми отсутствует обычно иммунный контроль. Но до настоящего времени не установлено, почему один и тот же антиген вызывает у одних людей васкулит, а у других нет. Высказывается предположение о значении различных факторов, определяющих степень поражения сосудистой стенки. К ним относятся физические и химические свойства иммунных комплексов, способность ретикулоэндотелиальной системы к выведению их из крови, уровень давления (гидростатические силы) в сосудах, турбулентность кровотока, наличие повреждения эндотелия, индивидуальные особенности иммунного ответа и наследственная предрасположенность.

Высказывается предположение о роли антител к цитоплазме нейтрофилов в патогенезе васкулитов. Эти антитела обнаружены при узелковом периартериите, смешанном васкулите, синдроме Черджа—Стросс, идиопатическом некротическом экстракапиллярном гломерулонефрите, синдроме Гудпасчера. В экспериментальных исследованиях установлена возможность взаимодействия протеазы-3 нейтрофилов, при действии на них ФНО-α и ИЛ-1, с антителами, что приводит к дегрануляции нейтрофилов и развитию цитостатических аллергических реакций.

Классификация. Существуют различные классификации васкулитов, в основе которых заложены системность поражения, клинико-патологические различия, иммунные и гематологические нарушения. В клинике васкулитов имеются многочисленные различия, но и общие черты, что приводит к перекрытию синдромов. В настоящее время выделяют следующие самостоятельные нозологические формы васкулитов:

- узелковый периатериит;
- гранулематоз Вегенера;
- гигантоклеточный артериит;
- аортоартериит;
- геморрагический васкулит;
- аллергические васкулиты кожи.

Узелковый полиартериит (периартериит)

Узелковый полиартериит (периартериит) — некротический васкулит, поражающий артерии мелкого и среднего калибра. Как самостоятельную форму выделяют микроскопический полиартериит, протекающий без участия иммунных комплексов и поражающий мелкие сосуды (артериолы, капилляры, венулы). Болезнь начинается обычно после 45 лет, мужчины болеют в 1,5 раза чаще.

Патологическая анатомия. При узелковом периартериите артерии поражаются обычно на месте ветвления. В острую стадию заболевания стенки сосудов инфильтрируются нейтрофилами. В подострую стадию в инфильтраты проникают лимфоциты, развивается некроз сосудистой стенки, приводящий к сужению просвета артерий и ишемии тканей, питаемых пораженными сосудами. В последующем развивается фиброз, усугубляющий сужение просвета артерий. По ходу пораженных артерий образуются аневризмы диаметром от 3 до 10 мм. В процесс вовлекаются различные органы (почки, опорно-двигательный аппарат, нервная система, ЖКТ и др., кроме легких и селезенки), в которых развиваются ишемические повреждения.

Клиническая картина. В начале заболевания больные жалуются на общую слабость, похудание, лихорадку, головную боль, боль в животе. В дальнейшем преобладают жалобы, связанные с поражением сосудов тех или иных органов.

Поражение почек — наиболее частый (до 60% случаев) признак. Проявляется тяжелой артериальной гипертонией, протеинурией и изменениями осадка мочи. При быстром прогрессировании заболевания развивается почечная недостаточность.

Поражение нервной системы выявляют у 50% больных. Оно проявляется асимметричным двигательным полиневритом, характеризующимся двигательными нарушениями, парастезиями, множественным мононевритом. При вовлечении ЦНС у больных возможны психические расстройства, эпилептические припадки и нарушения мозгового кровообращения.

У большинства больных развиваются артралгии, артрит, миалгия, слабость и болезненность в мышцах нижних конечностей. Характерно появление ветвистого рисунка на коже туловища и конечностей (livedo reticularis). У некоторых больных появляются кожные высыпания по типу узелков.

Васкулит сосудов брюшной полости является причиной абдоминального синдрома. При поражении сосудов брыжейки возникают боли в области пупка, тошнота, рвота, понос, кровь в кале. При поражении артерий различных органов могут наблюдаться гастрит, энтерит, холецистит, панкреатит. Иногда развиваются перфорация кишечника и перитонит.

Нередко поражение сердечно-сосудистой системы. Наиболее часто в патологических процесс вовлекаются коронарные артерии, что приводит к развитию приступов стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. У 25% больных поражаются половые органы: у мужчин появляется болезненность в яичках, у женщин — боль в придатках матки.

При микроскопическом полиартериите, в отличие от классического узелкового полиартериита, часто развиваются поражения легочных капилляров и гломерулонефрит.

Лабораторные и инструментальные данные. В общем анализе крови выявляют умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, повышенную СОЭ, иногда нормоцитарную нормохромную анемию. У некоторых больных возможна гипергаммаглобулинемия, у 30% больных — HbsAg, антитела к протеазе-3. При поражении внутренних органов выявляют соответствующие изменения лабораторных показателей.

При ангиографии выявляют микроаневризмы мелких средних артерий почек, печени и других внутренних органов, но которые не всегда видны. С большим постоянством обнаруживают участки сужения артерий.

Более чувствительным диагностическим методом является биопсия подкожных узлов, пораженных мышц и яичек. В биоптатах при узелковом периартериите выявляют васкулит с характерными гистологическими признаками.

Диагностика. Ведущее значение в диагностике узелкового периартериита имеют клинические проявления поражения почек, периферической нервной системы в виде асимметричного двигательного полиневрита, абдоминального синдрома, кожи и сердечно-сосудистой системы. Американской ревматологической ассоциацией предложены классификационные критерии диагноза узелкового периартериита (1990). К ним относится:

- похудание на 4 кг и более с началом заболевания без изменения диеты;
- сетчатое ливедо;
- болезненность в яичках, не связанная с инфекцией и травмой;
- миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей;
- мононеврит или полинейропатия;
- диастолическое давление более 90 мм рт. ст.;
- повышение уровня мочевины >14,4 ммоль/л или креатинина >133 мкмоль/л, не связанные с дегидратацией или обструкцией мочевыводящих путей;
- наличие в сыворотке крови антигена вируса гепатита В или антител к нему;
- аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемых при ангиографии;
- гранулоцитарная или мононуклеарно-клеточная инфильтрация стенки сосудов при морфологическом исследовании биоптатов пораженных тканей.

Дифференциальная диагностика. Узелковый полиартериит дифференцируют с другими заболеваниями, при которых развиваются признаки васкулита, прежде всего это системные заболевания соединительной ткани.

Микроскопический полиартериит, в отличие от классического полиартериита, характеризуется поражением артериол, капилляров и венул, частым выявлением антител к цитоплазме нейтрофилов, развитием некротизирующего альвеолита с кровохарканьем. Часто развивается гломерулонефрит с умеренной артериальной гипертензией и быстропрогрессирующей почечной недостаточностью.

Гранулематоз Вегенера, в отличие от узелкового полиартериита, проявляется гранулематозным процессом с некрозом и рубцеванием слизистых оболочек верхних дыхательных путей, реже глотки, пищевода и легких. В сыворотке крови часто обнаруживают антитела к протеазе-3.

Необходимо дифференцировать узелковый полиартериит с миксомой левого предсердия, сопровождающейся эмболиями кожи; стафилококковой и гонококковой инфекциями; лаймской болезнью, протекающей с периферической нейропатией; инфекционным эндокардитом, при котором возможны поражения кожи и гломерулонефрит; поражениями кожи при злокачественных опухолях.

Лечение. Применяют кортикостероиды, которые наиболее эффективны в начале заболевания. Преднизолон назначают внутрь в дозе 1 мг/кг/сут в течение 3—4 дней и при улучшении состояния дозу постепенно снижают. Курс лечения — 1,5—2 мес. Методом выбора является циклофосфамид внутрь из расчета 1—3 мг/кг/сут в течение 2,5—3 мес. Более эффективна сочетанная терапия преднизолоном внутрь по 60 мг в день с циклофос-

фамидом в дозе 2 мг/кг/сут. Через 10—14 дней дозу преднизолона медленно снижают. Дозу циклофосфамида также постепенно снижают под контролем анализа крови. У 90% больных наблюдается длительная ремиссия.

При выявлении в крови больных HbsAg эффективны антивирусные препараты видарабин или фамцикловир в сочетании с плазмаферезом и глюкокортикоидами. Рекомендуют альтернативную схему лечения таких больных α-интерфероном и плазмаферезом с переливаниями донорской крови.

Для лечения артериальной гипертонии, определяющей у многих больных прогноз заболевания, применяют ингибиторы АПФ. Это позволяет уменьшить поражение почек, сердца и ЦНС. Лечение микроскопического полиартериита аналогично лечению узелкового периартериита.

Прогноз. При отсутствии лечения прогноз неблагоприятный, особенно при молниеносном течении. Лучше прогноз при рецидивирующем, но прогрессирующем течении. Основными причинами смерти больных являются почечная недостаточность, инфаркты кишечника с перфорацией, злокачественная артериальная гипертензия. Без лечения пятилетняя выживаемость не превышает 5%. При лечении глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом пятилетняя выживаемость превышает 40%.

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера — системный васкулит, сопровождающийся некротизирующим гранулематозным воспалением верхних дыхательных путей, легких, почек.

Заболеваемость невысока, составляет 4:1000000 населения. Заболевание развивается обычно в 35—40 лет, мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин.

Этиология гранулематоза Вегенера неизвестна. Высказывается мнение об аллергической реакции на аутоантигены дыхательных путей и Staphylococcus aureus, носительство которого выявляют в носоглотке больных. Возможно определенное значение имеет вирусная инфекция (цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр). В крови и в сосудистой стенке у некоторых больных обнаруживают иммунные комплексы. Но ни одно из этих предположений не имеет четких доказательств.

Патогенез. Основное значение в развитии заболевания имеют нарушения гуморального звена иммунитета: гиперреактивность гуморального звена, повышение содержания сывороточного IgA, наличие антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), реагирующих с протеиназой-3, и клеточного иммунитета: гранулематозное поражение легких и наличие активированных Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате почек.

Патологическая анатомия. В типичных случаях в биоптатах слизистой оболочки верхних дыхательных путей обнаруживают гранулематозное воспаление со значительным повреждением сосудов, наличием эпителиоидных клеток и лейкоцитов разных стадий деструкции. В легких развиваются двусторонние периваскулярные инфильтраты и отложения фибрина в мелких артериях, капиллярах и венулах. В почках выявляют инфильтрацию нейтрофилами клубочков — характерный признак гломерулонефрита разной степени выраженности, иногда в сочетании с некротизирующим васкулитом. При иммунохимическом исследовании в легких обнаруживают фибрин в кровеносных сосудах и клубочках и иммунные комплексы, осажденные комплементом C1q.

Клиническая картина. Заболевание может развиваться постепенно с ринита с язвенно-некротическими изменениями на слизистой оболочке придаточных пазух, гортани или трахеи или остро с высокой лихорадкой, миалгиями, мигрирующим полиартритом, анорексией, потерей массы тела, кожными изменениями.

В развернутый период заболевания нарастает поражение верхних дыхательных путей. У больных появляется кровянисто-гнойное отделяемое из носа, развивается язвенно-некротическое поражение костно-хрящевого скелета лица, возможны перфорация носовой перегородки и седловидная деформация носа.

Поражение легких выявляют у 85—90% больных. Боль в грудной клетке, одышка, кашель с кровянистой мокротой или кровохарканье отмечают у половины больных, но при рентгенологическом исследовании изменения обнаруживают почти у всех больных (множественные двусторонние инфильтраты, временами с распадом и формированием полостей). При рубцевании очагов гранулематозного воспаления возможно стенозирование гортани, приводящее к обструкции дыхательных путей.

У 75—80% больных развивается быстропрогрессирующий гломерулонефрит с протеинурией и гематурией. Если не начато своевременное лечение, развивается почечная недостаточность, которая может быть причиной смерти большинства таких больных.

У половины больных наблюдается поражение глаз, которое может проявляться легким конъюнктивитом, но иногда и тяжелым панофтальмитом. У некоторых больных развиваются гранулемы ретробульбарной клетчатки с вторичным экзофтальмом, атрофией зрительного нерва и потерей зрения.

Поражение кожи, проявляющееся папулами, везикулами, подкожными узлами и изъязвлениями, развивается у 40—45% больных. У отдельных больных выявляют коронарный васкулит, инфаркты миокарда, перикардит. Поражение нервной системы обнаруживают у 15—20% больных. Обычно диагностируют нейропатию черепно-мозговых нервов, множественную мононейропатию и редко — гранулемы головного мозга.

Лабораторные и инструментальные данные. В общем анализе крови выявляют значительное увеличение СОЭ, лейкоцитоз, умеренную анемию, тромбоцитоз. При биохимическом анализе крови определяют гипергаммаглобулинемию за счет в основном IgA, СРБ и повышение концентрации фибриногена. У абсолютного большинства больных с поражением легких и почек находят антитела к протеазе-3.

При рентгеноскопии и КТ легких обнаруживают округлые тени с нечеткими контурами чаще всего в нижних долях. В очагах затемнения иногда видны просветления, свидетельствующие о некрозе или сформировавшейся полости.

Целесообразно проведение биопсии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, тканей легкого, глазницы и почки. В биоптате тканей обнаруживают гранулематозное воспаление и некротизирующий васкулит, в почках — признаки гломерулонефрита.

Диагностика. Гранулематоз Вегенера диагностируется при воспалении слизистой носа и полости рта, поражении легких и выявлении гломерулонефрита. Наиболее чувствительный метод — открытая биопсия легких. В биоптате обнаруживают васкулит и гранулемы. При биопсии верхних дыхательных путей находят гранулемы и некроз, но иногда без васкулита. Подтверждается гранулематоз обнаружением антител к протеазе-3.

Дифференциальный диагноз проводят с узелковым периартериитом, геморрагическим васкулитом, синдромом Гудпасчера, диффузными болезнями соединительной ткани, гранулематозными процессами (саркоидозом, эозинофильной пневмонией), инфекционными гранулематозами (туберкулезом, лейкозами) и злокачественными опухолями из окружающих тканей.

Гранулематоз Вегенера дифференцируют со срединной гранулемой лица, которая обычно начинается с некротически-язвенного поражения слизистой оболочки носа и приводит к обширным разрушениям мягких тканей и изъязвлениям кожи лица. Легкие обычно не поражаются. При биопсии, в отличие от гранулематоза Вегенера, выявляют воспаление и некроз мелких сосудов, полиморфноклеточные гранулемы с гигантскими клетками и редко — пролиферацию атипичных лимфоцитов.

Лечение. Препаратом выбора является циклофосфамид внутрь в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении одного года с обязательным контролем лейкоцитов, количество которых должно быть больше 3000 мкл$^{-1}$ (соответственно количество нейтрофилов не менее 1500 мкл$^{-1}$). При достижении ремиссии дозу препарат постепенно снижают на 25 мг каждые 2—3 мес до полной отмены. Циклофосфамид опасен осложнениями: у 40% больных развивается геморрагический цистит, у 5% — рак мочевого пузыря, у 2% — мелкодиспластические синдромы.

Одновременно с циклофосфамидом возможно назначение преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг ежедневно в течение первого месяца. Затем переходят на прием через день и постепенно снижают дозу до полной отмены через 6 мес. Побочные эффекты: сахарный диабет, артериальная гипертензия, остеопороз, синдром Кушинга и др. развиваются при длительном ежедневном приеме преднизолона. При лечении по описанной схеме эти осложнения обычно не развиваются.

Такое комплексное лечение позволяет достичь значительного улучшения у 90% и ремиссии у 75% больных. Но в последующем у половины больных развиваются рецидивы.

При непереносимости циклофосфамида возможно лечение метотрексатом внутрь, начиная с дозы 0,3 мг/кг/нед (но не более 15 мг/нед). Через 2 нед при хорошей переносимости дозу препарата увеличивают на 2,5 мг/нед до 20 мг/нед. Одновременно назначают преднизолон по описанной схеме. При лечении метотрексатом возможно развитие побочных эффектов: повышение активности аминотрансфераз, лейкопения, пневмонит, стоматит.

Для поддержания ремиссии после лечения циклофосфамидом рекомендуют назначение азатиоприна внутрь по 1—2 мг/сут в сочетании с преднизолоном по описанной схеме.

При отсутствии эффекта от проводимой иммуносупрессивной терапии и развитии ХПН возможна трансплантация почки. Плазмаферез и гемосорбция обычно не эффективны.

Прогноз. До применения иммуносупрессивной терапии больные с гранулематозом Вегенера через несколько месяцев от момента развития ХПН погибали. В настоящее время описанные схемы лечения позволяют добиться ремиссии у абсолютного большинства больных. Но у половины больных за ремиссией следуют рецидивы, которые приводят к необратимым осложнениям: ХПН, стенозу гортани, седловидной деформации носа, тугоухости, — значительно ухудшающим качество жизни и прогноз.

Гигантоклеточный артериит

Гигантоклеточный (височный) артериит — системно-гранулематозное воспаление сонной артерии и ее ветвей, особенно часто височной артерии. Заболеваемость составляет в разных странах 9—22,4 на 100 тыс. Болеют преимущественно женщины старше 50 лет. Гигантоклеточный артериит нередко сочетается с ревматической полимиалгией.

Этиология неизвестна. Существует наследственная предрасположенность, связанная с HLA-DR4 и аллельными вариантами HLA-DRB1.

Патогенез заболевания связывают с иммунными нарушениями, которые проявляются изменениями синтеза цитокинов и наличием специфических клонов Т-лимфоцитов в очаге воспаления, вырабатывающих ИЛ-2 и интерферон γ, способствующий прогрессированию артериита.

Патологическая анатомия. Характерным гистологическим признаком гигантоклеточного артериита является панартериит. Инфильтрируются все слои сосудистой стенки лимфоцитами и макрофагами, разрушается внутренний эластический слой, в котором образуются гигантские многоядерные клетки. Чаще всего поражается височная артерия, но могут страдать верхнечелюстная, затылочная, позвоночная, глазная, задняя ресничная и

центральная артерия сетчатки. Примерно у 35% больных поражаются сонные и коронарные артерии.

Клиническая картина. Заболевание начинается остро или подостро с общего недомогания, слабости, болей в суставах и мышцах, повышения температуры. Подобное начало заболевания названо ревматической полимиалгией. Эта стадия заболевания, которая может продолжаться несколько недель, а иногда месяцев, сменяется головной болью в лобной, теменной и височной областях, обусловленной височным артериитом. Головные боли — ноющего и пульсирующего характера, усиливаются ночью и становятся нестерпимыми. Височная артерия становится плотной, болезненной при пальпации, пульсация в ней отсутствует.

При распространении воспаления на артерии лица развивается патогномоничный для височного артериита синдром "перемежающейся хромоты" жевательных мышц и языка во время еды и разговора, обусловленный их ишемией. Через 1—1,5 мес от момента появления основных симптомов у половины больных развиваются ишемия зрительных нервов или тромбоз центральной артерии сетчатки, приводящие к ухудшению зрения, а иногда к слепоте на один или оба глаза. При исследовании глазного дна выявляют отек соска зрительного нерва, а при окклюзии центральной артерии сетчатки — геморрагии и экссудаты. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к атрофии зрительного нерва и офтальмоплегии, обусловленной ишемией глазного яблока и наружных мышц глаза.

Гигантоклеточный артериит нередко поражает общие сонные и коронарные артерии. Распространение процесса на сонные артерии сопровождается симптомами ишемии мозга, проявляющимися или очаговой симптоматикой с гемипарезами, или диффузной сосудистой мозговой недостаточностью с расстройствами психики. Поражение коронарных артерий приводит к развитию приступов стенокардии и инфаркта миокарда.

Иногда воспаление распространяется на почечные артерии с развитием вторичной гипертензии, артерии нижних конечностей с синдромом перемежающейся хромоты. Описаны случаи трофических расстройств кожи и амилоидоза печени.

Лабораторные и инструментальные данные. В общем анализе крови выявляют умеренный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, гипо- или нормохромную анемию. Характерно значительное повышение в плазме γ-глобулинов, фибриногена и С-реактивного белка.

При гистологическом исследовании биоптатов височной артерии выявляют инфильтрацию стенки сосудов лимфоцитами и макрофагами, вблизи эластической мембраны — гигантские многоядерные клетки.

Диагностика. Гигантоклеточный артериит диагностируют у пожилого больного по сочетанию головных болей нового измененного характера с лихорадкой, симптомами ревматической полимиалгии или без таковых, изменениями чувствительности при пальпации сонной артерии или снижением ее пульсации, повышением СОЭ и анемией. Диагноз подтверждается биопсией височной артерии. Следует удалить и исследовать участок длиной в 2—2,5 см. Готовят несколько срезов, чтобы не пропустить измененный участок.

Дифференциальная диагностика проводится с опухолями головного мозга, глаукомой, невралгией тройничного нерва, неспецифическим аортоартериитом.

Лечение. Наиболее эффективны глюкокортикоиды. Назначают преднизолон внутрь в дозе 40—60 мг/сут в течение 1 мес. При достижении ремиссии и снижении СОЭ дозу препарата постепенно снижают до поддерживающей — 7,5—10 мг, продолжительность лечения 1—2 года. Снижение дозы преднизолона контролируют величиной СОЭ, которая может в это время немного возрасти. Но при отсутствии жалоб это увеличение не является показанием для прекращения снижения дозы препарата, так как длительный прием глюкокортикоидов в высоких дозах приводит к остеопорозу, артериальной гипертонии, сахарному диабету, поражению ЖКТ.

Прогноз благоприятный. Наступающая ремиссия обычно сохраняется длительно.

Неспецифический аортоартериит

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) — воспалительное заболевание стенки аорты и отходящих от нее крупных артерий с их стенозированием и ишемией кровоснабжаемых ими органов.

Аортоартериит относится к редким заболеваниям. Чаще болеют девочки-подростки и молодые женщины.

Этиология и патогенез. Этиология неизвестна. Ведущее значение в патогенезе имеют иммунные нарушения. В крови больных обнаруживают иммунные комплексы и антитела к фосфолипидам, но их роль не изучена.

Патологическая анатомия. Неспецифический аортоартерит характеризуется развитием панартериита с мононуклеарной инфильтрацией, иногда встречаются многоядерные гигантские клетки. Происходит пролиферация клеток внутренней оболочки, возникают надрывы эластических мембран, развивается фиброз, разрастаются сосуды меди. Просвет сосудов сужается, возможен тромбоз. Частота поражений артерий приведена в табл. 94.

Таблица 94

Поражение артерий при аортоартериите (по данным ангиографии, Kerr J. et al., 1994)

Артерии	Частота поражений,%	Проявления
Подключичные	93	Боль в руках по типу "перемежающейся хромоты", синдром Рейно, асимметрия АД
Общие сонные	58	Нарушения зрения, обмороки, преходящая ишемия мозга, инсульт
Брюшная аорта	47	Боли в животе, тошнота, рвота
Почечные	38	Артериальная гипертония, почечная недостаточность
Дуга аорты и корень аорты	35	Аортальная недостаточность, сердечная недостаточность
Позвоночные	35	Нарушения зрения, головокружения
Ветви чревного ствола	18	Боль в животе, тошнота, рвота
Верхняя брыжеечная	18	Боль в животе, тошнота, рвота
Подвздошные	17	Перемежающаяся хромота
Легочные	10-40	Атипичные боли в груди, одышка
Коронарные	< 10	Стенокардия, инфаркт миокарда

Клиническая картина. В течении заболевания выделяют две стадии: острое воспаление и повреждение стенки артерий с типичными клиническими проявлениями.

В острую стадию у больных выявляют субфебрильную температуру, слабость, быструю утомляемость, боли в суставах, тахикардию. Заболевание развивается в возрасте от 6 до 20 лет. Продолжительность острой фазы составляет 3—7 недель. До появления характерных сосудистых синдромов диагностировать неспецифических аортоартериит не представляется возможным. Появление сосудистых симптомов происходит через несколько месяцев или лет от момента острой стадии заболевания.

Диагноз неспецифического аортоартериита следует заподозрить, если у молодой женщины обнаруживают ослабление или отсутствие пульса на одной из верхней конечностей, асимметрию АД, синдромы перемежающейся хромоты в руках и Рейно. Поражение сонных артерий приводит у половины больных к транзиторной ишемии мозга, кортикальным расстройствам зрения, ишемическим инсультам. У всех больных над сонными и подключичными артериями выслушивается систолический шум. Основные клинические проявления в сопоставлении с данными ангиографических исследований представлены в табл. 94.

Лабораторные и инструментальные данные. В крови выявляют увеличение СОЭ, умеренную гипохромную анемию, гипергаммаглобулинемию. Наиболее информативным

методом диагностики являются аортография и селективная ангиография пораженных артерий, позволяющие обнаружить окклюзии ветвей аорты, участки стеноза и постстенотического расширения пораженных артерий. Для визуализации стенозов используют ультразвуковое сканирование сосудов.

Диагноз. Диагностическими критериями неспецифического аортоартериита, предложенными Американской ревматологической ассоциацией (1990), являются возраст моложе 40 лет, "перемежающаяся хромота" верхних конечностей, ослабление или отсутствие пульсации на одной или обеих плечевых артериях, асимметрия АД более 10 мм рт. ст. на руках, систолический шум над сонными и подключичными артериями, сужение или окклюзия аорты и/или ее ветвей, выявленные при ангиографических исследованиях.

Дифференциальный диагноз проводят с **атеросклерозом**, который может вызвать системное нарушение артериальной системы. Но атеросклероз развивается, в отличие от аортоартериита, в возрасте старше 40 лет, хотя и наблюдаются случаи атеросклероза в 30-летнем возрасте, сопровождается нарушениями липидного обмена, и чаще им болеют мужчины.

Неспецифический аортоартериит дифференцируют с **облитерирующим тромбангиитом,** который может развиваться у молодых больных. В отличие от аортоартериита при нем обычно поражаются артерии среднего и мелкого калибра, редко — аорта, практически никогда — висцеральные ветви и ветви дуги аорты.

Лечение. Больным назначают преднизолон по 40—60 мг/сут до улучшения состояния. При неэффективности преднизолона применяют дополнительно метотрексат в дозе до 15 мг/нед. При артериальной гипертензии обязательно применение гипотензивных средств. Но следует помнить, что стенозы почечных артерий являются противопоказанием для применения ингибиторов АПФ!

Эффективность значительно повышается при сочетании глюкокортикоидов с хирургическими методами лечения стенозов. Показаниями к операции являются опасность ишемического поражения мозга, наличие коарктационной или вазоренальной гипертонии, синдром абдоминальной ишемии, ишемия верхних и нижних конечностей. Хирургические вмешательства выполняют при отсутствии экстренных показаний только после достижения ремиссии. Проводят эндартерэктомию при изолированных стенозах магистральных артерий, баллонную ангиопластику при единичных стенозах почечных артерий, шунтирование с использованием синтетических сосудистых протезов при множественных и критических окклюзиях артерий. Летальность при таком лечении не превышает 10%.

Прогноз. Существует молниеносное течение заболевания главным образом у молодых больных. Более характерно медленно прогрессирующее течение. При раннем выявлении и активном лечении прогноз благоприятный. Причинами смерти являются осложнения неспецифического аортоартериита (артериальная гипертензия, инсульт, сердечная недостаточность при инфаркте миокарда, реже — почечная недостаточность).

Облитерирующий тромбангиит

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) — системное воспалительное заболевание артерий и вен среднего калибра с преимущественным поражением сосудов нижних конечностей. Болеют главным образом мужчины среднего возраста.

Этиология и патогенез. Этиология заболевания неизвестна. Выделяют среди причин развития заболевания курение. В патогенезе облитерирующего тромбангиита имеют значение иммунные реакции на коллаген I и II типов и микроциркуляторные нарушения, способствующие развитию тромбоваскулита.

Патоморфология. Облитерирующий тромбангиит характеризуется сегментарным поражением дистальных артерий и поверхностных вен конечностей. В острой стадии заболевания выявляют воспалительную полиморфно-клеточную инфильтрацию внутренней оболочки сосудов, затем развивается тромбообразование и в позднюю стадию — фиброз сосудов. Однако часто одновременно наблюдаются все стадии патологического процесса.

Клиническая картина. Наиболее характерными клиническими признаками являются перемежающаяся хромота при ходьбе, мигрирующий тромбофлебит, ишемия в пальцах стоп, переходящая у половины больных в синдром Рейно. При прогрессировании заболевания появляются признаки поражения лучевой артерии, сопровождающиеся ишемией кистей. У некоторых больных в патологический процесс вовлекаются коронарные артерии, основными клиническими синдромами при этом являются стенокардия, рефрактерная к лечению нитратами, и иногда инфаркт миокарда у молодых больных. У отдельных больных поражаются церебральные сосуды, сопровождающиеся головной болью, головокружением, парестезиями, ухудшением зрения, интермиттирующими гемиплегиями.

Лабораторные и инструментальные данные. Общий анализ крови нормальный, показатели иммунологической активности не определяются. Наиболее информативной является артериография, с помощью которой выявляют сегментарные сужения в дистальных сосудах конечностей. Снижение кровотока в артериях определяют с помощью ультразвукового сканирования, реовазографии и плетизмографии.

Диагностика. Появление жалоб на перемежающуюся хромоту у мужчин 40—50 лет, злостных курильщиков, при отсутствии гиперлипидемии, сахарного диабета и диффузных заболеваниях соединительной ткани является основанием для предположения об облитерирующем тромбангиите. Подтверждается диагноз развитием мигрирующего тромбофлебита, синдрома Рейно и данными ангиографического исследования.

Дифференциальный диагноз. Облитерирующий тромбангиит дифференцируют от стенозирующего атеросклероза, который развивается у мужчин старше 40 лет, имеющих малоподвижный образ жизни, характеризуется доброкачественным постепенным, без существенных обострений течением и сопровождается атеросклерозом сосудов и ишемией других органов. При ангиографии при атеросклерозе выявляют поражение аортоподвздошного сегмента, извитость и расширение проксимальных сегментов, неравномерность контуров бедренных артерий, стеноз бифуркации.

Мигрирующий тромбофлебит может развиться при болезни Бехчета, которая, в отличие от облитерирующего тромбангиита, характеризуется рецидивирующим афтозным стоматитом, некротически-язвенными изменениями в слизистой оболочке половых органов и воспалительным поражением глаз.

При наличии синдрома Рейно следует дифференцировать его с другими системными васкулитами и диффузными заболеваниями соединительной ткани.

Лечение. Обязательным является исключение курения, так как у больных, продолжающих курить, острая стадия заболевания прогрессирует без ремиссий. Важное значение имеет исключение факторов, ухудшающих кровообращение: термических и химических повреждений, воздействия хлора, тесной обуви, сосудосуживающих лекарственных средств. При отсутствии болей в покое и изъязвлений следует рекомендовать ходьбу по 20—30 мин 2 раза в сутки. Из медикаментозных средств эффективны пентоксифиллин, антагонисты кальция и ингибиторы тромбоксана при ангиоспастических явлениях. Антикоагулянты, антибиотики и кортикостероиды неэффективны.

Во время ремиссии возможно уменьшение артериальной недостаточности с помощью дорзальной или люмбальной симпатэктомии. Операции обходного шунтирования применяются редко, так как процесс не распространяется на крупные артерии (подвздошные, бедренные, подключичные и плечевые). Есть сообщения о наложении анастомоза между

большеберцовой и малоберцовой артериями. Если тканевые повреждения массивные и не поддаются лекарственной терапии, прибегают к ампутации.

Прогноз неблагоприятный у продолжающих курение больных.

Глава 85
ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

Костно-мышечные заболевания включают различные по происхождению болезни. Особенностью костно-мышечной системы является ее динамическое равновесие при постоянном изменении формы, структуры и функции, обеспечивающих выполнение физических нагрузок. Костно-мышечная система подвержена травмам, общим и местным воспалительным заболеваниям, приводящим к значительным ограничениям физической активности и снижению работоспособности.

Поражения суставов могут быть воспалительными и невоспалительными. Воспалительные поражения проявляются общими (лихорадкой, слабостью, потливостью, похуданием) и местными (болью, припухлостью, скованностью, гиперемией, местным повышением температуры) признаками. Воспаление суставов может развиваться при различных инфекциях (туберкулез, гонококки), выпадении кристаллов (подагра) и аутоиммунных реакциях (ревматический артрит, СКВ). Невоспалительные поражения могут быть обусловлены травмами, дегенеративными и гиперпластическими процессами.

Деформирующий остеоартроз

Деформирующий остеоартроз — дегенеративное поражение суставного хряща и прилежащей костной ткани, сопровождающееся воспалением и костными эрозиями. Поэтому в настоящее время термин "остеоартроз" постепенно заменяется термином "остеоартрит". Деформирующий остеоартроз подразделяется на первичный (идиопатический, развивающийся в здоровом до этого суставе) и вторичный (развивающийся в уже пораженном суставе).

Эпидемиология. Деформирующий остеоартроз — самая распространенная болезнь суставов. Рентгенологические признаки деформирующего остеоартроза выявляют у 2% женщин моложе 45 лет, у 30% женщин от 45 до 64 лет и у 68% женщин старше 65 лет. У мужчин выявляется аналогичная закономерность, но частота заболевания в старших возрастных группах несколько ниже. До 55 лет частота поражений различных суставов не зависит от пола. В возрасте старше 55 лет у мужчин чаще поражается тазобедренный сустав, у женщин — коленный сустав, межфаланговые и запястно-пястные суставы.

Этиология. Уменьшение амортизационных свойств хряща происходит при микротравматизации суставной поверхности хряща, увеличении дефектов агрегации протеогликанов и последующем разволокнении коллагенового каркаса, что наблюдается при постоянных физических нагрузках. У спортсменов, артистов балета, шахтеров, работниц хлопкопрядильных фабрик обычно развивается деформирующий остеоартроз иногда необычной локализации. Так, у балерин часто поражаются голеностопные суставы, у шахтеров — коленные, у теннисистов — локтевые.

В настоящее время установлено генетически обусловленное развитие эрозивного остеоартроза дистальных и проксимальных межфаланговых суставов преимущественно у женщин, у которых этот вариант заболевания связан с аутосомно-доминантным наследованием.

Ожирение увеличивает нагрузку на суставы, особенно на коленные, и способствует развитию деформирующего остеоартроза. К факторам риска этого заболевания относятся снижение тонуса близлежащих к суставу мышц и отложение различных веществ в матриксе хряща, например, при гемохроматозе.

Патогенез. При деформирующем остеоартрозе в первую очередь поражается хрящ в суставах, подверженных постоянной перегрузке. Перечисленные причины повреждают хондроциты, высвобождают металлопротеиназы (эластазу и коллагеназу) и вызывают деградацию матрикса хряща. Медиаторами этих процессов являются цитокины ИЛ-1 и фактор некроза опухолей. Повреждения хряща вызывают усиление восстановительных процессов: усиливается пролиферация хондроцитов и увеличивается синтез протеогликанов. Но восстановительные процессы не в состоянии приостановить выраженную деградацию коллагена, что приводит к снижению эластичности хряща, образованию вначале локальных, затем обширных дефектов в нем и прогрессированию заболевания. Одновременно усиливается образование костной ткани остеобластами в субхондральной зоне. Образовавшаяся костная ткань менее эластична, в ней возникают микротрещины, через которые в костный мозг поступает синовиальная жидкость. Вокруг этой жидкости развивается фибробластная и остеобластная клеточная реакция, приводящая к образованию субхондральных костных кист. Метаплазия периферических костных клеток является причиной образования по краям сустава, в местах наименьшего сопротивления остеофитов, состоящих из костной ткани и соединительнотканных элементов, покрытых волокнистым хрящом. Пролиферация синовиальной ткани, развивающийся хронический синовиит и утолщение капсулы изменяют форму сустава и ограничивают его подвижность.

Патологическая анатомия. В начале заболевания суставной хрящ в участках, испытывающих наибольшую перегрузку, изменяет голубой цвет на желтый из-за потери протеогликанов и утолщается. Впоследствии он становится мягче и тоньше, появляются поверхностные и глубокие трещины и язвы с обнажением кости. Возможны регенерация за счет волокнистого менее устойчивого к нагрузкам хряща и пролиферация хондроцитов. Но эти реакции непродолжительны. Число клеток уменьшается.

Развивается перестройка и гипертрофия субхондральной кости, которая становится плотной и твердой, образуются субхондральные кисты и остеофиты. Затем атрофируются околосуставные мышцы, что имеет основное значение в клинической картине заболевания и инвалидизации больного.

Классификация деформирующего остеоартроза представлена в табл. 95.

Клиническая картина. Ведущим клиническим симптомом является ноющая боль в пораженном суставе. Боль обычно глубокая, тупая, усиливающаяся при движении и ослабевающая в покое. При тяжелом деформирующем остеоартрозе тазобедренного сустава боль может развиваться ночью. Обычно она носит мучительный характер и нарушает сон. Утренняя скованность и скованность после длительной неподвижности (например, после длительной работы за письменным столом или поездки в автомобиле) может быть выраженной, но непродолжительной и длиться не больше 20 — 25 мин.

При физикальном исследовании выявляют локальную болезненность, утолщение мягких тканей, крепитацию, которую можно даже услышать при выполнении пассивных движений в суставах в полном объеме вследствие неконгруэнтности суставных поверхностей. Выпот обычно отсутствует.

Таблица 95

Классификация деформирующего остеоартроза (Mankin H.G. et al., 1986)

Первичный	Вторичный
А. С поражением одного или группы суставов	А. Травма.
1. Кисти: узелки Гебердена или Бушара, остеоартроз запястно-пястного сустава большого пальца, проксимальных межфаланговых суставов.	1. Острая. 2. Хроническая (профессиональная, спортивная).
2. Стопы: тугоподвижность первого плюснефалангового сустава, деформирующий остеоартроз таранно-пястно-ладьевидного сустава.	Б. Врожденная патология. 1. Локальные поражения: остеохондропатия головки бедренной кости, врожденный вывих бедра.
3. Коленного сустава	2. Нарушения биомеханики: разная длина ног, Х- и О-образное искривление ног.
4. Тазобедренного сустава.	3. Хондродисплазия.
5. Позвоночника: а) поражение межпозвоночных суставов (деформирующий остеоартроз); б) поражение межпозвоночных дисков (остеохондроз); в) остеофиты (остеохондроз); г) поражение связок (диффузный гиперостоз).	В. Метаболические болезни. 1. Алкаптонурия. 2. Гемохроматоз. 3. Болезнь Вильсона. 4. Болезнь Гоше. Г. Эндокринные заболевания. 1. Акромегалия. 2. Гиперпаратиреоз. 3. Сахарный диабет. 4. Ожирение. 5. Гипотиреоз.
6. Другие суставы: плечевой, акромеально-ключичный, голеностопный, крестцово-подвздошный, височно-нижнечелюстной.	Д. Отложения солей кальция. 1. Псевдоподагра. Е. Другие заболевания костей и суставов. 1. Локальные: переломы, асептический некроз, инфекция, подагра.
Б. Генерализованный деформирующий остеоартроз: поражение 3 суставов или группы суставов, перечисленных выше	2. Генерализованные: ревматоидный артрит, остеопороз. Ж. Нейрогенная артропатия. З. Эндемические болезни. 1. Болезнь Кашина-Бека.
	И. Прочие. 1. Отморожения. 2. Кессонная болезнь. 3. Гемоглобинопатии

Возможно локальное повышение температуры кожи над суставом, но обычно оно появляется при обострении заболевания. На поздних стадиях происходят увеличение и варусные (медиальные) или вальгусные (латеральные) деформации суставов за счет костных разрастаний и отека околосуставных тканей, развиваются подвывихи и утрачивается двигательная функция, которые в сочетании со стремлением больного щадить поврежденный сустав приводят к атрофии околосуставных мышц.

При деформирующем остеоартрозе межфаланговых суставов кисти появляются узелки Гебердена — увеличение дистальных межфаланговых суставов — и узелки Бушара — увеличение проксимальных межфаланговых суставов.

Лабораторная диагностика. При первичном деформирующем остеоартрозе общий и биохимический анализы крови и мочи не изменяются. Рентгенологическая картина на ранних стадиях может быть нормальной. При прогрессировании заболевания выявляются типичные изменения: сужение межсуставной щели, субхондральный остеосклероз, краевой остеофитоз, субхондральные кисты. У некоторых больных выявляют околосуставной остеопороз и эрозии суставных поверхностей. УЗИ и МРТ при деформирующем остеоартрозе не имеют существенного значения.

Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями околосуставных тканей (сухожилий, сухожильных сумок или связок). Например, вертельный бурсит сопровождается болью в тазобедренном суставе. Возможна радикулопатия — отраженная боль при поражении другого сустава. Так, 25% больных с остеоартрозом тазобедренного сустава жалуются на боль в колене. При поражении одного сустава следует исключить бактериальную или микрокристаллическую этиологию болезни, травму и кровоизлияния.

Дифференциальный диагноз проводят также с полиартритами при коллагенозах и ревматоидным полиартритом, которые проявляются слабостью, похуданием, лихорадкой, длительной утренней скованностью, симметричными поражениями пястно-фаланговых и лучезапястных суставов.

Лечение. Общими задачами лечения больного являются уменьшение болей и улучшение функции сустава и предотвращение быстрого прогрессирования дегенеративного процесса в суставном хряще. Лечение проводят с учетом возможных этиологических и патогенетических факторов у данного больного, стадии и типа течения болезни, наличия или отсутствия реактивного синовита. Необходимо воздействовать как на местные процессы в тканях суставов, так и на организм в целом. Основным методом лечения является консервативное (немедикаментозное и медикаментозное). Немедикаментозное лечение больных с деформирующим остеоартрозом в настоящее время приобретает ведущее значение. Оно включает общие рекомендации. Больным рекомендуют гимнастику при нарушении осанки или механические специальные приспособления, например, корсет на поясничную область для поддержания слабеющих мышц при болях в спине; бандаж на коленный сустав при нестабильности связок. Больным с остеоартрозом коленного или тазобедренного суставов показано плавание, бег противопоказан. Не рекомендуется сидеть на корточках или стоять на коленях. Эффективны упражнения с изометрическими сокращениями поддерживающих сустав мышц, например, упражнения для четырехглавой мышцы бедра при остеоартрозе коленного сустава Ⓐ. Больным с ожирением советуют похудеть. После нагрузки необходимо давать суставам отдых. Различные тепловые процедуры (горячий душ), а иногда лед уменьшают выраженность боли при деформирующем остеоартрозе.

Медикаментозное лечение деформирующего остеоартроза направлено на уменьшение боли и улучшение подвижности суставов. В настоящее время не существует препаратов, способных уменьшить патологические изменения в суставах. Тем не менее, предложены эффективные методы базисной терапии деформирующего остеоартроза, направленные на предотвращение дегенерации сустава (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989).

Базисная терапия включает румалон — препарат, изготовляемый из экстракта хряща и костного мозга молодых животных. Румалон увеличивает синтез гликозаминогликанов хрящевыми клетками и гиалуроновой кислоты, стимулирует восстановительные процессы в хряще. Назначают препарат по 1 мл в/м через день, курс лечения 25 инъекций. Повторный курс через 6 месяцев.

Глюкозамин (глюкозамина сульфат) стимулирует регенерацию хряща, оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие. Назначают препарат внутрь по 0,3—0,5 г 3 раза в сутки в течение 30—40 дней. Повторный курс возможен через 2 недели.

Структум (хондроитин сульфат) оказывает хондростимулирующее, противовоспалительное и регенерирующее действие. Назначают внутрь по 500 мг 2 раза в сутки. Начальный курс 6 мес. Хондроитин сулдьфат выпускают в форме лиофилизата в ампулах. Одна ампула содержит 100 мг препарата. Вводят в/м, предварительно растворив лиофилизат в 1 мл воды для инъекций, по 100 мг через день, с четвертой инъекции дозу увеличивают до 200 мг. Курс лечения 25—30 инъекций, повторный через 6 мес.

Для стимуляции обмена веществ назначают биологический стимулятор АТФ, принимающий участие в синтезе белка и промежуточных продуктов обмена. АТФ назначают по 1—2 мл 1% раствора в/м 1 раз в сутки, курс лечения 25—30 инъекций. При длительном

течении деформирующего артроза для усиления опорной функции кости назначают анаболические стероиды (нандролон, ретаболил) в/м по 0,025 — 0,05 г 1 раз в 3 — 4 нед, всего 8 инъекций.

При выраженных болях применяют местно НПВС в виде аппликаций на кожу вокруг пораженных суставов. Возможно системное применение аналгетиков (парацетамола внутрь по 200 — 500 мг 2 — 3 раза в день)Ⓑ.

Если через 1 — 2 дня боли не стихают, назначают НПВС в малых дозах (ибупрофен, 1200 мг/сут или напроксен, 500 мг/сут) в дополнение к парацетамолу или вместо него. При отсутствии эффекта назначают трамадол, слабый наркотический аналгетик, по 50 — 100 мг внутрь или в/м 1 — 2 раза в день. Трамадол почти не вызывает привыкания и зависимости. Если и это не помогает, назначают НПВС в противовоспалительных дозах, которые могут вызвать развитие желудочно-кишечных нарушений, язв и кровотечений особенно у пожилых больных. Поэтому лечение НПВС должно проводиться под постоянным врачебным контролем.

Кортикостероиды внутрь при лечении остеоартроза не применяют. При обострении заболевания показано внутри- и околосуставное введение гормонов длительного действия, которое значительно улучшает состояние больныхⒸ. Но частые инъекции больших доз приводят к деструкции суставов. Рекомендуется введение глюкокортикоидов в один и тот же сустав 1 раз в 4 — 6 месяцев. Обезболивающим действием обладает ингибитор вещества Р капсицин.

Для лечения деформирующего остеоартроза используют местные физические и курортные факторы. При болях и выпоте в суставах рекомендуют УФО в эритемных дозах, электрофорез новокаина и анальгина, ультразвук, фонофорез гидрокортизона, диадинамические токи. Местные тепловые процедуры (парафиновые и грязевые аппликации, озокерит, аппликации с диметилсульфоксидом) на суставы применяют при отсутствии активного синовита. Больным показано лечение на курортах Пятигорска, Сочи, Евпатории, а также на местных курортах с серными, сероводородными, радоновыми и другими теплыми минеральными источниками.

Хирургическое лечение показано при далеко зашедшем остеоартрозе тазобедренного или коленного суставов. Проводят ангуляционную остеотомию (коррегирующую операцию) с целью устранения деформации костей при выраженных поражениях коленного сустава. В запущенных стадиях остеоартроза коленного или тазобедренного суставов показано протезирование сустава, приводящего к исчезновению боли и восстановлению функции.

Подагра

Подагра — хроническое заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов и характеризующееся повышенным содержанием мочевой кислоты в крови (гиперурикемией) и отложением уратов в суставных и/или околосуставных тканях. Но лишь около 10% больных гиперурикемией страдают подагрой.

Распространенность подагры, по данным эпидемиологических исследований, колеблется в странах Европы и США от 0,1 до 5,8%. Болеют главным образом мужчины в любом возрасте, но в большинстве случаев после 40 лет. У женщин подагра развивается обычно в климактерическом периоде.

Этиология. Гиперурикемия может быть следствием повышенного образования мочевой кислоты (метаболическая форма), уменьшения ее выведения с мочой (почечная форма) и сочетания обоих факторов (смешанная форма). Существуют две формы метаболи-

ческой подагры: первичная и вторичная. Первичная подагра развивается при нарушении пуринового обмена, вызванного дефектом ферментной системы синтеза мочевой кислоты. Вторичная подагра обусловлена повышенным распадом нуклеиновых кислот при болезнях крови, алкоголизме, проведении противоопухолевой терапии и после тяжелых травматических операций.

Почечная форма подагры выявляется у 90% больных. Выделение мочевой кислоты у таких больных менее 700 мг/сут. Основными причинами замедления выведения мочевой кислоты почками являются ХПН, интерстициальные (канальцевые) заболевания почек без почечной недостаточности, прием диуретических средств, малых доз аспирина и алкоголя, свинцовая интоксикаця, гипопаратиреоз и артериальная гипертензия. При подагре кроме гиперурикемии выявляются нарушения липидного (гиперлипидемия II и IV типов) и углеводного обменов. Поэтому у больных подагрой часто наблюдаются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и атеросклероз.

Патогенез. В результате длительной гиперурикемии в синовиальных оболочках, хрящах и суставных частях костей откладываются небольшие кристаллические скопления (микротофусы) моноурата натрия. При воздействии различных факторов (травм, повышения температуры в суставе, изменений концентрации мочевой кислоты в крови или синовиальной жидкости) микротофусы разрушаются и кристаллы входят в суставную полость. Механизм развития острого подагрического приступа обусловлен фагоцитозом кристаллов уратов нейтрофилами синвиальной жидкости, при котором высвобождаются лизосомальные ферменты, потенциирующие воспаление. Мочевая кислота способствует высвобождению из синовальных макрофагов медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, цитокинов), что сопровождается развтием воспаления других суставов и мягких тканей. Доказано участие иммунных механизмов в патогенезе подагры, в частности Ig и компонентов комплемента (C_3 и C_4), фиксирующих ураты и стимулирующих фагоцитарную активность нейтрофилов. Установлено также значение иммунных комплексов в патогенезе подагрического гломерулонефрита.

Клиническая картина. По клинической картине выделяют острую (подагрический приступ) и хроническую формы заболевания.

Подагрический приступ начинается, как правило, внезапно в ночное время. Развивается резчайшая сверлящая боль в пораженном суставе, усиливающаяся при малейшем движении. Чаще поражается плюснефаланговый сустав большого пальца стопы, реже поражаются плюснефаланговый сустав большого пальца кисти, голеностопный, коленный и другие суставы. Пораженный сустав быстро отекает и краснеет. Воспаление переходит на мягкие ткани, и отек может распространяться на голень. Эти симптомы иногда заставляют дифференцировать острый подагрический артрит с отрым тромбофлебитом и рожистым воспалением. Температура тела повышается до 38—39 °С и сопровождается сильным ознобом. К утру боль уменьшается, но к вечеру вновь усиливается. Такие волнообразные боли могут повторяться в течение 3—8 суток. Затем приступ проходит без лечения. Форма и функция сустава восстанавливаются полностью.

После окончания первого приступа наступает межприступный период. Больные обычно не предъявляют жалоб. Повторные приступы могут развиться через несколько дней или месяцев. Если поражается один и тот же сустав, возникает ограниченная зернистая опухоль и формируется плотный, просвечивающий через кожу подагрический узел (tophus uricus).

Прогрессирование болезни наблюдается у больных, не получающих лечение. Присупы острого артрита становятся тяжелее, укорачиваются межприступные периоды, меняется локализация поражения, характерна асимметричность поражения суставов. Развивается хроническая (тофусная) форма подагры, характеризующаяся хроническим подагрическим артритом преимущественно суставов стоп с выраженной дефигурацией и нарушением функции.

Через 3 — 4 года формируются подагрические тофусы, представляющие собой скопления уратных кристаллов, окруженных воспалительными клетками и фиброзными массами. Типичная локализация тофусов — ушные раковины, задние поверхности локтевых суставов, реже на пальцах стоп, над ахилловым и подколенным сухожилиями. Тофусы могут вскрываться с образованием свищей и выделением белой массы, состоящей из кристаллов уратов. Тофусы могут смещать нормальную ткань, в которой в последующем развивается воспаление, приводящее к эрозии суставного хряща и подлежащей костной ткани.

Течение подагры нередко осложняется поражением почек. Чаще всего развивается мочекаменная болезнь. Скопление уратов в интерстициальной ткани и почечных пирамидах может привести к уратной нефропатии, которая проявляется протеинурией, снижением концентрационной способности, артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью. При внезапном усилении образования мочевой кислоты и резком повышении ее концентраци в моче возможно развитие острой мочекислой нефропатии. Происходит кристаллизация мочевой кислоты в почечных канальцах и собирательных трубочках, что сопровождается их обструкцией и ОПН.

Лабораторные и инструментальные данные. При остром подагрическом приступе в общем анализе крови выявляют лейкоцитоз и увеличение СОЭ. В биохимическом анализе крови у 90% больных обнаруживают повышенное содержание мочевой кислоты, но у 10% оно нормальное. Поэтому этот показатель не является специфичным для острого подагрического артрита.

В синовиальной жидкости находят уратные кристаллы, расположенные главным образом в нейтрофилах. Кристаллы игольчатые и двоякопреломляющие свет при исследовании в поляризационном микроскопе. Количество лейкоцитов в синовиальной жидкости колеблется от 10 до 60×10^9/л.

Исследуют экскрецию мочевой кислоты после трехдневной диеты, исключающей пурины (мясо, бульоны, птицу, рыбу, бобовые, кофе, какао, алкоголь). В норме экскретируется 400 — 600 мг за сутки. Увеличение экскреции более 600 мг свидетельствует о гиперпродукции мочевой кислоты, менее 400 мг — о нарушении ее экскреции. При аспирации содержимого тофусов обнаруживают кристаллы мочевой кислоты.

При рентгенологическом исследовании пораженных суставов выявляют "пробойники" (большие эрозии) в субхондральной кости, чаще всего первом плюснефаланговом суставе, но они могут быть и в любых других суставах. По краям эрозий в типичных случаях видны признаки костеобразования.

Диагноз. Диагноз подагры является достоверным при наличии 2 критериев из числа следующих: анамнестические указания на перенесенный острый подагрический артрит, наличие подагрических узлов (тофусов), гиперурикемия более 0,42 ммоль/л у мужчин и 0,36 ммоль/л у женщин, обнаружение кристаллов уратов в синовиальной жидкости или тканях (римские и нью-йорские диагностические критерии). Подтверждается диагноз наличием уратного нефролтиаза и тубулоинтерстициального нефрита.

Дифференциальный диагноз. Подагру дифференцируют от псевдоподагры, характеризующейся отложением кристаллов пирофосфата кальция в крупных периферических суставах. Клиника напоминает острый подагрический артрит. В отличие от подагры при псевдоподагре выявляются кристаллы пирофосфата кальция в синовиальной жидкости, которые обладают положительным двулучепреломлением. Характерно для псевдоподагры наличие линейной кальцификации суставного хряща, особенно фиброзного хряща мениска, выявляемой при рентгенографии.

Поражение суставов, напоминающее подагру, может развиться при палиндромном ревматизме. Но он чаще встречается у мужчин среднего или пожилого возраста. Артрит развивается еще быстрее, чем подагрический, боль может быть столь же интенсивной. Приступ спонтанно полностью проходит через 1 — 3 дня. При палиндромном ревматизме

в сыворотке крови часто выявляют ревматоидный фактор. Синовиальную жидкость получить трудно.

Ошибочный диагноз острого подагрического артрита может быть при остром септическом артрите, но при этом артрите при посеве синовиальной жидкости выявляют бактерии.

У некоторых больных подагру дифференцируют с ювенильным ревматоидным артритом. Основное значение имеет исследование синовиальной жидкости с помощью поляризационной микроскопии.

Лечение. Лечение направлено на купирование острого подагрического артрита, предупреждение рецидивов острых атак, предотвращение дальнейшего отложения кристаллов уратов и устранение существующих тофусов.

Острый подагрический артрит. Необходимо обеспечить покой и иммобилизацию пораженного сустава. Выраженный эффект отмечается при лечении колхицином, который назначают по 0,5 — 1,0 мг внутрь каждые 2 часа до стихания симптомов артрита или пока не разовьется диарея или рвота. Тяжелые приступы могут купироваться после приема 4 — 7 мг колхицина, не рекомендуется его применение больше 7 мг в течение 48 часов. При выраженных побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта в начале лечения колхицин вводят внутривенно. Дозу 1 мг разводят в 20 мл 0,9% раствора NaCL и медленно вливают, суточная доза при этом способе введения не должна превышать 2 мг. Колхицин противопоказан при беременности и больным с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью. С осторожностью применяют у бльных пожилого возраста, при поражении печени, ЖКТ и сердца.

НПВС (индометацин, ибупрофен, напроксен, диклофенак натрия) применяют в полных суточных дозах во время еды в течение 2 или 3 дней. Не рекомендуют назначение салицилатов, влияющих на выделение мочевой кислоты. НПВС с осторожностью назначают пожилым больным и больным с поражением ЖКТ, печени и почек.

Кортикостероиды эффективны при внутрисуставном введении после аспирации синовиальной жидкости. Используется преднизолон в дозе от 10 до 50 мг.

Больным рекомендуется обильное питье (до 3 л/сут). Урикостатики и урикозурические препараты в остром периоде артрита не назначают, так как изменения содержания мочевой кислоты в крови могут удлиннить приступ подагры.

Межприступный период. Назначают диету с низкой калорийностью и обязательным ограничением продуктов, богатых пурином (мясных бульонов, печени, почек, мучных сладостей, сардин, анчоусов). Алкогольные напитки, диуретики, аспирин и длительное голодание **противопоказаны**. При частых приступах подагры профилактически назначают колхицин по 0,5 — 0,6 мг внутрь 1 — 2 раза в сутки. Если приступы развиваются у больных со стойкой гиперурикемией и гиперурикозурией, показано снижение уровня мочевой кислоты в крови.

Схема лечения. За несколько суток до назначения гипоурикемических и урикозурических препаратов рекомендуется назначение колхицина по 0,5 — 0,6 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 6 — 8 нед с целью предупреждения развития приступа острого артрита. Если к концу этого периода после нормализации уровня мочевой кислоты острый артрит не развился, колхицин отменяют.

Наиболее эффективное гипоурикемическое средство — ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол. Начальная доза препарата 100 мг внутрь 1 раз в сутки с последующим постепенным увеличением дозы до 300 — 600 мг/сут (в несколько приемов) за 2 — 3 нед до снижения уровня мочевой кислоты в крови. Затем каждые 2 — 4 нед суточную дозу уменьшают до минимальной поддерживающей, обеспечивающей нормальную концентрацию мочевой кислоты в крови. С помощью аллопуринола иногда удается растворить образовавшиеся мочекислые камни.

Побочные эффекты развиваются редко. Примерно у 5% больных отмечаются аллергические реакции: возможны экзантема, лихорадка, редко — бронхоспазм. У пациентов с заболеваниями печени и почек риск побочных эффектов увеличивается: возможны эксфолиативный дерматит, сопровождающийся лихорадкой, зуд, пурпура, артралгии и эозинофилия.

Урикозурические средства снижают урикемию, блокируя канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты в почках. Урикозурические препараты неэффективны, если клубочковая фильтрация меньше 50 мл/мин, и противопоказаны при повышенной почечной экскреции мочевой кислоты (>800 мг/сут). Увеличение экскреции мочевой кислоты под действием пробенецида может привести к риску образования уратных камней, уменьшение которого возможно назначением обильного питья и ощелачивания мочи. Урикозурическим эффектом обладает антагонист рецепторов ангиотензина II — лозартан.

Наиболее часто используется пробенецид. Лечение начинают с дозы 250 мг 2 раза/сут в течение месяца. Через неделю дозу можно увеличить до 500 мг/сут. При недостаточном эффекте дозу можно увеличивать по 500 мг каждый месяц до максимальной 2 г/сут. Если в течение 6 месяцев приема пробенецида не было приступов острого артрита, а концентрация уратов в плазме крови нормальная, дозу постепенно понижают (на 500 мг каждые 6 мес) до минимально эффективной. Пробенецид противопоказан при остром приступе подагры, мочекаменной болезни (особенно при наличии уратных камней), порфирии, беременности, вторичной гиперурикемии, обусловленной опухолевым процессом или применением химиотерапевтических средств. Побочные эффекты: аллергическая кожная сыпь, умеренные желудочно-кишечные нарушения, головокружения и приливы.

Сульфинпиразон оказывает урикозурическое действие и при систематическом применении может приводить к уменьшению образования тофусов. Но в высоких дозах нарушает агрегацию тромбоцитов. Начальная доза 50 мг 2 раза в сутки. В дальнейшем дозу увеличивают на 100 мг/сут еженедельно до нормализации уровня мочевой кислоты в крови. Максимальная доза 800 мг/сут в 3—4 приема, поддерживающая доза — 200 мг.

Хронический подагрический артрит развивается при длительной гиперурикемии и повторных приступах артрита, сопровождающегося образованием тофусов. Характеризуется образованием костных эрозий, изменением формы суставных поверхностей и нарушением подвижности суставов. Больным с хроническим подагрическим артритом проводят комбинированную терапию: колхицин 0,5—0,6 мг внутрь 2 раза в сутки для предупреждения атак артрита, НПВС, аллопуринол или урикозурические средства для рассасывания тофусов. Рекомендуют проведение физиотерапии, ЛФК и по показаниям — хирургическую коррекцию.

При вторичной подагре проводят лечение основного заболевания в комплексе с аллопуринолом.

Лечение противоподагрическими препаратами при первичной подагре проводят пожизненно, перерывы в лечении обычно приводят к рецидиву заболевания. При вторичной подагре лечение проводят в зависимости от эффективности лечения провоцирующих факторов.

Прогноз. Прогноз при раннем выявлении и адекватном лечении благоприятный. При хорошей экскреции уратов почками подагра протекает без артропатий, образования тофусов и патологии почек. Но при массивных тофусах с разрушением сустава, развитием поражения почек, атеросклерозом коронарных и церебральных сосудов, артериальной гипертензией и сахарным диабетом в течение нескольких лет наступает инвалидизация больного. Самой частой причиной гибели больных подагрой является уремия, развившаяся вследствие подагрической нефропатии, ИБС и цереброваскулярные осложнения.

Тестовые вопросы к части 8 "Ревматические болезни"

01. Укажите на наиболее характерный признак воспаления сустава:

а) патологическая подвижность сустава;
б) дефигурация сустава;
в) при баллотировании в суставе определяется выпот;
г) припухлость и повышение температуры кожи над суставом;
д) болезненность при движении.

02. Какое внесуставное проявление ревматоидного артрита выявляется наиболее часто?

а) поражение сердца;
б) интерстициальная пневмония и плеврит;
в) ревматоидные узелки;
г) васкулит;
д) неврологические нарушения.

03. Факторами, неблагоприятно влияющими на прогноз ревматоидного артрита, являются следующие, кроме:

а) женского пола;
б) воспаления более 20 суставов;
г) серопозитивность по ревматоидному фактору в начале заболевания;
д) длительной утренней скованности;
е) носительства антигена HLA-DR4.

04. Лечение ревматоидного артрита рекомендуют начинать с назначения метотрексата. Выберите наиболее оптимальную схему лечения:

а) 2,5 мг внутрь 3 раза в день;
б) 2,5 мг внутрь через день;
в) 5,0 мг внутрь 3 дня подряд;
г) 7,5 мг внутрь один раз в неделю в течение 6—8 недель;
д) 2,5 мг внутрь один раз в неделю в течение 6—8 недель.

Вопросы 05—06.

Больная Н., 37 лет, страдает ревматоидным артритом в течение 7 лет. Принимает последние 6 мес диклофенак внутрь в дозе 100 мг в день. Два месяца назад произошло выраженное обострение заболевания. Был назначен дополнительно преднизолон внутрь в дозе 15 мг/сут. Но улучшения состояния не наступило. Месяц назад был назначен циклофосфамид внутрь 2,5 мг/кг/сут. В общем анализе мочи появились изменения: белок — 0,66 г/л, относительная плотность — 1,018, лейкоциты — 5—6 в поле зрения, эритроциты — 35—40 в поле зрения.

05. Какая наиболее вероятная причина появления мочевого синдрома?

а) обострение тубулоинтерстициального нефрита при приеме диклофенака;
б) ревматоидный гломерулонефрит;
в) поражение мочевого пузыря на фоне приема циклофосфамида;
г) обострение сопутствующего пиелонефрита.

06. Больной отменен циклофосфамид. Какое лечение следует рекомендовать в этой ситуации?

а) преднизолон внутрь в дозе 45 мг/сут;
б) пульс-терапия метилпреднизолоном;
в) назначение метотрексата;
г) плазмаферез.

07. Системная красная волчанка — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, протекающее с поражением различных систем организма. Какой из перечисленных признаков наиболее характерен для СКВ?

а) дискоидная эритема на груди и конечностях;
б) волчаночный гломерулонефрит;
в) синдром Рейно;

г) высокие титры антител к нативной ДНК;
д) гипохромная анемия.

Вопросы 08–10.

На прием к участковому терапевту обратилась больная, 19 лет, с жалобами на повышение температуры тела до 38,8 °С, ознобы и боли в мелких суставах кистей, лучезапястных и голеностопных суставах.

Заболела два дня назад после длительного пребывания на солнце. Состояние средней тяжести, на коже лица эритема-бабочка, полиартрит, эндомиокардит. В общем анализе крови: Hb – 104 г/л, лейкоцитов – $8{,}6\times10^9$/л, СОЭ – 54 мм/ч. Общий анализ мочи без изменений. Обнаружены LE-клетки (4 на 1000 лейкоцитов).

08. Какой диагноз из перечисленных следует поставить больной?
а) острый лейкоз;
б) узелковый периартериит;
в) системная красная волчанка;
г) ревматоидный артрит.

09. Какой из следующих тестов сможет наиболее точно подтвердить диагноз?
а) γ-глобулины сыворотки крови;
б) определение титра антинуклеарного фактора;
в) антитела к нативной ДНК и Sm-антигену;
г) фибриноген сыворотки;
д) антитела к антигену La/SS-B.

10. Каким из перечисленных лекарственных средств следует начать лечение?
а) преднизолон внутрь в дозе 35 мг/сут;
б) ацетилсалициловая кислота внутрь 1000 мг/сут;
в) напроксен внутрь 1000 мг/сут.
г) пульс-терапия преднизолоном;
д) циклофосфамид внутрь 2 мг/кг/сут.

11. Больная женщина, 35 лет, жалуется на приступообразные изменения цвета кожи пальцев кистей рук. Кожа сначала бледнеет, затем становится синюшной и при согревании краснеет. Какой из перечисленных признаков позволит предположить системную склеродермию как причину синдрома Рейно?
а) уплотнение кожи пальцев и лица;
б) болезненность и скованность в суставах пальцев;
в) антитела к антигену Scl-70;
г) наличие рефлюкс-эзофагита;
д) диффузный легочный фиброз.

12. При исследовании больного, 38 лет, отмечающего постепенное нарастание вазомоторных нарушений по типу синдрома Рейно, болезненность и скованность суставов пальцев, в сыворотке крови обнаружены антитела к центромерам. Какое заболевание наиболее вероятно у больного?
а) ревматоидный артрит;
б) системная красная волчанка;
в) CREST-синдром;
г) эозинофильная миалгия;
д) неспецифический аортоартериит.

13. В лечении больных с ССД применяют следующие препараты, кроме:
а) пеницилламина;
б) ацетилсалициловой кислоты;
в) β-адреноблокаторов;
г) препаратов нифедипина длительного действия;
д) блокаторов 5-HT_2-серотониновых рецепторов.

14. Женщина, 26 лет, жалуется на общую слабость. Врач при обследовании диагностировал полимиозит. Какой из перечисленных симптомов наиболее ранний и характерен для миастении?
а) трудно подниматься и опускаться по лестнице;

б) затруднения при сжатии кулаков и поворотах кистей;
в) дисфагия;
г) поражение дыхательных мышц;
д) болезненность в пораженных мышцах.

15. Мужчина, 56 лет, жалуется на слабость мышц плечевого и тазового пояса и передних сгибателей шеи, прогрессирующую в течение последних 6 месяцев. В течение последнего месяца появилась дисфагия. Уровень КФК и АЛТ в сыворотке крови повышен. Общий анализ мочи нормальный. На электромиограммах выявлены короткие, мелкие полифазные моторные единицы. Какое из перечисленных заболеваний наиболее соответствует клинической картине?

а) гиперпаратиреоз;
б) гипотиреоз;
в) полимиозит;
г) ревматическая полимиалгия;
д) гипокалиемия.

16. Больная, 58 лет, жалуется на сухость во рту, затруднение при глотании; зуд, жжение и пересыхание глаз; припухлость околоушных желез. Какое из перечисленных исследований не проводят для диагностики синдрома Шёгрена?

а) исследование глаз с помощью щелевой лампы;
б) сцинтиграфию слюнных желез;
в) биопсию слюнных желез;
г) исследование антител к Ro/SS-A;
д) биопсию подчелюстных лимфоузлов.

17. Больной, 59 лет, жалуется на сухость в полости рта и глазах, плотные околоушные образования, геморрагические высыпания на коже нижних конечностей, дисфагию. При исследовании обнаружены интерстициальный фиброз легких и нефрит с канальцевым ацидозом. В сыворотке крови выявлены антитела к La/ SS-B. Какой из перечисленных диагнозов наиболее вероятен?

а) СКВ;
б) саркоидоз Бека;
в) ВИЧ-инфекция;
г) синдром Шёгрена;
д) полимиозит.

18. Перечисленные ниже признаки характерны для анкилозирующего спондилита, кроме:

а) тупых болей в поясничной области и ягодицах;
б) утренней скованности в поясничном отделе позвоночника, проходящей при физической нагрузке;
в) эрозий суставных поверхностей крестцово-подвздошных сочленений на рентгенограммах;
г) тугоподвижности первого плюснефалангового сустава;
д) наличия в крови антигена HLA-B27.

19. Спондилоартропатии — группа заболеваний соединительной ткани, включающая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивные артриты, энтеропатические артропатии. Какой из перечисленных признаков выявляется при всех спондилоартропатиях?

а) уретрит;
б) воспаление и кальцификация связок, поражение синовиальной оболочки;
в) поражение проксимальных и дистальных межфаланговых суставов;
г) внесуставные проявления (узловатая эритема, увеит, гангренозная пиодермия).

20. Мужчина, 27 лет, обратился к участковому врачу с жалобами на повышение температуры тела, слабость, интенсивную боль и увеличение объема правого коленного сустава, резь в глазах и дизурические расстройства. Две недели назад перенес урогенитальную инфекцию (Chlamidia trachomatis). Какой предварительный диагноз наиболее вероятен?

а) ревматоидный артрит;
б) синдром Рейтера;
в) полимиозит;
г) ревматический артрит.

21. Больной, 46 лет, жалуется на скованность и боль в пояснице, деформацию и боль межфаланговых суставов. На волосистой части головы и в ягодичных складках обнаружены розовые бляшки с шелушением. Общий анализ крови: СОЭ – 28 мм/ч, Hb – 128 г/л, лейкоциты – $6{,}2\times10^9$/л. При рентгенологическом исследовании выявлен односторонний сакроилеит и краевые синдесмофиты, эрозии дистальных межфаланговых суставов. Каков наиболее вероятный диагноз из ниже перечисленных?

а) реактивный артрит;
б) псориатический артрит;
в) анкилозирующий спондилоартрит;
г) диффузный гиперостоз.

22. У больного, 37 лет, диагностирован анкилозирующий спондилоартрит. Какой препарат из перечисленных наиболее эффективен в лечении заболевания?

а) ампициллин;
б) индометацин;
в) преднизолон;
г) ацетилсалициловая кислота;
д) румалон.

23. Больной, 27 лет, поступил в клинику с припухшим болезненным правым коленным суставом и температурой тела 38,5 °С. Заболел остро. Проведена пункция сустава. В пунктате обнаружены: непрозрачная, вязкая жидкость, количество лейкоцитов в ней 40 000 мкл$^{-1}$, преобладают нейтрофилы, возбудители и кристаллы не обнаружены. Наиболее вероятный диагноз:

а) псевдоподагра;
б) бактериальный артрит;
в) подагра;
г) синдром Рейтера;
д) ревматоидный артрит.

24. У больного, 65 лет, появились головные боли в лобной и теменной областях ноющего и пульсирующего характера, синдром "перемежающейся хромоты" жевательных мышц и языка во время разговора, полимиалгии. При исследовании обнаружены снижение пульсации сонной артерии, плотная, болезненная при пальпации височная артерия, ее пульсация отсутствует. При исследовании крови – гипохромная анемия, ускорение СОЭ. Диагностирован гигантоклеточный артериит. Какое исследование подтвердит диагноз?

а) электромиография;
б) исследование белкового спектра крови;
в) АНАТ в сыворотке;
г) биопсия височной артерии;
д) компоненты комплемента (С3, С4).

Вопросы 25–27.

Больной, 53 лет, заболел около 2-х месяцев назад. Появились одышка при физической нагрузке, болезненность в яичках, не связанная с инфекцией и травмой, боли в области пупка, слабость и болезненность в мышцах нижних конечностей, онемение стоп. За это время похудел на 8 кг. При исследовании обнаружен мононеврит левого срединного нерва. На ЭКГ признаки ишемии миокарда и перегрузки левого желудочка.

25. Какой диагноз наиболее вероятен?

а) СКВ;
б) ревматоидный артрит;
в) узелковый периартериит;
г) энтеропатическая артропатия.

26. Какой тест из указанных может подтвердить диагноз?

а) определение HbsAg;
б) определение антител к протеазе-3;
в) ревматоидный фактор сыворотки крови;
г) ангиография;
д) биопсия пораженных мышц и яичек.

27. С какого лекарственного средства лучше начать лечение?

а) преднизолон;
б) циклофосфамид;
в) фамцикловир;
г) сульфасалазин.

28. Женщина, 25 лет, жалуется на общую слабость, быструю утомляемость, боли в плечах. Больна около 6 мес. При физикальном исследовании обнаружено ослабление пульсации на левой лучевой артерии, асимметрия АД (на правой руке – АД 95/75 мм рт. ст, на левой – 80/60 мм рт. ст.). Над сонными и подключичными артериями выслушивается систолический шум. Какой диагноз наиболее вероятен?

а) СКВ;
б) коарктация аорты;
в) неспецифический аортоартериит;
г) атеросклероз;
д) облитерирующий тромбангиит.

29. Женщина, 56 лет, жалуется на припухлость, скованность и покраснение межфаланговых суставов рук. При функциональном обследовании имеются болезненность межфаланговых суставов, утолщение мягких тканей вокруг суставов, узелки Гебердена и Буштера. При рентгенологическом исследовании выявлены эрозии суставных поверхностей и околосуставной остеопороз. Наиболее вероятный диагноз:

а) ревматоидный артрит;
б) деформирующий остеоартроз;
в) анкилозирующий спондилит;
г) дерматомиозит-полимиозит.

30. В лечении больных с умеренно выраженным остеоартритом тазобедренного сустава используют следующие лекарственные средства, кроме:

а) НПВС;
б) глюкозамина сульфата;
в) хондроитин сульфата;
г) колхицина;
д) кортикостероидов.

Вопросы 31–32.

Больной, 36 лет, обратился с жалобами на боли в правом плюснефаланговом, проксимальных и дистальных межфаланговых суставах. Боли возникают остро, на фоне нарушений диеты (приема алкоголя и большого количества мясных продуктов). Приступ развивается внезапно, в ночное время, суставы отекают и краснеют, температура тела повышается до 38,5 °С. К утру боль уменьшается, но к вечеру может усиливаться. Такие приступы могут повторяться в течение 3–8 суток. В межприступный период болей в суставах нет. Год назад была обнаружена мочекаменная болезнь.

31. Выберите правильный ответ:

а) остеоартроз;
б) подагра;
в) реактивный артрит;
г) ревматоидный артрит.

32. Какой препарат следует применять при развившемся приступе острых суставных болей?

а) румалон;
б) ибупрофен;
в) колхицин;
г) аллопуринол;
д) пенициллин.

Ответы и пояснения

01. Правильный ответ — г.
Припухлость и повышение температуры кожи над суставом характеризуют воспалительные артриты. Патологическая подвижность, дефигурация, болезненность при движении суставов выявляют при артритах и дегенеративных поражениях сустава.

02. Правильный ответ — в.
Ревматоидные узелки — наиболее частое проявление ревматоидного артрита, выявляются у 20—30% больных. Остальные проявления развиваются значительно реже.

03. Правильный ответ — д.
Длительная утренняя скованность — признак воспаления, но он не является неблагоприятным прогностическим фактором. Женский пол, воспаление более 20 суставов, серопозитивность по ревматоидному фактору, носительство антигена HLA-DR4 являются признаками тяжелого варианта ревматоидного полиартрита.

04. Правильный ответ — г.
Наиболее оптимальной схемой лечения метотрексатом является следующая: прием препарата внутрь в дозе 7,5 мг один раз в неделю в течение 6—8 нед. При отсутствии эффекта дозу увеличивают на 2,5 мг каждую неделю (но не более 20 мг/нед). Терапию продолжают неопределенно долго, подобрав оптимальную дозу.

05—06. Правильные ответы: 05 — в, 06 — а.
У больной на фоне приема циклофосфамида развился геморрагический цистит. При остальных состояниях не выявляют выраженную гематурию. Обострение сопутствующего пиелонефрита должно привести к значительному увеличению лейкоцитов в мочевом осадке.
После отмены циклофосфамида наиболее целесообразно назначение преднизолона внутрь в дозе 45 мг/сут.

07. Правильный ответ — г.
Наиболее характерным и специфическим признаком СКВ являются высокие титры антител к нативной ДНК. Остальные признаки выявляются реже и менее специфичны для СКВ.

08—10. Правильные ответы: 08 — в, 09 — в, 10 — а.
У больной после длительной инсоляции развилась острая СКВ с типичными признаками: высокая лихорадка, озноб, поражение мелких суставов; на коже лица — эритема-бабочка, анемия и наличие LE-клеток.
Диагноз может быть подтвержден определением антител к нативной ДНК и Sm-антигену. Остальные тесты также выявляются при СКВ, но они менее информативны и специфичны.
Лечение больной следует начать с назначения преднизолона внутрь в дозе 35 мг/сут в течение двух недель с постепенным снижением дозы до минимальной. Ацетилсалициловая кислота и напроксен менее эффективны. Пульс-терапию преднизолоном проводят при развитии диффузного пролиферативного волчаночного гломерулонефрита. Цитостатические препараты назначают при третьей степени активности СКВ в сочетании с глюкокортикоидами при их неэффективности.

11. Правильный ответ — а.
Основным признаком склеродермии является поражение кожи пальцев и лица. Наличие антител к антигену Scl-70 у больных с синдромом Рейно говорит о высоком риске развития ССД. Болезненность и скованность суставов, рефлюкс-эзофагит, диффузный легочный фиброз — частые, но не специфические проявления склеродермии.

12. Правильный ответ — в.
У 90% больных CREST-синдромом в сыворотке крови выявляют антинуклеарные антитела, которые включают антитела к центромерам. При остальных заболеваниях антитела к центромерам обычно не обнаруживают.

13. Правильный ответ — в.
При системной склеродермии применение β-блокаторов, вызывающих спазм сосудов, противопоказано.

14. Правильный ответ — а.
В начале первичного полимиозита развивается симметричная мышечная слабость проксимальных мышц конечностей, особенно бедер. Первый и наиболее характерный симптом заболевания — затруднение при ходьбе по лестнице. Позднее присоединяются дисфагия и поражение дыхательных мышц. Болезненность в пораженных мышцах обычно отсутствует. Поражение дистальных мышц или не развивается или развивается на поздних стадиях болезни.

15. Правильный ответ — в.
Клиническое описание заболевания соответствует полимиозиту. При гиперпаратиреозе характерны внемышечные проявления (поражение ЖКТ, костной системы, камни в почках). Активность КФК и АЛТ нормальная. При гипотиреозе развиваются миотонические феномены и судороги на фоне типичной клиники. Ревматическая полимиалгия проявляется слабостью проксимальных мышц и мышечными болями. Гипокалиемия характеризуется генерализованной мышечной слабостью, судорогами и миоглобинурией.

16. Правильный ответ — д.
При синдроме Шёгрена лимфатические узлы не пальпируются. Диагноз синдрома подтверждается при исследовании слюнных желез и глаз с помощью щелевой лампы и выявлении антител к ядерным антигенам Ro/SS-A.

17. Правильный ответ — г.
Все перечисленные клинические проявления позволяют с большой вероятностью диагностировать синдром Шёгрена. Диагноз подтверждается обнаружением антител к La/SS-B. Для СКВ характерны кожная симптоматика на лице ("бабочка"), артриты, наличие в сыворотке крови антител к нативной ДНК и Sm-антигену. При саркоидозе Бека в биоптате слюнных желез обнаруживают гранулемы. Антитела к La/SS-B в сыворотке крови не определяются. ВИЧ-инфекцией заболевают преимущественно молодые мужчины; при биопсии слюнных желез обнаруживают инфильтраты из лимфоцитов CD_3, антитела к La/SS-B не выявляются, при серологическом исследовании — патологический результат на ВИЧ. Для полимиозита характерны симметричная слабость мышц плечевого и тазового пояса, гелиотропная окраска кожи век, эритематозный дерматит тыльной поверхности кистей, повышение концентрации сывороточной КФК.

18. Правильный ответ — г.
Тугоподвижность первого плюснефалангового сустава — характерный признак деформирующего остеоартроза. Все остальные признаки характеризуют анкилозирующий спондилит. Наибольшее диагностическое значение из них имеет обнаружение на рентгенограммах эрозий суставных поверхностей крестцово-подвздошных сочленений.

19. Правильный ответ — б.
При всех спондилоартропатиях развивается воспаление и кальцификация связок и сухожилий в местах их прикрепления (энтезопатия) и поражение синовиальной оболочки. Уретрит выявляют при синдроме Рейтера, поражение проксимальных и дистальных межфаланговых суставов — чаще при псориатическом артрите, поражение кожи — при энтеропатической артропатии.

20. Правильный ответ — б.
Синдром Рейтера развивается обычно при урогенитальной или кишечной инфекции и характеризуется триадой признаков:
- асимметричным артритом (чаще поражается коленный сустав);
- уретритом;
- конъюнктивитом или иридоциклитом.

Остальные указанные артриты имеют различную этиологию и клиническую картину.

21. Правильный ответ — б.
У больного псориатический артрит. Диагноз подтверждается наличием псориатических бляшек, это аксиальный вариант артрита, сочетающийся с артритом межфаланговых суставов и односторонним сакроилеитом и некраевыми синдесмофитами. Реактивный артрит — асептическое воспаление суставов, осложняющее течение некоторых инфекций. Анкилозирующий спондилит характеризуется преимущественным поражением позвоночника. В случае диффузного гиперостоза при рентгенологическом исследовании выявляют обызвествление и оссификацию передней продольной связки позвоночника в шейном и нижнегрудном отделах позвоночника.

22. Правильный ответ — б.
Наиболее эффективным препаратом при анкилозирующем спондилоартрите является индометацин длительного действия, по 75 мг внутрь 1—2 раза в сутки.

23. Правильный ответ — б.
Наиболее вероятный диагноз — бактериальный артрит, протекающий с лихорадкой и воспалительным выпотом в пораженном суставе. Отсутствие кристаллов позволяет исключить подагру и псевдоподагру. Синдром Рейтера и ревматоидный артрит имеют иную клиническую картину.

24. Правильный ответ — г.

В биоптате височной артерии выявляют инфильтрацию стенки сосуда лимфоцитами и макрофагами, а вблизи эластической мембраны — гигантские многоядерные клетки. Остальные исследования неинформативны, и их обычно не применяют при диагностике гигантоклеточного артериита.

Правильные ответы: 25 — в; 26 — д; 27 — а.

Жалобы больного и данные физикального обследования соответствуют классификационным критериям диагноза узелкового периартериита, предложенным Американской ревматологической ассоциацией. При ревматоидном артрите и СКВ возможно поражение мелких или средних артерий, но признаки этих заболеваний отсутствуют. Энтеропатическая артропатия развивается при неспецифическом язвенном колите или болезни Крона, характеризуется артритом периферических суставов и внесуставными поражениями (пиодермией, стоматитом, увеитом).

Наиболее чувствительным диагностическим тестом является биопсия пораженных мышц и яичек. В биоптатах выявляют васкулит с характерными гистологическими признаками. HbsAg, ревматоидный фактор и антитела к протеазе-3 выявляются менее чем у 30% больных и не являются специфическими для узелкового периартериита. Ангиография выявляет аневризмы мелких и средних артерий, но обнаружить изменения крупных артерий на левой руке, вероятно, невозможно.

Лечение следует начать с преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг/сут в течение 3—4 дней, и при улучшении состояния дозу постепенно уменьшают. Методом выбора является лечение циклофосфамидом. Но более эффективно сочетание терапии преднизолоном и циклофосфамидом. Фамцикловир менее эффективен. Сульфасалазин применяют при неспецифическом язвенном колите, и назначать его для лечения узелкового периартериита не следует.

28. Правильный ответ — в.

У больной имеются признаки неспецифического аортоартериита (болезнь Такоясу) с поражением подключичных артерий. При СКВ возможно поражение сосудов (тромбозы артерий и вен, синдром Рейно), но они, как правило, симметричны и сочетаются с поражением других органов и систем. Коарктация аорты — врожденный порок, характеризующийся артериальной симметричной гипертензией на руках и гипотонией на нижних конечностях. Атеросклероз с системными нарушениями артериальной системы развивается в возрасте старше 40 лет, и болеют им в этом возрасте преимущественно мужчины. При облитерирующем тромбангиите поражаются артерии и ветви дуги аорты.

29. Правильный ответ — б.

Деформирующий остеоартроз дистальных межфаланговых суставов подтверждается клиническими проявлениями и наличием эрозий суставных поверхностей и околосуставным остеопорозом. У больных СКВ и ревматоидным артритом изменения межфаланговых суставов имеют другие проявления. Данные за анкилозирующий спондилит и дерматомиозит-полимиозит отсутствуют.

30. Правильный ответ — г.

Колхицин применяют при лечении острых приступов подагры. Все остальные лекарственные средства используют в лечении остеоартроза. Глюкокортикоиды показаны при обострении заболевания, но внутрь их не назначают. Рекомендуется внутри- и околосуставное введение гормонов длительного действия.

Правильные ответы: 31 — б; 32 — в.

Острое начало, алиментарный провоцирующий фактор, наличие мочекаменной болезни позволяют диагностировать подагру. Ни один другой вариант артритов не имеет аналогичной клиники.

Лечение следует начинать с колхицина в дозе 0,5—1,0 мг внутрь каждые 2 ч до стихания симптомов артрита или появления диареи или рвоты. Обычно требуется прием 4—7 мг колхицина. При хроническом течении подагры применяют аллопуринол, НПВС. Антибиотики при остром приступе подагры не применяют.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лабораторные и инструментальные показатели

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
Биохимические показатели крови			
Общий азот			0,87 моль/л
Азот белков			0,86 моль/л
Небелковый (остаточный)			14,3–28,5 ммоль/л
Альбумин	3,6–5 г%	10	36–50 г/л
Аммиак плазмы			19–43 мкмоль/л
Ацетон (в сыворотке)			
качественная реакция	Отрицательная		Отрицательная
количественная реакция	0,3–2 мг%		3–20 мг/л
Белок общий	6,5–8,5 г%	10	65–85 г/л
Билирубин			
Общий	0,2–1,3 мг%	17,1	3,4–22,2 мкмоль/л
Прямой		17,1	0–5,1 мкмоль/л
Гаптоглобин (суммарно в сыворотке)	0,44–3,03 г/л		
Глюкоза плазмы натощак	65–110 мг%	0,055	3,58–6,05 ммоль/л
Гликозилированный Hb	4,4–6,3%		
Гликопротеиды (в сыворотке)	1,2–1,6 г/л		
Железо			
Общее	50–175 мкг%	0,179	9–31,3 мкмоль/л
Общая железосвязывающая способность сыворотки	250–450 мкг%	0,179	44,8–80,6 мкмоль/л
Насыщение трансферрина	20–50%		
Желчные кислоты (в сыворотке суммарно)			2,5–6,8 мкмоль/л
Жирные кислоты свободные (неэтерифицированные – НЭЖК – в сыворотке)			0,30–0,90 ммоль/л
Калий			
Сыворотка	3,5–5 мэкв/л	1	3,4–5,3 ммоль/л
Эритроциты			78–96 ммоль/л
Кальций			
Общий	8,9–10,3 мг%	0,25	2,23–2,57 ммоль/л
Свободный	4,6–5,1 мг%	0,25	1,15–1,27 ммоль/л
Креатин (в сыворотке)			
Мужчины			13–53 мкмоль/л
Женщины			27–71 мкмоль/л
Креатинин (в сыворотке)			
Мужчины	0,5–1,7 мг%	88,3	44–150 мкмоль/л
Женщины	0,5–1,11 мг%	88,3	44–97 мкмоль/л
Липиды общие (в сыворотке)	3,5–8 г/л		
ЛП (в сыворотке)			
α-ЛП, $ЛПВП_{1,2,3}$			
Мужчины	2,572–4,188 г/л		
Женщины	3,12–4,56 г/л		

Продолжение

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
β-ЛП, ЛПНП			
Мужчины	2,304—3,756 г/л		
Женщины	2,13—3,51 г/л		
пре-β-ЛП, ЛПОНП			
Мужчины	0,341—0,999 г/л		
Женщины	0,228—0,672 г/л		
Магний (значения выше у женщин во время менструаций)	1,3—2,2 мэкв/л	0,5	0,65—1,1 ммоль/л
α-Макроглобулин (в сыворотке)			
Мужчины	1,50—3,50 г/л		
Женщины	1,75—4,20 г/л		
Медь (общая)	70—155 мкг%	0,157	11—24,3 мкмоль/л
Миоглобин (в сыворотке)	<95 нг/мл		
Мочевина (в сыворотке)			2,5—8,32 ммоль/л
Мочевая кислота	3—8 мг%	59,5	179—476 мкмоль/л
Натрий			
Сыворотка	135—145 мэкв/л	1	135—145 ммоль/л
Эритроциты			13,5—22 ммоль/л
Осмоляльность	270—290 мосм/кг	1	270—290 мосм/кг
С-пептид (в сыворотке)	1,4—2,2 мкг/л		
Пировиноградная кислота (пируват)	0—0,11 мэкв/л	1	0—0,11 ммоль/л
Протеиназные ингибиторы			
С1-активатор	0,15—0,35 г/л		
β_2-Антиколлагеназа	0,05 г/л		
α-Антитрипсин	0,06 г/л		
Антитромбин III	0,290 г/л		
α_2-Макроглобулин	0,5—2,5 г/л		
Протромбин (в сыворотке)			1,4—2,1 мкмоль/л
Серомукоид (серогликоиды общие, в сыворотке)	0,22—0,28 г/л		
Сиаловые кислоты (N-ацетил- и N-глицилпроизводные нейраминовой кислоты, в сыворотке)	0,180—0,220 усл. ед. 620—730 мг/л (реакция Гесса)		2—2,36 ммоль/л (по нейраминовой кислоте)
Тимоловая проба (в сыворотке)	0 — 4 ед		
Трансферрин (сидерофилин) в сыворотке			
Мужчины	2,3—4 г/л		
Женщины	3—3,8 г/л		
Триглицериды натощак	<250 мг%	0,113	<2,83 ммоль/л
Триацилглицерины (триглицериды, желательные уровни для взрослых)			
Мужчины			0,45—1,81 ммоль/л
Женщины			0,40—1,53 ммоль/л
Ферритин			
Мужчины	36—262 нг/мл	2,25	81—590 пмоль/л
Женщины	10—155 нг/мл	2,25	23—349 пмоль/л

Продолжение

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
α_1-Фетопротеин (в сыворотке)	<30 мкг/л		
Весовым методом	3,566–3,634 г/л		
Спектрографическим методом	3,371–3,649 г/л		
Фосфат	2,5–4,5 мг%	0,323	0,81–1,45 ммоль/л
Фосфолипиды общие (в сыворотке)			2,52–2,91 ммоль/л
Фосфор липоидный (в сыворотке)			1,97–4,68 ммоль/л
Фосфор неорганический (в сыворотке)			0,646–1,292 ммоль/л
Хлориды			
В крови			77–87 ммоль/л
В сыворотке			96–108 ммоль/л
Холестерин			
Нормальный	<200 мг%	0,0259	<5,18 ммоль/л
Пограничный	200–239 мг%	0,0259	5,18–6,19 ммоль/л
Высокий	240 мг%	0,0259	6,22 ммоль/л
Холестерин ЛВП	27–98 мг%	0,0259	0,70–2,54 ммоль/л
Церулоплазмин	21–53 мг%	0,063	1,3–3,3 ммоль/л
Цинк	70–150 мкг/мл		10,7–22,9 мкмоль/л
CO_2 плазмы		1	22–31 ммоль/л
Эритроциты, электролиты			
Калий			79,4–112,6 ммоль/л
Натрий			12,5–21,7 ммоль/л
Магний			1,65–2,65 ммоль/л
Медь			14,13–23,55 ммоль/л
Этанол			0–2,7 ммоль/л
Интоксикация			65–87 ммоль/л
Ступор			87–109 ммоль/л
Кома			>109 ммоль/л
Кислотно-щелочное состояние			
Кровь			
pH			7,35–7,45
Артериальная			7,37–7,45
Венозная			7,34–7,43
pCO_2			
Мужчины			4,7–6 кПа
Женщины			4,3–5,7 кПа
pO_2, артериальная кровь			10,2–13,1 кПа
HCO_3^-			
Мужчины			23,6–27,2 мэкв/л
Женщины			21,8–26,2 мэкв/л
Стандартный бикарбонат плазмы крови			
Мужчины			22,5–26,9 ммоль/л
Женщины			21,8–26,2 ммоль/л
Буферные основания, капиллярная кровь			43,7–53,5 ммоль/л
Избыток основания			
Капиллярная кровь			

Продолжение

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
Мужчины			От −2,7 до +2,5 ммоль/л
Женщины			От −3,4 до +1,4 ммоль/л
Артериальная кровь			
Мужчины			От −1 до +3,1 ммоль/л
Женщины			От −1,8 до +2,8 ммоль/л
Ферменты сыворотки			
Альдолаза	0–11 МЕ/л (30°)		0–11 МЕ/л (30°)
Амилаза	35–118 МЕ/л	0,01667	0,58–1,97 мккат/л
Аминотрансферазы			
Аланинаминотрансфераза	7–53 МЕ/л	0,01667	0,12–0,88 мккат/л
Аспартатаминотрансфераза	11–47 МЕ/л	0,01667	0,18–0,78 мккат/л
Антигиалуронидаза	<250 ед.		
Анти-О-стрептолизин	<250 ед.		
α_1-Антитрипсин	300–600 МЕ; 2–2,4 г/л	18,52	37,04–74,08 мкмоль/л
Антитромбин III	22,5–25,9 Е/мл		
Гликогенфосфорилаза	0–20 МЕ/л		
γ-Глутамилтранспептидаза			
Мужчины	20–76 МЕ/л	0,01667	0,33–1,27 мккат/л
Женщины	12–54 МЕ/л	0,01667	0,2–0,9 мккат/л
Кислая фосфатаза	0–0,7 МЕ/л	16,67	0–11,6 нкат/л
Креатинфосфокиназа (КФК)			
Мужчины	30–220 МЕ/л	0,01667	0,5–3,67 мккат/л
Женщины	20–170 МЕ/л	0,01667	0,33–2,86 мккат/л
МВ-фракция КФК	0–12 МЕ/л	0,01667	0–0,20 мккат/л
ЛДГ	90–280 МЕ/л	0,01667	1,50–4,67 мккат/л
5'-Нуклеотидаза	2–16 МЕ/л	0,01667	0,03–0,27 мккат/л
Фосфатаза кислая (в сыворотке)	0–0,7 МЕ/л	16,67	0–11,6 нкат/л
Фосфатаза щелочная (в сыворотке)	38–126 МЕ/л	0,01667	0,63–2,10 мккат/л
Холинэстераза			59,96–98,36 мкмоль/с·л
Гормоны сыворотки			
Альдостерон			
Женщины (при беременности выше в два раза)	5–30 нг%		0,14–0,83 нмоль/л
Мужчины	6–22 нг%		0,17–0,61 нмоль/л
Ангиотензин I (в плазме)	11–88 нг/л		
Ангиотензин II (в артериальной крови, в венозной крови 50–75% от концентрации в артериальной крови)	2,4±1,2 нг/л		
Ангиотензиноген (в плазме)	2,4±0,4 мг/л		
АДГ (вазопрессин)	2,9±1 нг/л		
Гидрокортизон			
В 8 ч	50–230 мкг/л	0,0028	0,14–0,64 мкмоль/л
В 16 ч	30–150 мкг/л	0,0028	0,084–0,42 мкмоль/л
В 20 ч	<50% от уровня в 8 ч		
Глюкагон (в плазме)	30–210 нг/л		

Продолжение

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
Гормон роста	0–10 нг/мл		0–10 мкг/л
Инсулин натощак	5–25 мМЕ/л	7,18	36–180 пмоль/л
Кальцитонин			
Мужчины	0–14 пг/мл		0–4,1 пмоль/л
Женщины	0–28 пг/мл		0–8,2 пмоль/л
Катехоламины (в крови)			
Адреналин			<0,480 нмоль/л
Норадреналин			0,615–3,239 нмоль/л
Дофамин			<0,888 нмоль/л
Кортизол (в плазме)			
8 ч	5–23 мкг%		138–635 нмоль/л
16 ч	3–16 мкг%		82–441 нмоль/л
Кортикостерон			3,8–66,5 нмоль/л
17-Оксикортикостероиды (17-ОКС, в плазме)	50–200 мкг/л	0,0028	0,14–0,55 мкмоль/л
Ренин, активность в плазме	0,9–3,3 нг/мл/ч		
Секретин (в течение 45 мин после еды выше 1200 нг/л)	29–45 нг/л		
Тироксин общий (T_4)	3–12 мкг%	12,9	39–155 нмоль/л
Тироксин свободный	1–2,3 нг%	12,9	13–30 пмоль/л
ТТГ	0,32–5 мкМЕ/л		0,32–5 мМЕ/л
Поглощение смолой	20–40%		
Трийодтиронин (T_3)	80–200 нг%	0,0154	1,2–3,1 нмоль/л
T_4-индекс [T_4×(Т-связывание)]	0,85–3,5		
Тиреотропный гормон	0,45–6,2 мкМЕ/мл		
Система свертывания крови			
Время кровотечения	2,5–9,5 мин		
ПДФ	<8 мг/мл		
ПТ	11–14 с		
Тромбиновое время	11,3–18,5 с		
Факторы свертывания			
Фактор I (фибриноген)	150–360 мг%	0,01	4–10 мкмоль/л
Фактор II (протромбин)			0,60–1,40 мкмоль/л
Фактор V			0,60–1,40 мкмоль/л
Факторы VII–X			0,70–1,30 мкмоль/л
Фактор X			0,70–1,30 мкмоль/л
Фактор VIII			0,50–2 мкмоль/л
Фактор IX			0,60–1,40 мкмоль/л
Фактор XI			0,60–1,40 мкмоль/л
Фактор XII			0,60–1,40 мкмоль/л
Общий анализ крови			
Гематокрит			
Мужчины	40,7–50,3%	0,01	0,407–0,503
Женщины	36,1–44,3%	0,01	0,361–0,443
Hb			
Мужчины	13,8–17,2 г%	0,620	8,56–10,7 ммоль/л
Женщины	12,1–15,1 г%	0,620	7,50–9,36 ммоль/л

Продолжение

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
Концентрация Hb в 1 эритроците	32,7–35,5 г%	0,620	20,3–22 ммоль/л
Содержание Hb в 1 эритроците	26,7–33,7 пг		
Лейкоцитарная формула			
Общее число лейкоцитов	3,8–9,80×10^3 /мкл	1	3,8–9,8×10^9/л
Лимфоциты	1,2–3,3×10^3 /мкл	1	1,2–3,3×10^9/л
Моноциты	0,2–0,7×10^3 /мкл	1	0,2–0,7×10^9/л
Гранулоциты	1,8–6,6×10^3 /мкл	1	1,8–6,6×10^9/л
Разброс размеров эритроцитов	11,8–14,6%	0,01	0,118–0,146
Ретикулоциты	0,5–1,5%	0,01	0,005–0,015
СОЭ	0–10 мм/ч		
Средний эритроцитарный объем	80–97,6 мкм		
Тромбоциты	190–405×10^3 /мкл	1	190–405×10^9/л
Эритроциты			
Мужчины	4,5–5,7×10^6 /мкл	1	4,5–5,7×10^{12}/л
Женщины	3,9–5×10^6/мкл	1	3,9–5×10^{12}/л
Иммунологические показатели			
Ig (в сыворотке)			
IgA	0,90–4,50 г/л		
IgA_1	90%		
IgA_2	10%		
IgD	0–0,15 г/л		
IgE	0–0,38 мг/л		
IgG	5,65–17,65 г/л		
IgG_1	60–70%		
IgG_2	14–20%		
IgG_3	4–8%		
IgG_4	2–6%		
IgM	0,60–3,50 г/л		
Комплемент (общий гемолитический)	118–226 CH50 МЕ/мл		
C1q			51–79 мг/л
C1r			22–46 мг/л
C1s			21–41 мг/л
C2			22–34 мг/л
C3			77–156 мг%
C4			15–39 мг%
C5			49–77 мг/л
C6			48–64 мг/л
C7			49–70 мг/л
C8			43–63 мг/л
C9			47–69 мг/л
Биохимические показатели мочи			
Общий азот	6–17 г/сут	71,39	428,4–1213,7 ммоль/сут
Азот аминокислот	50–200 мг/сут		3,5–14,3 нмоль/сут
Аммиак			10–107 ммоль/сут
Ацетон (качественная реакция)	Отрицательная		Отрицательная

Продолжение

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
Белок общий	45–75 мг/сут		
Дневная моча	<60 мг/сут		
Ночная моча	<20 мг/сут		
Белковые фракции мочи			
Альбумины	37,9% (10–100 мг/сут)		10–100 мг/сут
Глобулины			
α_1	27,3%		
α_2	19,5%		
β	8,8%		
γ	3,3%		
Альбумины/Глобулины	0,64		
Гаптоглобин	0–5 мг/л		
Калий			38–77 ммоль/сут
Кальций	0–250 мг/сут	0,025	0–6,25 ммоль/сут
Катехоламины			
Адреналин	<10 мкг/сут		<55 нмоль/л
Норадреналин	<100 мкг/сут		<590 нмоль/л
Метанефрин	0,1–1,6 мг/сут		0,5–8,1 мкмоль/л
17-Кетостероиды			
Мужчины	27,7–79,7 мкмоль/сут	1	27,7–79,7 мкмоль/сут
Женщины	17,4–55,4 мкмоль/сут	1	17,4–55,4 мкмоль/сут
Креатин			
Мужчины			0–0,30 ммоль/сут
Женщины			0–0,61 ммоль/сут
Креатинин			
Мужчины	1–2 г/сут	8,84	8,8–17,7 ммоль/сут
Женщины	0,6–1,5 г/сут	8,84	5,3–13,3 ммоль/сут
Мочевая кислота			1,48–4,43 ммоль/сут
Мочевина	20–35 г/сут	16,65	333–583 ммоль/сут
Натрий			40–220 ммоль/л
Оксалаты	10–40 мг/сут	11,4	114–456 мкмоль/сут
5-Оксииндолилуксусная кислота (5-ОИУК)			5–42 мкмоль/сут
17-Оксикортикостероиды (17-ОКС)			
17-ОКС свободные			0,11–0,77 мкмоль/сут
17-ОКС суммарно			4,1–13,7 мкмоль/сут
Осмоляльность	500–1400 мосмоль/кг		
Уробилиноген	0–6 мг/сут		
5-Гидроксииндолуксусная кислота	0,2–5,7 мг/сут	5,23	1–30 мкмоль/сут
Общий анализ мочи			
Относительная плотность			1,013–1,028
pH (реакция)			Кислая – нейтральная (4,5–8,0)
Белок			до 0,033 г/л
Эпителий			
плоский			1–2 в п/зр.

Продолжение

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
почечный			–
Лейкоциты			0–4 в п/зр.
Эритроциты			-
Цилиндры			-
Бактерии			-
Оксалаты			25–30 мг/сут
Проба С.С. Зимницкого			
• относительная плотность			1,010–1,024
• суточный диурез			1,5–2,0 л
• дневной диурез			1,2–1,8 л
• ночной диурез			0,5–0,7 л
Проба А.В. Нечипоренко			
Лейкоциты	до 2–4 тыс. в 1 мл	1000	до $2–4x10^6$/л
Эритроциты	до 1 тыс. в 1 мл	1000	до 10^6/л
Цилиндры	до 20 в 1 мл	1000	до $0,20x10^6$/л
Проба Реберга			
• клубочковая фильтрация			120–130 мл/мин
• канальцевая реабсорбция	96–99%		96-99%
Канальцевая секреция			
по парааминогиппурату			80 мг/мин
по фенолроту			36–40 мг/мин
Хлориды			99,1–297,3 ммоль/сут
Фосфор неорганический			19,37–31,29 ммоль/сут
Фтор			до 10^{-5}
Критерии исследования некоторых биосубстратов			
Копрология			
Количество за сутки			100–250 г
Консистенция			Оформленный (мягкий и плотный)
Форма			Цилиндрическая
Цвет			Коричневый
Слизь, кровь			Отсутствуют
Реакция (pH)			Щелочная (6,8–7,5 ед.)
Соединительная ткань			Отсутствует
Мышечные волокна			Отсутствуют или встречаются отдельные переваренные волокна, потерявшие исчерченность
Нейтральный жир, жирные кислоты			Отсутствуют
Мыла			Незначительное количество
Растительная клетчатка			
переваримая			Единичные клетки или клеточные группы
неперевариимая			Содержится в различных количествах
Крахмал			Отсутствует

Окончание

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
Лейкоциты			Единичные
Эритроциты			Отсутствуют
Реакция Грегерсена			Отрицательная
Йодофильная флора			Отсутствует
Лейкоциты			Единичные в препарате
Ферменты			
энтерокиназа	0—20 ед/г		Отсутствует
щелочная фосфатаза	45—420 ед/г		Отсутствует
Бактериология кала			
Микрофлора			
Патогенные микробы семейства кишечных			—
Общее количество кишечной палочки			300—400 млн/г
Кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами			До 10%
Лактозонегативные энтеробактерии			До 5%
Гемолизирующая кишечная палочка, %			Нет
Кокковые формы в общей сумме микробов			До 25%
Процент гемолизирующего стафилококка по отношению ко всем кокковым			Нет
Бифидобактерии			10^7 и выше
Микробы рода протей			$0—10^3$
Дрожжеподобные грибы			$0—10^4$
Грибы рода кандида			Нет
Спинномозговая жидкость			
Относительная плотность	1,003—1,008		
Давление	100—180 мм вод.ст.		
Общий белок	20—50 мг%	0,01	0,2—0,5 г/л
Глюкоза	40—70 мг%	0,055	2,3—3,9 ммоль/л
Электролиты			
натрий	137—145 мэкв/л	1	137—145 ммоль/л
калий	2,7—3,9 мэкв/л	1	2,7—3,9 ммоль/л
кальций	2,1—3 мэкв/л	0,5	1—1,5 ммоль/л
магний	2—2,5 мэкв/л	0,5	1—1,2 ммоль/л
хлор	116—122 мэкв/л	1	116—122 ммоль/л
pH	7,31—7,34		
Лейкоциты			
Общее число	<5 мкл$^{-1}$		
Лейкоцитарная формула			
нейтрофилы	нет		
лимфоциты	60—70%		
моноциты	30—50%		
Промывная (лаважная) жидкость бронхов			
Альвеолярные макрофаги	до 90 %		

Продолжение

Показатель	Нормальные значения
Палочкоядерные лейкоциты	1–2 %
Лимфоциты	7–12 %
Клетки эпителия бронхов	1–5 %
Клеточный состав костного мозга	
Бласты	0,1–1,1%
Миелобласты	0,2–1,7%
Нейтрофильные клетки:	
промиелоциты	1,0–1,4%
миелоциты	7,0–12,2%
метамиелоциты	8,0–15,0%
палочкоядерные	12,8–23,7%
сегментоядерные	13,1–24,1%
все нейтрофильные элементы	52,7–68,9%
Эозинофилы	0,5–5,8%
Базофилы	0–0,5%
Эритроидные элементы	14,6–26,5%
Эритробласты	0,2–1,1%
Пронормоциты	0,7–3,1%
Нормоциты	4,3–13,7%
Моноциты	0,1–0,6%
Лимфоциты	0,1–1,2%
Ретикулярные клетки	11,9–37,1%

Функция внешнего дыхания

Показатели	Обозначение	Нормальные значения	
		Мужчины	Женщины
СПИРОМЕТРИЯ			
Форсированная жизненная емкость легких	ФЖЕЛ	4,8л	3,3л
Объем форсированного выдоха за первую секунду	ОФВ1	3,65л	2,54л
Отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких	ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно)	76%	77%
Средняя объемная скорость середины выдоха	СОС25-75	4,8 л/с	3,6 л/с
КРИВАЯ «ПОТОК-ОБЪЕМ»			
Мгновенная объемная скорость при 50% ФЖЕЛ	$МОС_{50}$	6,1 л/с	4,6 л/с
Мгновенная объемная скорость при 75% ФЖЕЛ	$МОС_{75}$	3,1 л/с	2,5 л/с

Продолжение

ГАЗООБМЕН Парциальное давление кислорода в артериальной крови Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови Насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови pH артериальной крови Бикарбонат в артериальной крови Дефицит оснований	P_aO_2 P_aCO_2 S_aO_2 pH HCO_3 BE	12,7±0,7кПа(95±5мм рт.ст.) 5,3±0,3кПа(40±2мм рт.ст.) 0,97±0,02 кПа (97±2%) 7,40±0,02 24±2 мэкв/л 0+2 мэкв/л

Нормальные значения некоторых эхокардиографических показателей

Показатели	Диапазон	Среднее
Размер правого желудочка, см	0,7—2,3	1,5
Размер левого желудочка, см	3,7—5,1	4,7
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,6—1,1	0,9
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,6—1,1	0,9
Средняя амплитуда межжелудочковой перегородки, см	0,3—0,8	0,5
Размер левого предсердия, см	1,9—4,0	2,9
Размер корня аорты, см	2,0—3,7	2,7
Открытие створок аортального клапана, см	1,5—2,6	1,9
Среднее значение циркулярного укорочения полости левого желудочка, %	28—44	36
Фракция выброса левого желудочка, %	60—83	74
Утолщение межжелудочковой перегородки, %	18—53	35
Утолщение свободной стенки левого желудочка, %	39—82	60
Максимальная скорость трансмитрального кровотока м/с	0,6—1,3	0,9
Максимальная скорость транстрикуспидального кровотока м/с	0,3—0,7	0,5
Максимальная скорость кровотока в легочной артерии	0,6—0,9	0,75
Максимальная скорость кровотока в аорте	1,0—1,7	0,90

Ультразвуковое исследование

Орган	Параметры	Нормальное значение
Печень	Переднезадний размер правой доли по среднеключичной линии	8,1—10,6 см
	Толщина левой доли по срединной линии	5,6—8,2 см
	Краниокаудальный размер:	
	правой доли	10,5±1,5см(max 12,6см)
	левой доли	8,3±1,6 (max 10,9 см)
	Длина печени в поперечной плоскости	14—19 см

Продолжение

Орган	Параметры	Нормальное значение
	Длина правой доли	11–15 см
	Угол, образованный передней и вентральной поверхностями:	
	правой доли	Не >75°
	левой доли	Не >45°
Желчный пузырь	Толщина стенки	1–2 мм
	При сокращении пузыря	2–5 мм
	Толщина стенки в области шейки	4–5 мм
	Патологическое утолщение стенки	>4–5 мм
	Длина в норме	7–10 см
	Ширина	3–5 см
	Объем желчного пузыря как исключение	8–42 мл
	Площадь пузыря	8–12 $см^2$
Желчевыводящие протоки	Сегментарные и субсегментарные протоки	До 1 мм
	Правый и левый долевые протоки	2–3 мм
	Главный желчный проток:	До 5 мм
	возможное расширение	6–7 мм
	патологическое расширение	>7 мм
	после приема желчегонных средств	Уменьшение на 2–3 мм
Поджелудочная железа	Расположение поджелудочной железы	На 5–6 см ниже мечевидного отростка
	Расстояние от передней брюшной стенки:	
	у нормостеников	2,6–5,3 см
	у астеников	2,6 см
	у гиперстеников	До 9,5 см
	Переднезадний размер головки	До 2–2,5 см
	Толщина шейки	0,7–1,2 см
	Толщина тела	0,8–2,1 см
	Краниокаудальный размер тела в сагиттальной плоскости	3,0±0,6 см
	Переднезадний размер хвоста	1,5–2 см
	Краниокаудальный размер хвоста	3,6±1,2см
Вирзунгов проток	Визуализация вирзунгова протока у здоровых лиц	50–85%
	Переднезадний размер протока	0,8–2 мм
	Диаметр протока:	
	в области хвоста	1–1,7 мм
	в области тела	2,4–2,6 мм
	в области головки	2,8–3,3 мм
Селезенка	Продольный размер	8,5–11 см
	Поперечный размер	3,5–5,0 см
	Расстояние от верхнего полюса до наружного края	5,5–7,8 см

Продолжение

Орган	Параметры	Нормальное значение
	Толщина	3,7—5,4 см
	Расстояние от верхнего полюса до нижнего	5,8—8,7 см
	Селезеночный индекс (продольный размер х на поперечный)	16 см^2
Почки	Продольный размер	7,5—12 см
	Различие в длине между обеими почками не должно превышать	1,5—2 см
	Ширина	4,5—6,5 см
	Толщина	3,5—5 см
	Капсула	0,9—1,5 см
	Диаметр пирамид	0,5—0,9 см
	Внутренний диаметр чашечек	0,5см
	Величина лоханки	1—2,5 см
	Соотношение толщины паренхимы почки к чашечно-лоханочной системе	2:1 (у детей несколько больше, а у пожилых — меньше)
Надпочечники	Длина правого	1,8—2,8 см
	Длина левого	1,8—2,3 см
	Толщина	1,1—1,6 см
	Возможность визуализации:	
	правого	89 %
	левого	76 %
Тонкая и толстая кишка	Толщина тонкой и толстой кишки	2—3 мм
	Толщина прямой кишки	2,4—8 мм
Щитовидная железа	Поперечный размер	50—60 см
	Переднезадний размер в области боковых долей	18—20 см
	Размер на уровне перешейка	6—8 см
Предстательная железа	Длина	2,5—4 см
	Переднезадний размер	1,8—2,5 см
	Поперечный размер	2,7—4,2 см

Справочник лекарств

Полужирным шрифтом обозначены международные непатентованные названия лекарственных средств, светлым — торговые названия.

5-АСА — см. Месалазин.
5-НОК — см. Нитроксолин.
Абактал — см. Пефлоксацин.
Абергин — см. Бромокриптин.
Авелизин Браун — см. Стрептокиназа.
Авелокс — см. Моксифлоксацин.
Авил — см. Фенирамин.
Агапурин — см. Пентоксифиллин.
Агнукастон (agnucaston) — фитопрепарат *(нарушения менструального цикла, предменструальный синдром).*
Адалат — см. Нифедипин.
Адапален (adapalen) — синтетический ретиноид. Дифферин *(угревая сыпь).*
Адвантан — см. Метилпреднизолона ацепонат.
Адвил — см. Ибупрофен.
Адельфан — см. Дигидралазин/гидрохлортиазид/резерпин.
Адеметионин (ademetionine) — метаболическое средство *(цирроз, гепатит, жировая дистрофия печени, холангит; вторичные депрессии).*
Аденин (adenine) — витамин B_4 *(лейкопения при отсутствии инфекций).*
Аденозин (adenosine) — антиаритмическое средство. Аденокор *(пароксизмальная наджелудочковая тахиаритмия).*
Аденозина фосфат (adenosine phosphate) — сосудорасширяющий и антиангинальный препарат (*тромбофлебит, венозная недостаточность, эндартериит, ангиопатии различного генеза).*
Аденокор — см. Аденозин.
Адиуретин-СД — см. Десмопрессин.
Адифенин (adiphenin) — периферический М-холиноблокатор (*спазмы гладкомышечных органов ЖКТ, желчных протоков, бронхов).*
Адрианол — см. Фенилэфрин/трамазолин.
Адрибластин — см. Доксорубицин.
Азактам — см. Азтреонам.
Азалептин — см. Клозапин.
Азаметоний (azamethonium) — ганглиоблокатор (*спазм периферических сосудов; комплексное лечение гипертонического криза, отека легких, мозга).*
Азатадин (azatadine) — H_1-блокатор.
Азатиоприн (azathioprine) — иммунодепрессант. Имуран (*коллагенозы, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура).*
Азафен — см. Пипофезин.
Азеластин (azelastine) — H_1-блокатор. Аллергодил (*аллергические риниты, конъюнктивиты).*
Азивок — см. Азитромицин.
Азитромицин (azithromycin) — антибиотик, макролид. Азивок; Сумамед; Хемомицин (*инфекции МПС, органов дыхания, мягких тканей).*
Азлоциллин (azlocillin) — антибиотик, пенициллин (*инфекции МПС, органов дыхания, раневые).*
Азмакорт — см. Триамцинолон.
Азона — см. Тразодон.
Азопт — см. Бринзоламид.
Азтреонам (aztreonam) — антибиотик, монобактам. Азактам (*инфекции МПС, органов дыхания).*
Аймалин (ajmalin) — антиаритмическое средство Ia класса (*наджелудочковые тахиаритмии, экстрасистолии).*
Айрифен — см. Кетотифен.
Айронил — см. Тербуталин.
Акамол-Тева — см. Парацетамол.
Акампрозат (acamprosate) — средство для лечения алкоголизма (*предотвращение рецидивов в период полного отказа).*
Акарбоза (acarboze) — сахаропонижающее средство. Глюкобай (*сахарный диабет, II тип).*
Акатинол Мемантин — см. Мемантин.
Аквафор — см. Ксипамид.
Акинетон — см. Бипериден.
Аккупро — см. Хинаприл.
Аклотин — см. Тиклопидин.
Аколат — см. Зафирлукаст.
Акривастин (acrivastine) — H_1-блокатор (*аллергический ринит, дерматит, сенная лихорадка).*
Акридерм — см. Бетаметазон.
Акридерм СК — см. Бетаметазон/салициловая кислота.
Акридилол — см. Карведилол.
Акриланз — см. Лансопразол.
Аксетин — см. Цефуроксим.
Аксид — см. Низатидин.
Актил — см. Ауранофин.
Актилизе — см. Алтеплаза.
Актиферрин — см. Железа (II) сульфат.
Актиферрин композитум — см. Железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота/витамины группы В/фолиевая кислота.
Актовегин (actovegin) — активатор клеточного обмена (*нарушения мозгового кровообращения, трофические расстройства).*
Актрон — см. Кетопрофен.
Аламаг — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид.
Алверин (alverine) — миотропный спазмолитик (*почечная, печеночная колики; пилороспазм, дискинезия желчных путей).*
Алгомин — см. Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/ кофеин.
Алдизем — см. Дилтиазем.
Алекс — см. Декстрометорфан.
Алекситол (alexitol) — антацидное средство (*язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, изжога).*
Алендронат натрия (alendronic acid, natrium salt) — ингибитор костной резорбции, дифосфонат. Фосамакс (*остеопороз).*

Алзолам — см. Алпразолам.
Алкадил — см. Каптоприл.
Алкаин — см. Проксиметакаин.
Алколекс — см. Пробукол.
Аллергин — см. Дифенгидрамин.
Аллергодил — см. Азеластин.
Аллертек — см. Цетиризин.
Аллерцет — см. Цетиризин.
Алломарон — см. Аллопуринол.
Аллопуринол (allopurinol) — гипоурикемическое средство, ингибитор ксантиноксидазы. Алломарон; Алопрон; Милурит; Пуринол (*подагра, гиперурикемия, профилактика образованя уратных камней при цитостатической терапии).*
Альмагель — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид.
Альмагель Нео — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон.
Алмирал — см. Диклофенак.
Алмитрин (almitrine) — дыхательный аналептик. Арманор (*дыхательная недостаточность на фоне обструктивного бронхита).*
Алмол — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид.
Аломид — см. Лодоксамид.
Алопекси — см. Миноксидил.
Алопрон — см. Аллопуринол.
Алпразолам (alprazolam) — бензодиазепиновый транквилизатор. Алзолам; Алпрокс; Золдак; Кассадан; Ксанакс; Неурол; Фронтин; Хелекс (*неврозы, психопатии, реактивные дерессии).*
Алпренолол (alprenolol) — неселективный β-адреноблокатор (*ИБС, артериальная гипертензия, наджелудочковые тахиаритмии).*
Алпрокс — см. Алпразолам.
Алпростадил (alprostadil) — простагландин Е, вазодилататор. Алпростан; Вазапростан; Каверджект; Простин ВР; Эдекс (*хронические облитерирующие заболевания артерий, нарушения эрекции).*
Алпростан — см. Алпростадил.
Алсукрал — см. Сукральфат.
Алтеплаза (alteplase) — тромболитик. Актилазе (*ОИМ в первые 6—12 часов, эмболия ЛА).*
Алтиазем РР — см. Дилтиазем.
Алупент — см. Орципреналин.
Альбендазол (albendazole) — антигельминтное средство.
Альбарел — см. Рилменидин.
Альдактон — см. Спиринолактон.
Альдарон — Амиодарон.
Альдецин — см. Беклометазон.
Альдоспрей — см. Мабупрофен.
Алька-Прим — комбинированный препарат: ацетилсалициловая кислота + аминоуксусная кислота + натрий гидрокарбонат (*головная боль, простудные заболевания, миалгии, в том числе у пациентов с повышенной секреторной функцией).*
Альпрогель — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон.
Альфацет — см. Цефаклор.
Альфогель — см. Алюминия фосфат.
Альфузозин (alfuzosine) — α-адреноблокатор. Дальфаз (*улучшает мочеиспускание при гиперплазии предстательной железы в пожилом возрасте).*
Алюмаг — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид.
Алюминия ацетат (aluminum acetate) — вяжущее, подсушивающее средство для наружнего применения (*воспалительные заболевания кожи, слизистых).*
Алюминия гидроксид (algeldrate) — антацидное средство. Рокжель (*язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, изжога).*
Алюминия гидроксид/магния гидроксид — комбинированное антацидное средство. Аламаг; Альмагель; Алмол; Алюмаг; Анацид; Маалокс; Риволокс (*язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, изжога).*
Алюминия гидроксид/магния гидроксид/магния трисиликат/симетикон — комбинированное антацидное средство. Гестид (*язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, изжога, метеоризм*).
Алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон — комбинированное антацидное средство, средство для лечения метеоризма. Альмагель Нео; Альпрогель; Дайджин; Маалокс плюс; Протаб (*язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, изжога, метеоризм; грыжа пищеводного отдела диафрагмы).*
Алюминия гидроксид/магния карбонат/магния гидроксид — комбинированное антацидное средство. Гастал (*язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, изжога, эзофагит).*
Алюминия фосфат (aluminium phosphate) — антацидное средство. Альфогель (*язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки).*
Амантадин (amantadine) — антипаркинсоническое средство. ПК — Мерц *(болезнь Паркинсона, регидность, тремор; невралгии при опоясывающем лишае).*
Амарил — см. Глимепирид.
Амбене — см. Дексаметазон/фенилбутазон.
Амбенония хлорид (ambenonium chloride) — ингибитор АХЭ (*миастения, полиомиелит, двигательные нарушения).*
Амбизом — см. Амфотерицин В.
Амбробене — см. Амброксол.
Амброгексал — см. Амброксол.
Амброксол (ambroxol) — муколитический, отхаркивающий препарат. Амбробене; Амброгексал; Амбролан; Амбросан; Медовент *(заболевания легких, сопровождающиеся затруднением отделения мокроты).*
Амбролан — см. Амброксол.
Амбросан — см. Амброксол.
Амгент — см. Гентамицин.
Амжецефт — см. Цефтазидим.
Амзолин — см. Цефазолин.
Амизол — см. Амитриптилин.
Амикацин (amikacin) — антибиотик, аминогликозид. Амикин; Амикозит; Ликацин; Селемицин (*сепсис, остеомиелит, менингит, эндокардит).*
Амикин — см. Амикацин.

Амикозит — см. Амикацин.
Амиксид — см. Амитриптилин/хлордиазепоксид.
Амилозид-Б — см. Амилорид/гидрохлортиазид.
Амилоретик — см. Амилорид/гидрохлортиазид.
Амилорид (amiloride) — калийсберегающий диуретик (*отечный синдром различного генеза, артериальная гипертензия).*
Амилорид/гидрохлортиазид — комбинированный препарат: калийсберегающий диуретик + тиазидный диуретик. Амилоретик; Амилозид-Б; Модуретик (*отечный синдром различного генеза, артериальная гипертензия).*
Аминазин — см. Хлорпромазин.
Аминалон — см. Гамма-аминобутировая кислота.
Аминогуанидин (aminoguanidine) — средство для профилактики хронических осложнений сахарного диабета.
Аминокапроновая кислота (aminocapronic acid) — гемостатическое средство, антифибринолитическое средство (*остановка и профилактика кровотечений).*
Аминосалициловая кислота (aminosalicylic acid, sodium salt) — противотуберкулезное средство (*слабое противотуберкулезное средство).*
Аминофеназон (aminophenazone) — нестероидное противовоспалительное средство (*болевой синдром и лихорадочные состояния).*
Аминофиллин (aminophylline) — производное метилксантина, ингибитор фосфодиэстеразы, бронходилататор. Эуфиллин (*купирование бронхоспазма; легочное сердце; нарушение мозгового кровообращения).*
Амиодарон (amiodarone) — антиангинальное и антиаритмическое средство класса III. Альдарон; Амиокордин: Кордарон; Опакордэн; Седакорон (*стенокардия, пароксизмальные нарушения ритма, экстрасистолии).*
Амиокордин — см. Амиодарон.
Амирол — см. Амитриптилин.
Амитриптилин (amitriptyline) — трициклический антидепрессант. Амизол; Амирол; Эливел.
Амитриптилин/хлордиазепоксид – комбинированный препарат: трициклический антидепрессант + бензодиазепиновый транквилизатор. Амиксид (*депрессии с сопутствующим тревожным синдромом).*
Амловас — см. Амлодипин.
Амлодипин (amlodipine) — антагонист кальция. Амловас; Амлодис; Калчек; Норваск; Стамло (*артериальная гипертензия, стенокардия).*
Амлодис — см. Амлодипин.
Аммония хлорид (ammonium chloride) — закисляющее средство (*метаболический алкалоз).*
Амоксапин (amoxapine) — трициклический антидепрессант.
Амоксиклав — см. Амоксициллин/клавуланат.
Амоксициллин (amoxicillin) — антибиотик, пенициллин. Амосин; Грюнамокс; Оспамокс; Упсамокс; Флемоксин Солютаб; Хиконцил.
Амоксициллин/клавуланат — комбинированный препарат: пенициллин + ингибитор бета-лактамаз. Амоксиклав; Аугментин; Клавоцин; Моксиклав.
Аморон — см. Индапамид.
Амосин — см. Амоксициллин.
Ампициллин (ampicillin) — антибиотик, пенициллин. Зетсил; Кампициллин; Пенодил; Пентрексил; Стандациллин; Упсампи.
Ампициллин/сульбактам — комбинированный препарат: пенициллин + ингибитор бета-лактамаз. Уназин.
Амринон (amrinone) — инотропное средство, вазодилататор (*хроническая сердечная недостаточность).*
Амфебутамон (amfebutamone) — антидепрессант.
Амфепрамон (amfepramone) — анорексант (*алиментарное ожирение).*
Амфетамин (amfetamine) — амфетамин.
Амфотерицин В (amphotericin B) — противогрибковое средство. Амбизом; Фунгизон; Фунгилин (*системные микозы).*
Анавенол — комбинированный препарат: дигидроэргокристин + эскулин + рутозид.
Анагрелид (anagrelide) — антиагрегант.
Анаколд — см. Парацетамол/фенилэфрин/хлорфенамин.
Анальгин — см. Метамизол.
Анаприлин — см. Пропранолол.
Анауран — см. Неомицин/полимиксин В. Ушные капли.
Анафранил — см. Кломипрамин.
Анацид — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид.
Ангизем — см. Дилтиазем.
Ангинин — см. Пирикарбат.
Ангиоприл-25 — см. Каптоприл.
Андриол — см. Тестостерон.
Анестезин — см. Бензокаин.
Анистреплаза (anistreplase) — тромболитик.
Анкрусал — см. Сукральфат.
Анопирин — см. Ацетилсалициловая кислота.
Антагозан — см. Апротинин.
Антаксон — см. Налтрексон.
Антацидные таблетки — см. Кальция карбонат.
Антелепсин — см. Клоназепам.
Антеовин — см. Этинилэстрадиол/левоноргестрел.
Антигипертонин — см. Дигидралазин/гидрохлортиазид/резерпин.
Антигриппин — см. Парацетамол/аскорбиновая кислота/ хлорфенамин.
Антидиаб — см. Глипизид.
Антитромбин III (antithrombin III) — препарат крови, прямой антикоагулянт (*профилактика тромбэмболических осложнений, недостаточность антитромбина при коагулопатиях, нарушениях функции печени).*
Антифлу — см. Парацетамол/хлорфенамин/псевдоэфедрин.
Антифунгол — см. Клотримазол.
Антодин — см. Фамотидин.
Антрима — см. Триметоприм/сульфадиазин.
Анцеф — см. Цефазолин.

Апаурин — см. Диазепам.
Апбутол — см. Этамбутол.
Апилепсин — см. Вальпроевая кислота.
Апраклонидин (apraclonidine) — α_2-адреностимулятор (*средство для лечения глаукомы).*
Апранакс — см. Напроксен.
Апрессин — см. Гидралазин.
Априндин (aprindine) — антиаритмическое средство класса Ib.
Апробарбитал (aprobarbital) — снотворное средство, барбитурат.
Апровель — см. Ирбесартан.
Апротинин (aprotinin) — фермент, ингибитор протеолиза, гемостатическое средство *(панкреатит; кровотечения вследствие гиперфибринолиза).* Антагозан; Гордокс; Контрикал; Трасилол.
Апрофен (aprofene) — М-холиноблокатор (*спазмы гладкомышечных органов ЖКТ и МПС).*
Апулеин — см. Будесонид.
Арава — см. Лефлуномид.
Арбифлекс — см. Пентоксифиллин.
Аргипрессин (argipressin) — препарат АДГ.
Аргосульфан — см. Сульфатиазол серебра.
Аредиа — см. Памидронат натрия.
Ареликс — см. Пиретанид.
Арифон — см. Индапамид.
Арманор — см. Алмитрин.
Артамин — см. Пеницилламин.
Артрекс — см. Диклофенак.
Артротек — см. Диклофенак/мизопостол.
Арутимол — см. Тимолол.
Асами — см. Ацетилсалициловая кислота/сукральфат.
Аскорбиновая кислота (ascorbic acid) — витамин С (*гиповитаминоз витамина С; профилактика вирусных заболеваний).*
Аскорбиновая кислота/рутозид — комплексный препарат: витамин С + ангиопротектор. Аскорутин (*геморрагические диатезы, капилляротоксикозы, тромбофлебиты, ангиопатии).*
Аскорил эксекторант — см. Сальбутамол/бромгексин/ гвайфенезин/ментол.
Аскорутин — см. Аскорбиновая кислота/рутозид.
Аскофен П — см. Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/кофеин.
Асмовал — см. Астемизол.
Аспаркам — см. Калия аспартат/магния аспартат.
Аспивит — см. Ацетилсалициловая кислота/аскорбиновая кислота.
Аспизол — см. Лизина ацетилсалицилат.
Аспилайт — см. Ацетилсалициловая кислота.
Аспирин — см. Ацетилсалициловая кислота.
Аспирин-С — см. Ацетилсалициловая кислота/аскорбиновая кислота.
Аспирин+С — см. Ацетилсалициловая кислота/аскорбиновая кислота.
Аспирин Кардио — см. Ацетилсалициловая кислота.
Аспифат — см. Ацетилсалициловая кислота/сукральфат.
АСС+Ц-ратиофарм — см. Ацетилсалициловая кислота.
Астафен — см. Кетотифен.
Астелонг — см. Астемизол.
Астемизол (astemizole) — H_1-блокатор длительного действия. Асмовал; Астелонг; Астемисан; Гисманал; Гисталонг; Стемиз (*профилактика и лечение сезонных аллергических заболеваний).*
Астемисан — см. Астемизол.
Астмопент — см. Орципреналин.
А.Т.10 — см. Дигидротахистерол.
Атаракс — см. Гидроксизин.
Атегексал композитум — см. Атенолол/хлорталидон.
Атенобене — см. Атенолол.
Атенова — см. Атенолол.
Атенолан — см. Атенолол.
Атенолол (atenolol) — β-адреноблокатор. Атенобене; Атенова; Атенолан; Атеносан; Аткардил; Бетадур; Бетакард; Вазкотен; Велорин; Катенол; Ормидол; Принорм; Тенолол; Тенормин; Хайпотен (*ГБ, стенокардия, наджелудочковые тахиаритмии).*
Атенолол/хлорталидон — комбинированный препарат: β-адреноблокатор + диуретик. Атегексал композитум; Теноретик; Тенорик (*артериальная гипертензия, стенокардия).*
Атеносан — см. Атенолол.
Аткардил — см. Атенолол.
Атоваквон (atovaquone) — антипротозойное средство.
Аторвастатин (atorvastatin) — гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Липримар (*первичная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия).*
Атрикан 250 — см. Тенонитрозол.
Атровент — см. Ипратропия бромид.
Атромед — см. Атропин.
Атропин (atropine sulfate) — М-холиноблокатор. Атромед; *(язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, спазмы гладкой мускулатуры, отравления М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами).*
Аттапулгит (attapulgite) — антидиарейный препарат. Каопектат; Неоинтестопан (*острая диарея различной этиологии).*
Аугментин — см. Амоксициллин/клавуланат.
Ауранофин (auranofin) — препарат золота. Актил; Ауропан; Риадура (*ревматоидный артрит).*
Ауробин — см. Пренизолон/лидокаин/триклозан.
Ауропан — см. Ауранофин.
Аурорикс — см. Моклобемид.
Ауротиоглюкоза (aurothioglucose) — препарат золота (*ревматоидный артрит).*
Ауротиопрол (aurotioprol) — препарат золота (*ревматоидный артрит).*
Афонилум СР — см. Теофиллин.
Африн — см. Оксиметазолин.
Ацебутолол (acebutolol) — селективный β-адреноблокатор. Ацекор; Сектрал (*ГБ, стенокардия, предсердная и желудочковая экстрасистолия, мерцание и трепетание предсердий).*
Ацеклидин (aceclidine) — М-холиномиметик (*атония ЖКТ, мочевого пузыря, матки).*

Ацеклофенак (aceclofenak) — НПВС. Аэртал (*остеоартрит, ревматоидный артрит).*

Ацекор — см. Ацебутолол.

Ацеметацин (acemetacin) — НПВС (*артриты, тендовагиниты, бурситы).*

Аценозин — см. Резерпин/дигидроэргокристин/клопамид.

Аценокумарол (acenocoumarol) — непрямой антикоагулянт (*длительное снижение свертываемости крови в целях профилактики тромбозов и эмболий).*

Ацентерин — см. Ацетилсалициловая кислота.

Ацесал — см. Ацетилсалициловая кислота.

Ацетазоламид (acetazolamide) — диуретик, ингибитор карбоангидразы, противосудорожное средство. Диакарб (*отечный синдром при ХССН, повышение внутричерепного давления, глаукома, малые эпилептические припадки).*

Ацетаминофен — см. Парацетамол.

Ацетарсол (acetarsol) — противопротозойное средство (*трихомонадный кольпит).*

Ацетен — см. Каптоприл.

Ацетилсалициловая кислота (acetylsalicylic acid) — НПВС, антиагрегант. Анопирин; Аспилайт; Аспирин Кардио; АСС+Ц-ратиофарм; Ацентерин; Ацесал; Ацилпирин; Буфферин; Магнил; Новандол; ТромбоАСС.

Ацетилсалициловая кислота/аскорбиновая кислота — комбинированный препарат: НПВС + витамин С. Аспивит; Аспирин-С; Аспирин+С; Мидол С *(профилактика тромбэмболических осложнений).*

Ацетилсалициловая кислота/сукральфат — комбинированный препарат: НПВС + антацидное средство. Асами. Аспифат (*профилактика тромбоэмболических осложнений).*

Ацетилхолин (acetylcholine) — М- и Н-холиномиметик (*эндартериит; атония кишечника, мочевого пузыря).*

Ацетилцистеин (acetylcysteine) — муколитическое средство, антидот парацетамола. АЦЦ; Мукомист; Флуимуцил; Экзомюк (*разжижение мокроты).*

Ацетогексамид (acetohexamide) — сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины.

Ацетогидроксамовая кислота (acetohydroxamic acid) — ингибитор уреазы *(уратные камни).*

Ацигерпин — см. Ацикловир.

Ацидекс — см. Ранитидин.

Ацикловир (aciclovir) — противовирусное средство. Ацигерпин; Виворакс; Виролекс; Герперакс; Герпесин; Зовиракс; Лизавир; Медовир; Суправиран; Цикловакс; Цикловир (*герпетические инфекции).*

Ацилок — см. Ранитидин.

Ацилпирин — см. Ацетилсалициловая кислота.

Аципимокс (acipimox) — гиполипидемическое средство (*гиперлипопротеинемия, не корригируемая диетой).*

Ацитретин (acitretin) — кератолитическое средство (*заболевания кожи с выраженным кератозом).*

Ацифеин — см. Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/ кофеин.

АЦЦ — см. Ацетилцистеин.

Аэросонит — см. Изосорбидадинитрат.

Аэртал — см. Ацеклофенак.

Базирон — см. Бензоилпероксид.

Бакампициллин (bacampicilline) — пероральный антибиотик.

Баклофен (baclofen) — агонист ГАМК, миорелаксант (*спастические состояния при заболеваниях спинного мозга, рассеянном склерозе, ДЦП).*

Бактрим — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.

Бактробан — см. Мупироцин.

Бамипин (bamipine) — H_1-блокатор (*аллергические заболевания, кожный зуд).*

Банеоцин — см. Бацитрацин/неомицин.

Баралгин — см. Метамизол/питофенон/фенпивериний.

Баралгин М — см. Метамизол.

Барбексаклон (barbexaclone) — противосудорожное средство (*большие судорожные припадки).*

Барбитал (barbital) — барбитурат *(снотворное средство).* Барофан Зидрекс — см. Дигидралазин/гидрохлортиазид/ резерпин.

Бассадо — см. Доксициклин.

Батрафен — см. Циклопирокс.

Бацитрацин (bacitracin) — антибиотик для наружного применения (*гнойные раны).*

Бацитрацин/неомицин — комбинированный препарат: полипептидный антибиотик + антибиотик аминогликозид. Банеоцин.

Бевантолол (bevantolol) — β-адреноблокатор.

Безафибрат (bezafirate) — срество, корригирующее липидный обмен (*гиперлипопротеинемия 3,4,5 типов).*

Беклазон — см. Беклометазон.

Беклоджет — см. Беклометазон.

Беклометазон (beclometasone) — глюкокортикоид для ингаляционного применения. Альдецин; Беклазон; Беклоджет; Бекломет; Беклофорте; Бекодиск; Беконазе; Бекотид; Насобек (*бронхиальная астма).*

Бекломет — см. Беклометазон.

Беклофорте — см. Беклометазон.

Бекодиск — см. Беклометазон.

Беконазе — см. Беклометазон.

Бекотид — см. Беклометазон.

Белладонна (belladonna) — М-холиноблокатор (*генерализованное воздействие на гладкомышечные органы: снижает тонус и секрецию).*

Белладонна/бензокаин — комбинированный препарат: М-холиноблокатор + анальгетик. Белластезин (*боли при язвенной болезни, спазмах желудка).*

Белладонна/фенобарбитал/эрготамин — комбинированный препарат: М-холиноблокатор + барбитурат + алкалоид спорыньи. Белласпон; Беллатаминал (*неврозы, вегетативные расстройства).*

Белласпон — см. Белладонна/фенобарбитал/эрготамин.

Белластезин — см. Белладонна/бензокаин.

Беллатаминал — см. Белладонна/фенобарбитал/эрготамин.

Белодерм — см. Бетаметазон.

Беломет — см. Циметидин.

Бемегрид (bemegride) — дыхательный аналептик (*антидот барбитуратов, тяжелая гипоксия).*

Беналгин — см. Метамизол/тиамин/кофеин.

Беназеприл (benazepril) — ингибитор АПФ. Лотензин (*артериальная гипертония).*

Бенакорт — см. Будесонид.

Бенактизин (benactyzine) — центральный холинолитик (*паркинсонизм; в составе комбинированной терапии язвенной болезни).*

Бендазол (bendazol) — миотропный спазмолитик *(гипертонический криз; спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов).*

Бенемицин — см. Рифампицин

Бензалкония хлорид (benzalkonium chloride) — антисептик. Фарматекс (*местный контрацептив).*

Бензалкония хлорид/цетримид – комбинированный препарат, антисептик. Драполен (*антисептическая обработка кожи, ран, ожогов).*

Бензатин бензилпенициллин (benzathine benzylpenicillin) — антибиотик, пенициллин. Ретарпен; Экстенциллин (*сифилис, рожистые воспаления, скарлатина, ревматизм).*

Бензатропин (benzatropine) — М-холиноблокатор, антипаркинсоническое средство.

Бензбромарон (benzbromarone) — гипоурикемическое средство *(подагра, первичная и вторичная гиперурикемия).*

Бензидамин (benzydamine) — НПВС (*болевой синдром; наружная венозная недостаточность).*

Бензилбензоат (benzylbenzoate) — антипаразитарное средство (*чесотка, педикулез).*

Бензилпенициллин (benzylpenicillin) — антибиотик, пенициллин. Пенициллин G натриевая соль.

Бензнидазол (benznidazole) — антипротозойное средство.

Бензобарбитал (benzobarbital) — противосудорожное средство (*судорожный синдром различной этиологии).*

Бензоилпероксид (benzoylperoxide) — антисептик. Базирон; Десквам; Окси; Экларан (*средство для лечения угрей).*

Бензоилпероксид/гидрокортизон — комбинированный препарат: антисептик + глюкокортикоид (*средство для лечения угрей).*

Бензоин (benzoin) — антисептик.

Бензойная кислота (benzoic acid) — средство для лечения гипераммониемии, антисептик.

Бензокаин (benzocaine) — местный анестетик для приема внутрь. Анестезин (*боли при язвенной болезни, спазмах желудка).*

Бензфетамин (benzfetamine) — анорексант.

Беноксапрофен (benoxaprofen) — НПВС.

Бенперидол (benperidol) — нейролептик (*психомоторные возбуждения разичного генеза).*

Бенсеразид (benserazide) — ингибитор допадекарбоксилазы (*болезнь Паркинсона, паркинсонизм).*

Бенфогамма — см. Бенфотиамин.

Бенфотиамин (benfotiamine) — аналог витамина B_1. Бенфогамма (*гиповитаминоз B_1, комплексное лечение различных заболеваний).*

Бенфотиамин/пиридоксин — комбинированный препарат: витамины. Мильгамма (*симптоматическое лечение невритов, миалгий).*

Бенциклан (bencyclane) — миотропный спазмолитик. Галидор (*нарушения мозгового кровообращения, ангиопатии, спастические состояния ЖКТ).*

Бепридил (bepridil) — антагонист кальция.

Берликорт — см. Триамцинолон.

Берлинская лазурь (prussian blue) — антидот таллия и цезия.

Берлиприл 5 — см. Эналаприл.

Берлоцид — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.

Бородуал — см. Ипратропия бромид/фенотерол.

Беротек — см. Фенотерол.

Бетагистин (betahestine) — аналог гистамина (*вестибулярные нарушения, болезнь Меньера).*

Бетадин — см. Повидон-йод.

Бетадур — см. Атенолол.

Бетаин (betaine) — средство для лечения гомоцистинурии.

Бетак — см. Бетаксолол.

Бетакард — см. Атенолол.

Бетакаротин (betacarotene) — предшественник витамина А (*дефицит витамина А, профилактика ИБС).*

Бетаксолол (betaxolol) — β-адреноблокатор. Бетак; Бетоптик; Локрен (*артериальная гипертензия).*

Беталок — см. Метопролол.

Бетаметазон (betamethasone) — глюкокортикоид. Акридерм; Белодерм; Бетновейт; Дипроспан; Кутерид; Флостерон; Целестодерм-В; Целестон (*при применении внутрь — различные аутоиммунные и аллергические заболевания; наружно — дерматиты, экземы).*

Бетаметазон/гентамицин — комбинированное средство: глюкокортикоид + антибиотик, аминогликозид. Гаразон; Дипрогент; Кутерид Г; Целестодерм-В с гарамицином.

Бетаметазон/гентамицин/клотримазол — комбинированный препарат: глюкокортикоид + антибиотик, аминогликозид + противогрибковое средство. Тридерм (*дерматозы, осложненные инфекцией, эпидермофития стоп).*

Бетаметазон/салициловая кислота — комбинированный препарат: глюкокортикоид + антисептик. Акридерм СК; Дипросалик (*псориаз, нейродермит, экзема).*

Бетаназ — см. Глибенкламид.

Бетанехол (bethanechol chloride) — М-холиностимулятор.

Бетанидин (betanidine) — симпатолитик.

Бетаникомилон (betanicomylon) — препарат с местным аналгезирующим и раздражающим действием (*артриты, тендовагиниты, травмы, ишиаз).*

Бетасерк — см. Бетагистин.

Бетновейт — см. Бетаметазон.

Бетоптик — см. Бетаксолол.

Бианодин — см. Пеницилламин.

Бикарбонат натрия (sodium bicarbonate) — ощелачивающее средство. Натрия гидрокарбонат.

Бикотрим — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.

Билобил (bilobil) — фитопрепарат (*нарушения мозгового кровообращения, кровообращения в нижних конечностях).*

Билтрицид — см. Празиквантел.
Биодроксил — см. Цефадроксил.
Биопарокс — см. Фузафунгин.
Биорал — см. Карбеноксолон.
Биосома — см. Соматропин.
Биотин (biotin) — витамин Н.
Бипериден (biperiden) — М-холиноблокатор. Акинетон (*антипаркинсоническое средство).*
Бисакодил (bisacodyl) — слабительное. Дульколакс; Лаксакодил (*запоры, связанные с вялой перистальтикой).*
Бисептол — см. Тримтоприм/сульфаметоксазол.
Бисогамма — см. Бисопролол.
Бисопролол (bisoprolol) — селективный β_1-адреноблокатор. Бисогамма; Конкор *(артериальная гипертензия, стенокардия).*
Битолтерол (bitolterol) — β_2-адреностимулятор, бронходилататор.
Бифиформ (bifiform) — препарат бифидобактерий (*дисбактериоз, диарея).*
Бифоназол (bifonazole) — противогрибковое средство. Микоспор.
Бластолем — см. Циспластин.
Блемарен — комбинированный препарат (*растворение мочекислых и кальций-оксалатных камней).*
Блокальцин — см. Дилтиазем.
Блокацид — см. Фамотидин.
Болинет — см. Ибупрофен.
Бонин — см. Меклозин.
Бонифен — см. Ибупрофен.
Бопиндолол (bopindolol) — неселективный β-адреноблокатор (*артериальная гипертензия, стенокардия).*
Борная кислота (boric acid) — антисептик (*лор-заболевания, заболевания кожи).*
Бравинтон — см. Винпоцетин.
Бралангин — см. Метамизол/питофенон/фенпивериний.
Брейнал — см. Нимодипин.
Брексик-ДТ — см. Пироксикам.
Бретилат — см. Бретилия тозилат.
Бренцале форте — см. Эссенциальные фосфолипиды.
Бретилия тозилат (bretylium tosilate) — антиаритмическое средство класса III. Бретиат (*только желудочковая тахикардия).*
Бриетал — см. Метогекситал.
Бризолин — см. Ксиометазолин.
Бринзоламид (brinzolamide) — ингибитор карбоангидразы. Азопт (*глаукома).*
Бриканил — см. Тербуталин.
Брилид — см. Рокситромицин.
Бринердин — см. Резерпин/дигидроэргокристин/клопамид.
Брозаар — см. Лосартан.
Бромазепам (bromazepam) — транквилизатор (*эмоциональное напряжение, стресс, тревога).*
Бромгексин (bromhexine) — отхаркивающее, муколитическое средство. Паксиразол; Солвин; Флегамин (*заболевания органов дыхания, связанные с образованием трудноотделимой мокроты).*
Бромокриптин (bromocriptine) — стимулятор аминовых рецепторов, ингибитор секреции гипофизарных гормонов. Абергин; Бромэргон; Парлодел; Серокриптин (*нарушения менструального цикла, бесплодие).*
Бромоприд (bromopride) — противорвотное средство центрального действия *(тошнота, рвота различного генеза; нарушение моторики ЖКТ).*
Бромосалицилхлоранилид (bromosalicylchloranilide) — противогрибковое средство для наружного применения.
Бромперидол (bromperidol) — нейролептик, производное бутирофенона.
Бромэргон — см. Бромокриптин.
Бронал — см. Терфенадин.
Бронхомунал — комбинированный препарат бактериального происхождения, иммуномодулятор (*в комплексном лечении хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания).*
Бронхоцин — см. Глауцин/эфедрин.
Бротизолам (brotizolam) — снотворное средство (*расстройство засыпания).*
Бруламицин — см. Тобрамицин.
Бускопан — см. Гиосцин.
Брустан — см. Парацетамол/ибупрофен.
Бруфен — см. Ибупрофен.
Будесонид (budesonide) — глюкокортикоид для ингаляционного применения. Апулеин; Бенакорт; Пульмикорт (*бронхиальная астма).*
Булосемид (bulosemide) — противогрибковое средство для наружного применения.
Бумекаин (bumekain) — антиаритмическое средство Ib класса (*желудочковые аритмии).*
Буметанид (bumetanide) — петлевой диуретик. Буфенокс (*отечный синдром различной этиологии, сердечная астма, артериальная гипертензия).*
Бупренорфин (buprenorphine) — наркотический анальгетик (*сильный болевой синдром).*
Бурана — см. Ибупрофен
Бускопан — см. Гиосцин.
Буспирон (buspirone) — транквилизатор.
Бутадион — см. Фенилбутазон.
Буталбитал (butalbital) — барбитурат.
Бутоконазол (butoconazole) — противогрибковое средство.
Буторфанол (butorphanol) — наркотический анальгетик. Морадол; Стадол (*сильный болевой синдром, премедикация).*
Буфенокс — см. Буметанид.
Буформин (buformin) — гипогликемическое средство, бигуанид (*сахарный диабет, II тип).*
Бюфферин — см. Ацетилсалициловая кислота.
Буциндолол (bucindolol) — β-адреноблокатор.
Вазапростан — см. Алпростадил.
Вазилип — см. Симвастатин.
Вазкотен — см. Атенолол.
Вазобрал — см. Дигидроэргокриптин.
Вазокардин — см. Метопролол.
Вазонит — см. Пентоксифиллин.
Вазопрессин (vasopressin) — препарат АДГ, сосудосуживающее средство.

Валацикловир (valaciclovir) — противовирусное средство. Валтрекс (*herpes zoster, herpes simplex).*

Валиум Рош — см. Диазепам.

Валсартан (valsartan) — блокатор рецепторов ангиотензина II. Диован (*ГБ, хроническая сердечная недостаточность).*

Валсартан/гидрохлортиазид — комбинированный препарат: блокатор рецепторов ангиотензина II + тиазидный диуретик. Ко-Диован.

Валтрекс — см. Валацикловир.

Вальпроат натрия (valproic acid, sodium salt) — противосудорожное средство. Депакин; Орфирил (*эпилептические припадки).*

Вальпроевая кислота (valproic acid) — противосудорожное средство. Апилепсин; Дипромал; Конвулекс; Энкорат (*судорожный синдром, эпилептические припадки).*

Вальпроевая кислота/вальпроат натрия — противосудорожное средство. Депакин хроно *(эпилепсия, биполярные аффективные расстройства).*

Винколед — см. Ванкомицин.

Винкомицин (vancomycin) — антибиотик, гликопептид. Ванколед; Ванкоцин; Ванмиксан; Эдицин (*инфекционно-воспалительные заболевания тяжелого течения).*

Ванкоцин — см. Ванкомицин.

Ванмиксан — см. Ванкомицин.

Варфарин (warfarin) — непрямой антикоагулянт (*профилактика и лечение тромбоэмболий).*

Вектавир — см. Пенцикловир.

Велорин — см. Атенолол.

Венза (venza) — гомеопатическое средство (*варикозное расширение вен, флебит, геморрой).*

Винлафаксин (venlafaxine) — антидепрессант, фенетиламин.

Венорутон — см. Рутозид.

Вентер — см. Сукральфат.

Вентодиск — см. Сальбутамол.

Вентолин — см. Сальбутамол.

Веракард — см. Верапамил.

Верал — см. Диклофенак.

Верапамил (verapamil) — антагонист кальция, антиаритмическое средство класса IV. Веракард; Верогалид; Изоптин; Каверил; Лекоптин; Финоптин (*стенокардия; артериальная гипертензия; наджелудочковые аритмии).*

Вераплекс — см. Медроксипрогестерон.

Вермокс — см. Мебендазол.

Верогалид — см. Верапамил.

Верошпирон — см. Спиронолактон.

Верцеф — см. Цефаклор.

Вибрамицин — см. Доксициклин.

Виброцил — см. Фенилэфрин/диметинден.

Вивидрин — см. Кромолин.

Виворакс — см. Ацикловир.

Вигабатрин (vigabatrin) — противосудорожное средство. Сабрил (*парциальные судороги, синдром Веста).*

Видарабин (vidarabine) — противовирусное средство. Вира-МП (*herpes simlex, varicella zoster).*

Викасол — см. Менадион.

Вилоксазин (viloxazine) — антидепрессант с седативным эффектом (*депрессивные состояния).*

Вильпрафен — см. Джозамицин.

Винкамин (vincamine) — средство, улучшающее мозговое кровообращение *(снижение памяти, вестибулярные расстройства, хроническая недостаточность церебрального кровообращения).*

Винпоцетин (vinpocetine) — препарат, улучшающий мозговое кровообращение и мозговой метаболизм. Бравинтон; Кавинтон (*недостаточность мозгового кровообращения, энцефалопатии).*

Виомицин (viomycin) — антибиотик, полипептид (*противотуберкулезное средство 2 ряда).*

Виразол — см. Рибавирин.

Вира-МП — см. Видарабин.

Вирасепт — см. Нелфинавир.

Виролекс — см. Ацикловир.

Вискальдикс — см. Пиндолол/клопамид.

Вискен — см. Пиндолол.

Висмута субсалицилат (bismuth subsalicylate) — вяжущее и антацидное средство (*симптоматическое лечение диареи; язвенная болезнь, изжога).*

Висмута субцитрат (tripotassium dicitrato bismuthate) — антацидное средство. Де-Нол (*язвенная болезнь, гастродуоденит, ассоциированные с Helicobacter pilor).*

Витапрост (vitaprost) — полипептидный препарат (*простатит).*

Вицеф — см. Цефтазидим.

Вокадин — см. Повидон-йод.

Волмакс — см. Сальбутамол.

Вольтарен — см. Диклофенак.

Вормин — см. Мебендазол.

Вотрекс — см. Диклофенак.

Габапентин (gabapentin) — противосудорожное средство. Нейронтин (*парциальные эпилептические припадки).*

Галавит (galavit) — иммуномодулятор (*хронические рецидивирующие инфекционные заболевания: фурункулез, герпес, диарея и др.).*

Галазепам (halazepam) — бензодиазепиновый транквилизатор.

Галазолин — см. Ксилометазолин.

Галантамин (galantamin) — антихолинэстеразное средство (*невриты, радикулиты, миастения).*

Галидор — см. Бенциклан.

Галлия нитрат (gallium nitrate) — средство для лечения гиперкальциемии.

Галлопамил (gallopamil) — антагонист кальция (*стенокардия, ГБ, наджелудочковые аритмии).*

Галоперидол (haloperidol) — нейролептик, производное бутирофенона. Сенорм (*психомоторное возбуждение, агрессивность, бред).*

Галопрогин (haloprogin) — противогрибковое средство.

Галстена (galstena) — гомеопатический препарат (*заболевания печени, желчевыводящих путей).*

Гамма-аминобутировая кислота (gamma-aminobutyric acid) — ноотропный препарат. Аминолон; Пикамилон (*сосудистые заболевания головного мозга).*

Гаразон — см. Бетаметазон/гентамицин.

Гарамицин — см. Гентамицин.
Гастал — см. Алюминия гидроксид/магния карбонат/магния гидроксид.
Гастрил — см. Пирензепин.
Гастрозем — см. Пирензепин.
Гастрозол — см. Омепразол.
Гастросидин — см. Фамотидин.
Гастроцепин — см. Пирензепин.
Гвайфенезин (guaifenesin) — муколитическое средство. Колдрекс Бронхо; Туссин (*кашель при заболеваниях верхних дыхательных путей).*
Гвайфенезин/декстрометорфан — комбинированный препарат: муколитическое средство + средство от кашля. Туссин плюс.
Гевадал — см. Кофеин/парацетамол/пропифеназон.
Гексамидин — см. Примидон.
Гексахлорофен (hexachlorophene) — антисептик.
Гексетидин (hexetidine) — местный антисептик (*лор-практика, стоматология).*
Гексикон — см. Хлоргексидин.
Гексорал — см. Гексетидин.
Гексопреналин (hexoprenaline) — β_2-адреностимулятор, токолитическое средство, бронходилататор. Гинипрал; Ипрадол (*угроза преждевременных родов).*
Геларium (helarium) — фитопрепарат *(психовегетативные расстройства, депрессии).*
Геласпон — см. Желатин.
Гелусил — см. Симальдрат.
Гельминтокс — см. Пирантел.
Геминеврин — см. Клометиазол.
Гемитон — см. Клонидин.
Гемофер — см. Железа (II) хлорид.
Гемофер пролонгатум — см. Железа (II) сульфат.
Гемфиброзил (gemfibrozil) — гиполипидемическое средство, производное фиброевой кислоты. Иполипид (*гиперлипопротеинемия IIb, IV, V типов).*
Генотропин — см. Соматропин.
Гентамицин (gentamicin) — антибиотик, аминогликозид. Амгент; Гарамицин; Генцин.
Гентос (gentos) — гомеопатический препарат (*простатит, заболевания мочевого пузыря).*
Генцин — см. Гентамицин.
Гепабене (hepabene) — фитопрепарат, гепатопротектор (*гепатит, дискинезия желчевыводящх путей).*
Гепа-Мерц — см. Орнитин.
Гепарин (heparin sodium) — прямой антикоагулянт. Лиотон 1000; Липовен; Тромбофоб (*тромбозы, эмболии, ДВС-синдром).*
Гепатофальк (hepatofalk) — фитопрепарат, гепатопротектор (*гепатит, цирроз печени, дискинезия желчевыводящх путей).*
Гепатромбин — комбинированный препарат на основе гепарина (*тромбозы, варикозное расширение вен, язвы голени).*
Гепатромбин Г — комбинированный препарат на основе гепарина и преднизолона (*геморрой, трещины, свищи, экзема заднего прохода).*
Герперакс — см. Ацикловир.
Герпесин — см. Ацикловир.
Гестид — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид/ магния трисиликат/симетикон.
Гибискраб — см. Хлоргексидин.
Гибитан — см. Хлоргексидин.
Гидралазин (hydralazine) — вазодилататор. Апрессин.
Гидрогель (hydrocolloid) — дермопротектор, средство для лечения ожогов, трофических язв.
Гидрокодон (hydrocodone) — наркотический анальгетик (*средство от кашля).*
Гидрокортизон (hydrocortisone) — глюкокортикоид. Кортейд; Кортеф; Латикорт; Локоид; Сополькорт Н.
Гидроксизин (hydroxizine) — транквилизатор, H_1-блокатор. Атаракс.
Гидроксикобаламин (hydroxocobalamin) — витамин B_{12}.
Гидроксипрогестерон (hydroxyprogesterone caproate) — прогестаген.
Гидроксихлорохин (hydroxychloroquine) — противомалярийное, противовоспалительное средство, иммунодепрессант. Плаквенил (*ревматоидный, ювенильный артрит, СКВ).*
Гидроморфон (hydromorphone) — наркотический анальгетик, средство от кашля.
Гидрохлортиазид (hydrochlorothiazide) — тиазидный диуретик. Гипотиазид (*артериальная гипертензия, отечный синдром).*
Гидрохлортиазид/триамтерен — комбинированный препарат: тиазидный диуретик + калийсберегающий диуретик. Триам-ко; Триампур композитум.
Гизаар — см. Лосартан/гидрохлортиазид.
Гинезол 7 — см. Миконазол.
Гине-Лотримин — см. Клотримазол.
Гинипрал — см. Гексопреналин.
Гинкор (ginkor) — фитопрепарат + троксерутин (*хроническая венозная недостаточность, гематомы, поверхностный флебит).*
Гино-Дактанол — см. Миконазол.
Гино-Дактарин — см. Миконазол.
Гино-Певарил — см. Эконазол.
Гино-Тардиферон — см. Железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота/фолиевая кислота.
Гиоксизон — см. Окситетрациклин/гидрокортизон.
Гиосцин (hyoscine) — М-холиноблокатор, снижает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов. Бускопан (*колики различной локализации, пилороспазм, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки).*
Гиосциамин (hyoscyamine) — М-холиноблокатор, компонент белладонны (*язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ).*
Гипотиазид — см. Гидрохлортиазид.
Гираблок — см. Норфлоксацин.
Гисманал — см. Астемизол.
Гистак — см. Ранитидин.
Гисталонг — см. Астемизол.
Гистодил — см. Циметидин.
Гламид — см. Глибенкламид.
Глатирамера ацетат (glatiramer acetate) — полипептид, иммуномодулятор. Копаксон-Тева (*рассеянный склероз).*
Глаумол — см. Тимолол.
Глауфос — см. Офлоксацин.

Глауцин (glaucine) — противокашлевое средство центрального действия (*кашель различной этиологии).*

Глауцин/эфедрин — комбинированный препарат: противокашлевое средство + адреномиметик. Бронхоцин.

Глибенез ретард — см. Глипизид.

Глибенкламид (glibenclamide) — сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины. Бетаназ; Гламид; Глимидстада; Глитизол; Даонил; Диаб-контроль; Маниглид; Манинил; Эутлюкон (*сахарный диабет, II тип).*

Глибенкламид/метформин — комбинированное сахаропонижающее средство: производное сульфанилмочевины + бигуанид. Глибомет (*сахарный диабет, II тип).*

Глибомет — см. Глибенкламид/метформин.

Глиборнурид (glibornuride) — сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины (*сахарный диабет, II тип).*

Гливек — см. Иматиниб.

Глидиаб — см. Гликлазид.

Глизид — см. Гликлазид.

Гликвидон (gliquidone) — сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины. Глюренорм (*сахарный диабет, II тип).*

Гликлазид (gliklazide) — сахаропонижающее средство. Глидиаб; Глизид; Диабест; Диабетон; Диатика (*сахарный диабет, II тип).*

Гликолевая кислота (glycolic acid) — кератолитическое средство.

Гликон — см. Метформин.

Гликопиррония бромид (glycopyrronium bromide) — М-холиноблокатор.

Глимепирид (glimepiride) — сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины. Амарил (*сахарный диабет, II тип).*

Гламид — см. Глибенкламид.

Глимидстада — см. Глибенкламид.

Глипизид (glipizide) — сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины. Антидиаб; Глибенез ретард; Глюкотрол ХЛ; Минидиаб (*сахарный диабет, II тип).*

Глитизол — см. Глибенкламид.

Глиформин — см. Метформин.

Глицерол (glycerol) — осмотическое средство, слабительное (*запоры).*

Глицерин йодированный (glycerol iodinated) — отхаркивающее средство.

Глукомол — см. Тимолол.

Глутетимид (glutethimide) — снотворное средство.

Глутоксим (glutoxim) — иммуномодулятор (*вторичные иммунодефицитные состояния вследствие инфекционных заболеваний, вирусоносительство при гепатитах).*

Глюкагон (glucagon) — гормон, антагонист инсулина, средство для лечения гипогликемии (*тяжелые гипогликемические состояния).*

Глюкобай — см. Акарбоза.

Глюкозамин (glucozamine) — препарат, участвующий в обменных процессах в хрящевой ткани. Дона (*остеоартроз).*

Глюкотрол ХЛ — см. Глипизид.

Глюренорм — см. Гликвидон.

Гоматропин (homatropine hydrobromide) — М-холиноблокатор, офтальмологическое средство.

Гонадорелин (gonadorelin) — гонадолиберин (*задержка полового созревания; сохранение беременности).*

Гордокс — см. Апротинин.

Гормоплекс — см. Эстрогены конъюгированные.

Грамицидин (gramicidin) — антибиотик, полипептид (*широкий спектр наружного применения).*

Грандаксин — см. Тофизопам.

Гранисетрон (granisetron) — блокатор серотониновых рецепторов, противорвотное средство. Китрил (*профилактика и лечение тошноты и рвоты).*

Граноцит — см. Ленограстим.

Гризеофульвин (griseofulvin) — противогрибковое средство, антибиотик (*трихофития, эпидермофития, микроспория).*

Гриппостад — см. Парацетамол/аскорбиновая кислота.

Гриппостад рино — см. Ксилометазолин.

Гросептол — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.

Грюнамицин сироп — см. Эритромицин.

Грюнамокс — см. Амоксициллин.

Гуанабенз (guanabenz) — центральный α_2-адреностимулятор.

Гуанадрел (guanadrel) — симпатолитик.

Гуанетидин (guanethidine) — симпатолитик (*артериальная гипертензия).*

Гуанидин (guanidine) — холиномиметик.

Гуанфацин (guanfacine) — центральный α_2-адреностимулятор. Эстулик.

Гутрон — см. Мидодрин.

Гутталакс — см. Натрия пикосульфат.

Дайвонекс — см. Кальципотриол.

Дайджин — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид/ симетикон.

Дактанол — см. Миконазол.

Дактарин — см. Миконазол.

Далацин — см. Клиндамицин.

Далерон — см. Парацетамол.

Далерон С — см. Парацетамол/аскорбиновая кислота.

Дализол — см. Фолинат кальция.

Далтепарин (dalteparin sodium) — прямой антикоагулянт, низкомолекулярный гепарин. Фрагмин (*острые тромбозы, профилактика тромбозов при гемодиализе).*

Дальфаз — см. Альфузозин.

Даназол (danazol) — андроген, антигонадотропное средство. Дановал; Данодиол; Данол (*эндометриоз, меноррагии, предменструальный синдром).*

Дановал — см. Даназол.

Данодиол — см. Даназол.

Данол — см. Даназол.

Дантролен (dantrolene) — миорелаксант.

Даонил — см. Глибенкламид.

Даприл — см. Лизиноприл.

Дапсон (dapsone) — противолепрозное средство, сульфон (*лепра, пневмоцистные пневмонии, токсоплазмоз).*

Дарвал — см. Парацетамол/кофеин.

Дардум — см. Цефоперазон.

Дароб — см. Соталол.

Дафнеджин — см. Циклопирокс.

Дебризохин (debrisoquine) — гипотензивное средство.

Дегидрохолевая кислота (dehydrocholic acid) — желчегонное, слабительное средство.

Дегидроэпиандростерон (dehydroepiandrosterone) — андроген.

Дезипрамин (desipramine) — трициклический антидепрессант (*депрессии, психастении, неврозы).*

Дезогестрел (desogestrel) — гормональное средство, прогестаген.

Дезоксикортон (desoxycortone acetate) — минералокортикоид (*недостаточность функции коры надпочечников, миастении).*

Дека-Дураболин — см. Нандролон.

Декарис — см. Левамизол.

Дексавен — см. Дексаметазон.

Декса-Гентамицин — см. Дексаметазон/гентамицин.

Дексазон — см. Дексаметазон.

Дексамед — см. Дексаметазон

Дексаметазон (dexamethasone) — глюкокортикоид. Дексавен; Дексазон; Дексамед; Дексапос; Максидекс; Цебедекс.

Дексаметазон/гентамицин — комбинированное офтальмологическое средство: глюкокортикоид+ антибиотик, аминогликозид. Декса-Гентамицин.

Дексаметазон/фенилбутазон — комбинированный препарат: глюкокортикоид + НПВС. Амбене (*быстрое купирование болевого синдрома при артритах, невритах, радикулитах).*

Дексамфетамин (dexamfetamine) — амфетамин.

Дексапос — см. Дексаметазон.

Дексона — см. Неомицин/дексаметазон.

Декстран (dextran) — кровезаменитель. Лонгастерил 40; Реомакродекс (*гиповолемия).*

Декстрометорфан (dextromethorphan) — средство от кашля. Алекс.

Декстропропоксифен (dextropropoxyphene) — наркотический анальгетик.

Декстротироксин (dextrothyroxine) — гиполипидемическое средство (*ожирение различной этиологии).*

Дексфенфлурамин (dexfenfluramine) — анорексант.

Делавирдин (delavirdine) — антиретровирусное средство, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Делагил — см. Хлорохин.

Демекарий (demecarium bromide) — ингибитор АХЭ, средство для лечения глаукомы.

Демеклоциклин (demeclocycline) — антибиотик, тетрациклин.

Демулен — см. Этинилэстрадиол/этинодиола диацетат.

Денерел — см. Кетотифен.

Де-Нол — см. Висмута субцитрат.

Депакин — см. Вальпроат натрия.

Депакин хроно — см. Вальпроевая кислота/вальпроат натрия.

Депин-Е — см. Нифедипин.

Депонит 5,10 — см. Нитроглицерин.

Депо-Провера — см. Медроксипрогестерон.

Депрекс — см. Флуоксетин.

Деприм (deprim) — фитопрепарат (*невротические депрессии, плохое самочувствие при изменении погоды).*

Дермазин — см. Сульфадиазин серебра.

Дерместрил — см. Эстрадиол.

Дермовейт — см. Клобетазол.

Дермозолон — см. Клиохинол/преднизолон.

Деситин — см. Цинка оксид.

Десквам — см. Бензоилпероксид.

Десмопрессин (desmopressin) — синтетический аналог АДГ. Адиуретин-СД; Минирин; Эмосинт (*несахарный диабет, энурез).*

Десферал — см. Дефероксамин.

Детралекс (detralex) — ангиопротектор, венотонизирующее средство (*хроническая венозная недостаточность).*

Детский Мотрин — Ибупрофен.

Детский Тайленол от простуды — см. Парацетамол/декстрометорфан/псевдоэфедрин/хлорфенамин.

Дефероксамин (deferoxamine) — антидот железа и алюминия, комплексообразующее средство. Десферал (*трансфузионный гемосидероз, отравление препаратами железа).*

Дефламон — см. Метронидазол.

Джозамицин (josamycin) — антибиотик, макролид. Вильпрафен.

Диабест — см. Гликлазид.

Диабетон — см. Гликлазид.

Диаб-контроль — см. Глибенкламид.

Диазем — см. Дилтиазем.

Диазепам (diazepam) — бензодиазепиновый транквилизатор. Апаурин; Валиум Рош; Диазепекс; Диапам; Дикам; Реланиум; Седуксен; Сибазон (*неврозы, пограничные состояния, абстинентный синдром).*

Диазепекс — см. Диазепам.

Диазоксид (diazoxide) — вазодилататор, средство для лечения гипертонии (*гипертонический криз).*

Диакарб — см. Ацетазоламид.

Диакордин — см. Дилтиазем.

Диаминопиридин (diaminopyridine) — средство, улучшающее нервно-мышечную передачу.

Диаморфин (diamorphine) — наркотический анальгетик.

Диане-35 — см. Этинилэстрадиол/ципротерон.

Дианормет — см. Метформин.

Диапам — см. Диазепам.

Диатика — см. Гликлазид.

Дивалпрекс натрия (valproate semisodium) — противосудорожное средство, производное вальпроевой кислоты.

Дивигель — см. Эстрадиол.

Дивина — см. Эстрадиол/медроксипрогестерон.

Дивитрен — см. Эстрадиол/медроксипрогестерон.

Дигестал — см. Панкреатин.

Дигидергот назальный аэрозоль — см. Дигидроэрготамин.

Дигидралазин/гидрохлортиазид/резерпин — комбинированный препарат: вазодилататор + тиазидный диуретик + симпатолитик, алкалоид раувольфии. Адельфан; Антигипертонин; Барофан Зидрекс (*артериальная гипертензия).*

Дигидротахистерол (dihydrotachysterol) — витамин D. АТ 10; Тахистин (гипопаратиреоз, гипокальциемия).

Дигидроэрготамин (dihydroergotamine) — α-адреноблокатор, алкалоид спорыньи. Дигидергот, назальный аэрозоль (*мигрень, варикозное расширение вен).*

Дигидроэргокриптин (dihydroergocryptine) — адреноблокатор гладкомышечных клеток сосудов. Вазобрал (*цереброваскулярная недостаточность, мигрень, нарушения периферического кровообращения).*

Дигитоксин (digitoxin) — сердечный гликозид. Дигофтон (*сердечная недостаточность, наджелудочковые аритмии).*

Дигоксин (digoxin) — сердечный гликозид. Дилакор; Ланикор; Новодигал (*сердечная недостаточность, наджелудочковые аритмии).*

Дигофтон — см. Дигитоксин.

Дидрогестерон (dydrogesteron) — синтетический гестаген. Дюфастон (*эндометриоз, дисменорея, бесплодие).*

Дизопирамид (disopyramide) — антиаритмическое средство класса Ia (*экстрасистолия, наджелудочковые тахиаритмии).*

Дийодгидроксихинолин (diiodohydroxyquinoline) — антипротозойное, противогрибковое средство.

Дикам — см. Диазепам.

Диклак — см. Диклофенак.

Диклобене — см. Диклофенак.

Диклоберл — см. Диклофенак.

Дикловит — см. Диклофенак.

Диклоген — см. Диклофенак.

Диклоксациллин (dicloxacillin) — антибиотик, пенициллин.

Дикломакс — см. Диклофенак.

Дикломелан — см. Диклофенак.

Диклонат П — см. Диклофенак.

Диклоран — см. Диклофенак.

Диклориум — см. Диклофенак.

Дикло-Ф — см. Диклофенак.

Диклофен — см. Диклофенак.

Диклофенак (diclofenac) — НПВС. Алмирал; Артрекс; Верал; Вольтарен; Вотрекс; Диклак; Диклобене; Диклоберл; Дикловит; Диклоген; Дикломакс; Дикломелан; Диклонат П; Диклоран; Диклориум; Дикло-Ф; Диклофен; Наклоф; Наклофен; Ортофен; Раптен рапид; Реметан; Фелоран (*дегенеративные и воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата).*

Диклофенак/мизопростол — комбинированный препарат: НПВС + синтетический аналог простагландина E_1. Артротек.

Дикумарол (dicoumarol) — непрямой антикоагулянт.

Дилакор — см. Дигоксин.

Диласидом — см. Молсидомин.

Дилатренд — см. Карведилол.

Дилевалол (dilevalol) — β-адреноблокатор.

Дилкардия — см. Дилтиазем

Дилоксанид (diloxanide) — антипротозойное средство.

Дилтазем — см. Дилтиазем.

Дилтиазем (diltiazem) — антагонист кальция, антиаритмическое средство класса IV. Алдизем; Алтиазем РР; Ангизем; Блокальцин; Диазем; Диакордин; Дилкардия; Дилтазем; Дильцем; Зильден; Кардил; Кортиазем; Тиакем (*стенокардия, артериальная гипертезия, нарушения ритма).*

Дилцерен — см. Нимодипин.

Дильцем — см. Дилтиазем.

Димедрол — см. Дифенгидрамин.

Димексид — см. Диметилсульфоксид.

Дименгидринат (dimenhydrinate) — H_1-блокатор, противорвотное, вестибулолитическое средство. Драмина (*кинетозы, вестибулярные нарушения, болезнь Меньера).*

Димеркапрол (dimercaprol) — антидот мышьяка, золота, свинца, ртути.

Диметилсульфоксид (dimethyl sulfoxide) — противовоспалительное средство. Димексид.

Диметинден (dimetinden) — Фенистил (*различные аллергические реакции).*

Диован — см. Валсартан.

Дипивефрин (dipivefrine) — α- и β-адреностимулятор (*глаукома).*

Дипиридамол (dipyridamole) — антиагрегант. Курантил; Парседил; Персантин (*ИБС, профилактика тромботических осложнений).*

Дипрогент — см. Бетаметазон/гентамицин.

Дипромал — см. Вальпроевая кислота.

Дипросалик — см. Бетаметазон/салициловая кислота.

Дипроспан — см. Бетаметазон.

Диротон — см. Лизиноприл.

Дисульфирам (disulfiram) — ингибитор алкогольдегидрогеназы. Тетурам; Эспераль (*средство для лечения алкоголизма).*

Дисульфирам/аденин/никотинамид — комбинированный препарат: ингибитор алкогольдегидрогеназы + витамины группы В. Лидевин (*средство для лечения алкоголизма).*

Дисфлатил — см. Симетикон.

Дитек — см. Кромолин/фенотерол.

Дитранол (dithranol) — кератолитическое средство. Цигнодерм (*псориаз).*

Дифенгидрамин (diphenhydramine) — H_1-блокатор. Аллергин; Димедрол.

Дифенин — см. Фенитоин.

Дифеноксилат (diphenoxylate) — антидиарейное средство.

Дифлазол — см. Флуконазол.

Дифлунизал (diflunisal) — НПВС.

Дифлюкан — см. Флуконазол.

Дифферин — см. Адапален.

Дицетел — см. Пинаверий бромид.

Дицикловерин (dicycloverine) — спазмолитик. Триган-Д инъекции.

Диэтилкарбамазин (diethylcarbamazine citrate) — антигельминтное средство (*вухереориоз, бругиоз).*

Длянос — см. Ксилометазолин.

Добутамин (dobutamine) — инотропное средство, β-адреностимулятор. Добутрекс *(острая сердечная недостаточность).*

Добутрекс — см. Добутамин.

Довицин — см. Доксициклин.

Доксазозин (doxazosin) — α-адреноблокатор. Кардура; Тонокардин (*артериальная гипертензия).*

Доксепин (doxepin) — трициклический антидепрессант, противозудное средство *(депрессия, тревожность при неврозах).*

Доксиламин (doxylamine) — H_1-блокатор, снотворное средство. Донормил (*бессонница).*

Доксилан — см. Доксициклин.

Доксициклин (doxycycline) — антибиотик, тетрациклин. Бассадо; Вибрамицин; Довицин; Доксилан; Медомицин; Моноклин; Юнидокс солютаб.

Доксициклина гидрохлорид — см. Доксициклин.

Доксолем — см. Доксорубицин.

Доктор Мом — комбинированный фитопрепарат с противовоспалительным и отхаркивающим действием *(заболевания органов дыхания).*

Докузат кальция (docusate sodium, calcium salt) — размягчающее слабительное.

Докузат натрия (docusate sodium) — размягчающее слабительное (*симптоматическое лечение запоров).*

Долак — см. Кеторолак.

Долгит — см. Ибупрофен.

Доломол — см. Парацетамол.

Долтард — см. Морфин.

Домперидон (domperidone) — блокатор дофаминовых рецепторов, противорвотное средство. Мотилиум (*тошнота, рвота, дискинезия желудка, желчевыводящих протоков.)*

Дона — см. Глюкозамин.

Доналгин — см. Нифлумовая кислота.

Донормил — см. Доксиламин.

Допанол — см. Метилдопа.

Допегит — см. Метилдопа.

Допмин — см. Допамин.

Дормикум — см. Мидазолам.

Дорназа альфа (dornase alfa) — фермент. Пульмозим (*муковисцедоз).*

Достинекс — см. Каберголин.

Допамин (dopamine) — инотропное средство, почечный вазодилататор, α- и β-адреностимулятор, стимулятор дофаминовых рецепторов. Допамин; Допмин (*шок различного генеза, острая сердечно-сосудистая недостаточность).*

Доппельгерц — комбинированный фитопрепарат, тонизирующее средство (*астении, реконвалесценция, стрессы).*

Драмина — см. Дименгидринат.

Драполен — см. Бензалкония хлорид/цетримид.

Дрилл боль в горле — см. Хлоргексидин/тетракаин.

Дриптан — см. Оксибутинин.

Дронабинол (dronabinol) — противорвотное средство, галлюциноген.

Дроперидол (droperidol) — нейролептик (*болевой шок при ИМ, стенокардии; гипертонический криз; отек легких).*

Дроперидол/фентанил — комбинированный препарат: нейролептик + наркотический анальгетик (*нейролепт-анальгезия, премедикация, вводный наркоз).*

Дульколакс — см. Бисакодил.

Дуо-Септол — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.

Дурацеф — см. Цефадроксил.

Дурофилин — см. Теофиллин.

Дуэллин — см. Леводопа/карбидопа.

Дюспаталин — см. Мебеверин.

Дюфалак — см. Лактулоза.

Дюфастон — см. Дидрогестерон.

Желатин (gelatin) — гемостатическое средство. Геласпон.

Железа (II) глюконат (ferrous gluconate) — препарат железа (*Железодефицитная анемия).*

Железа (II) сукцинат (ferrous succinate) — препарат железа (*Железодефицитная анемия).*

Железа (II) сульфат (ferrous sulfate) — препарат железа. Актиферрин; Гемофер пролонгатум; Тардиферон; Ферро-Градумет (*железодефицитная анемия).*

Железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота — комбинированный препарат: препарат железа + аскорбиновая кислота. Сорбифер дурулес; Ферроплекс (*железодефицитная анемия).*

Железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота/Витамины группы В/фолиевая кислота — комбинированный препарат: препарат железа + витамины. Актиферрин композитум; Ферро-фольгамма (*железодефицитная анемия).*

Железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота/фолиевая кислота — комбинированный препарат: препарат железа + витамин С + витамин B_9. Гино-Тардиферон (*железодефицитная анемия).*

Железа (II) фумарат (ferrous fumarate) — препарат железа. Хеферол (*железодефицитная анемия)*

Железа (II) фумарат/фолиевая кислота — комбинированный препарат: препарат железа + витамин B_9. Ферретаб комп (*железодефицитная анемия).*

Железа (II) хлорид (ferrous chloride) — препарат железа. Гемофер (*железодефицитная анемия).*

Жинофильм — см. Ноноксинол-9.

Заведос — см. Идарубицин.

Задитен — см. Кетотифен.

Заноцин — см. Офлоксацин.

Зафирлукаст (zafirlukast) — антагонист лейкотриенов. Аколат (*бронхиальная астма при неэффективности β-адреностимуляторов).*

Зептол — см. Карбамазепин.

Зероцид — см. Омепразол.

Зетифен — см. Кетотифен.

Зетсил — см. Ампициллин.

Зильден — см. Дилтиазем.

Зинацеф — см. Цефуроксим.

Зиндолин 250 — см. Ципрофлоксацин.

Зинерит — см. Эритромицин/цинка ацетат однозамещенный.

Зиннат — см. Цефуроксим аксетил.

Зипрекса — см. Оланзапин.
Зовиракс — см. Ацикловир.
Зокор — см. Симвастатин.
Зоксазоламин (zoxazolamine) — миорелаксант.
Золдак — см. Алпразолам.
Золофт — см. Сертралин.
Золпидем (zolpidem) — снотворное средство. Ивадал (*расстройства сна).*
Золсер — см. Омепразол.
Золфин — см. Цефазолин.
Зомактон — см. Соматропин.
Зомепирак (zomepirac) — НПВС.
Зоран — см. Ранитидин.
Зофран — см. Ондансетрон.
Ибуклин — см. Парацетамол/ибупрофен.
Ибупрофен (ibuprofen) — НПВС. Адвил; Болинет; Бонифен; Бруфен; Бурана; Детский Мотрин; Долгит; Ибутоп гель; Нурофен; Перофен; Солпафлекс (*артриты, невралгии, миалгии, головная и зубная боль).*
Ибутоп гель — см. Ибупрофен.
Ивадал — см. Золпидем.
Ивермектин (ivermectin) — антигельминтное средство.
Изодинит — см. Изосорбида динитрат.
Изокарбоксазид (isocarboxazid) — антидепрессант, ингибитор МАО.
Изокет — см. Изосорбида динитрат.
Изо Мак — см. Изосорбида динитрат.
Изометептен (isometheptene) — спазмолитик, средство для лечения мигрени.
Изомонат — см. Изосорбида мононитрат.
Изомонит Гексал ретард — см. Изосорбида мононитрат.
Изониазид (isoniazid) — противотуберкулезное средство, производное изоникотиновой кислоты. Нидразид (*активный туберкулез всех локализаций).*
Изопреналин (isoprenaline) — β-адреностимулятор (*бронхиальная астма; АВ блокады II—III степени).*
Изопропамида йодид (isopropamide iodide) — М-холиноблокатор.
Изоптин — см. Верапамил.
Изопто-карбахол — см. Карбахол.
Изопто-карпин — см. Пилокарпин.
Изосорбид (isosorbide) — осмотическое средство.
Изосорбида динитрат (isosorbide dinitrate) — нитрат. Аэросонит; Изодинит; Изокет; Изо Мак; Изосорб ретард; Кардикет; Кардонит; Нитросорбид; Седокард (*стенокардия, сердечная недостаточность, легочная гипертензия).*
Изосорбида мононитрат (isosorbide mononitrate) — нитрат. Изомонат; Изомонит Гексал ретард; Имдур; Кардиосорб; Монизид; Монизол; Моно Мак; Мононит; Моносан; Моночинкве; Оликард; Пектрол; Пентакард; Плодин; Эфокс (*стенокардия, сердечная недостаточность, легочная гипертензия).*
Изосорб ретард — см. Изосорбида динитрат.
Изоэтарин (isoetarine) — β_2-адреностимулятор, бронходилататор.
Илозон — см. Эритромицин.
Илопрост (iloprost) — простагландин, антиагрегант.
Имдур — см. Изосорбида мононитрат.
Имекс — см. Тетрациклин.
Имигран — см. Суматриптан.
Имидил — см. Клотримазол.
Имиквимод (imiquimod) — иммуномодулятор для наружного применения.
Имипенем (imipenem) — антибиотик, карбапенем.
Имипенем/циластатин — комбинированный препарат: антибиотик, карбапенем + ингибитор дипептидазы. Тиенам.
Имипрамин (imipramine) — трициклический антидепрессант. Импрамин; Мелипрамин (*депрессии с моторной и идеаторной заторможенностью).*
Имодиум — см. Лоперамид.
Импрамин — см. Имипрамин.
Имуран — см. Азатиоприн.
Инворил — см. Эналаприл.
Ингакорт — см. Флунизолид.
Индап — см. Индапамид.
Индапамид (indapamide) — тиазидный диуретик. Аморон; Арифон; Индап; Лорвас (*артериальная гипертензия, задержка жидкости и солей при ХССН).*
Индерал — см. Пропранолол.
Индобене — см. Индометацин.
Индоколлир 0,1% — см. Индометацин.
Индометацин (indometacin) — НПВС. Индобене; Индоколлир 0,1%; Индомин; Метиндол (*диффузные заболевания соединительной ткани, ревматоидный артрит).*
Индомин — см. Индометацин.
Интал — см. Кромолин.
Интал плюс — см. Кромолин/сальбутамол.
Интразолин — см. Цефазолин.
Ипекакуана (ipecac syrup) — рвотное средство.
Ипентал — см. Панкреатин.
Иполипид — см. Гемфиброзил.
Ипрадол — см. Гексопреналин.
Ипратропия бромид (ipratropium bromide) — М-холиноблокатор, бронходилататор. Атровент.
Ипратропия бромид/фенотерол — комбинированный препарат: М-холиноблокатор + β_2-адреностимулятор. Беродуал.
Ирбесартан (irbesartan) — антагонист ангиотензина II. Апровель (*артериальная гипертензия).*
Ируксол — см. Коллагеназа/хлорамфеникол.
Исрадипин (isradipine) — антагонист кальция. Ломир.
Итраконазол (itraconazole) — противогрибковое средство. Орунгал (*системные микозы, дерматомикозы, онихомикозы).*
Ифизол — см. Цефазолин.
Ифимол — см. Парацетамол.
Ифирал — см. Кромолин.
Ифицеф — см. Цефтриаксон.
Ифиципро — см. Ципрофлоксацин.
Йенамазол 100 — см. Клотримазол.
Йод (iodine) — антисептик. Йодинол.
Йодид калия (potassium iodide) — препарат йода, антитиреоидное средство, отхаркивающее средство (*эндемический зоб, бронхиты, пневмонии).*

Йодид натрия (sodium iodide) — препарат йода, антитиреоидное средство.
Йодинол — см. Йод.
Йодоформ (iodoform) — антисептик.
Йохимбин (yohimbine) — α_2-адреноблокатор.
Каберголин (cabergoline) — стимулятор дофаминовых рецепторов, ингибитор секреции гипофизарных гормонов. Достинекс (*подавление физиологической послеродовой лактации).*
Кабикиназа — см. Стрептокиназа.
Каверджект — см. Алпростадил.
Каверил — см. Верапамил.
Кавинтон — см. Винпоцетин.
Калгель — см. Лидокаин/цетилпиридиний.
Калий-нормин — см. Калия хлорид.
Калий пенистый — см. Калия бикарбонат/калия цитрат.
Калимин — см. Пиридостигмина бромид.
Калинор — см. Калия бикарбонат/калия цитрат.
Калипоз пролонгатум — см. Калия хлорид.
Калия аспартат/магния аспартат — комбинированный препарат калия. Аспаркам; Панангин (*стенокардия, ИМ, сердечная недостаточность).*
Калия ацетат (potassium acetate) — препарат калия.
Калия бикарбонат (potassium bicarbonate) — препарат калия (*все формы гипокалемии, ацидоз).*
Калия бикарбонат /калия цитрат — комбинированный препарат калия. Калий пенистый; Калинор.
Калия глюконат (potassium gluconate) — препарат калия.
Калия перхлорат (potassium perchlorate) — антитиреоидное средство.
Калия тиоцианат (potassium thiocyanate) — антитиреоидное средство.
Калия фосфат (potassium phosphate) — препарат калия, средство для лечения гипофосфатемии.
Калия фосфат однозамещенный (potassium acid phosphate) — средство для закисления мочи.
Калия хлорид (potassium chloride) — препарат калия. Калий-нормин; Калипоз пролонгатум; К-Лайт (*все формы гипокалемии).*
Калия цитрат (potassium citrate) — ощелачивающее средство (*все формы гипокалемии, ацидоз, профилактика образования уратных камней).*
Калпол — см. Парацетамол.
Калчек — см. Амлодипин.
Калько — см. Кальцитонин.
Кальпирен — см. Эналаприл.
Кальцигард — см. Нифедипин.
Кальципотриол (calcipotriol) — средство для лечения псориаза. Дайвонекс; Псоркутан (*псориаз).*
Кальцитонин (calcitonin) — тиреоидный гормон. Калько; Миакальцик; Тонокальцин (*гиперкальциемии, остеопороз).*
Кальцитриол (calcitriol) — витамин D. Рокальтрол *(почечная остеодистрофия при ХПН, остеопороз при климаксе).*
Кальцифедиол (calcifediol) — витамин D.
Кальция ацетат (calcium acetate) — препарат кальция, средство для лечения гиперфосфатемии.
Кальция глюконат (calcium gluconate) — препарат кальция *(гипокальциемия различной этиологии, комплексное лечение инфекционных, аллергических заболеваний, кровоточивости).*
Кальция карбонат (calcium carbonate) — препарат кальция. Антацидные таблетки; Упсавит кальций (*антацидное средство; лечение гиперфосфатемии*).
Кальция карбонат/магния карбонат — комбинированное антацидное средство. Ренни (*изжога).*
Кальция лактат (calcium lactate) — препарат кальция.
Кальция поликарбофил (polycarbophil, calcium salt) — слабительное и антидиарейное средство.
Кальция фосфат двузамещенный (calcium phosphate, dibasic) — препарат кальция.
Кальция хлорид (calcium chloride) — препарат кальция (*в комплексном лечении инфекционных, аллергических заболеваний, кровоточивости).*
Кампициллин — см. Ампициллин.
Камфора (camphor) — стимулятор сосудодвигательного и дыхательного центра (*сердечная недостаточность, коллапсы, пневмонии).*
Канамицин (kanamycin) — антибиотик, аминогликозид.
Кандесартан (candesartan) — антагонист рецепторов ангиотензина II (*артериальная гипертензия).*
Кандибене — см. Клотримазол.
Кандид — см. Клотримазол.
Канестен — см. Клотримазол.
Канизон — см. Клотримазол.
Канренол — см. Спиронолактон.
Кантаридин (cantharidin) — кератолитическое средство для наружного применения.
Каолин (kaolin) — антидиарейное средство.
Каопектат — см. Аттапулгит.
Капастат — см. Капреомицин.
Капозид — см. Каптоприл/гидрохлортиазид.
Капотен — см. Каптоприл.
Капреомицин (capreomycin) — антибиотик полипептид. Капастат (*туберкулез различных локализаций, препарат 2 ряда).*
Капсаицин (capsaicin) — анальгетик для местного применения.
Каптоприл (captopril) — ингибиторАПФ. Алкадил; Ангиоприл-25; Ацетен; Капотен; Катопил; Рилкаптон; Тензиомин; Эпситрон (*артериальная гипертензия, сердечная недостаточность).*
Каптоприл/гидрохлортиазид — комбинированный препарат: ингибитор АПФ + тиазидный диуретик. Капозид (*артериальная гипертензия, сердечная недостаточность).*
Карбамазепин (carbamazepine) — противосудорожное средство. Зептол; Карбапин; Карбасан; Карзепин; Мазепин; Стазепин; Сторилат; Тегретол; Тимонил; Финлепсин; Эпиал (*психозы, депрессии, невралгии).*
Карбапин — см. Карбамазепин.
Карбасан — см. Карбамазепин.
Карбенициллин (carbenicillin) — антибиотик, пенициллин.
Карбеноксолон (carbenoxolone) — противовоспалительное средство для местного применения. Биорал.

Карбидопа (carbidopa) — антипаркинсоническое средство, ингибитор ДАЛА (*болезнь Паркинсона, паркинсонизм).*

Карбимазол (carbimazole) — антитиреоидное средство.

Карведилол (carvedilol) — α- и β-адреноблокатор. Акридилол; Дилатренд; Кредекс (*артериальная гипертензия, стенокардия).*

Кардикет — см. Изосорбида динитрат.

Кардил — см. Дилтиазем.

Кардиосорб — см. Изосорбида мононитрат.

Кардонит — см. Изосорбида динитрат.

Кардура — см. Доксазозин.

Карзепин — см. Карбамазепин.

Каризопродол (carisoprodol) — центральный миорелаксант.

Кариндациллин (carindacillin) — антибиотик, пенициллин.

Картеолол (carteolol) — β-адреноблокатор.

Касодекс — см. Бикалутамид.

Кассадан — см. Алпразолам.

Касторовое масло (castor oil) — слабительное.

Катенол — см. Атенолол.

Катопил — см. Каптоприл.

Квазепам (quazepam) — бензодиазепиновый транквилизатор, снотворное средство.

Квамател — см. Фамотидин.

Квестран — см. Холестирамин.

Кветиапин (quetiapine fumarate) — нейролептик. Сероквель.

Квинтор — см. Ципрофлоксацин.

Квипро — см. Ципрофлоксацин.

Кенакорт — см. Триамцинолон.

Кеналог — см. Триамцинолон.

Кетанов — см. Кеторолак.

Кетансерин (ketanserin) — блокатор серотониновых рецепторов, вазодилататор.

Кетасма — см. Кетотифен.

Кетоконазол (ketoconazole) — противогрибковое средство. Микозорал; Низорал; Ороназол *(системные микозы, кандидмикоз ЖКТ, микозы кожи).*

Кетонал — см. Кетопрофен.

Кетопрофен (ketoprofen) — НПВС. Актрон; Кетонал; Кнавон; Орувель; Пронтокет спрей; Профенид; Фастум (*суставной синдром, невралгии, миалгии).*

Кеторол — см. Кеторолак.

Кеторолак (ketorolac tromethamine) — НПВС. Долак; Кетанов; Кеторол; Торадол.

Кетотифен (ketotifen) — стабилизатор тучных клеток. Айрифен; Астафен; Денерел; Задитен; Зетифен; Кетасма (*бронхиальная астма, астматические осложнения).*

Кетоцеф — см. Цефуроксим.

Кефзол — см. Цефазолин.

Кинекс — см. Фуросемид.

Кинидин Дурулес — см. Хинидин.

Кирин — см. Спектиномицин.

Китрил — см. Гранисетрон.

Клавоцин — см. Амоксициллин/клавуланат.

Клавулановая кислота (clavulanic acid) — ингибитор бета-лактамаз. Применяется в комбинации с антибиотиками.

К-Лайт — см. Калия хлорид.

Клариназе — см. Лоратадин/псевдоэфедрин.

Кларитромицин (clarithromycin) — антибиотик, макролид. Клацид; Криксан; Фромилид.

Клафоран — см. Цефотаксим.

Клафотаксим — см. Цефотаксим.

Клацид — см. Кларитромицин.

Клексан — см. Эноксапарин.

Клемастин (clemastine) — H_1-блокатор (*аллергические заболевания, вазомоторный ринит).*

Клидиний (clidinium bromide) — М-холиноблокатор.

Климара — см. Эстрадиол.

Климен — см. Эстрадиол/ципротерон.

Климицин — см. Клиндамицин.

Климонорм — см. Эстрадиол/левоноргестрел.

Клиндамицин (clindamycin) — антибиотик. Далацин; Климицин (*широкий спектр действия, антибиотик резерва. Местно — вагинозы, угри вульгарные).*

Клион — см. Метронидазол

Клиохинол (clioquinol) — противогрибковое, антипротозойное, антибактериальное средство.

Клиохинол/преднизолон — комбинированный препарат: противогрибковое, антипротозойное, антибактериальное средство + глюкокортикоид. Дермозолон (*дерматиты, осложненные бактериальной инфекцией).*

Клобетазол (clobetazol) — ГКС для наружного применения. Дермовейт (*псориаз, экзема, дискоидная красная волчанка).*

Клозапин (clozapine) — нейролептик. Азалептин; Лепонекс (*маниакальные состояния, психомоторное возбуждение).*

Клоксациллин (cloxacillin) — антибиотик, пенициллин.

Клометиазол (clomethiazole) — снотворное, противосудорожное средство. Геминеврин.

Кломид — см. Кломифен.

Кломипрамин (clomipramine) — трициклический антидепрессант. Анафранил; Клоферанил (*депрессии).*

Кломифен (clomifene) — антиэстроген, средство, стимулирующее овуляцию. Кломид; Клостилбегит; Серофен (*бесплодие, функциональные меноррагии).*

Клоназепам (clonazepam) — бензодиазепиновый транквилизатор. Антелепсин; Клонотрил; Ривотрил (*бессонница, психомоторное возбуждение, эпилепсия).*

Клонидин (clonidine) — центральный α_2-адреностимулятор. Гемитон; Клофелин (*артериальная гипертензия).*

Клонотрил — см. Клоназепам.

Клопидогрел (clopidogrel) — ингибитор агрегации тромбоцитов. Плавикс (*профилактика тромбоэмболических нарушений у больных атеросклерозом).*

Клоразепат (clorazepate dipotassium) — бензодиазепиновый транквилизатор, противосудорожное средство. Транксен (*раздражительность, тревога, нарушения сна).*

Клостилбегит — см. Кломифен.

Клотримазол (clotrimazole) — противогрибковое средство. Антифунгол; Гине-Лотримин; Имидил; Йенамазол 100; Кандибене; Кандид; Канестен; Канизон (*грибковые поражения кожи и слизистых).*

Клофелин — см. Клонидин.

Клофибрат (clofibrate) — гиполипидемическое средство, производное фиброевой кислоты (*гиперлипидемия, ксантоматоз на фоне сахарного диабета, атеросклероза).*

Клофранил — см. Кломипрамин.

Кнавон — см. Кетопрофен.

Коаксил — см. Тианептин.

Когнитив — см. Селегилин.

Кодеин (codeine) — наркотический анальгетик (*средство от кашля).*

Ко-Диован — см. Валсартан/гидрохлортиазид.

Козаар — см. Лосартан.

Колдакт — см. Хлорфенамин/фенилпропаноламин

Колдар — см. Хлорфенамин/фенилпропаноламин.

Колдрекс — см. Парацетамол/фенилэфрин/кофеин/терпингидрат/аскорбиновая кислота.

Колдрекс Бронхо — см. Гвайфенезин.

Колдрекс Найт — см. Парацетамол/прометазин/декстрометорфан.

Колестипол (colestipol) — гиполипидемическое средство, анионообменная смола (*гиперлипопротеинемия).*

Колестрол — см. Холестирамин.

Колистиметат (colistimethate sodium) — антибиотик, полипептид (*местные инфекционно-воспалительные процессы).*

Коллагеназа (collagenase) — протеолитический фермент (*раны с некротизированными тканями).*

Коллагеназа/хлорамфеникол — комбинированный препарат: фермент + антибиотик. Ируксол (*ферментативное очищение и заживление ран).*

Колхицин (colchicine) — противовоспалительное средство, растительный алкалоид (*подагра, некоторые воспалительные заболевания вен).*

Конвулекс — см. Вальпроевая кислота.

Конкор — см. Бисопролол.

Консупрен — см. Циклоспорин.

Контак 400 — см. Хлорфенамин/фенилпропаноламин.

Контемнол — см. Литий.

Контрикал — см. Апротинин.

Координакс — см. Цизаприд.

Копаксон-Тева — см. Глатирамера ацетат.

Корандил — см. Эналаприл.

Корвитол — см. Метопролол.

Коргард — см. Надолол.

Кордарон — см. Амиодарон.

Кордафен — см. Нифедипин.

Кордафлекс — см. Нифедипин.

Кордипин — см. Нифедипин.

Ко-ренитек — см. Эналаприл/гидрохлортиазид.

Коринфар — см. Нифедипин.

Кормагнезин — см. Магния сульфат.

Корнам — см. Теразозин.

Кортейд — см. Гидрокортизон.

Кортеф — см. Гидрокортизон.

Кортиазем — см. Дилтиазем.

Кортизон (cortisone acetate) — глюкокортикоид (*недостаточность коры надпочечников; аллергические, аутоиммунные заболевания).*

Кортикорелин (corticorelin) — кортиколиберин.

Кортикотропин (corticotropin) — препарат АКТГ.

Кортинефф — см. Флудрокортизон.

Котримоксазол — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.

Котримол — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.

Кофеин (caffeine) — психостимулирующее и аналептическое средство (*заболевания, связанные с угнетением ЦНС, сердечно-сосудистой системы, дыхания).*

Кофеин/парацетамол/пропифеназон — комбинированный препарат: психостимулирущее и аналептичекое средство + ненаркотические анальгетики-антипиритики. Гевадал.

Кофермент Q_{10} — см. Убидекаренон.

Креданил 25/250 — см. Леводопа/карбидопа.

Кредекс — см. Карведилол.

Креон — см. Панкреатин.

Криксан — см. Кларитромицин.

Криопреципитат (cryoprecipitate) — препарат крови, гемостатическое средство (*гемофилия А).*

Кристепин — см. Резерпин/дигидроэргокристин/копамид.

Кромогексал — см. Кромолин.

Кромоген ингалятор — см. Кромолин.

Кромоглин — см. Кромолин.

Кромолин (cromoglicic acid, disodium salt) — ингибитор дегрануляции тучных клеток, противоаллергическое средство. Вивидрин; Интал; Ифирал; Кромогексал; Кромоген ингалятор; Кромоглин; Кромосол; Кропоз; Лекролин; Талеум; Хай-Кром.

Кромолин/сальбутамол — комбинированный препарат: ингибитор дегрануляции тучных клеток, противоаллергическое, средство + β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Интал плюс.

Кромолин/фенотерол — комбинированный препарат: ингибитор дегрануляции тучных клеток, противоаллергическое средство + β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Дитек.

Кромосол — см. Кромолин.

Кропоз — см. Кромолин.

Кротамитон (crotamiton) — антипаразитарное средство. Юракс.

Ксамотерол (xamoterol) — β-адреноблокатор.

Ксанакс — см. Алпразолам.

Ксидифон — см. Этидронат натрия.

Ксилокаин — см. Лидокаин.

Ксилометазолин (xylometazoline) — α-адреномиметик для местного применения. Бризолин, Галазолин; Гриппостад рино; Длянос (*риниты).*

Ксипамид (xipamide) — диуретик. Аквафор (*артериальная гипертензия, отечный синдром).*

Кумарин (coumarin) — непрямой антикоагулянт.

Купренил — см. Пеницилламин.

Курантил — см. Дипиридамол.

Кутерид — см. Бетаметазон.

Кутерид Г — см. Бетаметазон/гентамицин.
К. Э. С. — см. Эстрогены конъюгированные.
Лабеталол (labetalol) — α- и β-адреноблокатор.
Лазикс — см. Фуросемид.
Лаксакодил — см. Бисакодил.
Лактулоза (lactulose) — слабительное, средство для выведения аммиака. Дюфалак; Лизалак; Нормазе; Порталак.
Ламизил — см. Тербинафин.
Ламиктал — см. Ламотригин.
Ламотригин (lamotrigine) — противосудорожное средство. Ламиктал (*эпилепсия).*
Ланатозид (lanatozide) — сердечный гликозид (*сердечная недостаточность, наджелудочковые тахиаритмии).*
Ланзап — см. Лансопразол.
Ланзоптол — см. Лансопразол.
Ланикор — см. Дигоксин.
Ланолин (lanolin) — смягчающее средство.
Ланреотид (lanreotide) — аналог соматостатина. Сематулин (*акромегалия).*
Лансопразол (lansoprazole) — ингибитор H^+-, K^+-АТФазы, блокатор секреции соляной кислоты в желудке, антацидное средство. Акриланз; Ланзап; Ланзоптол (*язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки).*
Латамоксеф (latamoxef) — антибиотик, цефалоспорин III поколения.
Латикорт — см. Гидрокортизон.
Латран — см. Ондансетрон.
Лацидипин (lacidipine) — антагонист кальция. Лаципил (*артериальная гипертензия).*
Лаципил — см. Лацидипин.
Леваллорфан (levallorphan) — блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальгетиков.
Левамизол (levamisole) — иммуномодулятор, антигельминтное средство. Декарис (*аутоиммунные заболевания; глистные инвазии).*
Левобунолол (levobunolol) — β-адреноблокатор (*глаукома).*
Леводопа (levodopa) — антипаркинсоническое средство (*болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма).*
Леводопа/бенсеразид — комбинированное антипаркинсоническое средство. Мадопар.
Леводопа/карбидопа — комбинированное антипаркинсоническое средство. Дуэллин; Креданил 25/250; Наком; Синдопа; Синемет; Стриатон; Тидомет (*болезнь Паркинсона, паркинсонизм различной этиологии).*
Левокарнитин (levocarnitine) — витамин группы В (*усиление анаболических процессов).*
Левомицетин — см. Хлорамфеникол.
Левоноргестрел (levonorgestrel) — прогестаген. Микролют; Мирена; Норплант; Постинор (*контрацепция).*
Левотироксин (levothyroxine) — тиреоидный гормон. Л-тирок; Эутирокс *(гипотиреоз; аутоиммунные тиреоидиты, токсический зоб).*
Левофлоксацин (levofloxacin) — антимикробное средство, фторхинолон. Таваник.
Левулоза — см. Фруктоза.
Лейковорин кальция — см. Фолинат кальция.
Лейкомакс — см. Молграмостим.
Лекоптин — см. Верапамил.
Лекролин — см. Кромолин.
Лендацин — см. Цефтриаксон.
Леностим (lenograstim) — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Граноцит (*аплазия костного мозга.)*
Лепирудин (lepirudin) — прямой антикоагулянт.
Лепонекс — см. Клозапин.
Лерготрил (lergotrile) — стимулятор дофаминовых рецепторов, антипаркинсоническое средство.
Лескол — см. Флувастатин.
Лефлуномид (leflunomide) — иммунодепрессант. Арава (*базисный препарат для лечения ревматоидного артрита).*
Лецедил — см. Фамотидин.
Ли-бутол — см. Этамбутол.
Лигнокаина хлоргидрат — см. Лидокаин.
Лидевин — см. Дисульфирам/аденин/никотинамид.
Лидокаин (lidocaine) — антиаритмическое средство класса I b, местный анестетик. Ксилокаин; Лигнокаина хлоргидрат (*желудочковые нарушения ритма; местная анестезия).*
Лидокаин/прилокаин — комбинированное средство для местной анестезии. Эмла.
Лидокаин/цетилпиридиний — комбинированный препарат: местный анестетик + антисептик. Каллгель.
Лиза — см. Цефоницид.
Лизавир — см. Ацикловир.
Лизалак — см. Лактулоза.
Лизина ацетилсалицилат (acetylsalicylat lysin) — НПВС. Аспизол (*лихорадочные состояния, болевой синдром, ревматические заболевания).*
Лизиноприл (lisinopril) — ингибитор АПФ. Даприл; Диротон; Лизорил; Синоприл (*артериальная гипертензия; ХССН).*
Лизолин — см. Цефазолин.
Лизорил — см. Лизиноприл.
Ликацин — см. Амикацин.
Ликреаза — см. Панкреатин.
Линамид — см. Пиразинамид.
Линдан (lindane) — антипаразитарное средство (*чесотка, педикулез).*
Линкомицин (lincomycin) — антибиотик. Медоглицин; Нелорен.
Лиотиронин (liothyronine) — тиреоидный гормон. Трийодтиронин 50 Берлин-Хеми.
Лиотон 1000 — см. Гепарин.
Лиотрикс (liotrix) — комбинированный препарат: левотироксин + лиотиронин. Новотирал; Тиреотом.
Липовен — см. Гепарин.
Липостат — см. Правастатин.
Липрессин (lypressin) — препарат АДГ.
Липримар — см. Аторвастатин.
Литий (lithium salts) — нормотимик. Контемнол; Литосан-SR (*маниакальные, аффективные состояния).*
Литосан-SR — см. Литий.
Лифаксон — см. Цефтриаксон.

Лифоран — см. Цефотаксим.

Ловастатин (lovastatin) — гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Мевакор; Медостатин; Ровакор (*гиперлипопротеинемия).*

Лодоксамид (lodoxamide) — местное противоаллергическое средство. Аломид *(аллергические кератоконъюнктивиты).*

Локоид — см. Гидрокортизон.

Локрен — см. Бетаксолол

Локсапин (loxapine) — нейролептик, производное дибензоксазепина.

Локсон — см. Норфлоксацин.

Ломефлоксацин (lomefloxacin) — антимикробное средство, фторхинолон. Ломфлокс; Максаквин; Окацин.

Ломилан — см. Лоратадин.

Ломир — см. Исрадипин.

Ломфлокс — см. Ломефоксацин.

Лонгастерил 40 — см. Декстран.

Лонгацеф — см. Цефтриаксон.

Лопедиум — см. Лоперамид.

Лоперакап — см. Лоперамид.

Лоперамид (loperamide) — антидиарейное средство. Имодиум; Лопедиум; Лоперакап (*симптоматическое лечение острой и хронической диареи различного генеза).*

Лоразепам (lorazepam) — бензодиазипиновый транквилизатор, снотворное средство. Лорафен; Мерлит; Трапекс (*неврозы, психопатии).*

Лоракарбеф (lorakarbef) — антибиотик, цефалоспорин II поколения.

Лоратадин (loratadine) — H_1-блокатор. Ломилан; Лоратин; Лоридин (*аллергиические реакции, зудящие дерматиты).*

Лоратадин/псевдоэфедрин — комбинированный препарат: H_1-блокатор + симпатомиметик. Клариназе (*аллергический и вазомоторный ринит).*

Лоратин — см. Лоратадин.

Лорафен — см. Лоразепам.

Лорвас — см. Индапамид.

Лоридин — см. Лоратадин.

Лоринден — см. Флуметазон.

Лоринден А — см. Флуметазон/салициловая кислота.

Лоринден С — см. Флуметазон/клиохиол.

Лоритмик — см. Соталол.

Лосартан (losartan) — блокатор рецепторов ангиотензина II. Брозаар; Козаар (*артериальная гипертензия).*

Лосартан/гидрохлортиазид — комбинированный препарат: блокатор рецепторов ангиотензина II + тиазидный диуретик. Гизаар (*артериальная гипертензия).*

Лосек — см. Омепразол.

Лотензин — см. Беназеприл.

Л-тирок — см. Левотироксин.

Лупоцет — см. Парацетамол.

Луцетам — см. Пирацетам.

Люголя раствор — комбинированный препарат йода: йод + йодид калия, антитиреоидное средство.

Людиомил — см. Мапротилин.

Маалокс — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид.

Маалокс плюс — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон.

Маброн — см. Трамадол.

Мабупрфен (mabuprofen) — НПВС для наружного применения (*заболевания суставов, травмы, миалгии, поверхностный флебит).*

Магнесол — см. Магния цитрат.

Магнил — см. Ацетилсалициловая кислота.

Магния гидроксид (magnesium hydroxide) — слабительное, антацидное средство (*язвенная болезнь, изжога, погрешности в диете).*

Магния глюконат (magnesium gluconate) — пепарат магния.

Магния карбонат (magnesium carbonate) — препарат магния, слабительное, антацидное средство *(повышенная кислотность).*

Магния оксид (magnesium oxide) — препарат магния, слабительное, антацидное средство (*диспетический синдром при язвенной болезни).*

Магния сульфат (magnesium sulfate) — препарат магния, противосудорожное, токолитическое средство, слабительное. Кормагнезин (*гипертонический криз, поздний токсикоз, судорожный синдром).*

Магния трисиликат (magnesium trisilicate) — антацидное средство.

Магния хлорид (magnesium chloride) — препарат магния.

Магния цитрат (magnesium citrate) — препарат магния. Магнесол (*профилактика дефицита магния).*

Мадопар — см. Леводопа/бенсеразид.

Мазепин — см. Карбамазепин.

Мазиндол (mazindol) — анорексант.

Мазипредон (mazipredone) — ГКС (*острая надпочечниковая недостаточность, аутоиммунные, аллергические заболевания и др.).*

Майрин — см. Рифампицин/изониазид/этамбутол.

Макропен — см. Мидекамицин.

Максаквин — см. Ломефлоксацин.

Максидекс — см. Дексаметазон.

Максипим — см. Цефепим.

Макситрол — см. Неомицин/полимиксин В/дексаметазон.

Малатион (malathion) — антипаразитарное средство. Педилин (*педикулез).*

Мамомит — см. Аминоглутетимид.

Манол — см. Цефамандол.

Маниглид — см. Глибенкламид.

Манинил — см. Глибенкламид.

Маннитол (mannitol) — осмотическое средство (*форсированный диурез, отек мозга, острая почечная недостаточность).*

Мансан — см. Хлоргексидин.

Мапротилин (maprotiline) — тетрациклический антидепрессант. Людиомил *(депрессии различного генеза).*

Марвелон — см. Этинилэстрадиол/дезогестрел.

Мастодион — гомеопатический препарат (*предменструальный синдром, мастопатя, недостаточность желтого тела).*

Мафенид (mafenide) — антимикробное средство, сульфаниламид (*широкого спектра действия для наружного применения).*

Мебеверин (mebeverine) — миотропный спазмолитик. Дюспаталин (*спастические состояния ЖКТ).*

Мебендазол (mebendazole) — антигельминтное средство. Вермокс; Вормин; Телмокс (*энтеробиоз, аскаридоз).*

Мевакор — см. Ловастатин.

Мегациллин орал — см. Феноксиметилпенициллин.

Меглумина антимонат (meglumine antimonate) — антипротозойное средство (*лейшманиоз).*

Медазол — см. Метронидазол.

Меовир — см. Ацикловир.

Медипирин — см. Парацетамол.

Медовент — см. Амброксол.

Медоглицин — см. Линкомицин

Медомицин — см. Доксициклин.

Медопред — см. Преднизолон.

Медостатин — см. Ловастатин.

Медофлюкон — см. Флуконазол.

Медоцеф — см. Цефоперазон.

Медоциприн — см. Ципрофлоксацин.

Медроксипрогестерон (medroxyprogesterone acetate) — прогестаген. Вераплекс; Депо-Провера; Провера; Циклотал (*контрацепция, эндометриоз).*

Медрол — см. Метилпреднизолон.

Мезакол — см. Месалазин.

Мезим форте — см. Панкреатин.

Мезлоциллин (mezlocillin) — антибиотик, пенициллин. **Мезоридазин** (mesoridazine) нейролептик, производное фенотиазина.

Мекамиламин (mecamylamine) — ганглиоблокатор.

Меквитазин (mequitazine) — блокатор H_1-рецепторов. Прималан (*аллергические риниты, дерматиты, конъюнктивиты).*

Меклозин (meclozine) — H_1-блокатор. Бонин (*профилактика и лечение тошноты, рвоты, головокружения).*

Меклофенамовая кислота (meclofenamic acid) — НПВС.

Мексавит — см. Парацетамол/аскорбиновая кислота.

Мексален — см. Парацетамол.

Мексидол (mexidol) — биостимулятор, антиоксидант (*нарушение мозгового кровообращения, энцефалопатии, НЦД, невротические расстройства).*

Мексилетин (mexiletine) — антиаритмическое средство класса Ib. Риталмекс (*желудочковые тахиаритмии).*

Меларсопрол (melarsoprol) — антипротозойное средство.

Мелипрамин — см. Имипрамин.

Меллерил — см. Тиоридазин.

Меллинорм — см. Пентоксифиллин.

Мелокс — см. Мелоксикам.

Мелоксикам (meloxicam) — НПВС. Мелокс; Мовалис (*ревматоидный артрит, остеоартроз).*

Мемантин (memantine) — блокатор глутаматных NMDA-рецепторов. Акатинол. Мемантин *(деменция, паркинсонизм, спастические состояния).*

Менадион (menadione) — аналог витамина К. Викасол (*гемостатическое средство).*

Меновазин — см. Ментол/прокаин/бензокаин.

Меногон — см. Менотропин.

Менотропин (menotropins) — препарат ЛГ и ФСГ. Меногон; Пергонал; Хумегон (*функциональное бесплодие).*

Ментол/прокаин/бензокаин — комбинированный препарат для наружного применения: раздражающее, противозудное средство + 2 местных анестетика. Меновазин.

Мепазин (mepazine) — нейролептик, производное фенотиазина.

Мепакрин (mepacrine) — антипротозойное средство (*лямблиоз, малярия, лейшманиоз).*

Мепирамин (mepyramine) — H_1-блокатор.

Мепробамат (meprobamate) — транквилизатор.

Мептазинол (meptazinol) — наркотический анальгетик.

Мерказолил — см. Тиамазол.

Меркаптамин (mercaptamine) — антидот цистина, аминотиол.

Мерлит — см. Лоразепам.

Меронем — см. Меропенем.

Меропенем (meropenem) — антибиотик, карбапенем. Меронем (*тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания).*

Мерсилон — см. Этинилэстрадиол/дезогестрел.

Месалазин (mesalazine) — производное 5-аминосалициловой кислоты, противовоспалительное средство. 5-АСА; Мезакол; Пентаса; Салозинал; Салофальк; Тидокол (*Колит, парапроктит).*

Месна (mesna) — антидот циклофосфамида, муколитическое средство. Уромитексан *(заболевания органов дыхания, сопровождающиеся трудноотделимой мокротой).*

Местранол (mestranol) — гормональное средство, эстроген.

Метабисульфит натрия (metabisulfite sodium) — гемостатическое средство для местного применения.

Метадон (methadone) — наркотический анальгетик.

Метаквалон (methaqualone) — снотворное средство.

Метамизол (metamizole sodium) — ненаркотический анальгетик. Анальгин; Баралгин М; Небагин; Спаздолзин (*болевой синдром, лихорадочные состояния).*

Метамизол/питофенон/фенпивериний — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + спазмолитики. Баралгин; Бралангин; Небалган; Спазмалгон (*спастические состояния с болевым синдромом).*

Метамизол/темпидон — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + транквилизатор. Темпалгин (*головная боль, мигрень, невралгии, корешковый синдром).*

Метамизол/тиамин/кофеин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + витамин B_1 + психостимулятор. Беналгин (*головная боль).*

Метамфетамин (metamfetamine) — амфетамин.

Метандиенон (metandienone) — андроген, анаболический стероид. Метандростенолон (*нарушение синтеза белка, кахексия).*

Метандростенолон — см. Метандиенон.

Метараминол (metaraminol) — α-адреностимулятор.

Метенамин (methenamine) — антимикробное средство (*инфекционно-воспалительные заболевания МПС)*

Метизол — см. Тиамазол.

Метиклотиазид (methyclothiazide) — тиазидный диуретик (*отечный синдром различной этиологии, сердечная астма, артериальная гипертензия).*

Метилатропина нитрат (atropine methonitrate) — М-холиноблокатор, бронходилататор.

Метилбензетоний (methylbenzethonium chloride) — антисептик.

Метилдопа (methyldopa) — центральный α_2-адреностимулятор. Допанол; Допегит (*артериальная гипертензия).*

Метиленовый синий (methylthioninium chloride) — антисептик, краситель, диагностическое средство, антидот цианидов *(отравление метгемоглобинобазующими ядами).*

Метилпреднизолон (methylprednisolone) — глюкокортикоид. Медрол; Метипред (*недостаточность надпочечников, системные, аллергические заболевания и др.).*

Метилпреднизолона ацепонат (methylprednisolone aceponate) — глюкокортикоид для наружного применения. Адвантан (*экземы, дерматиты).*

Метилтестостерон (methyltestosterone) — андроген (*мужской климакс, дисменорея при климаксе у женщин).*

Метилтиоурацил (methylthiouracil) — антитиреоидное средство.

Метилфенидат (methylphenidate) — психостимулятор неамфетаминового ряда.

Метилфенобарбитал (methylphenobarbital) — противосудорожное средство, барбитурат.

Метилцеллюлоза (methylcellulose) — слабительное.

Метиндол — см. Индометацин.

Метионин (L- methionine) — аминокислота (*заболевания печени).*

Метипранолол (metipranolol) — неселективный β-адреноблокатор (*стенокардия; артериальная гипертензия; наджелудочковые и желудочковые аритмии).*

Метипред — см. Метилпреднизолон.

Метиприлон (methyprylon) — снотворное средство.

Метирапон (metyrapone) — блокатор синтеза кортикостероидов, диагностическое средство.

Метирозин (metirosine) — ингибитор синтеза катехоламинов, средство для лечения феохромоцитомы.

Метисергид (methysergide) — α-адреноблокатор, блокатор серотониновых рецепторов, алкалоид спорыньи.

Метициллин (meticillin) — антибиотик, пенициллин.

Метогекситал (methohexital) — барбитурат. Бриетал (*средство для в/в анестезии).*

Метокарбамол (methocarbamol) — центральный миорелаксант.

Метокард — см. Метопролол.

Метоклопрамид (metoclopramide) — противорвотное средство. Перинорм; Прамидин; Реглан; Церукал (*тошнота, рвота, икота различного генеза).*

Метоксамин (methoxamine) — α-адреностимулятор.

Метолазон (metolazone) — тиазидный диуретик.

Метопролол (metoprolol) — β-адреноблокатор. Беталок; Вазокардин; Корвитол; Метокард; Эгилок (*ИБС, артериальная гипертензия).*

Метотрексат (methotrexate) — противоопухолевое средство, антиметаболит. Триксилем (*тяжелые формы аутоиммунных зболеваний).*

Метрифонат (metrifonate) — ингибитор АХЭ, антигельминтное средство, экспериментальное средство для лечения болезни Альцгеймера.

Метрогил — см. Метронидазол.

Метродин ВЧ — см. Урофоллитропин.

Метронидазол (metronidazole) — антипротозойное, антибактериальное средство. Дефламон; Клион; Медазол; Метрогил; Нидазол; Орвагил; Трихопол; Флагил; Эфлоран (*трихомонадные, смешанные аэробно-анаэробные инфекции).*

Метформин (metformin) — сахаропонижающее средство, бигуанид. Гликон; Глиформин; Дианормет; Сиофор (*сахарный диабет II типа с гиперхолестеринемией).*

Мефенаминовая кислота — см. Мефенамовая кислота.

Мефенамовая кислота (mefenamic acid) — НПВС. Мефенаминовая кислота (*ревматизм артралгии, миалгии, невралгии).*

Мефенезин (mephenesin) — миорелаксант.

Мефенитоин (mephenytoin) — противосудорожное средство.

Мефлохин (mefloquine) — противомалярийное средство. Лариам (*профилактика и лечение малярии).*

Миакальцик — см. Кальцитонин.

Мидазолам (midazolam) — бензодиазепиновый транквилизатор. Дормикум; Флормидал (*нарушения сна).*

Мидекамицин (midecamycin) — антибиотик макролид. Макропен (*широкий спектр действия, в т.ч. Campylobacter).*

Мидодрин (midodrine) — α_1-адреностимулятор. Гутрон (*гипотензия, ортостатические нарушения сосудистого тонуса).*

Мидокалм — см. Толперизон.

Мидол С — см. Ацетилсалициловая кислота/аскорбиновая кислота.

Мизопростол (misoprostol) — синтетический аналог простагландина E_1. Сайтотек (*профилактика язвы желудка при применении НПВС; лечение язвенной болезни 12-перстной кишки).*

Микардис — см. Телмисартан.

Микобутин — см. Рифабутин.

Микобутол — см. Этамбутол.

Микозолон — см. Миконазол/мазипредон.

Микозорал — см. Кетоконазол.

Микомакс — см. Флуконазол.

Миконазол (miconazole) — противогрибковое средство. Гинезол 7; Гино-Дактанол; Гино-Дактарин;

Дактанол; Дактарин (*кандидоз ЖКТ, слизистой полости рта, вагинальный).*

Миконазол/мазипредон — комбинированный препарат: ГКС + противогрибковый препарат. Микозолон (*дерматомикозы).*

Микосептин — см. Ундециленовая кислота/ундециленат цинка.

Микосист — см. Флуконазол.

Микоспор — см. Бифоназол.

Микрогинон — см. Этинилэстрадиол/левоноргестрел.

Микролют — см. Левоноргестрел.

Микрофлокс — см. Ципрофлоксацин.

Микрофоллин — см. Этинилэстрадиол.

Милринон (milrinone) — инотропное средство, вазодилататор.

Милурит — см. Аллопуринол.

Мильгамма — см. Бенфотиамин/пиридоксин.

Минидиаб — см. Глипизид.

Минизистон — см. Этинилэстрдиол/левоноргестрел.

Миниприл — см. Эналаприл.

Минирин — см. Десмопрессин.

Миноксидил (minoxidil) — вазодилататор. Алопекси; Регейн (*алопеция мужского типа).*

Миноциклин (minocycline) — антибиотик, тетрациклин. Миобид — см. Этионамид.

Миоприл — см. Эналаприл.

Мирена — см. Левоноргестрел.

Миренил — см. Фторфеназин.

Миртазапин (mirtazapine) — тетрациклический антидепрессант. Ремерон (*эндогенные депрессии).*

Мифегин — см. Мифепристон.

Мифепристон (mifepristone) — блокатор рецепторов прогестерона, блокатор рецепторов глюкокортикоидов. Мифегин; Пенкрофтон (*средство для прерывания беременности, пероральный контрацептив).*

Мифунгар — см. Оксиконазол.

Мовалис — см. Мелоксикам.

Модитен — см. Фторфеназин.

Модуретик — см. Амилорид/гидрохлортиазид.

Моклобемид (moclobemide) — антидепрессант, ингибитор МАО А. Аурорикс (*депрессивный синдром).*

Моксиклав — см. Амоксициллин/клавуланат.

Моксифлоксацин (moxifloxacin) — антибиотик, фторхинолон. Авелокс.

Молграмостим (molgramostim) — гранулоцитарно-макрофагальный клониестимулирующий фактор. Лейкомакс (*лейкопения, миелодисплазия, цитопения при цитостатической терапии).*

Молиндон (molindone) — транквилизатор.

Молсидомин (molsidomine) — антиангинальное средство, периферический вазодилататор. Диласидом (*ИБС, стенокардия)*

Монизид — см. Изосорбида мононитрат.

Монизол — см. Изосорбида мононитрат.

Моноклин — см. Доксициклин.

Моно Мак — см. Изосорбида мононитрат.

Мононит — см. Изосорбида мононитрат.

Моноприл — см. Фозиноприл.

Моносан — см. Изосорбида мононитрат.

Моночинкве — см. Изосорбида мононитрат.

Моноэтаноламина олеат (monoethanolamine oleate) — склерозирующее средство.

Морадол — см. Буторфанол.

Морацизин (moracizine) — антиаритмическое средство класса Ic. Этмозин (*желудочковые аритмии).*

Моррхуат натрия (sodium morrhuate) — склерозирующее средство.

Морфин (morphine) — наркотический анальгетик. Долтард; МСТ континус (*сильный болевой синдром; отек легких).*

Мотилиум — см. Домперидон.

Мочевина (urea) — осмотическое средство, кератолитическое средство.

Моэксиприл (moexipril) — ингибитор АПФ. Моэкс (*артериальная гипертензия).*

МСТ континус — см. Морфин.

Мукомист — см. Ацетилцистеин.

Мульсинекс — см. Парацетамол/декстрометорфан/ псевдоэфедрин/ хлорфенамин.

Мупироцин (mupirocin) — антибиотик для наружного применения. Бактробан.

Мускурон — см. Панкуроний.

Набуметон (nabumetone) — НПВС. Релафен (*ревматоидный артрит, остеоартрит).*

Надолол (nadolol) — β-адреноблокатор. Коргард.

Надропарин (nadroparin calcium) — прямой антикоагулянт, низкомолекулярный гепарин. Фраксипарин.

Назаруплаза (nasaruplase) — тромболитик, проурокиназа.

Називин — см. Оксиметазолин.

Назол — см. Оксиметазолин.

Наклоф — см. Диклофенак.

Наклофен — см. Диклофенак.

Наком — см. Леводопа/карбидопа.

Налгезин — см. Напроксен.

Налидиксовая кислота (nalidixic acid) — антимикробное средство, хинолон. Неграм (*инфекции МПС, ЖКТ, сальмонеллез).*

Налоксон (naloxone) — блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальтетиков.

Налорфин (nalorphine) — блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальгетиков.

Налтрексон (naltrexone) — блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальгетиков. Антаксон.

Нандролон (nadrolone) — андроген, анаболический стероид. Дека-Дураболин; Ретаболил (*миодистрофия, аплазия).*

Напотон — см. Хлордиазепоксид.

Напроксен (naproxen) — НПВС. Апранакс; Налгезин; Напросин (*ревматоидный артрит, внесуставные проявления).*

Напросин — см. Напроксен.

Насобек — см. Беклометазон.

Натамицин (natamycin) — антибиотик, макролид. Пимафуцин (*грибковые поражения слизистых, кожи, ЖКТ).*

Натрия гидрокарбонат — см. Бикарбонат натрия.

Натрия пикосульфат (sodium picosulfate) — слабительное, действующее на уровне толстой кишки.

Гутталакс (*запоры при геморрое, трещине заднего прохода).*

Натрия фосфат (sodium phosphate) — средство для лечения гипофосфатемии, слабительное.

Натрия цитрат (sodium citrate) — антацидное средство.

Натрия цитрат дигидрат (sodium citrate dihydrate) — антацидное средство.

Нафарелин (nafarelin) — аналог гонадолиберина.

Нафтифин (naftifine) — противогрибковое средство, аллиламин. Экзодерил.

Нафциллин (nafcillin) — антибиотик, пенициллин.

Нашатырный спирт (ammonium hydroxide) — антисептик, раздражающее средство.

Небагин — см. Метамизол.

Небалган — см. Метамизол/питофенон/фенпивериний.

Небцин — см. Тобрамицин.

Негафлокс — см. Норфлоксацин.

Неграм — см. Налидиксовая кислота.

Недокромил (nedocromil disodium) — ингибитор дегрануляции тучных клеток, противоаллергическое средство. Тайлед (*брохиальная астма, аллергические риниты, конъюнктивиты).*

Нейпоген — см. Филграстим.

Нейронтин — см. Габапентин.

Нейтронорм — см. Циметидин.

Нелорен — см. Линкомицин.

Нелфинавир (nelfinavir) — антиретровирусное средство, ингибиторпротеаз. Вирасепт.

Немотан — см. Нимодипин.

Немоцид — см. Пирантел.

Неоинтестопан — см. Атгапулгит.

Неомицин (neomycin) — антибиотик, аминогликозид.

Неомицин/дексаметазон — комбинированное офтальмологическое средство: антибиотик, аминогликозид + глюкокортикоид. Дексона.

Неомицин/полимиксин В — комбинированный препарат: антибиотик, аминогликозид + антибиотик, полипептид. Анауран.

Неомицин/полимиксин В/дексаметазон — комбинированный препарат: антибиотик, аминогликозид + антибиотик, полипептид + глюкокортикоид. Макситрол; Полидекса (*местное применение при острых воспалительных процессах в офтальмологии и лор-практике).*

Неостигмин (neostigmine) — ингибитор АХЭ, антидот блокаторов нервно-мышечного проведения. Прозерин (*параличи, миастения, атония ЖКТ).*

Нердипин — см. Никардипин.

Нетилмицин (netilmicin) — антибиотик, аминогликозид. Нетромицин.

Нетромицин — см. Нетилмицин.

Неурол — см. Алпразолам.

Нефазодон (nefazodone) — антидепрессант.

Ниаламид (nialamide) — антидепрессант, ингибитор МАО.

Ниар — см. Селегилин.

Нидазол — см. Метронидазол.

Нидразид — см. Изониазид.

Низатидин (nizatidine) — H_2-блокатор. Аксид (*язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения, рефлюкс эзофагит, острый панкреатит).*

Низорал — см. Кетоконазол.

Никардипин (nicardipine) — антагонист кальция. Нердипин (*ГБ, стенокардия).*

Никардия — см. Нифедипин.

Никоретте — см. Никотин.

Никотин (nicotine) — N-холиностимулятор. Никоретте (*средство для облегчения явлений никотиновой зависимости).*

Никотинамид (nicotinamide) — витамин B_3 (PP) (*пеллагра, заболевания печени, ЖКТ, вялозаживающие раны, атеросклероз).*

Никотиновая кислота (nicotinic acid) — витамин B_3 (PP), гиполипидемическое средство. Эндурацин (*заболевания печени, ЖКТ, вялозаживающие раны, атеросклероз, ишемический инсульт, сосудистые спазмы).*

Никс — см. Перметрин.

Нимодипин (nimodipine) — антагонист кальция. Брейнал; Дилцерен; Немотан; Нимотоп (*ишемические нарушения мозгового кровообращения).*

Нимотоп — см. Нимодипин.

Ниолол — см. Тимолол.

Ниридазол (niridazole) — антигельминтное средство.

Нирмин — см. Нитроглицерин.

Нисконитрин — см. Нитроглицерин.

Нисолдипин (nisoldipine) — антагонист кальция.

Нистатин (nystatin) — противогрибковое средство, антибиотик.

Нитазоксанид (nitazoxanide) — антипротозойное средство.

Нитрендипин (nitrendipine) — антагонист кальция. Нитрепин; Унипрес (*артериальная гипертензия).*

Нитрепин — см. Нитрендипин.

Нитрет — см. Нитроглицерин.

Нитрит натрия (sodium nitrite) — нитрит, антидот цианидов.

Нитроглицерин (nitroglycerin) — нитрат, вазодилататор. Депонит 5, 10; Нирмин; Нисонитрин; Нитрет; Нитрогранулонг; Нитрожект; Нитролингвал-аэрозоль; Нитро Мак; Нитроминт; Нитронг; Нитронг форте; Нитро Поль Инфуз; Перлинганит; Сустак мите; Сустак форте; Сустонит ретард; Сустонит форте (*стенокардия, инфаркт миокарда).*

Нитрогранулонг — см. Нитроглицерин.

Нитрожект — см. Нитроглицерин.

Нитроксолин (nitroxoline) — противомикробное средство. 5-НОК (*инфекционные заболевания МПС).*

Нитролингвал-аэрозоль — см. Нитроглицерин.

Нитро Мак — см. Нитроглицерин.

Нитроминт — см. Нитроглицерин.

Нитронг — см. Нитроглицерин

Нитронг форте — см. Нитроглицерин.

Нитро Поль Инфуз — см. Нитроглицерин.

Нитропруссид натрия (sodium nitroprusside) — вазодилататор.

Нитросорбид — см. Изосорбида динитрат.

Нитрофурантоин (nitrofurantoin) — антимикробное средство, производное нитрофурана. Фурадонин.
Ниттифор — см. Перметрин.
Нифадил — см. Нифедипин.
Нифебене — см. Нифедипин.
Нифегексал — см. Нифедипин.
Нифедекс — см. Нифедипин.
Нифедикор — см. Нифедипин.
Нифедипин (nifedipine) — антагонист кальция. Адалат; Депин-Е; Кальцигард; Кордафен; Кордафлекс; Кордипин; Коринфар; Никардия; Нифадил; Нифебене; Нифегексал; Нифедекс; Нифедикор; Нифекард; Нифелат; Осмо-Адалат; Спониф 10; Фенамон (*стенокардия, артериальная гипертензия, болезнь Рейно).*
Нифекард — см. Нифедипин.
Нифелат — см. Нифедипин.
Нифлумовая кислота (niflumic acid) — НПВС. Доналгин (*боли при суставном синдроме, заболеваниях мягких тканей опорно-двигательного аппарата, люмбаго).*
Нифуртимокс (nifurtimox) — антипротозойное средство.
Новандол — см. Ацетилсалициловая кислота.
Новинет — см. Этинилэстрадиол/дезогестрел.
Новобиоцин (novobiocin) — антибиотик.
Новодигал — см. Дигоксин.
Новокаин — см. Прокаин.
Новокаинамид — см. Прокаинамид.
Новосеф — см. Цефтриаксон.
Новотирал — см. Лиотрикс.
Нозепам — см. Оксазепам.
Нолицин — см. Норфлоксацин.
Нон-Овлон — см. Этинилэстрадиол/норэтистерон.
Ноноксинол-9 (nonoxinol-9) — спермицид. Жинофильм; Патентекс оваль (*контрацептив для местного применения).*
Норадреналин (norepinephrine) — α-адреностимулятор.
Норбактин — см. Норфлоксацин.
Норваск — см. Амлодипин.
Норгестимат (norgestimate) — гормональное средство, прогестаген (*гормональный контрацептив).*
Норгестрел (norgestrel) — прогестаген (*гормональный контрацептив).*
Нордитропин ПенСет — см. Соматропин.
Норилет — см. Норфлоксацин.
Норколут — см. Норэтистерон.
Нормазе — см. Лактулоза.
Нормакс — см. Норфлоксацин.
Норматенс — см. Резерпин/дигидроэргокристин/клопамид.
Норплант — см. Левоноргестрел.
Нортриптилин (nortriptylin) — трициклический антидепрессант.
Норфлоксацин (norfloxacin) — антимикробное средство, фторхинолон. Гираблок, Локсон; Негафлокс; Нолицин; Норбактрин; Норилет; Нормакс; Ренор; Уробицид.
Норэтандролон (norethandrolone) — андроген, анаболический стероид.
Норэтинодрел (norethynodrel) — прогестаген.
Норэтистерон (norethisterone) — прогестаген. Норколут; Примолют-Нор *(дисменорея, эндометриоз, дисфункциональные маточные кровотечения).*
Нурофен — см. Ибупрофен.
Нурофен Стопколд — см. Псевдоэфедрин/ибупрофен.
Обзидан — см. Пропранолол.
Овестин — см. Эстриол.
Овидон — см. Этинилэстрадиол/норгестрел.
Окацин — см. Ломефлоксацин.
Оксазепам (oxazepam) — бензодиазипиновый транквилизатор. Нозепам, Тазепам (*неврозы, психовегетативные расстройства, нарушения сна).*
Оксамнихин (oxamniquine) — антигельминтное средство.
Оксандролон (oxandrolone) — адроген, анаболический стероид.
Оксапрозин (oxaprozin) — НПВС.
Оксациллин (oxacillin) — антибиотик. Простафлин.
Окси — см. Бензоилпероксид.
Оксибутин — см. Оксибутинин.
Оксибутинин (oxibutynin) — М-холиноблокатор, спазмолитик. Дриптан; Оксибутин (*энурез, нейрогенные нарушения функции мочевого пузыря).*
Оксикодон (oxicodone) — наркотический анальгетик.
Оксиконазол (oxiconazole) — противогрибковое средство. Мифунгар.
Оксикорт — см. Окситетрациклин/гидрокортизон.
Оксиметазолин (oxymetazoline) — α-адреностимулятор, местное сосудосуживающее средство. Африн; Називин; Назол; Фервекс спрей от насморка *(риниты при простудных заболеваниях).*
Оксис Турбухалер — см. Формотерол.
Окситетрациклин (oxytetracycline) — антибиотик, тетрациклин (*широкого спектра действия для местного применения в офтальмологии).*
Окситетрациклин/гидрокортизон — комбинированное средство: антибиотик, тетрациклин + глюкокортикоид. Гиоксизон; Оксикорт (*офтальмология).*
Окситетрациклин/полимиксин В — комбинированное средство: антибиотик, тетрациклин + антибиотик, полипептид (*офтальмология).*
Окситоцин (oxytocin) — гормональное средство (*стимуляция миометрия в акушерстве).*
Окситриптан (oxitriptan) — антидепрессант, предшественник серотонина.
Оксифенбутазон (oxyphenbutazone) — НПВС.
Оксифенизатин (oxyphenisatine) — слабительное.
Оксихлорозен (oxychlorosene) — антисептик.
Окспренолол (oxprenolol) — неселективный β-адреноблокатор (*ГБ, стенокардия, экстрасистолия).*
Октреотид (octreotide acetate) — аналог соматостатина. Сандостатин.
Окумед — см. Тимолол.
Окупрес-Е — см. Тимолол.
Оланзапин (olanzapine) — нейролептик, блокатор серотониновых рецепторов. Зипрекса.
Олдон — см. Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/ кофеин.

Олеандомицин (oleandomycin) — антибиотик, макролид.
Оликард — см. Изосорбида мононитрат.
Олсалазин (olsalazine) — противовоспалительное средство, производное 5-аминосалициловой кислоты.
Омегаст — см. Омепразол.
Омез — см. Омепразол.
Омезол — см. Омепразол.
Омепразол (omeprazole) — ингибитор H^+-, K^+-АТФазы, блокатор секреции соляной кислоты в желудке, антацидное средство. Гастрозол; Зероцид; Золсер; Лосек; Омегаст; Омез; Омезол; Омепрол; Омизак; Оцид; Пептикум; Ромесек; Хелицид (*язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения, рефлюкс-эзофагит).*
Омепрол — см. Омепразол.
Омизак — см. Омепразол.
Омнадрен 250 — см. Тестостерон.
Ондансестрон (ondansetron) — блокатор серотониновых рецепторов, сильное противорвотное средство. Зофран; Латран; Осетрон (*профилактика тошноты и рвоты при химиотерапии).*
Опакордэн — см. Амиодарон.
Оптимол — см. Тимолол.
Орасепт — см. Фенол.
Орвагил — см. Метронидазол.
Оризолин — см. Цефазолин.
Ориметен — см. Аминоглутетимид.
Оринол — см. Хлорфенамин/фенилпропаноламин.
Ориприм — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.
Оритаксим — см. Цефотаксим.
Ормидол — см. Атенолол.
Орнидазол (ornidazole) — антипротозойное, антибактериальное средство. Тиберал.
Орнитин (ornithine) — гипоаммониемическое средство. Гепа-Мерц (*хронические заболевания печени, печеночная энцефалопатия).*
Ороназол — см. Кетоконазол.
Ортофен — см. Диклофенак.
Орувель — см. Кетопрофен.
Орунгал — см. Итраконазол.
Орфенадрин (orphenadrine) — центральный миорелаксант, М-холиноблокатор, антипаркинсоническое средство.
Орфирил — см. Вальпроат натрия.
Орципреналин (orciprenaline) — β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Алупент; Астмопент.
Осетрон — см. Ондансетрон.
Осмо-Адалат — см. Нифедипин
Оспамокс — см. Амоксициллин.
Оспексин — см. Цефалексин.
Оспен — см. Феноксиметилпенициллин.
Отинум — см. Холина салицилат.
Отипакс — см. Феназон/лидокаин.
Офло — см. Офлоксацин.
Офлоксацин (ofloxacin) — антимикробное средство, фторхинолон. Глауфос; Заноцин; Офло; Офлоксин 200; Таривид; Флоксал.
Офлоксин 200 — см. Офлоксацин.
Офрамакс — см. Цефтриаксон.
Офтенсин — см. Тимолол.
Оцид — см. Омепразол.
Паксил — см. Пароксетин.
Паксиразол — см. Бромгексин.
Палин — см. Пипемидовая кислота.
Палитрекс — см. Цефалексин.
Памахин (pamaquine) — противомалярийное средство.
Памидронат натрия (pamidronic acid, disodium salt) — средство для лечения гиперкальциемии, дифосфонат. Аредиа.
Памба (pamba) — парааминометилбензойная кислота, блокатор фибринолиза (кровоточивость вследствие усиленного фибринолиза).
Памол — см. Парацетамол.
Панадол — см. Парацетамол.
Панадол Экстра — см. Парацетамол/кофеин.
Панангин — см. Калия аспартат/магния аспартат.
Панзинорм форте — см. Панкреатин.
Панимун Биорал — см. Циклоспорин.
Панкреатин (pancreatin) — ферменты поджелудочной железы. Дигестал; Ипентал; Креон; Ликреаза; Мезим форте; Панзинорм форте; Панкреон 10000; Панкреофлат; Панцитрат; Фестал; Энзистал (*недостаточность функции поджелудочной железы).*
Панкрелипаза (pancrelipase) — ферменты поджелудочной железы (*муковисцедоз, хронический панкреатит).*
Панкреон 10000 — см. Панкреатин.
Панкреофлат — см. Панкреатин.
Панкуроний (pancuronium bromide) — недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Мускурон (*наркоз с миорелаксацией, астматический статус).*
Пантенол (pantenol) — декспантенол, препарат для наружного применения, улучшающий регенерацию тканей.
Пантотенат кальция (calcium pantothenate) — витамин B5.
Панцитрат — см. Панкреатин.
Папаверин (papaverine) — спазмолитик, вазодилататор (*спазмы перефирических сосудов и органов брюшной полости).*
Папаин (papain) — ферментный препарат.
Паральдегид (paraldehyde) — снотворное, противосудорожное средство.
Параметазон (parамethasone acetate) — глюкокортикоид.
Пара-Плюс — см. Перметрин/малатион/пиперонила бутоксид.
Парацет — см. Парацетамол.
Парацетамол (paracetamol) — ненаркотический анальгетик. Акамол-Тева; Ацетаминофен; Далерон; Доломол; Ифимол; Калпол; Лупоцет; Медипирин; Мексален; Памол; Панадол; Парацет; Пацимол; Проходол; Тайленол; Эффералган (*анальгетик-антипиретик).*
Парацетамол/аскорбиновая кислота — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + витамин С. Гриппостад; Далерон С; Мексавит; Ци-

трипан; Цитрипанчек; Эффералган с витамином С (*ОРВИ, болевой синдром).*

Парацетамол/аскорбиновая кислота/хлорфенамин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + витамин С + H_1-блокатор. Антигриппин (*ОРВИ).*

Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/кофеин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + НПВС + ингибитор фосфодиэстеразы. Алгомин; Аскофен П; Ацифеин Олдон; Томапирин; Цитрамон П; Экседрин (*умеренный болевой синдром).*

Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/кофеин/аскорбиновая кислота — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + НПВС + ингибитор фосфодиэстеразы + витамин С. Цитрапак.

Парацетамол/декстрометорфан/аскорбиновая кислота — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + средство от кашля + витамин С. Фервекс от сухого кашля.

Парацетамол/декстрометорфан/псевдоэфедрин/хлорфенамин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + средство от кашля + симпатомиметик + H_1-блокатор. Детский Тайленол от простуды; Мульсинекс; Тайленол от простуды.

Парацетамол/дифенгидрамин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + H_1-блокатор. Эффералган от боли и бессонницы.

Парацетамол/дицикловерин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + спазмолитик. Триган-Д.

Парацетамол/ибупрофен — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + НПВС. Брустан; Ибуклин.

Парацетамол/кодеин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + наркотический анальгетик, средство от кашля. Паракодамол.

Парацетамол/кодеин/кофеин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + наркотический анальгетик, средство от кашля + ингибитор фосфодиэстеразы. Солпадеин.

Парацетамол/кофеин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + ингибитор фосфодиэстеразы. Дарвал; Панадол Экстра.

Парацетамол/прометазин/декстрометорфан — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + H_1-блокатор + средство от кашля. Колдрекс Найт.

Парацетамол/фенилэфрин/кофеин/терпингидрат/аскорбиновая кислота — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + α-адреностимулятор + ингибитор фосфодиэстеразы + отхаркивающее, муколитическое средство + витамин С. Колдрекс.

Парацетамол/фенилэфрин/хлорфенамин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + α-адреностимулятор + H_1-блокатор. Анаколд (*ОРВИ, лихорадочные состояния, аллергические риниты).*

Парацетамол/фенирамин/аскорбиновая кислота — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + H_1-блокатор + витамин С. Фервекс (*простудные заболевания).*

Парацетамол/хлорфенамин/псевдоэфедрин — комбинированный препарат: ненаркотический анальгетик + H_1-блокатор + симпатомиметик. Антифлу; ТераФлю; Фервекс Ринит (*простудные заболевания).*

Паргилин (pargyline) — антидепрессант, ингибитор МАО.

Парегорик (paregoric) — камфорная настойка опия, наркотический анальгетик, антидиарейное средство.

Париет — см. Рабепразол.

Парлодел — см. Бромокриптин.

Пароксетин (paroxetine) — антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Паксил (*депрессивные, панические состояния).*

Паромомицин (paromomycin) — антибиотик, аминогликзид, антипротозойное средство.

Парседил — см. Дипиридамол.

Партусистен — см. Фенотерол.

Патентекс оваль — см. Ноноксинол-9.

Паузогест — см. Эстрадиол/норэтистерон.

Пацимол — см. Парацетамол.

Педилин — см. Малатион.

Пектрол — см. Изосорбида мононитрат.

Пелокс-400 — см. Пефлоксацин.

Пемолин (pemoline) — психостимулятор неамфетаминового ряда.

Пенбутолол (penbutolol) — β-адреноблокатор (*артериальная гипертензия, стенокардия, наджелудочковые тахиаритмии).*

Пеницилламин (penicillamine) — комплексообразующее средство; иммунодепрессант. Артамин; Бианодин; Купренил (*ревматоидный артрит; болезнь Коновалова—Вильсена).*

Пенициллин G натриевая соль — см. Бензилпенициллин.

Пенкрофтон — см. Мифепристон.

Пенодил — см. Ампицилин.

Пентазоцин (pentazocine) — наркотический анальгетик. Фортрал (*болевой синдром, не угнетает дыхание, не вызывает лекарственную зависимость).*

Пентакард — см. Изосорбида мононитрат.

Пентаса — см. Месалазин.

Пентилин — см. Пентоксифиллин.

Пентобарбитал (pentobarbital) — снотворное средство, барбитурат.

Пентоксифиллин (pentoxifylline) — ингибитор фосфодиэстеразы, спазмолитик. Агапурин; Арбифлекс; Вазонит; Меллинорм; Пентилин; Пентомер; Радомин; Трентал; Флекситал; Хинотал (*нарушения микроциркуляции, ангиопатии, расстройства трофики).*

Пентомер — см. Пентоксифиллин.

Пентрексил — см. Ампициллин.

Пенцикловир (penciclovir) — противовирусное средство. Вектавир (*Herpes simplex).*

Пептикум — см. Омепразол.

Пергексилин (perhexiline) — вазодилататор.

Перголид (pergolide) — алкалоид спорыньи, стимулятор дофаминовых рецепторов. Пермакс (*болезнь Паркинсона, паркинсонизм).*

Пергонал — см. Менотропин.

Периндоприл (perindopril) — ингибитор АПФ. Престариум (*артериальная гипертензия, ХССН).*

Перинорм — см. Метоклопрамид.

Периперид — см. Цизаприд.

Перистил — см. Цизаприд.

Перитол — см. Ципрогептадин.

Перлинганит — см. Нитроглицерин.

Пермакс — см. Перголид.

Перметрин (permethrin) — антипаразитарное средство. Никс; Ниттифор.

Перметрин/малатион/пиперонила бутоксид — комбинированное антипаразитарное средство. Пара-Плюс (*педикулез).*

Пермиксон — фитопрепарат (*доброкачественная гиперплазия предстательной железы).*

Перофен — см. Ибупрофен.

Персантин — см. Дипиридамол.

Персен — комбинированный фитопрепарат (*нарушение сна, возбуждение, раздражительность).*

Перти — см. Пефлоксацин.

Перфеназин (perphenazine) — нейролептик, производное фенотиазина.

Петидин (pethidine) — наркотический анальгетик.

Пефлацин — см. Пефлоксацин.

Пефлобид — см. Пефлоксацин.

Пефлоксацин (pefloxacin) — антимикробное средство, фторхинолон. Абактал; Перлокс-400; Перти; Пефлацин; Пефлобид; Юникпеф.

Пивмециллинам (pivmecillinam) — антибиотик, пенициллин.

Пизина — см. Пиразинамид.

Пикамилон — см. Гамма-аминобутировая кислота.

Пилогель — см. Пилокарпин.

Пилокарпин (pilocarpine) — М-холиностимулятор. Изоптокарпин; Пилогель; Саладжен (*глаукома).*

Пилоид — см. Ранитидина висмута цитрат.

Пимафуцин — см. Натамицин.

Пимидель — см. Пипемидовая кислота.

Пимозид (pimozide) — нейролептик, блокатор дофаминовых рецепторов (*психозы, невротические состояния).*

Пинаверий бромид (pinaverium bromide) — миотропный спазмолитик. Дицетел (*болевой синдром при дискинезии желчных путей, нарушении моторики ЖКТ).*

Пиндолол (pindolol) — β-адреноблокатор. Вискен (*артериальная гипертензия, стенокардия, наджелудочковые тахиаритмии, желудочковые экстрасистолии).*

Пиндолол/клопамид — комбинированный препарат: β-адреноблокатор + диуретик. Вискальдикс (*артериальная гипертензия).*

Пиолизин — комбинированный биопрепарат для наружного применения (*гнойные заболевания кожи, ожоги, раны).*

Пипемидовая кислота (pipemidic acid) — уроантисептик хинолонового ряда. Палин; Пимидель (*инфекции МПС).*

Пиперазин (piperazine) — антигельминтное средство (*аскаридоз, энтеробиоз).*

Пиперациллин (piperacillin) — антибиотик, пенициллин. Пипракс; Пипрацил; Пициллин.

Пиперациллин/тазобактам — комбинированный препарат: антибиотик, пенициллин + ингибитор бета-лактамаз. Тазоцин (*тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания).*

Пиперонила бутоксид (piperonyl butoxide) — антипаразитарное средство для наружного применения (*педикулез).*

Пиперонила бутоксид/эсдепаллетрин — комбинированное антипаразитарное средство. Спрегаль (*чесотка, демодекоз).*

Пипольфен — см. Прометазин.

Пипофезин (pipofezine) — антидепрессант. Азафен (*астенодепрессивные состояния).*

Пипракс — см. Пиперациллин.

Пипрацил — см. Пиперациллин.

Пиразинамид (pyrazinamide) — противотуберкулезное средство. Линамид; Пизина (*все формы туберкулеза).*

Пирантел (pyrantel) — антигельминтное средство. Гельминтокс; Немоцид *(аскаридоз, анкилостомоз, энтеробиоз).*

Пирацетам (piracetam) — ноотропное средство. Луцетам (*церебро-васкулярная недостаточность).*

Пирбутерол (pirbuterol) — β_2-адреностимулятор, бронходилататор.

Пирензепин (pirenzepine) — М-холиноблокатор. Гастрил; Гастрозем; Гастроцепин (*язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, изжога).*

Пиретанид (piretanide) — петлевой диуретик. Ареликс (*отечный синдром; артериальная гипертензия).*

Пиретрины (pyrethrins) — антипаразитарное средство.

Пиретрины/пиперонила бутоксид — комбинированное антипаразитарное средство. Спрей-Пакс.

Пиридоксальфосфат (pyridoxal phosphate) — витамин B_6.

Пиридоксин (pyridoxine) — витамин B_6, антидот изониазида.

Пиридостигмина бромид (pyridostigmine bromide) — ингибитор АХЭ, антидот блокаторов нервно-мышечного проведения. Калимин.

Пирикарбат (pyricarbate) — ангиопротектор. Ангинин (*атеросклероз артерий головного мозга и сердца).*

Пириметамин (pyrimethamine) — антипротозойное средство.

Пирокам — см. Пироксикам.

Пироксикам (piroxicam) — НПВС. Брексик-ДТ; Пирокам; Роксикам; Хотемин; Эразон (*артриты, миалгии, невралгии).*

Пициллин — см. Пиперациллин.

ПК-Мерц — см. Амантадин.

Плавикс — Клопидогрел.

Плаквенил — см. Гидроксихлорохин.

Плантекс — комбинированный фитопрепарат (*метеоризм, спазмы ЖКТ).*
Плендил — см. Фелодипин.
Плеостат — см. Этидронат натрия.
Пливасепт — см. Хлоргексидин.
Плодин — см. Изосорбида мононитрат.
Повидон-йод (povidone-iodine) — антисептик. Бетадин; Вокадин; Полийодин (*полоскания, обработка слизистых и кожи при гнойных поражениях).*
Подофиллин (podophyllum) — кератолитическое средство.
Полидекса — см. Неомицин/полимиксин В/дексаметазон.
Полижинакс — см. Неомицин/полимиксин В/нистатин.
Полийодин — см. Повидон-йод.
Полимиксин В (polymyxin B) — антибиотик, полипептид.
Полиоксидоний (polyoxidonium) — иммуномодулятор (*хронические вялотекущие бактериальные и вирусные инфекции).*
Полифероза (polyferose) — препарат железа.
Полькортолон — см. Триамцинолон.
Полькортолон ТС — см. Триамцинолон/тетрациклин.
Польпрессин — см. Празозин.
Портал — см. Флуоксетин.
Порталак — см. Лактулоза.
Постеризан (posterisan) — биопрепарат для местного лечения заболеваний аноректальной области *(геморрой, зуд, трещины).*
Постинор — см. Левоноргестрел.
Правастатин (pravastatin) — гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Липостат (*гиперлипопротеинемия IIa и IIb типов).*
Празепам (prazepam) — бензодиазепиновый транквилизатор.
Празиквантел (praziquntel) — антигельминтное средство. Билтрицид (*шистостомоз, дифиллоботриоз).*
Празозин (prazosin) — α-адреноблокатор. Адверзутен; Польпрессин (*артериальная гипертензия, ХССН).*
Прайтор — см. Телмисартан.
Практолол (practolol) — β-адреноблокатор.
Пралидоксим (pralidoxime iodide) — реактиватор АХЭ, антидот фосфорорганических веществ.
Прамидин — см. Метоклопрамид.
Прегнил — см. Хорионический гонадотропин.
Преднизол — см. Преднизолон.
Преднизолон (prednisolone) — ГКС. Медопред; Преднизол.
Преднизолон/лидокаин/триклозан — комбинированный препарат: ГКС + местный анестетик + дезинфицирующее средство. Ауробин (*трещины, зуд перианальной области, геморрой).*
Преднизон (prednisone) — ГКС.
Предуктал — см. Триметазидин.
Премарин — см. Эстрогены конъюгированные.
Престариум — см. Периндоприл.
Прилокаин (prilocaine) — местный анестетик (*инфильтрационная анестезия, блокады).*
Прималан — см. Меквитазин.
Примахин (primaquine) — противомалярийное средство.
Примидон (primidone) — противосудорожное средство, барбитурат. Гексамидин (*эпилепсия).*
Примолют-Нор — см. Норэтистерон.
Принорм — см. Атенолол.
Пробенецид (probenecid) — гипоурикемическое средство (*гиперурикемия при подагре).*
Пробукол (probucol) — гиполипидемическое средство. Алколекс (*гиперхолестеринемия).*
Провера — см. Медроксипрогестерон.
Прогестерон (progesterone) — прогестаген. Прожестожель 1%; Утрожестан (*дисфункциональные маточные кровотечения, выкидыши, мастопатии).*
Прогинова — см. Эстрадиол.
Прогуанил (proguanil) — противомалярийное средство.
Продеп — см. Флуоксетин.
Прожестожель 1% — см. Прогестерон.
Прозак — см. Флуоксетин.
Прозерин — см. Неостигмин.
Прозолин — см. Цефазолин.
Прокаин (procaine) — местный анестетик. Новокаин (*местная анестезия).*
Прокаинамид (procainamide) — антиаритмическое средство класса Ia. Новокаинамид *(пароксизмальные тахиаритмии, экстрасистолии).*
Прокаинбензилпенициллин (penicillin G procaine) — антибиотик, пенициллин.
Проксиметакаин (proxymetacaine hydrochloride) — местный анестетик. Алкаин.
Прокто-Гливенол — см. Трибенозид/лидокаин.
Проктозан — комбинированный препарат для лечения геморроя.
Пролексин — см. Цефалексин.
Пролинат — см. Фторфеназин.
Промазин (promazine) — нейролептик, производное фенотиазина, противорвотное средство. Пропазин (*психомоторное возбуждение).*
Прометазин (promethazine) — H_1-блокатор, противорвотное средство, производное фенотиазина. Пипольфен (*аллергические заболевания, в комплексном лечении как успокаивающее и противорвотное средство).*
Пронтокет спрей — см. Кетопрофен.
Пропазин — см. Промазин.
Пропамидин (propamidine) — антипротозойное средство, антисептик.
Пропанорм — см. Пропафенон.
Пропантелина бромид (propantheline bromide) — М-холиноблокатор.
Пропафенон (propafenone) — антиаритмическое средство класса Ic. Ритмонорм; Пропанорм (*экстрасистолия, наджелудочковые тахиаритмии).*
Пропиленгликоль (propylene glycol) — кератолитическое средство.
Пропилтиоурацил (propylthiouracil) — антитиреоидное средство, тионамид.
Пропифеназон (propyphenazone) — анальгетик-антипиритик (*лихорадка, болевой синдром).*

Пропранолол (propranolol) — β-адреноблокатор. Анаприлин; Индерал; Обзидан (*стенокардия, артериальная гипертензия, нарушения ритма).*

Проскар — см. Финастерид.

Простафлин — см. Оксациллин.

Простин ВР — см. Алпростадил.

Просульпин — см. Сульпирид.

Протаб — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид/ симетикон.

Протамина сульфат (protamine sulfate) — антидот гепарина.

Протионамид (protionamide) — противотуберкулезное средство.

Протрадон — см. Трамадол.

Протриптилин (protriptyline) — трициклический антидепрессант.

Профази — см. Хорионический гонадотропин.

Профенид — см. Кетопрофен.

Профлузак — см. Флуоксетин.

Прохлорперазин (prochlorperazine) — нейролептик, производное фенотиазина, противорвотное средство.

Проходол — см. Парацетамол.

Проциклидин (procyclidine) — М-холиноблокатор, антипаркинсоническое средство.

Псевдоэфедрин (pseudoephedrine) — симпатомиметик.

Псевдоэфедрин/ибупрофен — комбинированный препарат: симпатомиметик + НПВС. Нурофен Стопколд.

Псорален (psoralen) — фотосенсибилизирующее средство.

Псоркутан — см. Кальципотриол.

Пульмикорт — см. Будесонид.

Пульмозим — см. Дорназа альфа.

Пуринол — см. Аллопуринол.

Пуроцин — см. Урокиназа.

Пурсеннид — см. Сенна.

Рабепразол (rabeprazole) — ингибитор H^+-, K^+-АТФазы, блокатор секреции соляной кислоты в желудке, антацидное средство. Париет (*язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки).*

Радомин — см. Пентоксифиллин.

Рамиприл (ramipril) — ингибитор АПФ. Тритаце (*артериальная гипертензия, ХССН).*

Рамиприл/гидрохлортиазид — комбинированный препарат: ингибитор АПФ + тиазидный диуретик. Тритаце Плюс (*артериальная гипертензия, ХССН).*

Раниберл — см. Ранитидин.

Ранигаст — см. Ранитидин.

Ранисан — см. Ранитидин.

Ранитидин (ranitidine) — H_2-блокатор. Ацидекс; Ацилок; Гистак; Зантак; Зоран; Раниберл; Ранигаст; Ранисан; Ранитин; Рантак; Улкодин (*язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, рефлюкс эзофагит).*

Ранитидина висмута цитрат (ranitidine bismuth citrate) — H_2-блокатор. Пилорид (*язвенная болезнь желудка, ассоциированная с Helicobacter pylori).*

Ранитин — см. Ранитидин.

Рантак — см. Ранитидин.

Раптен рапид — см. Диклофенак.

Растоцин — см. Доксорубицин.

Ревипарин (reviparin) — прямой антикоагулянт (*профилактика тромбозов и эмболий).*

Регейн — см. Миноксидил.

Реглан — см. Метоклопрамид.

Регулакс — см. Сенна.

Регулон — см. Этинилэстрадиол/дезогестрел.

Резерпин (reserpine) — симпатолитик, алкалоид раувольфии (*артериальная гипертензия).*

Резерпин/дигидроэргокристин/клопамид — комбинированный препарат: симпатолитик, алкалоид раувольфии + α-адреноблокатор + диуретик. Ноденозин; Бринердин; Кристепин; Норматенс (*артериальная гипертензия).*

Рекормон — см. Эпоэтин бета.

Реланиум — см. Диазепам.

Релафен — см. Набуметон.

Ремантадин — см. Римантадин.

Ремерон — см. Миртазапин.

Реметан — см. Диклофенак.

Ренитек — см. Эналаприл.

Ренни — см. Кальция карбонат/магния карбонат.

Ренор — см. Норфлоксацин.

Реомакродекс — см. Декстран.

Репаглинид (repaglinide) — сахароснижающее средство *(сахарный диабет, II тип).*

Ретаболил — см. Нандролон.

Ретарпен — см. Бензатинбензилпенициллин.

Ретафил — см. Теофиллин.

Реципро — см. Ципрофлоксацин.

Риадура — см. Ауранофин.

Рибавирин (ribavirin) — противовирусное средство. Виразол.

Рибофлавин (riboflavin) — витамин B_2 (*нарушения трофики, язвы, астения).*

Риволокс — см. Алюминия гидроксид/магния гидроксид.

Ривотрил — см. Клоназепам.

Ригевидон — см. Этинилэстрадиол/левоноргестрел.

Ризедронат натрия (risedronate sodium) — средство для лечения гиперкальциемии, дифосфонат.

Рилкаптон — см. Каптоприл.

Рилменидин (rilmenidin) — центральный симпатолитик. Альбарел (*артериальная гипертензия).*

Рилузол (riluzole) — средство для лечения бокового амиотрофического склероза.

Римактан — см. Рифампицин.

Римантадин (rimantadine) — противовирусное средство. Ремантадин (*профилактика и лечение гриппа).*

Римитерол (rimiterol) — β_2-адреностимулятор, бронходилататор.

Римпацин — см. Рифампицин.

Римпин — см. Рифампицин.

Римпин ИПЗ — см. Рифампицин/изониазид/пиразинамид.

Риодипин (riodipine) — блокатор кальциевых каналов (*артериальная гипертензия, стенокардия).*

Рисперидон (risperidone) — нейролептик, производное бензизоксазола, блокатор дофаминовых и серотониновых рецепторов. Рисполепт (*шизофрения).*

Рисполепт — см. Рисперидон.

Ристоцетин (ristocetin) — антибиотик, гликопептид.
Риталмекс — см. Мексилетин.
Ритмонорм — см. Пропафенон.
Ритодрин (ritodrine) — β_2-адреностимулятор (*токолитическое средство).*
Рифабутин (rifabutin) — антибиотик, рифамицин, противотуберкулезное средство. Микобутин (*туберкулез всех локализаций).*
Рифакомб плюс — см. Рифампицин/изониазид/пиразинамид.
Рифаксимин (rifaximin) — антибиотик группы рифамицина (*инфекции ЖКТ, гнойные заболевания кожи).*
Рифалазил (rifalazil) — антибиотик, рифамицин.
Рифамор — см. Рифампицин.
Рифампин — см. Рифампицин.
Рифампицин (rifampicin) — антибиотик, рифамицин, противотуберкулезное средство. Бенемицин; Римактан; Римпацин; Римпин; Рифамор; Рифампин; Рифарен; Рифацин (*туберкулез всех локализаций).*
Рифампицин/изониазид — комбинированное противотуберкулезное средство. Рифинаг (*туберкулез всех локализаций).*
Рифампицин/изониазид/пиразинамид – комбинированное противотуберкулезное средство. Римпин ИПЗ; Рифакомб плюс; Рифатер (*туберкулез всех локализаций).*
Рифампицин/изониазид/этамбутол — комбинированное противотуберкулезное средство. Майрин (*начальная стадия лечения туберкулеза).*
Рифапентин (rifapentine) — антибиотик, рифамицин.
Рифарен — см. Рифампицин.
Рифатер — см. Рифампицин/изониазид/пиразинамид.
Рифацин — см. Рифампицин.
Рифинаг — см. Рифампицин/изониазид.
Ровакор — см. Ловастатин.
Ровамицин — см. Спирамицин.
Рокальтрол — см. Кальцитриол.
Рокжель — см. Алюминия гидроксид.
Роксатидин (roxatidine) — блокатор H_2-рецепторов (*язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки).*
Роксептин — см. Рокситромицин.
Роксибид — см. Рокситромицин.
Роксид — см. Рокситромицин.
Роксикам — см. Пироксикам.
Рокситромицин (roxithromycin) — антибиотик, макролид. Брилид; Роксептин; Роксибид; Роксид; Рулид.
Ромесек — см. Омепразол.
Ромпаркин — см. Тригексифенидил.
Роцефин — см. Цефтриаксон.
Ртути окись желтая (yellow mercuric oxide) — антимикробное офтальмологическое средство.
Рубомицина гидрохлорид — см. Даунорубицин.
Рулид — см. Рокситромицин.
Рутозид (rutoside) — ангиопротектор (*варикозные заболевания, ангиопатии, геморрагический диатез).* Венорутон.
Сабрил — см. Вигабатрин.
Саб Симплекс — см. Симетикон.
Сайзен — см. Соматропин.
Сайтотек — см. Мизопростол.
Саладжен — см. Пилокарпин.
Саламол — см. Сальбутамол.
Салициламид (salicylamide) — НПВС (*невралгии, мигрень, ревматизм).*
Салицилат натрия (salicylic acid, sodium salt) — НПВС.
Салициловая кислота (salicylic acid) — антисептик, раздражающее, кератолитическое средство *(угри, себорея, экзема).*
Салозинал — см. Месалазин.
Салофальк — см. Месалазин.
Салсалат (salsalate) — НПВС.
Сальбен — см. Сальбутамол.
Сальбутамол (salbutamol) — β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Вентодиск; Вентолин; Волмакс; Саламол; Сальбен; Сальтос; Стеринеб Саламол (*бронхоспастический синдром).*
Сальбутамол/бромгексин/гвайфенезин/ментол — комбинированный препарат: β_2-адреностимулятор + отхаркивающее, муколитическое средство + раздражающее, противозудное средство. Аскорил эксекторант (*заболевания оргнов дыхания, сопровождающиеся бронхоспазмом и трудноотделимой мокротой).*
Сальметер — см. Сальметерол.
Сальметерол (salmeterol) — β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Сальметер; Серевент.
Сальтос — см. Сальбутамол.
Сандиммун — см. Циклоспорин.
Сандостатин — см. Октреотид.
Саралазин (saralasin) — блокатор рецепторов ангиотензина II.
Сарграмостим (sargramostim) — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.
Сахол — см. Холина салицилат.
Себидин — см. Хлоргексидин/аскорбиновая кислота.
Седакорон — см. Амиодарон.
Седокард — см. Изосорбида динитрат.
Седуксен — см. Диазепам.
Секбутабарбитал (secbutabarbital) — снотворное средство, барбитурат.
Секобарбитал (secobarbital) — снотворное средство, барбитурат.
Секретин (secretin) — гормон, диагностическое средство.
Сектрал — см. Ацебутолол.
Селегилин (selegiline) — ингибитор МАО В, антипаркинсоническое средство. Когнитив; Ниар; Селегос (*болезнь Паркинсона).*
Селегос — см. Селегилин.
Селемицин — см. Амикацин.
Селена сульфид (selenium sulfide) — антисеборейное средство, антисептик.
Сенна (senna) — слабительное. Пурсеннид; Регулакс; Тисасен; Х-Преп.
Сенорм — см. Галоперидол.
Септрин — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.
Серевент — см. Сальметерол.

Сероквель — см. Кветиапин.
Серокриптин — см. Бромокриптин.
Серофен — см. Кломифен
Сертиндол (sertindole) — нейролептик.
Сертралин (sertraline) — антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Золофт (*депрессии).*
Сефрил — см. Цефрадин.
Сибазон — см. Диазепам.
Сигнопам — см. Темазепам.
Силест — см. Этинилэстрадиол/норгестимат.
Симальдрат (simaldrate) — антацидное, обволакивающее средство. Гелусил (*заболевания ЖКТ с повышенной секрецией).*
Симвастатин (simvastatin) — гиполипидемическое средство, ингибитор ГМК-КоА-редуктазы. Вазилип; Зокор (*гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия).*
Симекон — см. Симетикон.
Симетикон (simethicone) — комбинированное средство для лечения метеоризма: диметикон + кремния диоксид. Дисфлатил; Саб Симплекс; Симекон: Эспумизан.
Синактен депо — см. Тетракозактид.
Синдопа — см. Леводопа/карбидопа.
Синемет — см. Леводопа/карбидопа.
Синоприл — см. Лизиноприл.
Синтомицина линимент — см. Хлорамфеникол.
Синтрадон — см. Трамадол.
Сиофор — см. Метформин.
Сирдалуд — см. Тизанидин.
Сиролимус (sirolimus) — антибиотик, макролид, иммунодепрессант.
Сифлокс — см. Ципрофлоксацин.
Скополамин (scopolamine) — М-холиноблокатор.
Солвин — см. Бромгексин.
Солода экстракт (malt soup extract) — слабительное.
Солпадеин — см. Парацетамол/кодеин/кофеин.
Солпафлекс — см. Ибупрофен.
Соматорелин (somatorelin) — соматолиберин.
Соматостатин (somatostatin) — гормональное средство. Стиламин (*лечение кровотечений из ЖКТ).*
Соматропин (somatropine) — препарат СТГ. Биосома; Генотропин; Зомактон; Нордитропин ПенСет; Сайзен; Хуматроп (*недостаточность гормона роста).*
Соматулин — см. Ланреотид.
Сонапакс — см. Тиоридазин.
Сополькорт Н — см. Гидрокортизон.
Сорбитол (sorbitol) — осмотическое средство, слабительное, заменитель сахара.
Сорбифер дурулес — см. Железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота.
Соривудин (sorivudine) — противовирусное средство.
Сотагексал — см. Соталол.
Соталекс — см. Соталол.
Соталол (sotalol) — антиаритмическое средство класса III, β-адреноблокатор. Дароб; Лоритмик; Сотагексал; Соталекс (*наджелудочковые тахиаритмии, желудочковые тахикардии).*
Софрадекс — см. Фрамицетин/грамицидин/дексаметазон.
Спаздолзин — см. Метамизол.
Спазмалгон — см. Метамизол/питофенон/фенпивериний.
Спарфло — см. Спарфлоксацин.
Спарфлоксацин (sparfloxacin) — антимикробное средство, фторхинолон. Спарфло.
Спектиномицин (spectinomycin) — антибиотик, аминоциклитол. Кирин; Тробицин (*гонорея).*
Спирамицин (spiramycin) — антибиотик, макролид. Ровамицин.
Спиронол — см. Спиронолактон.
Спиронолактон (spironolactone) — калийсберегающий диуретик. Альдактон; Верошпирон; Канренол; Спиронол; Уралтон (*отеки при ХССН, нефротическом синдоме, артериальная гипертензия).*
Спониф 10 — см. Нифедипин.
Спофиллин ретард — см. Теофиллин.
Спрегаль — см. Пиперонила бутоксид/эсдепаллетрин.
Спрей-Пакс — см. Пиретрины/пиперонила бутоксид.
Стадол — см. Буторфанол.
Стазепин — см. Карбамазепин.
Стамло — см. Амлодипин.
Стандациллин — см. Ампициллин.
Станозолол (stanozolol) — андроген, анаболический стероид.
Стелазин — см. Трифторперазин.
Стемиз — см. Астемизол.
Стеринеб Саламол — см. Сальбутамол.
Стибоглюконат натрия (sodium stibogluconate) — антипротозойное средство.
Стибофен (stibophen) — антипротозойное средство.
Стиламин — см. Соматостатин.
Сторилат — см. Карбамазепин.
Стрептаза — см. Стрептокиназа.
Стрептокиназа (streptokinase) — тромболитик. Авелизин Браун; Кабикиназа; Стрептаза (*острые тромбозы вен, тромбэмболия легочной артерии, ИМ).*
Стрептомицин (streptomycin) — антибиотик, аминогликозид (*туберкулез, туляремия, бруцеллез).*
Стриатон — см. Леводопа/карбидопа.
Строфантин (strophanthinum) — сердечный гликозид. Уабаин.
Сукральфат (sucralfate) — антацидное средство. Алсукрал; Анкрусал; Вентер; Сукрас; Сукрат (*язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки).*
Сукрас — см. Сукральфат.
Сукрат — см. Сукральфат.
Суксилеп — см. Этосуксимид.
Сукцимер (succimer) — антидот свинца, комплексообразующее средство.
Сулиндак (sulindac) — НПВС (*артриты, бурситы, тендосиновиты).*
Сулконазол (sulconazole) — противогрибковое средство.
Сулотрим — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.
Сульбактам (sulbactam) — ингибитор бета-лактамаз.
Сульпирид (sulpiride) — нейролептик. Просульпин; Эглонил (*невротические заболевания, сопровождающиеся заторможенностью).*

Сульфадиазин серебра (sulfadiazine, silver salt) — антимикробное средство для наружного применения. Дермазин.

Сульфадимезин — см. Сульфадимидин.

Сульфадимидин (sulfadimidine) — антимикробное средство, сульфаниламид. Сульфадимезин.

Сульфадоксин (sulfadoxine) — антимикробное средство, сульфаниламид.

Сульфаметоксазол (sulfamethoxazole) — антимикробное средство, сульфаниламид.

Сульфаметоксипиридазин (sulfamethoxypyridazine) — антимикробное средство, сульфаниламид. Сульфапиридазин (*гнойные раны, язвы, гонорея).*

Сульфаперин (sulfaperin) — антимикробное средство, сульфаниламид.

Сульфапиридазин — см. Сульфаметоксипиридазин.

Сульфапиридин (sulfapyridine) — антимикробное средство, сульфаниламид.

Сульфасалазин (sulfasalazine) — антимикробное, противовоспалительное средство, производное 5-аминосалициловой кислоты (*неспецифический язвенный колит).*

Сульфатиазол серебра (sulfathiazole, silver salt) — антимикробное средство для наружного применения. Аргосульфан.

Сульфатоламид (sulfatolamide) — сульфаниламид.

Сульфафуразол (sulfafurazole) — антимикробное средство, сульфаниламид.

Сульфацетамид (sulfacetamide, sodium salt) — антимикробное средство, сульфаниламид, офтальмологическое средство. Сульфацил-натрий (*конъюнктивиты, блефариты).*

Сульфацил-натрий — см. Сульфацетамид.

Сульфинпиразон (sulfinpyrazone) — гипоурикемическое средство (*подагра, гиперурикемия).*

Сумамед — см. Азитромицин.

Суматриптан (sumatriptan) — средство для лечения мигрени. Имигран.

Суметролим — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.

Суправиран — см. Ацикловир.

Сурамин (suramin sodium) — антипротозойное, антигельминтное средство.

Сустак мите — см. Нитроглицерин.

Сустак форте — см. Нитроглицерин.

Сустанон 250 — см. Тестостерон.

Сустонит ретард — см. Нитроглицерин.

Сустонит форте — см. Нитроглицерин.

Суфентанил (sufentanil) — наркотический анальгетик (*сильный болевой синдром, наркоз).*

Таваник — см. Левофлоксацин.

Тагрен — см. Тиклопидин.

Тазепам — см. Оксазепам.

Тазицеф — см. Цефтазидим.

Тазобактам (tazobactam) — ингибитор бета-лактамаз.

Тазоцин — см. Пиперациллин/тазобактам.

Тайлед — см. Недокромил.

Тайленол — см. Парацетамол.

Тайленол от простуды — см. Парацетамол/декстрометорфан/псевдоэфедрин/хлорфенамин.

Такрин (tacrine) — ингибитор АХЭ.

Такролимус (tacrolimus) — иммунодепрессант.

Таксотер — см. Доцетаксел.

Талеум — см. Кромолин.

Талидомид (thalidomide) — иммунодепрессант.

Талцеф — см. Цефотаксим.

Тамагон — см. Терфенадин.

Тарацеф — см. Цефаклор.

Таргоцид — см. Тейкопланин.

Тардиферон — см. Железа (II) сульфат.

Таривид — см. Офлоксацин.

Тарцефоксим — см. Цефотаксим.

Тахистин — см. Дигидротахистерол.

Тегретол — см. Карбамазепин.

Тейкопланин (teicoplanin) — антибиотик, гликопептид. Таргоцид.

Телмисартан (telmisartan) — антагонист рецепторов ангиотензина II. Микардис; Прайтор (*артериальная гипертензия).*

Телмокс — см. Мебендазол.

Телфаст — см. Фексофенадин.

Темазепам (temazepam) — бензодиазепиновый транквилизатор, снотворное средство. Сигнопам (*неврастении, тревога, беспокойство, нарушения сна).*

Темпалгин — см. Метамизол/темпидон.

Тензиомин — см. Каптоприл.

Теноксикам (tenoxicam) — НПВС (*артриты, миалгии, невралгии, корешковый синдром).*

Тенолол — см. Атенолол.

Тенонитрозол (tenonitrozole) — трихомонадоцитное средство. Атрикан 250 (*трихомониаз МПС).*

Теноретик — см. Атенолол/хлорталидон.

Тенорик — см. Атенолол/хлорталидон.

Тенормин — см. Атенолол.

Теостат — см. Теофиллин.

Теотард — см. Теофиллин.

Теофиллин (theophylline) — производное метилксантина, ингибитор фосфодиэстеразы, бронходилататор. Афонилум СР; Дурофилин; Ретафил; Спофиллин ретард; Теостат; Теотард; Эуфилонг (*бронхиальная астма, бронхоспазмы, легочная гипертензия, нарушение мозгового кровообращения).*

Теразозин (terazosin) — α_1-адреноблокатор, спазмолитик. Корнам; Хайтрин *(артериальная гипертензии, доброкачественная гиперплазия предстательной железы).*

ТераФлю — см. Парацетамол/хлорфенамин/псевдоэфедрин.

Тербинафин (terbinafine) — противогрибковое средство. Ламизил (*дерматофитии, онихомикоз, кандидоз).*

Тербуталин (terbutaline) — β_2-адреностимулятор. Айронил; Бриканил (*купирование приступов бронхиальной астмы; токолитическое средство).*

Теридин — см. Терфенадин.

Терконазол (terconazole) — противогрибковое средство.

Терлипрессин (terlipressin) — аналог вазопрессина, спазмолитик, гемостатическое средство (*желудочно-кишечные кровотечения).*

Терфенадин (terfenadine) — H_1-блокатор. Бронал; Тамагон; Теридин; Тофрин; Трексил (*аллергические заболевания).*

Тестостерон (testosterone) — андроген. Андриол; Омнадрен 250; Сустанон 250 (*первичный и вторичный гипогонадизм у мужчин).*

Тетацин-кальция раствор — см. ЭДТ, кальциево-динатриевая соль.

Тетрабеназин (tetrabenazin) — нейролептик.

Тетрадецилсульфат натрия (sodium tetradecyl sulfate) — склерозирующее средство. Тромбовар; ФиброВейн.

Тетракозактид (tetracosactide) — синтетический аналог АКТГ. Синактен депо (*аутоиммунные заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани).*

Тетрациклин (tetracycline) — антибиотик. Имекс.

Тетурам — см. Дисульфирам.

Тиабендазол (tiabendazole) — антигельминтное средство.

Тиакем — см. Дилтиазем.

Тиамазол (thiamazole) — антитиреоидное средство, тионамид. Мерказолил; Метизол; Тирозол *(гипертиреоз).*

Тиамилал натрия (thiamylal sodium) — средство для внутривенной анестезии.

Тиамфеникол (thiamphenicol) — муколитическое, антибактериальное средство (*инфекционно-воспалительные заболевания легких*

Тианептин (tianeptine) — антидепрессант. Коаксил (*депрессии в пожилом возрасте, при соматической патологии).*

Тиапрофеновая кислота (tiaprofenic acid) — НПВС (*ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит).*

Тиберал — см. Орнидазол.

Тидокол — см. Месалазин.

Тидомет ЛС — см. Леводопа/карбидопа.

Тиенам — см. Имипенем/циластатин.

Тизанидин (tizanidine) — α_2-адреностимулятор, центральный миорелаксант. Сардалуд.

Тикарциллин (ticarcillin) — антибиотик, пенициллин.

Тикарциллин/клавуланат — комбинированный препарат: антибиотик, пенициллин + ингибитор беталактамаз. Тиментин.

Тиклид — см. Тиклопидин.

Тиклопидин (ticlopidine) — антиагрегант. Аклотин; Тагрен; Тиклид (*ишемические нарушения мозгового кровообращения, стенокардия, ИМ).*

Тилудроновая кислота (tiludronic acid) — ингибитор костной резорбции, дифосфонат (*остеопороз, болезнь Педжета).*

Тиментин — см. Тикарциллин/клавуланат.

Тимогексал — см. Тимолол.

Тимолол (timolol) — β-адреноблокатор. Арутимол; Глаумол; Глукомол; Ниолол; Окумед; Окупрес-Е; Оптимол; Офтенсин; Тимогексал; Тимоптик (*артериальная гипертензия, стенокардия).*

Тимолол/пилокарпин — комбинированное офтальмологическое средство: β-адреноблокатор + М-холиностимулятор. Фотил (*глаукома).*

Тимонил — см. Карбамазепин.

Тимоптик — см. Тимолол.

Тиниба — см. Тинидазол.

Тинидазол (tinidazole) — антипротозойное, антибактериальное средство. Тиниба; Фазижин.

Тиоацетазон (thioacetazone) — противотуберкулезное средство.

Тиодазин — см. Тиоридазин.

Тиоконазол (tioconazole) — противогрибковое средство (*дермато- и онихомикозы, осложненные стафилококковой инфекцией).*

Тиопронин (tiopronin) — комплексообразующее средство.

Тиоридазин (thioridazine) — нейролептик, производное фенотиазина. Меллерил; Сонапакс; Тиодазин; Тиорил (*депрессии, неврозы, нарушения сна).*

Тиорил — см. Тиоридазин.

Тиосульфат натрия (sodium thiosulfate) — антидот цианидов, противогрибковое средство.

Тиотиксен (thiotixene) — нейролептик, производное тиоксантена.

Тирамин (tyramine) — симпатомиметик.

Тиратрикол (tiratricol) — тиреоидный гормон.

Тиреотом — см. Лиотрикс.

Тирозол — см. Тиамазол.

Тироид (thyroid) — препарат тиреоидных гормонов.

Тисасен — см. Сенна.

Тиэтилеразин (thiethylperazine) — блокатор H_1-рецепторов (*тошнота, рвота, головокружение).*

Тобрадекс — см. Тобрамицин/дексаметазон.

Тобрамицин (tobramycin) — антибиотик, аминогликозид. Бруламицин; Небцин; Тоброкс (*тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания).*

Тобрамицин/дексаметазон — комбинированный препарат: антибиотик, аминогликозид + глюкокортикоид. Тобрадекс.

Тоброкс — см. Тобрамицин.

Токаинид (tocainide) — антиаритмическое средство класса Ib.

Толазамид (tolazamide) — сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины *(сахарный диабет, II тип).*

Толбутамид (tolbutamide) — сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины (*сахарный диабет, II тип).*

Толметин (tolmetin) — НПВС (*артриты, невралгии, миалгии).*

Толнафтат (tolnaftate) — противогрибковое средство (*дерматомикозы, отрубевидный лишай).*

Толперизон (tolperisone) — центральный миорелаксант. Мидокалм.

Томапирин — см. Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/кофеин.

Тонокальцин — см. Кальцитонин.

Тонокардин — см. Доксазозин.

Топцид — см. Фамотидин.

Торадол — см. Кеторолак.

Торасемид (torasemide) — петлевой диуретик.

Торласпорин — см. Цефалексин.
Тороцеф — см. Цефтриаксон.
Тотацеф — см. Цефазолин.
Тофизопам (tofisopam) — транквилизатор. Грандаксин (*неврозы, депрессии, стрессы).*
Тофрин — см. Терфенадин.
Тразин — см. Трифторперазин.
Тразодон (trazodone) — антидепрессант. Азона; Триттико (*различные депрессии).*
Трамагит — см. Трамадол.
Трамадол (tramadol) — наркотический анальгетик. Маброн; Протрадон; Синтрадон; Трамагит; Трамал; Трамундин ретард (*сильный болевой синдром).*
Трамал — см. Трамадол.
Трамундин ретард — см. Трамадол.
Трандолаприл (trandolapril) — ингибитор АПФ (*артериальная гипертензия, ХССН).*
Транексамовая кислота (tranexamic acid) — гемостатическое средство, антифибринолитическое средство. Трансамча (*кровоточивость вследствие ускоренного фибринолиза).*
Транилципромин (tranylcypromine) — антидепрессант, ингибитор МАО.
Транксен — см. Клоразепат.
Трансамча — см. Транексамовая кислота.
Трапекс — см. Лоразепам.
Трасилол — см. Апротинин.
Трексил — см. Терфенадин.
Трентал — см. Пентоксифиллин.
Триазолам (triazolam) — бензодиазепиновый транквилизатор (*снотворное средство).*
Триакорт — см. Триамцинолон.
Триаминик — см. Фенилпропаноламин/фенирамин.
Триам-ко — см. Гидрохлортиазид/триамтерен.
Триампур композитум — см. Гидрохлортиазид/триамтерен.
Триамсинолон — см. Триамцинолон.
Триамтерен (triamterene) — калийсберегающий диуретик (*отечный синдром, артериальная гипертензия).*
Триамцинолон (triamcinolone) — ГКС. Азмакорт; Берликорт; Кенакорт; Кеналог; Полькортолон; Триакорт; Триамсинолон; Трикорт; Фторокорт.
Триамцинолон/тетрациклин — комбинированный препарат: глюкокортикоид + антибиотик, тетрациклин. Полькортолон ТС (*аллергические заболевания кожи, осложненные вторичной инфекцией).*
Трибенозид (tribenozide) — средство для улучшения венозного кровообращения.
Трибенозид/лидокаин — комбинированный препарат для лечения геморроя. Прокто-Гливенол.
Триган-Д — см. Парацетамол/дицикловерин.
Триган-Д инъекции — см. Дицикловерин.
Тригексифенидил (trihexyphenidyl) — М-холиноблокатор, антипаркинсоническое средство. Ромпаркин; Трифен; Циклодол.
Тридерм — см. Бетаметазон/гентамицин/клотримазол.
Триентин (trientine) — антидот меди, комплексобразующее средство.
Тризистон — см. Этинилэстрадиол/левоноргестрел.
Трийодтиронин 50 Берлин-Хеми — см. Лиотиронин.
Триквилар — см. Этинилэстрадиол/левоноргестрел.
Триклабендазол (triclabendazole) — антигельминтное средство.
Триклозан (triclosan) — средство для дезинфекции ран, кожи.
Трикорт — см. Триамцинолон.
Триксилем — см. Метотрексат.
Тримебутин (trimebutine) — блокатор опиоидных рецепторов ЖКТ (*симптоматическое лечение болей при функциональных расстройствах ЖКТ и желчевыводящих путей).*
Тримезол — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.
Тримекс — см. Фенилпропаноламин.
Триметазидин (trimetazidine) — препарат, восстанавливающий метаболизм клеток, подвергшихся ишемии. Предуктал (*ИБС, цереброваскулярная недостаточность).*
Триметадион (trimethadione) — противосудорожное средство (*малые эпилептические припадки).*
Триметафана камсилат (trimetaphan camsilate) — ганглиоблокатор.
Триметоприм (trimethoprim) — антимикробное средство, диаминопиримидин (*инфекции МПС).*
Триметоприм/сульфадиазин — комбинированный препарат: диаминопиримидин + сульфаниламид. Антрима.
Триметоприм/сульфаметоксазол — комбинированный препарат: диаминопиримидин + сульфаниламид. Бактрим; Берлоцид; Бикотрим; Бисептол; Гросептол; Дуо-Септол; Котримоксазол; Котримол; Оriприм; Септрин; Сулотрим; Суметролим; Тримезол; Тримосул.
Триметрексат (trimetrexate glucuronate) — антипротозойное средство, антиметаболит.
Тримипрамин (trimipramine) — трициклический антидепрессант (*депрессии с тревогой, расстройствами сна).*
Тримосул — см. Триметоприм/сульфаметоксазол.
Трипарсамид (tryparsamide) — антипротозойное средство.
Трипеленамин (tripelennamine) — H_1-блокатор.
Триптофан (tryptophan) — антидепрессант, снотворное средство.
Три-регол — см. Этинилэстрадиол/левоноргестрел.
Трисеквенс — см. Эстрадиол/норэтистерон.
Тритаце — см. Рамиприл.
Тритаце Плюс — см. Рамиприл/гидрохлортиазид.
Триттико — см. Тразодон.
Трифен — см. Тригексифенидил.
Трифлуридин (tritluridine) — противовирусное офтальмологическое средство.
Трифтазин — см. Трифторперазин.
Трифторперазин (trifluoperazine) — нейролептик, производное фенотиазина. Стелазин; Тразин; Трифтазин.
Трихлоруксусная кислота (trichloroacetic acid) — прижигающее средство.
Трихопол — см. Метронидазол.
Тробицин — см. Спектиномицин.

Троглитазон (troglitazone) — сахароснижающее средство, производное тиазолидиндиона.
Тролеандомицин (troleandomycin) — антибиотик, макролид.
Тромбо АСС — см. Ацетилсалициловая кислота.
Тромбовар — см. Тетрадецилсульфат натрия.
Тромбопоэтин (thromboporetin) — фактор роста мегакариоцитов.
Тромбофоб — см. Гепарин.
Тубокурарин (tubocurarine chloride) — недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения (*миорелаксант).*
Туссин — см. Гвайфенезин.
Туссин плюс — см. Гвайфецезин/декстрометорфан.
Уабаин — см. Строфантин.
Убидекаренон (ubidecarenone) — антиоксидант. Кофермент Q_{10}.
Уксусная кислота (acetic acid) — антисептик.
Улкодин — см. Ранитидин.
Ульфамид — см. Фамотидин.
Ульцеран — см. Фамотидин.
Уназин — см. Ампициллин/сульбактам.
Ундециленовая кислота (undecylenic acid) — противогрибковое средство (*грибковые заболевания стоп).*
Ундециленовая кислота/ундециленат цинка — противогрибковое средство. Микосептин.
Унипрес — см. Нитрендипин.
Упсавит кальций — см. Кальция карбонат.
Упсамокс — см. Амоксициллин.
Упсампи — см. Ампициллин.
Уралтон — см. Спиронолактон.
Урегит — см. Этакриновая кислота.
Уробацид — см. Иорфлоксацин.
Урокиназа (urokinase) — тромболитик. Пуроцин (*острые тромбозы).*
Уромитексан — см. Месна.
Урофоллитропин (urofollitropin) — препарат ФСГ. Метродин ВЧ.
Урсо 100 — см. Урсодезоксихолевая кислота.
Урсодезоксихолевая кислота (ursodeoxycholic acid) — средство для растворения желчных камней. Урсо 100; Урсосан; Урсофальк (*холестаз, цирроз, холангит, растворение желчных камней).*
Урсосан — см. Урсодезоксихолевая кислота.
Урсофальк — см. Урсодезоксихолевая кислота.
Утрожестан — см. Прогестерон.
Фазижин — см. Тинидазол.
Фамвир — см. Фамцикловир.
Фамонит — см. Фамотидин.
Фамопсин — см. Фамотидин.
Фамосан — см. Фамотидин.
Фамотидин (famotidine) — H_2-блокатор. Антодин; Блокацид; Гастросидин; Квамател; Лецедил; Топцид; Ульфамид; Ульцеран; Фамонит; Фамопсин; Фамосан; Фамоцид; Фудон (*язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки).*
Фамоцид — см. Фамотидин.
Фамцикловир (famciclovir) — противовирусное средство. Фамвир (*опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия).*
Фарматекс — см. Бензалкония хлорид.
Фастум — см. Кетопрофен.
Феварин — см. Флувоксамин.
Фексофенадин (fexofenadine) — H_1-блокатор. Телфаст.
Фелбамат (felbamate) — противосудорожное средство.
Фелексин — см. Цефалексин.
Фелодипин (felodipine) — антагонист кальция. Плендил (*артериальная гипертензия, стенокардия).*
Фелоран — см. Диклофенак.
Фемостон — см. Эстрадиол/дидрогестерон.
Феназон (phenazone) — НПВС.
Феназон/лидокаин — комбинированный препарат: средство для размягчения ушной серы + местный анестетик. Отипакс.
Феназопиридин (phenazopyridine) — ненаркотический анальгетик.
Фенамон — см. Нифедипин.
Фенацетин (phenacetin) — ненаркотический анальгетик.
Фендиметразин (phendimetrazine) — анорексант.
Фенелзин (phenelzine) — антидепрессант, ингибитор МАО.
Фенилацетат натрия (sodium phenylacetate) — средство для лечения гипераммониемии.
Фенилбутазон (phenylbutazone) — НПВС. Бутадион (*артриты, узловатая эритема, дерматиты).*
Фенилин — см. Фениндион.
Фенилпропаноламин (phenylpropanolamin) — симпатомиметик. Тимекс (*симптоматическое лечение при ОРВИ).*
Фенилпропаноламин/фенирамин — комбинированный препарат: симпатомиметик + H_1-блокатор. Триаминик.
Фенилэфрин (phenylephrine) — α-адреностимулятор (*снижение отека слизистой носоглотки).* Фенилэфрин/диметинден — комбинированный препарат: α-адреностимулятор + H_1-блокатор. Виброцил (*отек слизистых при ОРВИ, аллергические заболевания).*
Фениндион (phenindione) — непрямой антикоагулянт. Фенилин.
Фенирамин (pheniramine) — H_1-блокатор. Авил (*аллергические реакции).*
Фенитоин (phenytoin) — противосудорожное средство, антиаритмическое средство класса Ib. Дифенин (*эпилепсия, желудочковые аритмии).*
Фенобарбитал (phenobarbital) — противосудорожное, снотворное средство, барбитурат.
Феноксибензамин (phenoxybenzamine) — α-адреноблокатор.
Феноксиметилпенициллин (phenoxymethylpenicillin) — антибиотик, пенициллин. Мегациллин орал; Оспен.
Фенол (phenol) — антисептик. Орасепт.
Фенолдопам (fenoldopam) — стимулятор дофаминовых рецепторов, вазодилататор.
Фенол/трикрезол — комбинированное кератолитическое средство. Ферезол.
Фенолфталеин (phenolphthalein) — слабительное.

Фенопрофен (fenoprofen) — НПВС (*болевой синдром, лихорадка, суставной синдром).*

Фенотерол (fenoterol) — β_2-адреностимулятор, бронходилататор, токолитическое средство*).* Беротек; Партусистен (*бронхообструктивный синдром).*

Фентанил (fentanyl) — наркотический анальгетик.

Фентермин (phentermine) — анорексант.

Фенфлурамин (fenfluramine) — анорексант.

Фенформин (phenformin) — сахаропонижающее средство, бигуанид.

Фенциклидин (phencyclidine) — психостимулятор, галлюциноген.

Фервекс — см. Парацетамол/фенирамин/аскорбиновая кислота.

Фервекс от боли в горле — см. Хлоргексидин.

Фервекс от сухого кашля — см. Парацетамол/декстрометорфан/аскорбиновая кислота.

Фервекс Ринит — см. Парацетамол/хлорфенамин/псевдоэфедрин.

Фервекс спрей от насморка — см. Оксиметазолин.

Ферезол — см. Фенол/трикрезол.

Ферретаб комплекс — см. Железа (II) фумарат/фолиевая кислота.

Ферро-Градумет — см. Железа (II) сульфат.

Ферроплекс — см. Железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота.

Ферро-фольгамма — см. Железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота/витамины группы В/фолиевая кислота.

Фестал — см. Панкреатин.

Фибро-Вейн — см. Тетрадецилсульфат натрия.

Физостигмин (physostigmine) — ингибитор АХЭ.

Филграстим (filgrastim) — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Нейпоген (*предотвращение цитопении при цитостатической терапии).*

Финаст — см. Финастерид.

Финастерид (finasteride) — гормон, антиандроген. Проскар; Финаст (*доброкачественная гиперплазия предстательной железы).*

Финлепсин — см. Карбамазепин.

Финоптин — см. Верапамил.

Фитиновая кислота (fytic acid) — биогенный стимулятор.

Фитоменадион (phytomenadione) — витамин К (*кровоточивость, снижение протромбина в крови).*

Флагил — см. Метронидазол.

Флегамин — см. Бромгексин.

Флекаинид (flecainide) — антиаритмическое средство класса Ic.

Флекситал — см. Пентоксифиллин.

Флемоксин Солютаб — см. Амоксициллин.

Флероксацин (fleroxacin) — антимикробное средство, фторхинолон.

Флоксал — см. Офлоксацин.

Флоксэт — см. Флуоксетин.

Флоринеф — см. Флудрокортизон.

Флормидал — см. Мидазолам.

Флостерон — см. Бетаметазон.

Флувал — см. Флуоксетин.

Флувастатин (fluvastatin) — гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Лескол.

Флувоксамин (fluvoxamine) — антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Феварин (*депрессии различной этиологии).*

Флугалин — см. Флурбипрофен.

Флудрокортизон (fludrocortisone acetate) — минералокортикоид. Кортинефф; Флоринеф.

Флуимуцил — см. Ацетилцистеин.

Флуклоксациллин (flucloxacillin) — антибиотик, пенициллин.

Флуконазол (fluconazole) — противогрибковое средство. Дифлазол Дифлюкан; Медофлюкон; Микомакс; Микосист; Флюкостат (*генерализованные микозы, кандидозы, криптококкозы).*

Флуксонил — см. Флуоксетин.

Флуметазон (flumethazone) — глюкокортикоид. Лоринден (*экземы, дерматозы).*

Флуметазон/клиохинол — комбинированный препарат: глюкокортикоид + антибактериальное средство. Лоринден С (*воспалительные и аллергические заболевания кожи).*

Флуметазон/салициловая кислота — комбинированный препарат: глюкокортикоид + антисептик, раздражающее, кератолитическое средство. Лоринден А (*дерматиты с гиперкератозом).*

Флунаризин (flunarizine) — антагонист кальция с преимущественным воздействием на сосуды головного мозга (*мигрень, хроническая цереброваскулярная недостаточность).*

Флунизолид (flunisolide) — глюкокортикоид для ингаляционного и наружного применения. Ингакорт.

Флуоксетин (fluoxetine) — антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Депрекс; Портал; Продеп; Прозак; Профлузак; Флоксэт; Флувал; Флуксонил; Флюдак (*депрессии, булемический синдром).*

Флуоксиместерон (fluoxymesterone) — андроген.

Флуоцинолон/неомицин — комбинированный препарат: глюкокортикоид + антибиотик, аминогликозид. Флуцинар Н.

Флуоцинонид (fluocinonide) — глюкокортикоид для наружного применения.

Флуразепам (flurazepam) — бензодиазепиновый транквилизатор, снотворное средство.

Флурбипрофен (flurbiprofen) — НПВС. Флугалин.

Флуцинар Н — см. Флуоцинолон/неомицин.

Флюдак — см. Флуоксетин.

Флюкостат — см. Флуконазол.

Фозиноприл (fosinopril) — ингибитор АПФ. Моноприл (*артериальная гипертензия).*

Фолиевая кислота (folic acid) — витамин B_9.

Фолинат кальция (calcium folinate) — производное фолиевой кислоты, антидот пириметамина и метотрексата. Дализол; Лейковорин кальция.

Форадил — см. Формотерол.

Формотерол (formoterol) — β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Оксис Турбухалер; Форадил.

Фортрал — см. Пентазоцин.

Фортум — см. Цефтазидим.

Фосамакс — см. Алендронат натрия.

Фоскарнет (foscamet sodium) — противовирусное средство.

Фосфенитоин (fosphenytoin) — противосудорожное средство.
Фосфэстрол — см. Диэтилстильбэстрола дифосфат.
Фотил — см. Тимолол/пилокарпин.
Фрагмин — см. Далтепарин.
Фраксипарин — см. Надропарин.
Фрамицетин/грамицидин/дексаметазон — комбинированный препарат: антибиотик, аминогликозид + антибиотик, полипептид + глюкокортикоид. Софрадекс.
Фромилид — см. Кларитромицин.
Фронтин — см. Алпразолам.
Фруктоза (fructose) — средство для парентерального и энтерального питания. Левулоза.
Фрусемид — см. Фуросемид.
Фторид олова (stannous fluoride) — препарат фтора для местного применения.
Фторокорт — см. Триамцинолон.
Фторфеназин (fluphenazine) — нейролептик, производное фенотиазина. Миренил; Модитен; Пролинат (*психозы, шизофрения).*
Фторцитозин (flucytosine) — противогрибковое средство.
Фудон — см. Фамотидин.
Фузафунгин (fusafungin) — антибиотик для местного примененя (*инфекции верних дыхателных путей).*
Фузидиевая кислота (fusidic acid) — антимикробное средство. Фузидин-натрий; Фуцидин.
Фузидин-натрий — см. Фузидиевая кислота.
Фумагиллин (fumagillin) — антибиотик, антипротозойное средство.
Фунгизон — см. Амфотерицин В.
Фунгилин — см. Амфотерицин В.
Фурадонин — см. Нитрофурантоин.
Фуразолидон (furazolidone) — антимикробное, антипротозойное средство, производное нитрофурана.
Фуросемид (furosemide) — петлевой диуретик. Кинекс; Лазикс; Фрусемид; Фурсемид.
Фурсемид — см. Фуросемид.
Фуцидин — см. Фузидиевая кислота.
Хай-Кром — см. Кромолин.
Хайпотен — см. Атенолол.
Хайтрин — см. Теразозин.
Хелекс — см. Алпразолам.
Хелицид — см. Омепразол.
Хемомицин — см. Азитромицин.
Хенодезоксихолевая кислота (chenodeoxycholic acid) — средство для растворения желчных камней. Хеносан; Хенофалк; Хенохол (*холестериновые желчные камни).*
Хеносан — см. Хенодезоксихолевая кислота.
Хенофалк — см. Хенодезоксихолевая кислота.
Хенохол — см. Хенодезоксихолевая кислота.
Хеферол — см. Железа (II) фумарат.
Хиконцил — см. Амоксициллин.
Химотрипсин (chymotrypsin) — фермент.
Хинаприл (quinapril) — ингибитор АПФ. Аккупро (*артериальная гипертензия, ХССН).*
Хинестрол (quinestrol) — эстроген.
Хинетазон (quinethazone) — тиазидный диуретик.
Хинидин (quinidine) — антиаритмическое средство класса Ia, противомалярийное средство. Кинидин Дурулес (*мерцательная аритмия, экстрасистолия).*
Хинотал — см. Пентоксифиллин.
Хлоралгидрат (chloralhydrate) — снотворное средство.
Хлорамфеникол (chloramphenicol) — антибиотик. Левомицетин; Синтомицина линимент.
Хлоргексидин (chlorhexidin) — местный антисептик. Гексикон; Гибискраб; Гибитан; Манусан; Пливасепт; Фервекс от боли в горле; Элюгель (*местная обработка в ЛОР-практике, стоматологии, гинекологии, хирургии).*
Хлоргексидин/аскорбиновая кислота — комбинированный препарат: антисептик + виамин С. Себидин.
Хлоргексидин/тетракаин — комбинированный препарат: антисептик + местный анестетик.
Хлордиазепоксид (chlordiazepoxide) — бензодиазепиновый транквилизатор. Напотон; Элениум (*неврозы, нарушения сна).*
Хлорзоксазон (chlorzoxazone) — центральный миорелаксант (*спазм скелетных мышц).*
Хлорохин (chloroquine phosphate) — противомалярийное средство, иммунодепрессант. Делагил (*СКВ, ревматоидный артрит).*
Хлорпромазин (chlorpromazine) — нейролептик, производное фенотиазина, противорвотное средство. Аминазин (*психомоторное возбуждение).*
Хлорпропамид (chlorpropamide) — сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины (*сахарный диабет, II тип).*
Хлорпротиксен (chlorprothixene) — нейролептик, производное тиоксантена (*беспокойство, страх).*
Хлорталидон (chlortalidone) — тиазидный диуретик (*артериальная гипертензия, отечный синдром).*
Хлортетрациклин (chlortetracycline) — антибиотик, тетрациклин, для наружного применения.
Хлортиазид (chlorothiazide) — тиазидный диуретик.
Хлорфенамин (chlorphenamine) — H_1-блокатор.
Хлорфенамин/фенилпропаноламин — комбинированный препарат: H_1-блокатор + симпатомиметик. Колдакт; Колдар; Контак 400; Оринол (*облегчение симтомов при ОРВИ).*
Хлорфенезина карбамат (chlorphenesin carbamate) — центральный миорелаксант.
Хлорэтил (ethyl chloride) — местный анестетик.
Холестирамин (colestyramine) — гиполипидемическое средство, анионообменная смола. Квестран; Колестрол.
Холина салицилат (choline salicylate) — НПВС. Отинум; Сахол (*местное средство в лор-практике).*
Холина теофиллинат (choline theophyllinate) — производное метилксантина, ингибитор фосфодиэстеразы, бронходилататор (*бронхиальная астма, легочная гипертензия).*
Холина трисалицилат (choline salicylate, magnesium salt) — НПВС.

Холина хлорид (choline chloride) — липотропное, желчегонное, холинергическое средство (*заболевания печени).*

Хорагон — см. Хорионический гонадотропин.

Хорионический гонадотропин (chorionic gonadotrophin) — препарат ХГ. Прегнил; Профази; Хорагон (*снижение функции половых желез центрального происхождения).*

Хотемин — см. Пироксикам.

Хуматроп — см. Соматропин.

Хумегон — см. Менотропин.

Цебедекс — см. Дексаметазон.

Цедрокс — см. Цефадроксил.

Цеклор — см. Цефаклор.

Целестодерм-В — см. Бетаметазон.

Целестодерм-В с гарамицином — см. Бетаметазон/гентамицин.

Целестон — см. Бетаметазон.

Целлюлозы натрия фосфат (cellulose sodium phosphate) — ионообменная смола, адсорбент кальция.

Церукал — см. Метоклопрамид.

Цетиризин (cetirizine) — H_1-блокатор. Аллертек; Аллерцет (*аллергические риниты, дерматиты).*

Цетримид (cetrimide) — антисептик (*антисептическая обработка кожи, ран, ожогов).*

Цефадроксил (cefadroxil) — антибиотик, цефалоспорин I поколения. Биодроксил; Дурацеф; Цедрокс; Цефрадур.

Цефазолин (cefazolin) — антибиотик, цефалоспорин I поколения. Амзолин; Анцеф; Золфин; Интразолин; Ифизол; Кефзол; Лизолин; Оризолин; Прозолин; Тотацеф; Цефамезин; Цефаприм; Цефзолин; Цефоприд.

Цефаклен — см. Цефалексин.

Цефаклор (cefaclor) — антибиотик, цефалоспорин II поколения. Верцеф; Альфацет; Тарацеф; Цеклор; Цефтор.

Цефалексин (cefalexin) — антибиотик, цефалоспорин I поколения. Оспексин; Палитрекс; Пролексин; Торласпорин; Фелексин; Цефаклен.

Цефалоридин (cefaloridin) — антибиотик, цефалоспорин I поколения.

Цефалотин (cefalotin) — антибиотик, цефалоспорин I поколения.

Цефамандол (cefamandole) — антибиотик, цефалоспорин II поколения. Мандол.

Цефамезин — см. Цефазолин.

Цефапирин (cefapirin) — антибиотик, цефалоспорин I поколения. Цефатрексил.

Цефаприм — см. Цефазолин.

Цефатрексил — см. Цефапирин.

Цефепим (cefepime) — антибиотик, цефалоспорин IV поколения. Максипим.

Цефзолин — см. Цефазолин.

Цефизокс — см. Цефтизоксим.

Цефиксим (cefixime) — антибиотик, цефалоспорин III поколения. Цефспан.

Цефметазол (cefmetazole) — антибиотик, цефалоспорин II поколения.

Цефобид — см. Цефоперазон.

Цефоген — см. Цефуроксим.

Цефокситин (cefoxitin) — антибиотик, цефалоспорин II поколения.

Цефоницид (cefonicid) — антибиотик, цефалоспорин II поколения. Лиза.

Цефоперазон (cefoperazone) — антибиотик, цефалоспорин III поколения. Дардум; Медоцеф; Цефобид.

Цефоприд — см. Цефазолин.

Цефоранид (ceforanide) — антибиотик, цефалоспорин II поколения.

Цефотаксим (cefotaxime) — антибиотик, цефалоспорин III поколения. Клафоран; Клафотаксим; Лифоран; Оритаксим; Талцеф; Тарцефоксим.

Цефотетан (cefotetan) — антибиотик, цефалоспорин II поколения.

Цефподоксим (cefpodoxime) — антибиотик, цефалоспорин III поколения.

Цефпрозил (cefprozil) — антибиотик, цефалоспорин II поколения.

Цефрадин (cefradine) — антибиотик, цефалоспорин I поколения. Сефрил.

Цефрадур — см. Цефадроксил.

Цефспан — см. Цефиксим.

Цефсулодин (cefsulodin) — антибиотик, цефалоспорин.

Цефтазидим (ceftazidime) — антибиотик, цефалоспорин III поколения. Амжецефт; Вицеф; Тазицеф; Фортум (*тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания).*

Цефтизоксим (ceftizoxime) — антибиотик, цефалоспорин III поколения. Цефизокс; Эпоцелин.

Цефтор — см. Цефаклор.

Цефтриаксон (ceftriaxone) — антибиотик, цефалоспорин III поколения. Ифицеф; Лендацин; Лифаксон; Лонгацеф; Новоселф; Офрамакс; Роцефин; Тороцеф.

Цефуроксим (cefuroxime) — антибиотик, цефалоспорин II поколения. Аксетин; Зинацеф; Кетоцеф; Цефоген.

Цефуроксим аксетил (cefuroxime axetil) — антибиотик, цефалоспорин II поколения. Зиннат.

Цигнодерм — см. Дитранол.

Цидофовир (cidofovir) — противовирусное средство.

Цизаприд (cisapride) — парасимпатомиметик, средство, стимулирующее перистальтику кишечника. Координакс; Периперид; Перистил; Цисап (парез кишечника, дискинезия ЖКТ).

Циклазоцин (cyclazocine) — блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальгетиков.

Циклизин (cyclizine) — H_1-блокатор, противорвотное, вестибулолитическое средство.

Циклобензаприн (cyclobenzaprine) — центральный миорелаксант.

Цикловакс — см. Ацикловир.

Цикловир — см. Ацикловир.

Циклогуанил (cycloguanil embonate) — противомалярийное средство.

Циклодол — см. Тригексифенидил.

Цикломед — см. Циклопентолат.

Циклопентолат (cyclopentolate) — М-холиноблокатор, офтальмологическое средство. Цикломед.

Циклопирокс (ciclopirox) — противогрибковое средство. Батрафен; Дафнеджин (*грибковые поражения кожи, слизистых).*

Цикло-Прогинова — см. Эстрадиол/норгестрел.

Циклосерин (cycloserine) — противотуберкулезный антибиотик.

Циклоспорин (ciclosporin) — иммунодепрессант. Консупрен; Панимун Биорал; Сандиммун (*тяжелые формы аутоиммунных заболеваний, подавление реакции отторжения).*

Циклотал — см. Медроксипрогестерон.

Циластатин (cilastatin) — ингибитор дипептидазы.

Цилоксан — см. Ципрофлоксацин.

Циметидин (cimetidine) — H_2-блокатор. Беломет; Гистодил; Нейтронорм (*язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, рефлюкс-эзофагит).*

Циметропия бромид (cimetropium bromide) — М-холиноблокатор.

Цинка оксид (zinc oxide) — вяжущее подсушивающее средство, антисептик. Деситин (*поверхностные раны, ожоги, язвы).*

Циннаризин (cinnarizine) — антагонист кальция IV поколения с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга (*хроническая цереброваскулярная недостаточность).*

Ципразидон (ziprasidone) — нейролептик.

Ципрамил — см. Циталопрам.

Ципринол — см. Ципрофлоксацин.

Ципробай — см. Ципрофлоксацин.

Ципробид — см. Ципрофлоксацин.

Ципровин — см. Ципрофлоксацин.

Ципрогептадин (cyproheptadine) — H_1-блокатор, антисеротонинергическое средство. Перитол (*аллергические реакции, мигрень, анорексия).*

Ципролет — см. Ципрофлоксацин.

Ципромед — см. Ципрофлоксацин.

Ципросан — см. Ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин (ciprofloxacin) — антимикробное средство, фторхинолон. Зиндолин 250; Ифиципро; Квинтор; Квипро; Медоциприн; Микрофлокс; Реципро; Сифлокс; Цилоксан; Ципринол; Ципробай; Ципробид; Ципровин: Ципролет; Ципромед; Ципросан; Ципроцинал; Цитерал; Цифлоксинал; Цифран.

Ципроцинал — см. Ципрофлоксацин.

Цисап — см. Цизаприд.

Цистеин (cysteine) — аминокислота.

Циталопрам (citalopram) — антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Ципрамил.

Цитерал — см. Ципрофлоксацин.

Цитрамон П — см. Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/кофеин.

Цитрапак — см. Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/кофеин/аскорбиновая кислота.

Цитрипан — см. Парацетамол/аскорбиновая кислота.

Цитрипанчек — см. Парацетамол/аскорбиновая кислота.

Цитруллин (citrulline) — аминокислота, средство для лечения функциональной астении (*усталость, реконвалесценция).*

Цифлоксинал — см. Ципрофлоксацин.

Цифран — см. Ципрофлоксацин.

Эгилок — см. Метопролол.

Эглонил — см. Сульпирид.

Эдекс — см. Алпростадил.

Эдицин — см. Ванкомицин.

Эднит — см. Эналаприл.

Эдрофоний (edrophonium chloride) — ингибитор АХЭ.

Экалин — см. Эконазол.

Экзодерил — см. Нафтифин.

Экзомюк — см. Ацетилцистеин.

Экларан — см. Бензоилпероксид.

Экодакс — см. Эконазол.

Эконазол (econazole) — противогрибковое средство. Гино-Певарил; Экалин; Экодакс (*грибковые поражения кожи, слизистых)*

Экседрин — см. Парацетамол/ацетилсалициловая кислота/кофеин.

Экстенциллин — см. Бензатинбензилпенициллин.

Элениум — см. Хлордиазепоксид.

Эливел — см. Амитриптилин.

Элюгель — см. Хлоргексидин.

Эметина гидрохлорид (emetine hydrochloride) — антипротозойное, антигельминтное средство.

Эмла — см. Лидокаин/прилокаин.

Эмосинт — см. Десмопрессин.

Эналаприл (enalapril) — ингибитор АПФ. Берлиприл 5; Инворил; Кальпирен; Корандил; Миниприл; Миоприл; Ренитек; Эднит; Энам; Энап; Энаприл-Акри; Энвас (*артериальная гипертензия, сердечная недостаточность).*

Эналаприл/гидрохлортиазид — комбинированный препарат: ингибитор АПФ + тиазидный диуретик. Ко-ренитек; Энап (*тяжелая артериальная гипертензия).*

Эналаприлат (enalaprilat) — ингибитор АПФ (*артериальная гипертензия, ХССН).*

Энам — см. Эналаприл.

Энап — см. Эналаприл.

Энап — см. Эналаприл/гидрохлортиазид.

Энзистал — см. Панкреатин.

Энкаинид (encainide) — антиаритмическое средство класса Ic.

Энкорат — см. Вальпроевая кислота.

Эноксапарин (enoxaparin) — прямой антикоагулянт, низкомолекулярный гепарин. Клексан (*профилактика и лечение тромбэмболий, в частности ИМ).*

Эноксацин (enoxacin) — антимикробное средство, фторхинолон. Эноксор (*инфекции МПС).*

Эноксор — см. Эноксацин.

Эпиал — см. Карбамазепин.

Эпопростенол (epoprostenol) — простагландин, антикоагулянт, антиагрегант.

Эпоцелин — см. Цефтизоксим.

Эпситрон — см. Каптоприл.

Эразон — см. Пироксикам.

Эргокальциферол (ergocalciferol) — витамин D.

Эрготамин (ergotamine tartrate) — α-адреноблокатор, алкалоид спорыньи (*комплексное лечение НЦД, мигрени, неврозов).*

Эритромицин (erythromycin) — антибиотик, макролид. Грюнамицин сироп; Илозон; Эрифлюид; Эрмицед.

Эритромицин/цинка ацетат однозамещенный — комбинированный препарат: антибиотик, макролид + дерматологическое средство, для наружного применения. Зинерит (*угревая сыпь).*

Эрифлюид — см. Эритромицин.

Эрмицед — см. Эритромицин.

Эсмолол (esmolol) — β-адреноблокатор.

Эспераль — см. Дисульфирам.

Эспумизан — см. Симетикон.

Эссенциале форте — комбинированный препарат: фосфолипиды + витамины. Бренциале форте (*заболевания печени).*

Эстазолам (estazolam) — бензодиазепиновый транквилизатор, снотворное средство (*неврозы, бессонница).*

Эстрадиол (estradiol) — эстроген. Дерместрил; Дивигель; Климара; Прогинова; Эстрожель; Эстрофем (*психо-вегетативные расстройства при климаксе).*

Эстрадиол/дидрогестерон — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Фемостон (*психо-вегетативные расстройства при климаксе).*

Эстрадиол/левоноргестрел — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Климонорм (*предотвращение осложнений раннего климакса).*

Эстрадиол/медроксипрогестерон — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Дивина; Дивитрен (*климакс, олигоменорея, аменорея).*

Эстрадиол/норгестрел — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Цикло-Прогинова.

Эстрадиол/норэтистерон — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Паузогест; Трисеквенс (*заместительная терапия в постклимактерическом периоде; предупреждение остеопороза).*

Эстрадиол/ципротерон — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Климен (*климактерические расстройства).*

Эстриол (estriol) — эстроген. Овестин (*гинекологические заболевания).*

Эстрогены конъюгированные (estrogens conjugated) — эстроген. Гормоплекс; К. Э. С.; Премарин (*климактерический синдром, постменструальный остеопроз, дисфункциональные кровотечения).*

Эстрожель — см. Эстрадиол.

Эстрон (estrone) — эстроген (*недостаточность функций яичников, бесплодие).*

Эстрофем — см. Эстрадиол.

Эстулик — см. Гуанфацин.

Этакриновая кислота (etacrynic acid) — петлевой диуретик. Урегит (*отечный синдром, артериальная гипертензия).*

Этамбутол (ethambutol) — противотуберкулезное средство. Апбутол; Ли-бутол; Микобутол (*все формы туберкулеза).*

Этамзилат (etamsylate) — антигеморрагическое средство (*капиллярные кровотечения, васкулиты).*

Этидронат натрия (etidronic acid, disodium salt) — средство для лечения гиперкальциемии, дифосфонат. Ксидифон; Плеостат *(остеопороз, мочекаменная болезнь).*

Этинилэстрадиол (ethinylestradiol) — эстроген. Микрофоллин (*недостаточность эстрогенов, гипогонадизм, дисменорея).*

Этинилэстрадиол дезогестрел — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Марвелон; Мерсилон; Новинет; Регулон (*контрацепция).*

Этинилэстрадиол/левоноргестрел — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Антеовин; Микрогинон; Минизистон; Ригевидон; Тризистон; Триквилар; Три-регол (*контрацепция).*

Этинилэстрадиол/норгестимат — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Силест (*контрацепция).*

Этинилэстрадиол/норгестрел — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Овидон (*контрацепция, функциональные нарушения менструального цикла).*

Этинилэстрадиол/норэтистерон — комбинированный пероральный контрацептив: эстроген + прогестаген. Нон-Овлон (*контрацепция).*

Этинилэстрадиол/ципротерон — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Диане-35 (*явления гиперандрогенемии у женщин, контрацепция).*

Этинилэстрадиол/этинодиоладиацетат — комбинированный препарат: эстроген + прогестаген. Демулен (*контрацепция).*

Этионамид (ethionamide) — противотуберкулезное средство. Миобид (*туберкулез легких).*

Этмозин — см. Морацизин.

Этодолак (etodolac) — НПВС (*ревматизм, ревматоидный артрит, остеоартроз).*

Этосуксимид (ethosuximide) — противосудорожное средство. Суксилеп (*невралгия тройничного нерва).*

Этретинат (etretinate) — кератопластическое средство, ретиноид.

Этхлорвинол (ethchlorvynol) — снотворное средство.

Эуглюкон — см. Глибенкламид.

Эутирокс — см. Левотироксин.

Эуфиллин — см. Аминофиллин.

Эуфилонг — см. Теофиллин.

Эфедрин (ephedrine) — симпатомиметик.

Эфлоран — см. Метронидазол.

Эфлорнитин (eflornithine) — антипротозойное средство.

Эфокс — см. Изосорбида мононитрат.

Эффералган — см. Парацетамол.

Эффералган от боли и бессонницы — См. Парацетамол/ дифенгидрамин.

Эффералган с витамином С — см. Парацетамол/ аскорбиновая кислота.

Эхотиофат (ecothiophate iodide) — ингибитор АХЭ, средство для лечения глаукомы.

Юнидокс солютаб — см. Доксициклин.

Юникпеф — см. Пефлоксацин.

Юракс — см. Кротамитон.

Предметный указатель

"астматическая триада" 75
"воздушная ловушка" 74
"йод-базедов" 887
"искусственная почка" 741
"лакированный язык" 574
"легкое птицевода" 138
"легкое сыроваров" 138
"легкое фермера" 138
"пляска каротид" 16, 194
"положительный венный пульс" 16
"сердечный горб" 194
"сотовое легкое" 137
"ячеистое легкое" 137
5'-нуклеотидаза 670
α-фетопротеин 715
α_1-антитрипсин 68, 91, 691
β-блокаторы 279
β_2-агонисты 79, 92
  короткого действия 93

A

абсцесс
  легких 120
    гангренозный 120
    хронический 128
  поджелудочной железы 651
агенты
  антитромбоцитарные 377
агранулоцитоз (нейтропения, агранулоцитопения) 843
адсорбенты 608
азот мочевины крови 729, 737
акромегалия 411, 874
акроцианоз 194, 780
активность
  амилазы 647
  липазы 647
  симпатомиметическая 257
аланинаминотрансфераза 670
алкалоз
  респираторный 74
альбумин 671
альвеолит
  фиброзирующий 77
    идиопатический 136
  экзогенный аллергический 138
альдостеронизм
  вторичный 907
  первичный (синдром Конна) 906
альфа-блокаторы 391
альфа$_1$-адреноблокаторы 398
аменорея
  вторичная 912
  первичная 911
амилоидоз 763
  первичный бронхолегочный 147
аммиак крови 671
ангиография 732
  мезентериальная 622
  селективная 649, 732
ангиопластика
  баллонная 378
  коронарная 359
    баллонная 359
      чрескожная 348
аневризма
  аорты 333
    расслаивающая 333, 386
  левого желудочка 366
анемия 791
  апластическая (гипопластическая) 800
  витамин-B_{12}-дефицитная 798
  гемолитическая 806
    наследственная 809
      серповидноклеточная 809
    приобретенная 806
      аутоиммунная 807
      иммунная 807
      механическая 809
      микроангиопатическая 809
    с внесосудистым гемолизом 806
    с внутрисосудистым гемолизом 806
  гипохромная микроцитарная 791
  железодефицитная 794
  макроцитарная 791
  мегалобластная 798
  миелофтизная 803
  нормохромная нормоцитарная 791, 800
  острая постгеморрагическая 805
  перницитозная (Аддисона-Бирмера) 799
  постгастрорезекционная 611
  при хронических заболеваниях 797
  сидеробластная (сидероахристическая) 797
  Фанкони 801
  фолиеводефицитная 798
аномалия Эбштейна 468
анорексия 573
антагонисты
  кальция 346, 362, 376, 392
  рецепторов
    ангиотензина 395
    к альдостерону 503
    лейкотриеновых 82
антациды 593, 595, 607
антибиотики 65
антибиотикотерапия 59
антигены
  циркулирующие 746
антикоагулянты 513
антитела
  антинуклеарные 672, 948, 965
  антитиреоидные 892

к Ro/SS-A 965
к Sm-антигену 965
к антигену La/SS-B 965
к гладким мышечным волокнам 672
к митохондриям 672
к нативной ДНК 949, 965
к тироглобулину 895
противовирусные 852
тиреостимулирующие 887
анурия 160, 722
аорта
расслаивание проксимального отдела 404
аортоартериит
неспецифический 334
аритмия 249, 362
мерцательная 192, 287
синусовая 249, 272
артериит
гигантоклеточный 999
артрит
псориатический 992
реактивный 989
ревматоидный 421
артропатии
энтеропатические 993
аспартатаминотрансфераза 670
аспирация синовиальной жидкости 949
астериксис ("печеночное порхание") 679
астма
бронхиальная 71
атопическая 75
инфекционно-аллергическая 75
купирование приступа 83
степень тяжести 72
сердечная 76, 192, 495
асцит 194, 574, 677
атеросклероз 924
аутоантитела
к базальным мембранам легочных альвеол и почечных клубочков 146
к ДНК 962
циркулирующие 746
афлатоксин 715
ахалазия пищевода 567
ацидоз 530
дыхательный 73, 89
метаболический 76, 738
аэрофагия 583

Б

бактерии 440
бародуал 80
бета-адреноблокаторы 257, 282, 360, 390, 500
дополнительные вазодилатирующие свойства 258
кардиоселективные 258
неселективные 258
побочные эффекты 259
собственная симпатомиметическая активность 258
бета-блокаторы 391
кардиоселективные 390
симпатомиметическая активность 390
билирубин 669, 679
конъюгированный (связанный) 669
неконъюгированный (свободный) 669
биология
молекулярная 790
биопсия
легкого 137
печени 674
почки 733
блокада
атриовентрикулярная 193, 250, 299
I степени 299
II степени 300
III степени 301
внутрипредсердная 299
левой задней ветви пучка Гиса 304
левой ножки пучка Гиса 305
ножек пучка Гиса 250
правой ножки пучка Гиса 302
синоаурикулярная 250, 298
блокаторы
β-адренорецепторов 341
гистаминовых H_2-рецепторов 606
М-холинорецептров 607
медленных кальциевых каналов 510
H_2-рецепторов гистамина 595
протонного насоса 595
рецепторов ангиотензина II 506
болезнь
Бенье-Бека-Шаумана 139
бронхоэктатическая 94
Бюргера 1002
вено-окклюзивная 821
Вильсона-Коновалова 691, 693
Винивартера-Бюргера 334
гипертоническая 379
беременных 401
больных
пожилого возраста 401
сахарным диабетом 402
в сочетании с ИБС 402
сердечный выброс 380
система
каллидин-калликреин-кининоген-брадикинин 380
ренин-ангиотензин-альдостероновая 380
гломерулярная 745
Грейвса 887
желчнокаменная 339, 701
Иценко-Кушинга 880
Крона 634

легких хроническая обструктивная 88
бронхитический тип 90
диагностические критерии 89
эмфизематозный тип 90
Леттерера-Сиве 143
Менетрие 591
миеломная 840
минимальных изменений 751
мочекаменная (уролитиаз, нефролитиаз) 767
поджелудочной железы 645
боль 645
почек
тубулоинтерстициальная 764
Рандю-Ослера 780, 860
сывороточная и лекарственная 422
Такаясу 334
тонких мембран 755
Уиппла 628
фон Виллебранда 854
Хенда-Шюллера-Крисчена 143
цитостатическая 846
Шенлейна-Геноха 759, 856
боль 665, 723
в костях 780
в области
сердца 193
эпигастральной 572
голодная 599
загрудинная 193
ночная 599
брадикардия 193
синусовая 249, 272, 364
бронхиолит
острый 58
бронхит
острый 56
хронический 61
необструктивный 62
обструктивный 63
бронхография 52, 92, 96
бронходилататоры 93
бронхоскопия 53, 63, 92, 97
бронхоспазм 71, 156
бронхофония 44
буфер
бикарбонатный 160

В

вазодилататоры 395
нитратоподобного действия 347
периферические 507
вазопрессин 878
васкулит 994
геморрагический 421, 759, 856
величина гематокрита 783
венография 732
вентиляция
виды нарушений
обструктивный тип 47
рестриктивный тип 47
легких
вспомогательная 162
искусственная 164
вспомогательно-принудительная управляемая 164
осложнения 165
прерывистая принудительная 165
режим поддержки давления 165
максимальная 46
вентрикулография
изотопная 356
верапамил 282
визуализация
некроза миокарда 355
визуализация (сцинтиграфия) миокарда
перфузионная 244
вирус
B 681
C 681
D 681
вирусы 121
аденовирусы 121
гриппа
A 121, 440
B 440
ECHO 433, 440
Коксаки
A 433, 440
B 433, 440
парагриппа 121
полиомиелита 433
PC 121
влажность кожи 17
вмешательства
катетерные 291
водянка 709
волчанка
системная красная 422, 757, 961
выброс
сердечный 247

Г

газы
артериальной крови 84, 161
галактоземия 691
гаммаглутамилтрансфераза 670
гаммапатии
моноклональные 840
гангрена 706
легкого 120
гастрин 873
гастрит

гипертрофический 591
гранулематозный 591
медикаментозный 591
хронический 585
эрозивный 590
эозинофильный 591
гастроцитопротекторы 594
гемартроз 861
гематобластозы 813
гематурия 734, 754
гемоглобинопатия HbSC 809
гемоглобинурия
пароксизмальная холодовая 808
гемоглобин S 810
гемограмма 823
гемодиализ 741
гемосидероз легких
идиопатический 145
гемофильтрация 743
гемохроматоз 691
идиопатический 693
гепатит
лекарственный 681
хронический 681
активный 682
алкогольный 681
аутоиммунный 684
вирусный 683
B 682
C 682
гидроксиметилглутарилкофермент А 701
гипервентиляция 73, 76, 156
гиперкалиемия 738
гиперкальциемия 899
гиперкапния 69, 74, 76, 91
гиперостоз
диффузный 988
гиперпаратиреоз 897
гиперплазия коры надпочечников 880
гиперреактивность 71
гипертензия
легочная 89
портальная 676
внутрипеченочная 676
надпеченочная (постсинусоидальный блок) 676
подпеченочная (пресинусоидальный блок) 676
гипертиреоз 887
гипертония
артериальная 366, 379
вторичная 405
гемодинамическая 406, 412
злокачественная 384
нефрогенная 405
при паренхиматозных заболеваниях почек 407
при эндокринных заболеваниях 409
центральная 406
эндокринная 406
легочная 526
лечение 528
реноваскулярная 406
ренопривная 409
центральная
вторичная 413
ятрогенная 406, 413
гиперурикемия 1008
гиперчувствительность 71
гиповентиляция 159
гипогликемия 935, 937
алкогольная 937
реактивная 938
гипогонадизм
вторичный 913
первичный 912
гипокапния 76, 156
гипоксемия 69, 76
артериальная 76
гипоксия 91
альвеолярная 530
гипонатриемия
умеренная 737
гипопаратиреоз 901
гипопитуитаризм 876
гипотиреоз 891
гипофиз 874
гистиоцитоз X легких 143
гликозиды
сердечные 264, 504
гликозурия 727
глобулин 671
альфа 671
бета 671
гломерулонефрит 745
быстропрогрессирующий 746, 750
вторичный 756
диффузный
мезангиокапиллярный 745
мембранозный 745
пролиферативный 745
мезангиальный 745
латентный 755
мезангиокапиллярный 751
острый 746
очаговый пролиферативный 745
хронический 407, 748
экстракапиллярный 745
гломерулосклероз 746
диабетический 756
фокально-сегментарный
первичный 751
глутаматдегидрогеназа 670
глюко-6-фосфатдегидрогеназа 811
глюкокортикоиды 78, 93, 880
гормон
антидиуретический 878

паратиреоидный 897
стероидные 873
гранулематоз Вегенера 759, 997
гранулемы Пирогова-Лангханса 137
грыжа
пищеводного отверстия диафрагмы 339, 569

Д

давление
артериальное 226
венозное 228
в конце выдоха
положительное 161
дебит воздуха
максимальный 46
дегидратация 76
демпинг-синдром 610
поздний 610
дерматомиозит
ювенильный 977
дерматомиозит-полимиозит 975
деструкции
катетерные 269
дефект
перегородки
межжелудочковой 461
межпредсердной 460
дефигурация 947
деформация суставов 947
диабет
несахарный 878
сахарный 913
диагностика
HP-инфекции 581
дифференциальная 356
лабораторная 354
пункционная 786
диализ 741
непрерывный амбулаторный 742
осложнения 742
перитонеальный 742
постоянный циклический 742
фракционный 742
диатезы
геморрагические 851
дивертикулез 641
Меккели 642
дивертикулы
кишки
толстой 642
тощей 642
тонкого кишечника 641
дигоксин 282
дизурия 721
дисгинезия гонад 911
дискинезия желчных путей 713
дисплазия
фибромускулярная 406
дистония
нейроциркуляторная 329, 419, 484
классификация 485
дистресс-синдром
респираторный 650
взрослых 162
дистрофия
постгастрорезекционная 611
дисфагия 563
преэзофагальная 563
эзофагальная 563
диуретики 389, 501
дренаж постуральный 94
дрожание
голосовое
определение 32
сердечное 196
дыхание
бронхиальное 39, 40
"металлическое" 41
амфорическое 41
бронховезикулярное или смешанное 41
везикулярное 39
жесткое 39, 41
ослабленное 39, 40
пуэрильное 39, 41
саккадированное (прерывистое) 39, 41
усиленное 39, 40
искусственное 166
патологическое, типы 29
волнообразное Грокка 30
Куссмауля 30
периодическое
Биотта 30
Чейн-Стокса 29

Е

емкость легких
жизненная 46, 58
общая 70
функциональная 73

Ж

железо
обмен 794
транспорт 794
уровень 794
желтуха 675
надпеченочная 675
печеночная 676
холестатическая 676

подпеченочная 676
желчь
известковая (кальциево-молочная) 709
литогенная (камнеобразующая) 701

З

заболевания
миелопролиферативные 826
ревматические 946
закупорка
неполная 702
полная 702
запах печеночный 679
запор 600, 619
звук перкуторный
легочный 33
притупленно-тимпанический 36
притупленный 36
тимпанический (желудочно-кишечный) 36
тупой (бедренный) 36
зоб
диффузный токсический 887
простой (нетоксический) 895
спорадический 895
эндемический 895
зонд
Линтона-Нахласа 677
Миннесота 677
Синетакена-Блейкмора 677
зондирование фракционное 579
зуд кожный 779

И

изжога 564, 573, 600
ИЛ-2 779
имплантация
кардиовертера-дефибриллятора 285
ингибиторы
ангиотензинпревращающего фермента 361, 394, 499
вазопептидаз 507
дегрануляции тучных клеток 81
протонного насоса 605
индекс
Дьюка 327
массы тела 20, 884
Пинье 20
пропорциональности 20
ретикулоцитарный 805
сердечный 247
Тиффно 89
ударный 247
инсулин 927
инсулинома 936
инсулинорезистентность 930
интерлейкин-2 72
интерлейкин-8 137
интерфероны 686
генно-инженерные 686
побочные действия 686
интерферон γ 72
инфаркт
легкого 104
миокарда 104, 350
без зубца Q 372
без подъема сегмента S-T 372
лечение 356
локализация 354
осложнения 362
повторный 368
распространение 368
реабилитация 369
рецидив 368
структурные нарушения 368
инфекция
цитомегаловирусная 852
исследование
внутрисердечное электрофизиологическое 267
копрологическое 623
мокроты 48
бактериологическое 49
макроскопическое 48
микроскопическое 49
плевральной жидкости 50
химические свойства 51
сосудисто-тромбоцитарного гемостаза 787
ультразвуковое 732, 949
цитохимическое 816
ИФР-1 137

К

камни 701
кальциево-оксалатные 770
кальциево-фосфатные 770
пигментные 701
смешанные 701
трипельфосфатные 770
уратные 770
холестериновые 701
цистиновые 770
кардиоверсия электрическая 270, 285, 291
кардиовертеры-дефибрилляторы 285
кардиомиопатия 472
гипертрофическая 330, 477
дилатационная 330, 472
классификация 472
рестриктивная 483
карциноид метастазирующий 77

карцинома гепатоцеллюлярная 714
катетеризация
чрескожная трахеи и бронхов 106
катехоламины 908
кашель 25, 57, 63, 193, 495
пароксизмы 57
с мокротой 62, 90, 95
кетоацидоз диабетический 918
кетонурия 727
кинины 163
кислород
содержание в артериальной крови 160
токсическое действие 162
фракционная концентрация во вдыхаемой смеси 161
кислота
гамма-аминомасляная 678
желчная 671
клетка грудная
воронкообразная 28
кифосколиотическая 28
пальпация 30
паралитическая 28
эмфизематозная (бочкообразная) 27
клетки
стволовые 778
коарктация
аорты 465
кожа
цвет
вишнево-красный 780
лимонно-желтый 780
колика
почечная 723
колит
хронический 636
язвенный
неспецифический 638
колоноскопия 621
кома 13, 679
гиперосмолярная некетоацидотическая 921
гипогликемическая 922
комплексы
флюоресцирующие иммунные 965
концентрация
мочевины 729
коронарография 375, 378
коррекция
медикаментозная 291
кортизол 880
кортикостероиды 84
коэффициент
выведения мочевины 741
связывания тиреоидных гормонов 886
креатинин
в сыворотке
содержание 729
клиренс 730
уровень 737
крепитация 42, 102
криз
бластный 823
гипертонический 385
тиреотоксический 889
кроветворение 778
кровоизлияния
в мозг, инсульты 385
кровотечение 125, 619
кровоток
сердечный 247
кровоточивость
повышенная 779
кровохарканье 25, 193

Л

лактатдегидрогеназа 670
лапароскопия 622, 673
лейкоз
острый 813
миелобластный 814
миеломонобластный 814
монобластный 814
промиелоцитарный 814
лейкопения 785
лейкотриены B4 137
лейкоцитоз 785
лейкоциты 785
лейомиоматоз легких (лимфангиомиоматоз) 148
лечение
фибринолитическое (тромболитическое) 378
хирургическое 291
лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) 834
лимфолейкоз
хронический 831
лимфома
"неходжкинские" (злокачественные) 837
тонкой кишки 628
липодистрофия 931
литотрипсия 704
лихорадка 95, 779
возвратная 23
волнообразная 23
извращенная 23
истощающая, или гектическая 23
неправильная 23
перемежающаяся 21
послабляющая 21
лишай
опоясывающий 340

М

м-холинолитики 92, 593

макроглобулинемия Вальденстрема 784
макрофаги 72
манометрия
пищеводная 564
маркеры
повреждения миокарда 375
медиастинит 335, 420
мембранопатия 812
мерцание 287
метаплазия
Беррета 566
метилксантины 81, 84
метод
гистохимический 790
иммунофенотипирования 816
исследования
иммуногематологический (иммунохимический) 789
прямой и непрямой иммунофлюоресценции 790
радиоиммунного и иммуноферментного анализа 790
электрофоретический 789
радионуклидный 732
Каковского-Аддиса 728
клонирования клеточных кроветворных популяций 786
Нечипоренко 728
радионуклидный 790
цитогенетического анализа 816
ядерного магнитного резонанса 674
механизм re-entry 280
миелограмма 823
миелоз
сублейкемический 824, 828
миелома множественная 762
микролитиаз
легочный альвеолярный 147
микросфероцитоз
наследственный 812
миозит с "включениями" 977
миокардиодистрофия
дисгормональная (климактерическая) 331
миокардит 329, 415, 433
диффузный 415
очаговый 415
мицеллы желчные 701
мониторирование ЭКГ
холтеровское 267
моноаминоксидаза 873

Н

нагрузки
физические
на велоэргометре или тредмиле 267
нарушения
моторные 563
насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови 160
небулайзер 78
небулизация 78
недостаточность
α1-антитрипсиновая 691
клапана
аорты 454
митрального 450
трехстворчатого 456
острая
дыхательная 158
гиперкапническая 159
гипоксемическая 159
коры надпочечников 905
почечная 736
постренальная 736
преренальная 736
ренальная 736
сердечная 364
сердечно-сосудистая 517
печеночно-клеточная 678
острая 678
хроническая 678
почечная
хроническая 738
сердечная
диастолическая 496
классификация 496
систолическая 496
хроническая 493
лечение 497
незидиобластоз 937
нейрокинин А 72
нейропатия
диабетическая 925
нейропептиды 163
нефропатия
диабетическая 924
мембранозная 746, 751
никтурия 721
нитраты 343, 361, 376
нормокапния 76

О

обморок 524
лекарственный 524
нейрогенный 524
ортостатический 524
объем
движения 948
дыхательный 45, 46
минутный 46
общая емкость легких 46
остаточный легких 64

соотношение ОФВ1/ЖЕЛ 64
форсированного выдоха (тест Тиффно) 46
функциональная остаточная емкость 46
остаточный 45
резервный
вдоха 45
выдоха 45, 70
средний эритроцитарный 783
ударный 247
овалоцитоз
наследственный 812
одышка 26, 62, 63, 90, 95, 191, 495
инспираторная 26
смешанная 26
экспираторная 26
ожирение 883
окраска
кожи
синюшная (цианоз) 16
желтая 16
олигурия 160, 722
определение пероксидаз 790
опухоль
злокачественная
метастатическая 716
пищевода 570
ортопноэ 495
осадок
мочевой 727
остеоартроз
деформирующий 1004
остеопороз 954
остеохондроз позвоночника 988
отек 194
легких 364, 517
отеки 723
отрыжка 573, 600
отторжение трансплантанта 744, 850

П

поллютанты 61
пальпация
артерий 197
живота 575
почек 725
панкреатит
острый 649
хронический 652
парапротеины 789
парацентез 696
периартериит
узелковый 420, 758
перикардит 330, 368, 440
констриктивный 446
острый сухой 441
экссудативный 442
хронический 445
перкуссия
легких 32
сравнительная 34
топографическая 37
печени 668
сердца 198
перфорация 706
пиелонефрит 764
острый 764
хронический 408, 766
пикфлоуметрия 47
пиопневмоторакс 125
пищевод 563
болезни 563
пластика
чрескожная транслюминальная коронарная 245
плеврит 129
карциноматозный 129
острый сухой 131
травматический 129
эозинофильный 130
плотность мочи
относительная 728
пневмония 99
аспирационные 119
атипичная
вирусные 116
микоплазменная 114
при болезни легионеров 113
пситтакоз (орнитоз) 116
хламидиальная 115
внебольничная 101
вызванная
Haemophilus influenzae 111
Klebsiella pneumoniae 110
нозокомиальная (госпитальная) 112
при иммунодефицитных состояниях 117
стафилококковая 109
стрептококковая 110
пневмоторакс
закрытый 55
клапанный 56
открытый 56
спонтанный 337
подагра 1008
показатель
pH 163
цветовой 783
полиартериит
узелковый 995
полиартрит 415
ревматический 420
полимиозит
первичный 976
полиурия 722
поллакиурия 721
помрачение сознания 13

понос 618
поражение
кожи 948
межреберных нервов 340
прилежащих к суставам мышц 948
пороки сердца 447
врожденные 458
приобретенные 448
похудание 779
препараты
α- и β-блокирующего действия 343
антиаритмические 292, 511
антисекреторные 593
антитромботические 376
калия 265
класса
I 277, 279, 282
метаболического действия 348
негликозидные инотропные 511
обволакивающие 608
пероральные сахароснижающие 931
противовирусные 59
холинолитические 80
припухлость суставов 947
природа заболевания
иммунокомплексная 857
проба
Бернштейна 564
бромсульфалеиновая 671
гипогликемическая с инсулином 878
Зимницкого 729
клонидиновая 409
Ривальта 133
с капотеном 406
проводимость
импульса
нарушение 193, 362
прокинетики 594
пролапс митрального клапана 332, 469
простагландины 163
синтетические 595
протеиноз
легочный альвеолярный 145
протеинурия 726, 733, 755
проток
открытый артериальный 458
процессы
в легких диссеминированные (диффузные) 136
пузырь
желчный
"фарфоровый" 709
мукоцеле 709
пульс 197
пульс-терапия 956
пункция
плевральная, техника 50, 133
пурпура
тромбоцитопеническая
идиопатическая 852
тромботическая 761, 859

Р

радикалы
токсичные кислородные 163
разрыв
межжелудочковой перегородки 367
наружной стенки левого желудочка 367
сердца 367
рак
желудка 614
легкого 104, 149
пищевода 339, 570
толстой кишки 644
расстройства желудка
функциональные 581
расширение желудка
острое 583
рвота 573, 600
привычная 583
реакция
"трансплантат против хозяина" 821, 849
аллергическая на инсулин 930
лейкемоидная 824
отторжения
острая 168
реваскуляризация
коронарная 378
ревматизм 413
лечение 423
Хенга-Розенберга, палиндромный 422
регургитация
острая митральная 367
ректороманоскопия 621
ремоделирование
левого желудочка 352
правого желудочка 530
ретикулоциты 784
ретинопатия
диабетическая 923
рефлекс Бейнбриджа 192
рефлюкс
гастроэзофагальный 564
рефлюкс-гастрит 591
рефлюкс-эзофагит 339, 565

С

санация
эндобронхиальная 67
саркоидоз 423
саркоидоз органов дыхания 139
секретин 873

секреция
желудочная
определение 579
сердце
аускультация 210
биомеханика 202
визуализация миокарда с помощью 99mTc 244
длинник 201
катетеризация 245
конфигурация 200
"бычье" 201
аортальная 201
круглое (шаровидное) 201
митральная 201
трапециевидная 201
легочное 529
хроническое 530
магнитно-резонансная томография 241
перебои в работе 192
поперечник 201
проводящая система 228
атриовентрикулярный (A-V) узел Ашофа-Тавара 229
задний межузловой путь (пучок Тореля) 229
задняя ветвь левой ножки 229
левая ножка пучка Гиса 229
передний межузловой путь (пучок Bachmann) 229
передняя ветвь левой ножки 229
правая ножка пучка Гиса 229
пучок Гиса 229
сеть волокон Пуркинье в желудочковой мускулатуре 229
синусовый узел 229
средний межузловой путь (пучок Венкебаха) 229
радиоизотопная вентрикулография 244
сцинтиграфия ^{201}Tl 244
тоны 210
второй 216
первый 213, 215
третий 217
четвертый 218
шумы 221
акцидентальные (невинные) 221
внесердечные 225
кардиопульмональные 225
плевроперикардиальные 225
шум трения перикарда 225
органические 221
диастолические 221
систолические 221
функциональные (неорганические) 221
шум Грехэма-Стилла 224
шум Остина-Флинта 224
сердцебиение 192
сигмоидоскопия 621
сила
электродвижущая 229
симпатолитики
периферические 400
симптом
"барабанных палочек" 18, 96
Глинчикова 601
Курвуазье 667
Менделя 601
Мюссе 194
Пастернацкого 725
Щукарева 131
синдром
CREST 969
MELAS 917
Альпорта 755
анемический 791, 815
антифосфолипидный 965, 967
ателектаза
компрессионного 54
обтурационного 55, 95
Аэрза 527
Бадда-Киари 677
болевой
лечение 356
Бурхаве 573
верхней полой вены 151
Вольфа-Паркинсона-Уайта 280
воспалительного инфильтрата 54
гемолитико-уремический 761
гемолитический 793
геморрагический 792, 815
гепаторенальный 680
гидроторакса 55
гиперпластический 815
гипертензивный 736
Горнера 151
Гудпасчера 146, 759
Дабина-Джонсона 675
Да Косты 77
диссемнированного внутрисосудистого свертывания 863
Дресслера 368
Жильбера 675
Золлингера-Эллисона 591, 613
Иценко-Кушинга 411, 880
Киммельстила-Уилсона 756
кишки
короткой 627
раздраженной 630
корня аорты 333
Костмана 843
Криглера-Найяра 675
культи желчного протока 712
Маклеода 68
Меллори-Вейса 573
миелодиспластический 803
мочевой 733
изолированный 754

мышечно-фасциальный 340
лестничной мышцы 340
манубрио-стернальный 340
передней грудной стенки 340
Титце 340
нарушенного всасывания 625
неадекватной секреции АДГ 880
недостаточности дисахаридаз 630
нейролейкемии 816
нефритический 736
нефротический 735, 750
опухолевой интоксикации 815
острый коронарный 371
нестабильная стенокардия 372
отмены 259
Панкосты 151
Пламмера-Винсона 792
пневмоторакса 55
полости 53
постхолецистэктомический 712
приводящей петли 611
резистентных яичников 911
Рейно 971
Рейтера 989
сидеропенический 792
Симмондса-Шиена 877
Скеддинга 136
слабости синусового узла 249, 273
тестикулярной феминизации 911
Фанкони 841
Фелти 953
Хаммена-Рича 77, 136
Херфорда 141
холестаза 679
Швахмана 843
Шёгрена 699, 982
Юнглинга-Морозова 141
система
гипоталамо-гипофизарная 874
сканирование
легких
вентиляционнонно-перфузионное 156
печеночно-селезеночное 673
склеродермия
кольцевидная 973
линейная 973
системная 422, 760, 969
склерозирование
эндоскопическое 697
скорость
выдоха
пиковая 47, 73
клубочковой фильтрации 730
средняя объемная 46
соли магния 266
соматомедины 873
соматотропиномы 874
соотношение вентиляции и перфузии 89, 156
сопор 13
сопротивление
легочное
артериальное 155
сосудистое 247
легочных артериол 247
общее периферическое сосудистое 247
сосуды
аускультация 225
двойной тон Траубе 225
двойной шум Виноградова-Дюрозье 225
спленомегалия 678
спондилит
анкилозирующий 984
спондилоартропатии 984
способность
легких
диффузионная 137
почек
концентрационная 729
к разведению мочи 729
средства
антибактериальные 592
антитромботические 348
лекарственные
антигистаминные 82
бронхолитические 92
стадия
репликации 681
статус
астматический 76
стеноз
аортальный 452
аорты 464
митральный 448
правого предсердно-желудочкового отверстия 457
сфинктера Одди 712
стимуляция
постоянная
антибрадикардическая 270
антитахикардическая 270
стопа
диабетическая 925
странгурия 722
стресс-тест 375
ступор 13
сцинтиграфия 949

Т

Т-лимфоциты 72
Т-хелперы 137
типа 2 72
талассемия 796
α 796
β 796
гетерозиготная 796

гомозиготная 796
тампонада
баллонная 697
сердца 444
тахикардия
желудочковая
непароксизмальная 286
пароксизмальная 283, 363
наджелудочковая
антидромная 281
ортодромная 281
пароксизмальная 250, 279
желудочковая форма 250
из атриовентрикулярного соединения 250
наджелудочковая 280, 363
предсердная форма 250
синусовая 249, 271
телеангиоэктазия
наследственная геморрагическая 860
тельца
Гейнца 811
Говелла-Жолли 810
Маллори 681
терапия
антибактериальная 93, 105
противовоспалительная 594
тромболитическая 157, 357
термометрия 20
тест
бронходилататорный 91
дыхательный 581
Квейма 142
секретиновый 654
с брохоконстрикторами 74
с тиреотропин-рилизинг-гормоном 887
тетрада Фалло 466
тиенопиридины 377
тип
астенический 19, 581
гиперстенический 19, 580
гипостенический 581
конституциональный 18
нормостенический 19
тиреоидит 894
подострый (тиреоидит де Кервена) 894
хронический лимфоцитарный (тиреоидит Хасимото) 895
тиреотропин (тиреотропный гормон) 886
тироксин (тетрайодтиронин, Т4) 886
толчок
левожелудочковый
пальпация 195
правожелудочковый
пальпация 196
томография
компьютерная 673, 731, 790, 949
магнитно-резонансная 732, 790, 949
тошнота 573
привычная 583
трансплантация
костного мозга 848
аллотрансплантация или аллогенная 848
аутотрансплантация 849
изотрансплатация 848
легких 167
инфекционные осложнения 169
облитерирующий бронхиолит 169
почки 743
печени 700
сердца 515
транссудат 50
трепетание
желудочков 297
предсердий 287, 295, 363
трийодтиронин (Т3) 886
тромбангиит
облитерирующий 334, 1002
тромбастения Гланцмана 855
тромбоцитемия 830
тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье 855
тромбоцитоз 784
тромбоцитопатии 784
приобретенные 856
тромбоцитопения 784, 851
тромбоциты 784
тромбоэмболия
легочной артерии 155
туберкулема 153
тупость сердца
абсолютная 199
относительная 198

У

удушье 192
узелки
подкожные ревматические 416
ревматоидные 952
ультрасонография 672
ультрафильтрация 743
урография
экскреторная (внутривенная) 731

Ф

фактор
внешний 798
внутренний 798
Касла 798
некроза опухоли α 137
предсердный натрийуретический 873
ревматоидный 948
роста 163
Хагемана 857

феномен
"воздушной ловушки" 68
феохромоцитома 409, 908
ферментопатия 811
ферменты
протеолитические 68, 163
фибрилляция
желудочков 250
предсердий 250, 287, 363
впервые возникшая 288
вторичная 288
идиопатическая 288
мерцание 250
пароксизмальная форма 288
персистирующая 288
постоянная 288
рецидивирующая 288
трепетание 250
формула
лейкоцитарная 785
фосфатаза
щелочная 670
фосфаты
магниево-аммоний-кальциевые 770

Х

холангиография 672
чрескожная чреспеченочная 673
холангиопанкреатография
эндоскопическая ретроградная 649, 672
холангит 710
острый 710
хронический 711
холедохолитиаз 710
холестаз
внепеченочный 680
внутрипеченочный 680
холесцинтиграфия 673
холецистит 705
газовый (эмфизематозный) 708
острый
бескамневой 707
калькулезный 705
хронический 708
холецистография 672
холецистокинин 873
холецистэктомия 712
хорея
Сиденгама 416
хрипы 42
влажные 42
крупнопузырчатые 42
мелкопузырчатые 42
среднепузырчатые 42
субкрепитирующие 42
сухие
жужжащие 42
свистящие 42

Ц

целиакия 629
цирроз печени 689
билиарный
вторичный 700
первичный 698
формы
крупноузловой (макронодулярной) 690
микроузловой (микронодулярной) 690

Ш

шок 519
гиповолемический 520, 523
кардиогенный 365, 520
лечение 521
обструктивный 520
перераспределительный 520
анафилактический 520, 522
нейрогенный 520, 523
септический 520
лечение 523
токсический 520, 523
степень 521
шум
Грэхема-Стилла 527
плеска 43
трения плевры 43
шунтирование
аортокоронарное 349, 360
крови
внутрилегочное 162
операция 697
перитонеовенозное по Ле Вину 696

Э

эзофагит 565
острый 565
эзофагогастродуоденоскопия 578
эзофагоскопия 564
эзофагоспазм
диффузный 568
экзопептидазы 873
экссудат 50
геморрагический 50
гнилостный 50
гнойный 50
псевдохилезный 50
серозно-гнойный 50
серозно-фибринозный 50

серозный 50
хилезный 50
холестериновый 50
экстрасистолы 192, 249, 274
желудочковая 249, 277, 362
из атриовентрикулярного соединения 249, 277
предсердная 249, 276
электрогастрография 579
электрокардиограмма
нормальная 233
покоя 373
при гипертрофии отделов сердца 235
электрокардиография 228, 480
электрокардиостимуляторы 269
электрокардиостимуляция 269
временная 270
чреспищеводная 267
электростимуляция 291
эмпиема 706
эмфизема
буллезная 69
легких 68
вторичная 68
первичная 68
парасептальная 69
эндокардит 415
инфекционный 419
острый 427
подострый 426
клапанного протеза 428
энтерит
хронический 632
энурез 721
энцефалопатия 679
эритема
кольцевая 416
эритремия (болезнь Вакеза) 782, 826
эритропоэтин 873
эритроцит 782
концентрация
гемоглобина 784
скорость оседания 784
содержание
гемоглобина 783
эритроцитозы 782
эхокардиография 92, 237, 375, 475, 528
двумерная 239, 356, 484
контрастная 240
спектральная допплер-ЭхоКГ 240
цветная допплер-эхокардиография 240
одномерная 237, 484

Я

язык
бульбодуоденального сфинктера 602
гастродуоденальная
симптоматическая 612
лекарственная 612
стрессовая 612
эндокринная 613
гигантская 602
лечение 604
множественная 602
осложнения 603
кровотечение 603
малигнизация 604
пенетрация 604
перивисцериты 604
перфорация 603
стеноз 604
пептическая
анастомоза 611
пищевода 566
пилорического канала 602
у пациентов
молодых 602
пожилых 603

Ig A-нефропатия 754
$P(A\text{-}a)O_2$ 89
$PaCO_2$ 73, 89
PaO_2 89, 518
pH-метрия
интрагастральная 580
P_vO_2 161
$P_aO_2/F1O_2$ 162
P_aCO_2 159

Библиографический список

Введение

Гиляревский С.А. Пропедевтика внутренних болезней. – М.: Медицина, 1965. – 346 с.

Мухин Н.А., Моисеев В.С. Пропедевтика. Основы клинической диагностики внутренних болезней. – ГЕОТАР-МЕД, 2002. – 421 с.

Мясников АЛ. Пропедевтика внутренних болезней. – М.: Медгиз, 1956. – 628 с.

Тареев Е.М. Внутренние болезни. – М.: Медгиз, 1956. – 579 с.

Шелагуров А.А. Пропедевтика внутренних болезней. – М.: Медицина, 1975. – 479 с.

Часть 1
ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Болезни органов дыхания: Руководство по медицине / Главный редактор Роберт Беркоу; Пер. с англ. – М.: Медицина, 1997. – С. 407-503.

Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 1989. – 776 с.

Бронхиальная астма / Под. ред. М.Э. Гершвина; Перевод с англ. – М.: Медицина, 1984.

Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. В 3-х томах / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1991.

Клиническая рентгенорадиология. Т. 1: Рентгенодиагностика заболеваний органов грудной полости / Под ред. Г.А. Зедгенидзе. – М.: Медицина, 1983. – 440 с.

Крофтон Д., Дуглас А. Заболевания органов дыхания / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1974. – 511 с.

Малышев В.Д. Острая дыхательная недостаточность. – М.: Медицина, 1989. – 325 с.

Руководство по пульмонологии / Под ред. Н.В. Путова и Г.Б. Федосеева. – Л.: Медицина, 1984. – 678 с.

Хэнсброу Дж., Шапиро С. Болезни органов дыхания // Тер. справочник / Пер. с англ. – М., 1995. – С. 274-299.

Чучалин А.Г. Пневмонии // Клиническая фармакология и терапия. – 1995. – № 4. – С. 14-17.

Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. – М., 1985. – 238 с.

Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. Бронхиальная астма: Руководство для врачей России (Формулярная система). – М., 1999. – С. 41.

Matthys H. Pneumologia. – Berlin: Springer, 1988. – 716 s.

Update. Pulmomary disease and disorders / Ed. A.P. Fishman. – USA, 1982. – 384 s.

Часть 2
ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Альперт Дж., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. Практическое руководство. – М.: Практика, 1994. – 256 с.

Артериальная гипертония. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и международного общества гипертонии (МОГ). – М., 1999. – 20 с.

Бокерия Л.А. Тахиаритмии. – М.: Медицина, 1989. – 293 с.

Вихерт А.М. Атеросклероз: Руководство по кардиологии. Т. 1 / Под ред. Е.И. Чазова. – М.: Медицина, 1982. – С. 417-442.

Внутренние болезни. В 10 книгах / Пер. с англ.; Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерадорфа и др. – М.: Медицина, 1993. – 5100 с.

Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. – М.: Медицина, 1987. – 194 с.

Зарецкии В.В., Бобков В.В., Ольбинская Л.И. Клиническая эхокардиография. – М.: Медицина, 1979. – 248 с.

Кардиология в таблицах и схемах / Пер. с англ.; Под ред. М. Фрида и С. Грайнса. – М.: Практика, 1998. – 728 с.

Кардиомиопатии: Доклад комитета экспертов ВОЗ. – Женева, 1990. – 68 с.

Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии. – Л.: Медицина, 1982. – 288 с.Кушаковский М.С., Журавлев Н.Б. Атлас электрокардиограмм. Аритмии и блокады сердца. – СПб.: ИКФ "Фолиант", 1999. – 410 с.

Лечение острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST на ЭКГ. Рекомендации рабочей группы. Российские рекомендации. – Изд-во "Медиа Медика", 2001. – 16 с.

Люсов В.А. Инфаркт миокарда (Вчера, сегодня, завтра). Актовая речь. – М., 1999. – 98 с.

Мазур Н.А. Пароксизмальная тахикардия. – М.: Медицина, 1984. – 206 с.

Международное руководство по инфаркту миокарда / Пер. с англ.; Под общей ред. Рональда В.Ф. Кемпбелла. – М., 1997. – 88 с.

Международное руководство по сердечной недостаточности / Под ред. С.Дж. Болли, Г.В.Ф. Кемпбелла, Г.С. Френсиса. – М., 1998. – С. 95.

Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Изд-во "Медпрактика", 1996. – 784 с.

Мурашка В.В., Струтынскип А.В. Электрокардиография. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.

Мухин Н.А., Моисеев В.С. Основы клинической диагностики внутренних болезней. – М.: Медицина, 1997. – 464 с.

Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. – М.: Медицина, 1983. – 484 с.

Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. – М: Медицина, 1983. – 484 с.

Палеев Н.Р., Левина Л.К. Некоронарогенные заболевания миокарда: миокардиты, кардиомиопатии, дистрофии миокарда // Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. – М., 1991. – С. 205-251.

Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертония, как патология клеточных мембран. – М.: Медицина, 1987. – 200 с.

Прандтль Л.П. Гидроаэродинамика. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1949. – 520 с.

Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов / Ред. М.А. Иваницкая. – М.: Медицина, 1970. – 424 с.

Руководство по внутренним болезням. Болезни органов кровообращения / Под ред. академика Е.И. Чазова. – М.: Медицина, 1997. – 832 с.

Руководство по медицине. Диагностика и терапия. В 2-х томах / Пер. с англ.; Под ред. Р. Беркоу. – М.: Мир, 1997. – 1050 с.

Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Краткий справочник по лечению гипертонической болезни. – М., 1997. – 96 с.

Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности. – М., 1997. – 96 с.

Сумароков А.В., Моисеев В.С. Клиническая кардиология: Руководство для врачей. – М.: Изд-во "Универсум Паблишин", 1995. – 240 с.

Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Пер. с англ.; Под ред. М. Вудли и А. Уэлан. – М.: Практика, 1995. – 832 с.

Тихонов К.Б. Функциональная рентгеноанатомия сердца. – М.: Медицина, 1990. – 268 с.

Томов Л., Томов И.Л. Нарушения ритма сердца. – София: Медицина и физкультура, 1976. – 432 с.

Фатенков В.Н. Биомеханика сердца. – М: Медицина, 1990. – 160 с.

Шевченко Н.М., Олишевко СВ., Джанашия П.Х. Электрокардиографическая диагностика нарушений ритма сердца. – М.: Старко, 1999. – 232 с.

Шелагуров А.А. Методы исследования в клинике внутренних болезней. – М.: Медгиз, 1960. – 396 с.

Шиллер И., Осипов И.А. Клиническая эхокардиография. – М., 1993. – 348 с.

Чазов Е.И. Очерки диагностики. – М.: Медицина, 1988. – 232 с.

Часть 3
БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 7 / Пер. с англ.; Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. – М.: Медицина, 1996. – 720 с.

Гастроэнтерология. В 3 книгах / Пер. с англ.; Под ред. В.С. Чадвика, С.Ф. Филликш. – М.: Медицина, 1985. – 982 с.

Гребенев А.Л. Болезни пищевода // Руководство для врачей. Болезни органов пищеварения / Под ред. Ф.И. Комарова, А.И. Хазанова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3 – С. 9-33.

Гребенев А.Л. Хронические панкреатиты // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. – М., 1996. – Т. 3. – С. 81-112.

Григорьев П.Я., Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И. и др. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения. МЗ РФ. – М., 1998. – 47 с.

Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. – М.: Медицина, 1996. – 516 с.

Комаров Ф.И., Калинин А.В. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Руководство для врачей. Болезни органов пищеварения / Под ред. Ф.И. Комарова, А.И. Хазанова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3. – С. 34-138.

Комаров Ф.И., Парфенова А.И. Болезни тонкой кишки // Руководство для врачей. Болезни органов пищеварения / Под ред. Ф.И. Комарова, А.И. Хазанова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3. – С. 139-195.

Маева И.В. Хронический панкреатит: Учебное пособие. – М., ВУНМЦ, 2003. – 78 с.

Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Пер. с англ.; Под ред. М. Вудли, А. Уэлан. – М.: Практика, 1995. – 832 с.

Терапия / Пер. с англ. доп.; Гл. ред. А.Г. Чучалин. – М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1997. – 1025 с.

Хазанов А.И. Болезни поджелудочной железы // Руководство для врачей. Болезни органов пищеварения / Под ред. Ф.И. Комарова, А.И. Хазанова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3. – С. 300-329.

Часть 4
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Блюгер А.Ф., Норицкий И.Н. Вирусные гепатиты. – Рига, 1988. – 321 с.

Болезни печени и желчных путей // Внутренние болезни / Ред. Т.Р. Харрисон. – М.: Медицина, 1998. – Т. 7. – С. 172-304.

Болезни печени и желчных путей // Руководство по медицине / Под ред. Роберта Беркоу. – М.: Мир, 1997. – Т. 1. – С. 587-635.

Внутренние болезни / Под ред. Ф.И. Комарова, В.Г. Кукеса, А.С. Сметнева. – М.: Медицина, 1991. – 687 с.

Григорьев П.Я., Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И. и др. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения. – М., 1998. – 48 с.

Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М.: Медицина, 1987. – 272 с.

Подымова С.Д. Болезни печени: 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.

Суздальцев А.А., Юрченко Н.Г., Рощупкин В.И. Вирусные гепатиты: Методическое пособие. - Самара, 2003. – 44 с.

Хазанов А.И. Болезни печени, желчного пузыря и желчных путей // Диагностика и лечение внутренних болезней. Руководство для врачей / Под ред. Ф.И. Комарова и А.И. Хазанова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 2. – С. 195-300.

Heather M. White. Болезни печени // Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Пер. с англ.; Под ред. М. Вудли и А. Уэлана. – Практика: Москва. – 1995. – С. 425-444.

Часть 5
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Брюховецкий А.Г. Пиелонефриты // Руководство для врачей. Болезни органов дыхания, почек, эндокринной системы / Под ред. Е.В. Гембицкого. – М.: Медицина, 1991. – Т. 2. – С. 283-293.

Коу Ф., Бреннер Б. Болезни почек и мочевых путей // Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. – М.: Практика, 2002. – С. 1805-1903.

Миллер С.В. Болезни почек // Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Под ред. М. Вудли и А. Уэмена. – М.: Практика, 1995. – С. 300-323.

Мухин Н.А., Моисеев В.С. Пропедевтика внутренних болезней. – М.: Изд. дом ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 763 с.

Мухин Н.А., Тареева И.Е. Болезни почек // Руководство для врачей. Болезни органов дыхания, почек, эндокринной системы / Под ред. Е.В. Гембицкого. – М.: Медицина, 1991. – Т. 2. – С. 251-348.

Николаева А.Ю. Нефролитиаз // Руководство для врачей. Болезни органов дыхания, почек, эндокринной системы / Под ред. Е.В. Гембицкого. – М.: Медицина, 1991. – Т. 2. – С. 339-348.

Часть 6
БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 525 с.

Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Голочевская В.С. и соавт. Пропедевтика внутренних болезней. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.

Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. В 2-х книгах / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. – М.: Практика, 2002. – 3200 с.

Внутренние болезни: Учебник для вузов. В 2-х томах / Главные редакторы А.И. Мартынов, Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 1227 с.

Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 487 с.

Руководство по гематологии. В 2 т. / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Медицина, 1985. – 996 с.

Руководство по гематологии / Под ред. акад. АИ. Воробьева. Т. 1. – М.: Ньюдиамед, 2002. – 280 с.

Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Клиническая трансфузиология. – М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1997.

Часть 7
БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 541 с.

Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. – М.: Медицина, 1988. – С. 9-33.

Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. В 3-х томах / Под общей ред. академика АМН СССР Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1991. – 1200 с.

Затурофф М. Симптомы внутренних болезней / Пер. с англ. – М.: Mosby-Wolte–Практика (совместное издание), 1997. – 439 с., ил.

Потемкин В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 1986. – 432 с.

Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. – СПб.: Элби-СПб, 2003. – С. 415-446.

Эндокринология: Учебник / М.И. Балаболкин; 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Универсум паблишинг, 1998.

Часть 8
РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Мухин Н.А., Моисеев В.С. Пропедевтика внутренних болезней. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 763 с.

Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство. – М.: Медицина, 1989. – 592 с.

Новый терапевтический справочник 2005-2006 / Под ред. акад. РАМН И.Н. Денисова, акад. РАМН Н.А. Мухина, акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М.: Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2006. – 587 с.

Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. – М.: Бином, 1999. – 621 с.

Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания): Руководство для врачей. М.: Медицина, 1994. – 385 с.

Терапия / Пер. с англ. доп.; Гл. ред. А.Г. Чучалин. – М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1997. – 1024 с.

Хэглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. – М.: Инженер, 1993. – 794 с.

Фатенков Вениамин Николаевич

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
В 2 томах

ТОМ 2

Редактор И.В. Марусова
Корректор Е. Шиманова
Обработка фотографий С. Ачаликов
Компьютерная верстка О.А. Карасёвой

Подписано в печать 00.00.2006.
Формат 60x84 /16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 47,1 усл. печ. л. Тираж 1000 экз.

Издательство ООО "Офорт"
443068, г. Самара, ул. Межевая, 7.
Тел.: (846) 279-08-22, 335-37-45, 335-37-01.

Отпечатано в типографии ООО "Офорт"