
Д. И. ТРУХАН, И. А. ВИКТОРОВА



НЕФРОЛОГИЯ. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ГЕМАТОЛОГИЯ

Учебное пособие для студентов медицинских вузов

Рекомендовано

Учебно-методическим объединением

*по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России
в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальностям
060101 – Легочное дело и 060103 – Педиатрия*



Санкт-Петербург
СпецЛит
2017

УДК 616.61/.4/.15
Т80

Авторы:

Трухан Дмитрий Иванович — профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, доктор медицинских наук, доцент;

Викторова Инна Анатольевна — заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, доктор медицинских наук, профессор.

Рецензенты:

Петрова Мария Михайловна — заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, доктор медицинских наук, профессор;

Хозяинова Наталья Юрьевна — профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, доктор медицинских наук, профессор.

Трухан Д. И., Викторова И. А.

Т80 Нефрология. Эндокринология. Гематология: учебное пособие / Д. И. Трухан, И. А. Викторова. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. — 253 с.
ISBN 978-5-299-00664-3

Учебное пособие составлено в соответствии с рабочей программой по внутренним болезням, общей физиотерапии и эндокринологии для специальностей 060101 — Лечебное дело и 060103 — Педиатрия.

В издании отражены современные взгляды на этиологию, патогенез, классификации основных заболеваний почек и мочевыводящих путей, эндокринной системы, болезней системы крови, включенных в программу обучения студентов по внутренним болезням. Приведены сведения по эпидемиологии, клинической картине заболеваний, критериям их диагностики, дифференциальной диагностики, лечению, профилактике.

При подготовке пособия использованы материалы последних научных и научно-практических конференций, симпозиумов, съездов, а также стандарты Министерства здравоохранения России, Всемирной организации здравоохранения, рекомендации международных экспертов.

Учебное пособие предназначено для студентов педиатрического и лечебно-профилактического факультетов, а также может быть полезно для клинических ординаторов, интернов и врачей по специальностям «Терапия» и «Общая врачебная практика» (семейная медицина).

УДК 616.61/.4/.15

ISBN 978-5-299-00664-3

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения.....	4
Пиелонефрит.....	6
Почечная колика.....	21
Острый гломерулонефрит.....	26
Хронический гломерулонефрит.....	34
Острая почечная недостаточность.....	44
Хроническая болезнь почек.....	53
Хроническая почечная недостаточность.....	55
Недержание мочи.....	63
Болезни щитовидной железы.....	82
Сахарный диабет.....	113
Анемии.....	161
Геморрагические диатезы.....	186
Гемобластозы.....	210
Тестовые задания.....	228
Ситуационные задачи.....	244
Ответы к тестовым заданиям.....	248
Ответы к задачам.....	249
Литература.....	253



УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
АХ – ацетилхолин
АХЗ – анемии при хронических заболеваниях
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БОС – биологическая обратная связь
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГАМП – гиперактивный мочевого пузыря
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГКС – глюкокортикостероиды
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДТЗ – диффузный токсический зоб
ДЭЗ – диффузный эутиреоидный зоб
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМП – инфекция мочевыводящих путей
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
КЩС – кислотно-щелочное состояние
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛП – лекарственный препарат
ЛС – лекарственное средство
МВП – мочевыводящие пути
МДС – миелодиспластический синдром
МЙУ – медиана йодурии
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МКБ – мочекаменная болезнь
МПК – минимальные подавляющие концентрации
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
МСЭ – медико-социальная экспертиза
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОГН – острый гломерулонефрит
ОП – острый пиелонефрит

-
- ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни
ОПН – острая почечная недостаточность
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПВ – протромбиновое время
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
ПЖ – поджелудочная железа
ПТИ – протромбиновый индекс
РИ – ретикулоцитарный индекс
РФП – радиофармпрепарат
СД – сахарный диабет
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМП – скорая медицинская помощь
СНМ – стрессовое недержание мочи
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССГЭ – среднее содержание Hb в эритроците
ССП – сахароснижающие препараты
ССС – сердечно-сосудистая система
СЭО – средний эритроцитарный объем
ТГ – тиреоглобулин
ТПО – тиреодная пероксидаза
ТРГ – тиреотропин-релизинг-гормон
ТСГ – T₄-связывающий глобулин
ТТГ – тиреотропный гормон
ТФР- β – трансформирующий фактор роста- β
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФА – функциональная автономия
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ХБП – хроническая болезнь почек
ХГН – хронический гломерулонефрит
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩЖ – щитовидная железа
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
FDA – Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США
HbA1c – гликозилированный гемоглобин

ПИЕЛОНЕФРИТ

Определение. Пиелонефрит — неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в чашечно-лоханочной системе почки и ее тубулоинтерстициальной зоне.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), пиелонефрит входит в рубрики N10 — Острый тубулоинтерстициальный нефрит и N11 — Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. В связи с этим проявляется тенденция видеть место пиелонефрита среди тубулоинтерстициальных нефритов, вызываемых инфекционными агентами, и рассматривать термины «пиелонефрит» и «инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит» как синонимы.

Однако «инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит» является лишь составной частью нозологической формы «пиелонефрит». Если акцентировать внимание на преимущественно паренхиматозных почечных изменениях, то невольно недооценивается другая важная сторона болезни — поражение лоханочно-чашечной системы почки и ее форникального аппарата. Поэтому термин «пиелонефрит» по-прежнему наиболее точно отвечает сущности этой болезни и отказ от него не представляется оправданным.

Эпидемиология. Заболеваемость составляет 18 случаев на 1000 населения в год. Распространенность: 1 % населения. По данным аутопсий, распространенность выше — от 6 до 30 % населения. В структуре нефрологических заболеваний занимает первое место — до половины всех случаев.

Пиелонефрит может быть самостоятельным заболеванием, но чаще осложняет течение различных заболеваний (мочекаменная болезнь, аденома предстательной железы, заболевания женских половых органов, опухоли мочеполовой системы, сахарный диабет) или возникает как послеоперационное осложнение.

Женщины болеют в 2—5 раз чаще мужчин в любом возрасте, девочки в возрасте от 2 до 15 лет — в 6 раз чаще мальчиков, почти такое же соотношение между мужчинами и женщинами в молодом и среднем возрасте. В пожилом возрасте пиелонефрит возникает у мужчин чаще вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Наибольшая смертность у больных с пиелонефритом, осложненным сепсисом, гнойным пиелонефритом.

Классификация.

По течению:

— острый пиелонефрит (ОП) (впервые возникший с исходом в выздоровление);

-
- хронический пиелонефрит (обострение, ремиссия);
 - рецидив пиелонефрита (развитие ОП в течение 3 мес. после перенесенного пиелонефрита. При пиелонефрите, развившемся после 3 мес., более вероятен новый возбудитель и пиелонефрит считается новым — *de novo*).

Острый пиелонефрит подразделяется на серозный и гнойный. Хронический пиелонефрит — на латентный и рецидивирующий.

Фазы течения: обострение (активный пиелонефрит) и ремиссия (неактивный пиелонефрит).

По патогенезу:

- первичный (без нарушения уродинамики);
- вторичный (развившийся на фоне заболевания почки, аномалии развития или нарушения уродинамики: стриктура мочеточника, ДГПЖ, мочекаменная болезнь (МКБ), атония мочевыводящих путей (МВП), рефлюксные дискинезии).

По локализации:

- односторонний (тотальный или сегментарный);
- двусторонний.

По месту возникновения:

- внебольничный (амбулаторный) — развившийся у амбулаторных пациентов или через 48 ч после выписки из стационара;
- внутрибольничный (нозокомиальный) — развившийся через 48 ч пребывания в стационаре или до 48 ч после выписки из стационара.

По наличию осложнений:

- неосложненный (обычно у амбулаторных больных);
- осложненный пиелонефрит (абсцесс почек, карбункул, паранефрит, сепсис). Развивается при нозокомиальных инфекциях, проведении инвазивных урологических процедур, нарушениях уродинамики (мочекаменной болезни, поликистозе почек, доброкачественной гиперплазии предстательной железы), иммунодефицитных состояниях (сахарном диабете, нейтропении).

По наличию артериальной гипертензии:

- с артериальной гипертензией;
- без артериальной гипертензии.

По состоянию функции почек:

- с сохраненной функцией почек;
- с нарушенной функцией почек;
- хроническая почечная недостаточность (ХПН).

Выделяют **особые формы пиелонефрита**, имеющие клинические особенности:

- пиелонефрит новорожденных и детского возраста;
- пиелонефрит пожилого и старческого возраста;

— гестационный пиелонефрит беременных — родовой, послеродовой;

- калькулезный пиелонефрит (при МКБ);
- пиелонефрит у больных сахарным диабетом;
- пиелонефрит у больных с поражением спинного мозга;
- ксантогранулематозный пиелонефрит (редко);
- эмфизематозный пиелонефрит (вызывается газообразующими бактериями со скоплением пузырьков газа в ткани почки и окружающей ее клетчатке, встречается редко);
- прочие формы.

Этиология и патогенез. К факторам риска развития пиелонефрита относятся:

1. Нарушение уродинамики:
 - при обструкции мочевыводящих путей (в том числе при катетеризации);
 - при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (при сахарном диабете (СД), повреждениях спинного мозга).
2. Иммунодефицитные состояния (длительное лечение глюкокортикостероидами (ГКС), цитостатиками).
3. Сексуальная активность: у молодых женщин проникновению бактерий в мочевой пузырь способствует массажирование мочеиспускательного канала и сокращение мышц мочеполовой диафрагмы.
4. Гормональный дисбаланс (менопауза, длительный прием контрацептивов).
5. Беременность:
 - снижение тонуса и перистальтики мочеточников;
 - функциональная недостаточность пузырно-мочеточниковых клапанов;
 - изменения гемодинамики почки (снижение кортикального почечного кровотока, развитие флебостаза в медуллярной зоне);
 - сдавление мочеточников увеличенной маткой, особенно при анатомически узком тазе, многоводии, крупном плоде.
6. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — отмечается у детей с анатомическими дефектами или рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (исчезает по мере взросления ребенка).
7. Гипоксия почечной ткани, возникающая при нефроптозе, гипертонической болезни, атеросклерозе, нефросклерозе, электролитных нарушениях (гипокалиемия), злоупотреблении ненаркотическими анальгетиками, СД.

Наиболее частым возбудителем пиелонефрита и инфекций мочевыводящих путей (ИМП) является кишечная палочка, реже встречаются другие грамотрицательные бактерии, стафилококки и энтерококки.

Наблюдаются особенности этиологической структуры пиелонефрита в зависимости от остроты процесса и условий возникновения заболевания (табл. 1). При пиелонефрите (остром и хроническом) у амбулаторных больных в этиологии заболевания преобладает *E. coli*, значение других микроорганизмов ограничено.

Старческий сенильный ОП часто вызывает синегнойная палочка. Более редким и наиболее патогенным возбудителем ОП является плазмокоагулирующий стафилококк.

Нефропатогенность бактерий обусловлена:

— феноменом адгезии, препятствующей вымыванию микробов из чашечно-лоханочной системы;

— феноменом физиологической обструкции, обусловленным выделением этими возбудителями эндотоксина, снижающего нормальный тонус и перистальтику мочевых путей.

Таблица 1

Микроорганизмы, вызывающие ИМП, %

Микроорганизм	Амбулаторные больные		Стационарные больные	
	Острая инфекция	Обострение хронической инфекции	Отделения общего профиля	Реанимация
<i>E. coli</i>	90	75	42	24
<i>Proteus spp.</i>	5	8	6	5
<i>Klebsiella/Enterobacter</i>	< 1	6	15	16
<i>Enterococcus spp.</i>	< 1	3	15	23
<i>Staphylococcus spp.</i>	< 1	3	7	5
<i>P. aeruginosa</i>	< 1	< 1	7	17
Другие грамм (-) микроорганизмы	5	5	8	10

Пути проникновения инфекции:

— восходящий (урогенный) — из нижележащих отделов мочевыводящих путей;

— гематогенный — из большого круга кровообращения по почечной артерии (чаще при хроническом тонзиллите, стоматологических и оториноларингологических заболеваниях) или из кишечника по воротной вене;

— лимфогенный — по лимфатическим путям из кишечника, органов малого таза, легких при наличии воспалительных заболеваний этих органов.

Патоморфология пиелонефритов

При серозном остром пиелонефрите — очаговая нейтрофильная инфильтрация мозгового слоя почки и пирамид, выраженный интерстициальный отек стромы, периваскулярная инфильтрация.

При гематогенном распространении инфекции в виде инфицированных эмболов, находящихся в сосудах, формируются гнойнички в корковом слое (апостематозный нефрит, солитарный абсцесс, карбункул почки), может развиваться гнойный паранефрит, некроз почечных сосочков.

При апостематозном пиелонефрите гнойнички величиной от булавочной головки до горошины обнаруживаются в корковом и мозговом веществе почек. Сливаясь между собой, они образуют более крупный гнойник (солитарный абсцесс).

Карбункул почки — гнойник величиной от чечевичного зерна до куриного яйца, состоящий из нескольких сливающихся между собой гнойников.

Вследствие острой окклюзии мочевых путей образуется лоханочно-почечный рефлюкс, и в кровоток проникает насыщенная эндотоксинами моча, что приводит к бактериемическому шоку с ДВС-синдромом (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), уросепсису. Бактериемический шок, летальность при котором достигает 20 %, развивается у каждого десятого больного обструктивным острым пиелонефритом, особенно часто — при сенильном и гестационном пиелонефрите.

Клинические проявления. *Острый неосложненный пиелонефрит* можно заподозрить в случае внезапного подъема температуры тела, сопровождающегося болью в поясничной области, и наличии связи с переохлаждением у практически здорового пациента.

Дополняют клиническую картину анамнестические данные, к которым относятся:

— наличие возвратной или персистирующей инфекции экстра-ренальной локализации;

— в анамнезе — выявление обструкции, камней, нейрогенного мочевого пузыря, проведение в недавнем прошлом катетеризации мочевыводящих путей (или цистоскопии) или наличие в недавнем прошлом необъяснимых лихорадки и болевого синдрома;

— наличие в анамнезе СД или его симптомов в настоящее время. У больных СД острый пиелонефрит возникает в 5 раз чаще, чем у здоровых;

— наличие иммунодефицитных состояний (лечение цитостатиками и/или ГКС), измененного гормонального фона (беременность, менопауза, длительный прием противозачаточных средств), отдаленных очагов инфекции (панариций, фурункул, ангина, пневмония, одонтогенная инфекция);

— пол — у женщин пиелонефрит встречается чаще, у мужчин чаще выявляются структурные аномалии мочеполовых путей.

Острый осложненный пиелонефрит (абсцесс, карбункул, апостематозный пиелонефрит, паранефральный абсцесс) позволяет заподозрить наличие у пациента следующих симптомов:

- лихорадка с ознобом, проливным потом;
- боль в поясничной области;
- тошнота, рвота;
- резистентность к стандартной антибактериальной терапии;
- признаки обструкции, камней, нейрогенного мочевого пузыря, состояние после катетеризации;
- сопутствующий сахарный диабет.

Для *хронического пиелонефрита* характерны следующие симптомы:

- субфебрилитет, потливость, познабливание;
- боль в поясничной области (чаще постоянного ноющего характера);
- артериальная гипертензия (АГ) (более 70 % больных);
- полиурия, никтурия, реже дизурия.

Клинические проявления при неактивном хроническом пиелонефрите (латентное течение или ремиссия) могут отсутствовать в 50–60 % случаев.

Объективное обследование. При активном пиелонефрите (остром и обострении хронического) выявляется болезненность при пальпации почек, напряжение мышц передней брюшной стенки и/или в реберно-диафрагмальном углу, положительный симптом Пастернацкого (боль в пояснице при поколачивании). Может иметь место пастозность лица (в утренние часы), пастозность голеней (к вечеру).

Осложнения: инфекционные (абсцесс почек, карбункул, паранефрит, сепсис), осложнения, связанные с артериальной гипертензией (например, инсульт), развитие хронической почечной недостаточности (10–20 % больных).

В острую фазу заболевания может отмечаться бактериемия. Клинические симптомы сепсиса могут наблюдаться у 30 % больных пиелонефритом. Обострение хронического пиелонефрита, обусловленного грамотрицательными бактериями, может быть причиной развития бактериемического шока и острой почечной недостаточности.

Диагностика. Диагностика пиелонефрита (острого или обострения хронического) базируется на данных анамнеза, объективного обследования и выявлении изменений в моче (лейкоцитурии и бактериурии).

Обнаружение бактериурии и лейкоцитурии относится к скрининговым тестам.

Лабораторные исследования.

Общий анализ крови: увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), нейтрофильный лейкоцитоз (значительно реже лейкопения), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, анемия (у части больных при хроническом пиелонефрите).

Общий анализ мочи. К характерным изменениям при обострении пиелонефрита относятся:

- лейкоцитурия (нейтрофильная);
- бактериурия (выявляют при количестве микробов более 10^5 в 1 мл). Ложноположительный результат возможен при поступлении бактерий из влагалища, наружных половых органов, кишечника;
- увеличение количества бактерий и лейкоцитов в 1 мл мочи (проба по Нечипоренко);
- щелочная реакция мочи (при инфицировании видами *Proteus*, *Klebsiella* и *Pseudomonas*);
- протеинурия выражена минимально, реже умеренно.

При хроническом пиелонефрите с признаками ХПН может быть гипостенурия (при олигурии возможна гиперстенурия). Возможна цилиндрурия. Микрогематурия (реже макрогематурия — при некрозе почечных сосочков) чаще встречается при сопутствующем цистите и уретрите. Изменения в пробе по Зимницкому (снижение плотности мочи в порциях мочи в течение суток) чаще выявляют при наличии ХПН.

Биохимическое исследование крови: мочевины, креатинина, электролиты и глюкоза крови, СРБ.

Бактериологическое исследование. После положительного результата скрининга бактериурии возможно проведение исследования осадка мочи с окраской по Граму с выявлением культур микробов.

Бактериологический посев с целью идентификации возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам проводят обязательно в случаях:

- отсутствия эффекта у амбулаторных больных от антибактериальной эмпирической терапии через 5–7 дней от начала лечения;
- при рецидиве хронического пиелонефрита — всегда;
- при поступлении пациента с пиелонефритом в стационар;
- при бессимптомной бактериурии или пиелонефрите у беременных;
- у пациентов с высоким риском осложнений пиелонефрита: больные СД, с аномалиями развития и заболеваниями МВП, мужчины с простатитом и ДГПЖ, дети до 6 лет, пациенты с иммунодефицитными состояниями.

Наиболее частая причина острого восходящего пиелонефрита — *E. coli* и *Staphylococcus saprophyticus*, реже уропатогенные грамотри-

цательные кишечные бактерии, энтерококк и *S. aureus*, острого гематогенного пиелонефрита — *S. aureus* и *Candida albicans*.

Основные причины осложненного пиелонефрита — *E. coli*, виды *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, другие грамотрицательные бактерии, энтерококки. Грибы — *Candida albicans*, виды *Candida*, ассоциации микробов.

При неосложненном пиелонефрите, удовлетворительном состоянии пациента и хорошем ответе на короткий курс антибиотиков бактериологический посев не требуется.

Посев на гемокультуру — больным с наличием лихорадки или лейкопении, при подозрении на отдаленные очаги инфекции, иммунодефицитных состояниях.

Инструментальные исследования:

1. УЗИ почек (выявление структурных нарушений или обструкции мочевых путей, исключение других заболеваний почек — опухоли, туберкулеза, гематомы):

— при остром пиелонефрите — увеличение размеров, снижение экзогенности, контуры почки ровные;

— при хроническом пиелонефрите — уменьшение размеров, повышение экзогенности, деформация и расширение чашечно-лоханочной системы, бугристость контуров почки, асимметрия размеров и контуров;

— при обструкции мочевых путей — гидронефроз, конкременты.

2. Обзорная и экскреторная урография.

3. Радиоизотопная ренография (выявление структурных изменений почек и мочевыводящей системы). При хроническом пиелонефрите функциональные размеры почек нормальны или уменьшены, накопление изотопа снижено, удлиняются секреторная и экскреторная фазы ренографической кривой.

4. Лучевая диагностика (обзорная рентгенография, экскреторная урография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) позволяет выявить структурные изменения почек и мочевыводящей системы.

5. Сцинтиграфия.

6. Цистоскопия (уточнение причины обструкции).

7. Хромоцистоскопия у беременных — замедленное или ослабленное выделение индигокармина на стороне поражения.

Дифференциальная диагностика с другими инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей (табл. 2). Дизурические явления, наблюдающиеся при инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, уретрит, простатит), не характерны для пиелонефрита и возникают в случае вовлечения в процесс нижележащих отделов.

Дифференциальная диагностика инфекций мочевыводящих путей

Симптомы	Негонококковый уретрит	Острый цистит	Острый простатит	Пиелонефрит
Лихорадка > 38 °С	Нет	Нет	+	+
Ознобы	Нет	Нет	+/-	+
Дизурия	+	+	+	+/-
Боли в пояснице	Нет	Нет	+/-	+
Боли внизу живота	Нет	+/-	+	Нет
Выделения из уретры	+	Нет	+/-	Нет
Лейкоцитоз	Нет	Нет	+	+
Лейкоцитурия	+*	+	+**	+
Гематурия	Нет	+/-	+	+/-
Цилиндрурия	Нет	Нет	Нет	+/-
Бактериурия	+/-* (102)	+/- (>102)	+/-** (>102)	+ (>104)

* Преимущественно в первой порции при трехстаканной пробе.

** В первой и средней порциях при трехстаканной пробе.

Основным проявлением острого цистита является частое, малыми порциями, болезненное, с ощущением рези и жжения мочеиспускание. Часто больные отмечают императивные позывы на мочеиспускание. Ряд больных указывают на дискомфорт или боль внизу живота и повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Фебрильная температура тела нехарактерна для острого цистита.

Необходимо проводить дифференциальный диагноз с острым холециститом, аппендицитом, пневмонией и рядом других заболеваний, которые могут иметь сходную симптоматику:

- инфекционные болезни с лихорадкой (брюшной тиф, малярия, сепсис);
- пионефроз;
- гидронефроз;
- инфаркт почки;
- пневмония;
- острый холецистит, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), калькулезный холецистит;

- острый панкреатит;
- острый аппендицит;
- расслаивающая аневризма аорты;
- гломерулонефрит;
- тубоовариальный абсцесс;
- туберкулез почки.

В табл. 3 указаны возможные причины лейкоцитурии (пиурии) без сопутствующей бактериурии.

Таблица 3

Возможные причины пиурии без бактериурии

Атипичные микроорганизмы	Неинфекционные заболевания
Микобактерии	Камни
Грибы	Травма
<i>Clamylidia trachomatis</i>	Опухоль
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Гломерулонефрит
<i>Herpes simplex virus</i>	Вагинальная контаминация
	Лечение циклофосфамидом

Показания к консультации специалистов:

Уролог: осложненный пиелонефрит (возможно оперативное лечение), при наличии нарушений уродинамики.

Хирург: осложненный пиелонефрит (возможно оперативное лечение), подозрение на хирургическую патологию (холецистит, острый аппендицит, дивертикулит, острый панкреатит).

Гинеколог: подозрение на тубоовариальный абсцесс (возможно оперативное лечение).

Эндокринолог: пиелонефрит у больных с сахарным диабетом (коррекция содержания глюкозы в крови).

Оториноларинголог и стоматолог: выявление и лечение очаговой инфекции.

Показания к госпитализации: при невозможности приема антибактериальных препаратов внутрь (тошнота, рвота), осложненном пиелонефрите (артериальная гипертензия, шок или сепсис, гнойный пиелонефрит или обструкция мочевых путей), в том числе при необходимости урологической коррекции или оперативного вмешательства.

Острый (или обострение хронического) неосложненный пиелонефрит при возможности перорального приема антибиотиков лечится в амбулаторных условиях.

Лечение.

Цели лечения:

- клинико-лабораторное выздоровление (исчезновение бактериурии, отрицательные результаты бактериологического посева мочи);
- эрадикация возбудителя и отсутствие рецидивов;
- при невозможности эрадикации — нормализация клинико-лабораторных показателей активности;
- предупреждение и устранение осложнений.

Удаление возбудителя острого пиелонефрита может быть достигнуто в 99 % случаев.

Немедикаментозное лечение.

В острый период — диета стол № 7а, затем № 7. Потребление жидкости увеличивают до 2–2,5 л/сут.

При олигурии и артериальной гипертензии — ограничение потребления жидкости в зависимости от диуреза.

При калькулезном пиелонефрите диета зависит от состава конкрементов: при фосфатурии — подкисляющая мочу, при уратурии — ощелачивающая.

Физиотерапия (показана при хроническом пиелонефрите) улучшает самочувствие, уменьшает болевой синдром. Ее проводят после снижения температуры и эрадикации возбудителя: электрофорез с новокаином, индуктотермию, диатермию, диатермогрязелечение, грязелечение, парафиновые аппликации, терапию синусоидальными токами.

Санаторно-курортное лечение (при хроническом пиелонефрите вне обострения) — Ессентуки, Железноводск.

Обучение пациента включает соблюдение общих рекомендаций мер первичной профилактики, диеты и гигиены, исключение переохлаждения, самоконтроль артериального давления (АД) с ведением дневника.

Лекарственная терапия.

Антибактериальная терапия. Эффективность антибактериальной терапии влияет на исход острого пиелонефрита или его обострения (рецидива). Отсутствие эффекта от лечения обусловлено резистентностью к антибактериальным лекарственным средствам (ЛС). Эмпирическую антибактериальную терапию (без идентификации возбудителя) при неосложненном амбулаторном пиелонефрите проводят в амбулаторных условиях.

Выбор антибактериальных препаратов должен основываться на спектре их антимикробной активности и уровне чувствительности к ним основных возбудителей пиелонефрита.

В настоящее время не могут быть рекомендованы для лечения пиелонефрита аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), цефалоспорины I поколения (цефалексин, цефрадин, цефазолин), ни-

троксолин, так как резистентность основного возбудителя пиелонефрита — кишечной палочки — к этим препаратам превышает 20 %.

Важным условием эффективности антибактериальной терапии пиелонефрита является создание в моче и тканях почек бактерицидных концентраций антибиотиков. Кроме того, учитывая высокий процент бактериемии, наблюдающийся при пиелонефрите в отличие от инфекций мочевыводящих путей других локализаций, антибиотик должен создавать высокие сывороточные концентрации. В этой связи при пиелонефрите не могут считаться адекватными такие антибактериальные препараты, как тетрациклины, хлорамфеникол, нитрофураны, нефторированные хинолоны, концентрации которых в крови или тканях почки обычно ниже значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) основных возбудителей заболевания.

Поэтому к препаратам выбора относятся:

- цефалоспорины 2–3-го поколения внутрь (возможно сочетание одной инъекции с пероральным приемом);
- фторхинолоны внутрь;
- защищенные пенициллины внутрь.

В табл. 4 представлена программа антибактериальной терапии пиелонефрита.

Антибактериальная терапия острого неосложненного пиелонефрита (рецидив, обострение хронического пиелонефрита). Лечение пациентов проводят в амбулаторных условиях в течение 7–14 дней

Таблица 4

Эмпирическая антибактериальная терапия пиелонефрита у амбулаторных больных

Пиелонефрит	Рекомендуемый режим терапии	Примечание
Острый или обострение хронического — вне стационара	Амоксициллин/клавуланат 0,375 г 3 раза Цефуроксим аксетил 0,25 г 2 раза Цефиксим 0,4 г 1 раз Цефтибутен 0,4 г 1 раз Фторхинолон внутрь* Ко-тримоксазол 0,96 г 2 раза	Целесообразно назначение препаратов внутрь. При тяжелом течении — ступенчатая терапия (внутривенно и внутрь). Длительность лечения: острый пиелонефрит — 10–14 дней, обострение хронического — 14–21 день. При персистировании возбудителя в конце лечения целесообразно продлить курс терапии на 2 нед.

* Норфлоксацин 0,4 г 2 раза, офлоксацин 0,2 г 2 раза, пefлоксацин 0,4 г 2 раза, цiproфлоксацин 0,25 г 2 раза.

с назначением антибактериальных ЛС внутрь без смены антибактериальных ЛС в процессе лечения при клинической эффективности терапии.

После идентификации возбудителя назначают целенаправленную терапию по результатам бактериологического посева мочи и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Симптоматическая терапия включает следующие мероприятия и группы лекарственных препаратов:

Введение жидкости при гиповолемии и дегидратации (полиурия, лихорадка, рвота).

Спазмолитики (платифиллин, папаверин, но-шпа, галидор).

При олигурии — диуретики. Используются тиазидные диуретики — гидрохлортиазид (гипотиазид), тиазидоподобные диуретики — индапамид (индап), петлевые диуретики — фуросемид (лазикс), торасемид (диувер).

Борьба с шоком, ДВС-синдромом, электролитными нарушениями, острой почечной недостаточностью (ОПН).

При метаболическом ацидозе — натрия гидрокарбонат внутрь или в/в.

При анемии — препараты железа.

Антигипертензивная терапия. Препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов (АПФ): лизиноприл (даприл, диротон), эналаприл (ренитек, энап), фозиноприл (моноприл, фозикард), рамиприл (тритаце, хартил) и др. При непереносимости ингибиторов АПФ возможно назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II (сартаны): лосартан (козаар, лозап, вазотенз), эпросартан (теветен), телмисартан (микардис), валсартан (диован, валз), кандесартан (атаканд). При комбинированной терапии можно использовать препараты других групп (блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, диуретики), обладающих нефропротективным действием.

Хирургическое лечение. При обструктивном пиелонефрите вмешательства направлены на устранение препятствия для оттока мочи (например, удаление камня). Камни из мочеточника удаляют после стабилизации состояния больного.

В случае гнойного пиелонефрита при безуспешности консервативной терапии возможные операции: декапсуляция почки, пиелонефростома и дренирование почечной лоханки.

При карбункуле почки проводят рассечение воспалительного инфильтрата или резекцию пораженного участка почки.

Противорецидивная терапия проводится амбулаторно, показана в первую очередь при частых рецидивах пиелонефрита, нарушениях уродинамики.

Экспертиза временной нетрудоспособности. При остром неосложненном (обострение хронического, рецидив) пиелонефрите — 10–14 дней. При остром осложненном (обострение хронического, рецидив пиелонефрита) пиелонефрите — 4–6 нед. При остром осложненном (обострение хронического, рецидив) пиелонефрите с оперативным лечением — от 1 до 3–4 мес.

Прогноз. Выздоровление при остром пиелонефрите возможно при ранней диагностике, рациональной антибиотикотерапии, отсутствии отягчающих факторов.

Прогноз при хроническом пиелонефрите ухудшается с увеличением длительности заболевания, наличии гнойных осложнений, резистентности микроорганизмов к антибактериальным лекарственным препаратам, обструкции мочевых путей, иммунодефицитных состояниях, частых рецидивах.

Профилактика хронического пиелонефрита включает достижение клинико-микробиологического выздоровления (эрадикации) при остром пиелонефрите, устранение очагов инфекции, адекватное лечение сахарного диабета, восстановление нарушений уродинамики, проведение противорецидивной антимикробной терапии.

При частых обострениях пиелонефрита общепринятым подходом является назначение ежемесячных профилактических курсов (1–2 нед.) антибактериальных препаратов. Однако к профилактическому применению антибактериальных средств при пиелонефрите следует относиться крайне осторожно. В настоящее время нет достоверных данных, свидетельствующих об эффективности и целесообразности профилактических курсов антибактериальных препаратов при пиелонефрите. Кроме того, следует учитывать, что профилактическое применение антибиотиков способствует селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Тем более следует признать необоснованным профилактическое назначение антибиотиков у больных пожилого возраста и у пациентов с постоянным мочевым катетером, так как риск осложнений терапии существенно превышает потенциальную пользу.

Можно рекомендовать лечение начальных проявлений рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин — прием после полового контакта 160 мг триметоприма. После появления дизурии — 3-дневная лекарственная терапия (триметоприм по 300 мг или нитрофурантоин по 75 мг/сут). При сохранении симптомов необходимо обращение к врачу и обследование.

К фитотерапии, хотя и не существует достоверных доказательств ее эффективности, следует относиться благожелательно, так как она, по крайней мере, способствует улучшению мочевыведения и не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений.

При выборе фитотерапии нужно учитывать наличие следующих благоприятных для почечной функции эффектов лекарственных растений:

- мочегонное действие, зависящее от содержания эфирных масел, сапонинов, силикатов (можжевельник, петрушка, листья березы);
- противовоспалительное действие, связанное с присутствием танинов и арбутина (листья брусники, толокнянки);
- антисептическое действие, обусловленное фитонцидами (чеснок, лук, ромашка).

В табл. 5 приведена характеристика некоторых лекарственных растений, применяемых при лечении хронического пиелонефрита.

Таблица 5

Характеристика лекарственных растений, применяемых для лечения пиелонефрита

Лекарственное растение	Механизм действия
Брусничный лист, брусника (ягода)	Противовоспалительное, диуретическое, антисептическое
Зверобой продырявленный	Антисептическое
Клюква (ягода)	Антисептическое, мочегонное
Крапива	Антисептическое, регенерирующее
Мать-и-мачеха	Антисептическое
Петрушка кудрявая	Диуретическое
Подорожник	Антисептическое
Почечный чай	Диуретическое, спазмолитическое
Ромашка аптечная	Противовоспалительное, антисептическое, анальгетическое
Толокнянка (медвежье ушко)	Противовоспалительное, антисептическое, диуретическое
Фиалка трехцветная	Противовоспалительное, диуретическое
Хвощ полевой	Антисептическое, диуретическое, дезинтоксикационное
Чеснок посевной	Антисептическое, дезагрегантное
Шиповник	Диуретическое

ПОЧЕЧНАЯ КОЛИКА

Определение. Почечная колика — приступ резких болей, возникающий при острой обструкции верхних мочевыводящих путей.

Этиология. Самая частая причина почечной колики — мочекаменная болезнь, которая возникает при обтурации камнем просвета мочеточника.

К другим возможным причинам почечной колики относятся:

- острый и хронический пиелонефрит (продукты воспаления: слизь, фибрин, эпителий, лейкоциты);
- опухоль почки (гематурия в виде сгустков);
- туберкулез почки (некротическая ткань сосочка);
- травма почки (сгустки крови или внешнее сдавление верхних мочевых путей урогематомой);
- субкапсулярная гематома почки после дистанционной литотрипсии;
- эмболия почечной артерии;
- почечная колика может возникать при гинекологических заболеваниях и заболеваниях забрюшинного пространства (ретроперитонеальный фиброз и др.).

Патогенез. При почечной колике нарушается пассаж мочи по верхним мочевыводящим путям в результате их внутренней окклюзии или внешнего сдавления, что приводит к резкому повышению давления в чашечно-лоханочной системе, отеку паренхимы и растяжению фиброзной капсулы почки.

Клиническая картина. Основным симптомом почечной колики является боль.

Характер боли:

Боль внезапная, постоянная и схваткообразная, продолжительность от нескольких минут до 10—12 ч, локализована в поясничной области и/или подреберье.

Боль, особенно в первые 1,5—2 ч, заставляет пациента метаться, менять положение тела, удерживать ладонь на пояснице со стороны боли, что, как правило, не приносит облегчения.

Дети. У детей младшего возраста локализация боли при почечной колике — область пупка. Боль часто сопровождается рвотой (острый приступ боли длится 15—20 мин). Ребенок плачет, испуган. Возможно повышение температуры тела до 37,2—37,3 °С.

Беременные. Почечная колика может развиваться в III триместре беременности. При этом клиническая картина чаще соответствует обструкции верхних двух третей мочеточника.

Иррадиация боли по ходу мочеточника в подвздошную, паховую области, мошонку, половой член, влагалище и половые губы. Иррадиация зависит от локализации камня, который останавливается чаще в местах физиологических сужений мочеточника:

– лоханочно-мочеточниковый сегмент – иррадиация в мезогастральную область;

– перекрест мочеточника с подвздошными сосудами – паховая область и наружная поверхность бедра;

– юкставезикальный (предпузырный) отдел – могут быть ложные позывы к дефекации и учащенное мочеиспускание;

– интрамуральный отдел (внутри стенки мочевого пузыря) – боль иррадирует в головку полового члена и может сопровождаться учащенным мочеиспусканием, болями в уретре.

Дизурия непостоянная.

Другие симптомы. Почечную колику часто сопровождают:

– тошнота и рвота, не приносящие облегчения (возникают почти одновременно с болью в пояснице);

– головокружение и обморок;

– парез кишечника разной степени выраженности;

– брадикардия;

– умеренное повышение артериального давления;

– гематурия;

– олигоурия и анурия.

Осмотр и физикальное обследование.

Диагностические мероприятия при первом контакте:

1. Оценка общего состояния и жизненно важных функций: сознания, дыхания, кровообращения (пульс, частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания).

2. Оценка положения больного (двигательное беспокойство, непрерывная смена положения тела).

3. Осмотр и пальпация живота – живот участвует в акте дыхания, отсутствуют напряжение мышц передней брюшной стенки и симптомы раздражения брюшины.

4. Выявление симптомов почечной колики:

– симптом поколачивания – положительный при выявлении болезненности на стороне поражения (постукивание следует проводить крайне осторожно во избежание разрыва почки);

– пальпация поясничной области (болезненность на стороне поражения).

5. Наличие ассоциированных симптомов: тошнота, рвота, задержка газов, стула, лихорадка и др.

Осложнения:

– острый обструктивный пиелонефрит;

– бактериемический шок;

-
- уросепсис;
 - снижение функций почки;
 - формирование стриктуры мочеточника.

Камни размером менее 5 мм в 98 % случаев отходят самостоятельно. После прекращения приступа почечной колики сохраняются тупые боли в поясничной области, но самочувствие пациента улучшается.

Диагностика.

Обязательные диагностические вопросы на этапе первого контакта с пациентом:

- Начало боли носило характер внезапности?
- Имеется ли иррадиация боли?
- Происходит ли изменение иррадиации с течением времени?
- Есть ли жалобы на повышение температуры тела, тошноту, рвоту?
- Сохранено ли мочеиспускание?
- Были ли ранее приступы почечной колики?
- Наличие мочекаменной болезни в анамнезе у пациента?
- Имеется ли мочекаменная болезнь в анамнезе у ближайших родственников?

Дифференциальная диагностика. В первую очередь почечную колику необходимо дифференцировать от **«острого живота»**.

«Острый живот» (острый аппендицит, печеночная колика, острый холецистит, острый панкреатит, прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, острая кишечная непроходимость, расслоение аорты, тромбоз мезентериальных сосудов, острый аднексит, внематочная беременность, перекрут кисты яичника).

Другие заболевания: грыжа межпозвонкового диска, межреберная невралгия (боль не схваткообразная, зависит от положения тела), опоясывающий лишай (Herpes zoster).

Лечение приведено в соответствии с рекомендациями Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи, клиники урологии РГМУ и кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ (2007).

Доврачебная помощь:

- постельный режим;
- не принимать жидкость во время болевого приступа;
- мочиться следует в сосуд и просматривать его на предмет отхождения камня;
- подготовить лекарственные препараты, которые принимает больной, до прибытия скорой медицинской помощи (СМП).

При установленном диагнозе МКБ возможны тепловые процедуры (грелка на область поясницы, горячая ванна), и при резкой боли разрешено принять спазмолитики из домашней аптечки.

Первая медицинская помощь. Когда диагноз почечной колики не вызывает сомнения, проводят вначале экстренные лечебные мероприятия, а затем срочную госпитализацию больного:

- уложить больного в постель, провести успокаивающую беседу;
- для купирования болевого синдрома применяют ненаркотические анальгетики в комбинации со спазмолитиком.

Препарат выбора – метамизол натрия (комбинированные препараты – баралгин М, ревалгин и др.). Взрослым и подросткам старше 15 лет: вводят внутривенно (в/в) медленно 2 мл со скоростью 1 мл в течение 1 мин. Перед введением инъекционного раствора его следует согреть в руке.

Расчет дозы для детей: 3–11 мес. (5–8 кг) – только в/м 0,1–0,2 мл; 1–2 года (9–15 кг) – в/в 0,1–0,2 мл или в/м 0,2–0,3 мл; 3–4 года (16–23 кг) – в/в 0,2–0,3 мл или в/м 0,3–0,4 мл; 5–7 лет (24–30 кг) – в/в 0,3–0,4 мл; 8–12 лет (31–45 кг) – в/в 0,5–0,6 мл; 12–15 лет – в/в 0,8–1 мл. Возможно окрашивание мочи в красный цвет за счет выделения метаболитов (клинического значения не имеет).

Кеторолак (нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)) в/в 30 мг (1 мл), дозу необходимо вводить не менее чем за 15 с (в/м, анальгетический эффект развивается через 30 мин).

Дротаверин (миотропный спазмолитик) вводят в/в медленно, 40–80 мг (2 % раствор – 2–4 мл).

Нитроглицерин (допустимо использование в качестве спазмолитика) под язык в таблетках (0,25 мг или $1/2$ таблетки) или в виде аэрозолей (400 мкг или 1 доза).

Необходим контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления, диуреза.

Показания к госпитализации. Экстренной госпитализации (транспортировку осуществляют на носилках в положении лежа) в урологическое отделение подлежат больные в случае:

- некупирующейся почечной колики;
- наличия клинических признаков осложнений;
- двусторонней почечной колики или при единственной почке.

Если диагноз почечной колики вызывает сомнение, больных следует госпитализировать в приемное отделение многопрофильного стационара.

Допустимо оставить на амбулаторное лечение больных молодого и среднего возраста при их отказе от госпитализации в случае:

- удовлетворительного стабильного состояния;
- отсутствия признаков осложнений;
- умеренного болевого синдрома;
- хорошего эффекта от введения анальгетиков;

— возможности амбулаторного обследования, контроля и лечения.

Часто встречающиеся ошибки лекарственной терапии на этапе первой медицинской помощи:

1. Введение наркотических анальгетиков.
2. Стимуляция диуреза при развитии анурии на фоне почечной колики.
3. Одновременное назначение нескольких анальгетиков.

Рекомендации для оставленных дома больных с установленным диагнозом:

1. Домашний режим.
2. Диета № 10, при уратном уролитиазе диета № 6.
3. Тепловые процедуры: грелка на область поясницы, горячая ванна (температура 40–50 °С).
4. Своевременно опорожнять мочевой пузырь, тщательно соблюдать правила личной гигиены.
5. Мочиться в сосуд и просматривать его на предмет отхождения камней.

Если возникает повторный приступ почечной колики, появляются лихорадка, тошнота, рвота, олигоурия, а также, если состояние больного прогрессивно ухудшается, следует незамедлительно вызвать СМП, так как больному в подобной ситуации показано стационарное обследование и лечение.

Всем больным, оставленным на амбулаторное лечение, рекомендуют обратиться к урологу поликлиники для дообследования с целью установления причины почечной колики. Нередко подобные больные нуждаются в дальнейшем стационарном лечении.



ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Определение. Острый гломерулонефрит (ОГН) — диффузное поражение клубочков почек, характеризующееся впервые возникшим остронефритическим синдромом, часто развивающееся после стрептококковой или другой инфекции.

Эпидемиология. Сведения о распространенности ОГН отсутствуют. Его наблюдают значительно реже хронического гломерулонефрита (1–2 случая ОГН на 1000 хронического гломерулонефрита). ОГН чаще возникает у детей 3–7 лет и взрослых 20–40 лет. Мужчины болеют в 2–3 раза чаще женщин.

Классификация. В отечественной клинической классификации гломерулонефритов выделяют следующие разновидности ОГН:

— собственно ОГН (остронефритический синдром, впервые развившийся через 1–4 нед. после стрептококковой или другой инфекции);

— ОГН затянувшегося течения (сохранение отеков и АГ более 1 мес., а изменений в моче — более 3 мес.).

Кроме того, принято подразделять по эпидемиологии: эпидемические ОГН, развившиеся в период эпидемий, и спорадические, развившиеся вне эпидемий.

Этиология и патогенез. Чаще ОГН развивается через 1–4 нед. после перенесенной инфекции, обычно стрептококковой (ангина, тонзиллит, фарингит, скарлатина, пиодермия, импетиго и др.). Заболевание может развиться и после других инфекций — бактериальных, вирусных, паразитарных, а также после других антигенных воздействий (сыворотки, вакцины, лекарственные препараты, алкоголь).

По этиологии ОГН подразделяется на:

— постстрептококковый: бета-гемолитический стрептококк группы А, нефритогенные штаммы 1, 4, 8, 12, 49;

— постинфекционный: стафилококки и пневмококки, туберкулезная палочка, бруцеллы, вирусы (гепатита В, С, ветряной оспы, кори, ЕСНО, Коксаки, краснухи, ВИЧ), простейшие (токсоплазмы, плазмодии малярии), паразитарные (шистосомоз, трихинеллез, альвеококкоз).

В патогенезе ОГН основную роль играют иммунные сдвиги — образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с их последующим отложением на базальных мембранах клубочков с последующей индукцией иммунного воспаления клубочков. Наличие иммунных комплексов в клубочках подтверждается иммунофлюоресцентным исследованием почечной ткани — с выявлени-

ем гранулярных депозитов комплемента (его фракции C3) и IgG, реже IgM.

По морфологической классификации ОГН соответствует острый диффузный пролиферативный гломерулонефрит. Для ОГН характерны следующие морфологические данные:

— картина диффузного пролиферативного эндокапиллярного гломерулонефрита;

— инфильтрация почечных клубочков нейтрофилами и моноцитами;

— электронно-плотные депозиты иммунных комплексов;

— экстракапиллярная пролиферация в некоторых клубочках;

— отложения в петлях капилляров и мезангии IgG, компонента комплемента C3, реже — C1q и C4.

Таким образом, *острый гломерулонефрит является острым иммуновоспалительным заболеванием почек с поражением клубочков и в меньшей степени канальцев и интерстициальной ткани.*

Клиника. Ведущим в клинической картине ОГН является впервые возникший остронефритический синдром (триада симптомов — гематурия, АГ, отеки). Симптомы появляются через 1—4 нед. после стрептококковой (ангина, фарингит) или другой инфекции:

1. Моча имеет вид «мясных помоев» (гематурия); видимые изменения мочи могут отсутствовать при микрогематурии, выявляемой при лабораторном исследовании.

2. Отеки на лице, ногах, туловище, снижение диуреза.

3. АГ (жалобы на головную боль).

Вышеуказанные симптомы сочетаются с протеинурией, чаще умеренной (не более 3 г/сут).

К другим клиническим проявлениям относятся:

1. Признаки левожелудочковой сердечной недостаточности (чаще всего гипervолемической) — ортопноэ, тахипноэ, тахикардия, расширение границ сердца.

2. Тошнота, рвота, головная боль (гипертоническая энцефалопатия, отек мозга).

3. Олигурия, анурия, боль в животе, боль в пояснице (острая почечная недостаточность).

4. Лихорадка (активность очаговой или острой инфекции, иммунокомплексного воспаления).

5. Признаки наличия очаговой инфекции.

6. Проявления острого общего заболевания: слабость, утомляемость, недомогание, снижение аппетита и др.

Осложнения ОГН:

— острая почечная недостаточность по типу сосудистой обструкции;

-
- острая почечная гипертензивная энцефалопатия (преэклампсия, эклампсия);
 - острая сердечная недостаточность (левожелудочковая или тотальная);
 - острое нарушение зрения (преходящая слепота вследствие спазма и отека сетчатки);
 - гипертонический криз;
 - хронический гломерулонефрит.

Острая почечная недостаточность — потенциально обратимое, развивающееся в течение часов, дней, недель патологическое нарушение выделительной функции почек, характеризующееся быстро нарастающей азотемией и водно-электролитными нарушениями.

Диагностика ОГН заключается в наличии в клинической картине впервые возникшего остронефритического синдрома и характерных изменений лабораторно-инструментальных исследований.

Лабораторные исследования:

1. Общий анализ крови: повышение СОЭ до 20–30 мм/ч, возможна легкая анемия (за счет гидремии).

2. Повышение титра антистрептококковых АТ (антистрептолизин-О, антистрептокиназа, антигиалуронидаза), гипокомплементемия за счет С3-компонента и снижение общего криоглобулина.

3. Неспецифические показатели воспаления: повышены концентрации СРБ, сиаловых кислот, фибриногена, содержание α_1 - и особенно α_2 -глобулинов, снижены общий белок и альбумины сыворотки крови.

4. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышение концентрации в крови креатинина, мочевины, остаточного азота.

5. Общий анализ мочи:

- повышение удельного веса (плотности) мочи;
- эритроциты — от единичных в поле зрения до покрывающих все поле зрения;
- цилиндры (чаще гиалиновые);
- протеинурия минимальная или умеренная (до 3 г/сут).

6. Проба по Нечипоренко — увеличение числа эритроцитов, цилиндров в 1 мл мочи.

7. Проба по Зимницкому — уменьшение объема суточной мочи, при возникновении ОПН — олигурия (менее 500 мл/сут) или анурия (менее 100 мл/сут).

8. Мазок из зева с последующим бактериологическим исследованием при фарингите, ангине.

Инструментальные исследования:

1. УЗИ почек: контуры гладкие, размеры не изменены или увеличены (при ОПН), эхогенность снижена.

Другие инструментальные исследования: обзорная и экскреторная урография, радиоизотопная ренография (выявление структурных изменений почек и мочевыводящей системы), КТ, МРТ, сцинтиграфия — могут быть использованы в процессе дифференциальной диагностики ОГН.

2. Биопсия почек проводится по строгим показаниям: дифференциальная диагностика с хроническим гломерулонефритом, в том числе при системных заболеваниях соединительной ткани, с быстро прогрессирующим гломерулонефритом.

3. Электрокардиография (ЭКГ) при сопутствующей АГ выявляет перегрузку левого желудочка и возможные нарушения ритма.

Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями:

1. Хронический гломерулонефрит. Наличие в анамнезе изменений в моче, АГ, отеков; признаки гипертрофии левого желудочка; выраженная ангиоретинопатия — II—III степени; признаки ХПН (изостенурия, повышение концентрации в крови креатинина, снижение СКФ).

2. Волчаночный *нефрит*. Женский пол и признаки системного заболевания: артралгии, артриты, лихорадка, эритема лица по типу «бабочки», кардит, гепатолиенальный синдром, поражение легких, синдром Рейно, алопеция, психозы. Характерные для системной красной волчанки (СКВ) лабораторные изменения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, волчаночные клетки (LE-клетки), волчаночный антикоагулянт, высокая СОЭ. Появление нефрита через несколько лет от начала СКВ в период обострения. При биопсии специфические изменения ткани почки: фибриноидный некроз капиллярных петель, кариорексис и кариопикноз, гематоксилиновые тельца, гиалиновые тромбы, «проволочные петли».

3. Узелковый *полиартериит*. Мужской пол и признаки системного заболевания: лихорадка, миалгии, артралгии, похудание, высокая АГ, кожные проявления, асимметричный полиневрит, абдоминальный синдром, миокардит, коронариит со стенокардией и инфарктом миокарда, бронхиальная астма. Типичные лабораторные изменения: лейкоцитоз, иногда эозинофилия, высокая СОЭ. Специфические изменения в биоптате кожно-мышечного лоскута; биопсия почек не показана.

4. Гранулематоз *Вегенера*: признаки системного заболевания — поражение верхних дыхательных путей, легких с инфильтратами и деструкцией; типичные лабораторные изменения — лейкопения,

анемия, высокая СОЭ, антинейтрофильные антитела, специфические изменения в биоптате слизистой оболочки носоглотки, легкого, почки.

5. Синдром *Гуднастера*. Признаки системного заболевания: лихорадка, кровохарканье или легочное кровотечение, инфильтраты в легких, похудание, поражение почек возникает вслед за кровохарканьем, быстро прогрессирует почечная недостаточность с олигурией и анурией, анемия, повышение СОЭ, при серологическом исследовании — наличие антител к базальной мембране почечных клубочков.

6. Геморрагический васкулит. Признаки системности (геморрагическая пурпура на коже и слизистых оболочках, артрит, абдоминальный синдром), повышение СОЭ.

7. Хронический *пиелонефрит*. Лихорадка, боли в поясничной области и дизурия; отеки нехарактерны, асимметричные изменения почек (по данным ультразвукового исследования (УЗИ), радиоизотопной ренографии, экскреторной урографии). Синдром канальцевых расстройств: гипостенурия, никтурия, полиурия, ощелачивание мочи, преобладание лейкоцитурии над эритроцитурией, бактериурия. Лабораторные изменения: повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево при гнойном пиелонефрите.

Первичное выявление ОГН — задача терапевта, который в последующем направляет пациента в стационар под наблюдение нефролога. По показаниям проводят консультации у следующих специалистов:

1. Оториноларинголог, стоматолог, гинеколог, дерматолог — выявление очаговой инфекции или подозрение на нее в ЛОР-органах, органах полости рта, в половой системе, на коже.

2. Окулист — всем больным с остроснефритическим синдромом (выявление ангиоретинопатии).

3. Инфекционист — подозрение на гепатиты В, С или ВИЧ-инфекцию.

4. Ревматолог — признаки системного заболевания.

5. Кардиолог — при высокой клинико-лабораторной активности воспаления, лихорадке, гепатоспленомегалии, шумах в сердце (исключение инфекционного эндокардита).

Лечение.

Цель легения: полное выздоровление (предотвращение затянувшегося течения ОГН), предупреждение и устранение осложнений.

Тактика легения: остроснефритический синдром является показанием к госпитализации. При осложненном ОГН (ОПН, энцефалопатия, гипертонический криз, энцефалопатия, отек легких) показана неотложная госпитализация (транспортировка в соответствии

с клиническими рекомендациями по оказанию скорой и неотложной помощи), после купирования неотложного состояния — перевод в терапевтическое или нефрологическое отделение.

Немедикаментозное лечение: режим постельный, затем полупостельный в течение 1–3 нед., при исчезновении отеков и нормализации АД — расширение режима. Необходимо ограничение поваренной соли до 1–2 г/сут, жидкости (объем получаемой жидкости рассчитывают с учетом диуреза за предыдущий день + 300 мл), белка до 0,5–1 г/кг/сут. Исключают острые приправы, мясные, рыбные и овощные бульоны, подливки, крепкие кофе и чай, консервы. Употребление алкоголя и курение запрещены.

Медикаментозная терапия.

Антибактериальное лечение проводят при наличии очага инфекции или острого инфекционного заболевания с целью устранения очага и эрадикации возбудителя. При постстрептококковом ОГН (мазок из зева, повышение титра антистрептококковых антител) — бензилпенициллин по 0,5–1 млн ЕД 6 раз в сутки в/м 10 дней или амоксициллин 500–750 мг 2 раза в сутки 10 дней.

При синуситах и пневмонии к препаратам выбора (перечислены последовательно в соответствии с приоритетом выбора) относятся: амоксициллин 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки 5–7 дней, доксициклин при остром бронхите в дозе 150 мг 1 раз в сутки 5–7 дней, цефаклор в дозе 500 мг 2 раза в сутки 7 дней (детям 40 мг/кг/сут в 2 приема 7 дней).

При аллергии на бета-лактамы антибиотики назначают ЛС из группы макролидов: эритромицин 250 мг 4 раза в сутки 10 дней, азитромицин 250–500 мг 1 раз в сутки 4 дня, рокситромицин 150 мг 2 раза в сутки 7 дней.

Симптоматическая терапия.

При АГ — **антигипертензивные препараты:** ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны), блокаторы кальциевых каналов (недигидропиридинового ряда), диуретики.

Ингибиторы АПФ: лизиноприл (даприл, диротон), эналаприл (ренитек, энап), фозиноприл (моноприл, фозикард), рамиприл (тритаце, хартил) и др. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны): лосартан (козаар, лозап, лориста, вазотенз), эпросартан (теветен), телмисартан (микардис), валсартан (диован) и др. Недигидропиридиновые антагонисты кальция: верапамил (финоптин, изоптин), дилтиазем (кардил, алтиазем).

При отеках и левожелудочковой недостаточности — **диуретики** (тиазидные, тиазидоподобные, петлевые, антагонисты альдостерона): соответственно гидрохлортиазид (гипотиазид), индапамид (индап, арифон), фуросемид (лазикс), спиронолактон (верошпирон).

Коррекция гиперкалиемии, ацидоза. Если уровень калия больше 6 ммоль/л, его удается уменьшить с помощью диеты и смол, связывающих калий. Более значительная гиперкалиемия требует срочного лечения вплоть до проведения гемодиализа. Внутривенное введение кальция глюконата (10 % раствор 10 мл, можно повторно через 2–5 мин) оказывает лишь временное действие (около 1 ч) на проявления гиперкалиемии. Выраженный декомпенсированный метаболический ацидоз (рН сыворотки меньше 7,2) требует срочного внутривенного введения бикарбоната натрия (под контролем кислотно-щелочного состояния (КЩС)).

Гемодиализ. Показаниями к гемодиализу служат: гиперкалиемия, появление симптомов уремии (тошнота, рвота, заторможенность), неэффективность мочегонной терапии, гипергидратация, ацидоз. Процедуры гемодиализа проводят ежедневно или через день, разрешая больным употреблять до 1 л жидкости сверх экстраренальных потерь.

Иммунодепрессанты и ГКС при ОГН *не используют; эффективность антигистаминных лекарственных препаратов и препаратов кальция в контролируемых исследованиях не доказана.*

Эпсилон-аминокапроновая кислота, рутин, препараты кальция, витамин С в больших дозах противопоказаны при ОГН, поскольку стимулируют внутрисосудистое свертывание крови.

Не используют в настоящее время и препараты из группы НПВП ввиду выраженной нефротоксичности.

Не доказана рандомизированными клиническими испытаниями эффективность назначения *антиагрегантов и гепарина* при ОГН.

Выжидательная тактика медикаментозной терапии при ОГН определяется тем, что специфического лечения при нем пока не разработано и болезнь на фоне описанного выше лечения, как правило, претерпевает обратное развитие.

Прогноз. Выздоровление наблюдают в 85–90 % случаев. При эпидемических постстрептококковых ОГН более 95 % детей и взрослых клинически выздоравливают в течение 3–6 мес., при спорадических ОГН выздоравливают только 60 % больных.

У 5 % детей и 10 % взрослых отмечается переход в хронический гломерулонефрит с постепенным развитием ХПН или в быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

Летальность невелика и связана в основном с осложнениями — кровоизлияниями в мозг, острой сердечной недостаточностью, инфекционными осложнениями и тромбозами при развитии ОПН.

Профилактика. Первичная — предупреждение и лечение инфекционных заболеваний, которые могут стать причиной ОГН: стрептококковый фарингит, стрептодермия, инфекционный эндокардит, сепсис, пневмококковая пневмония, брюшной тиф, менин-

гококковая инфекция, вирусный гепатит В, инфекционный мононуклеоз, эпидемический паротит, ветряная оспа, инфекции, вызванные вирусами Коксаки, и др.

Вторичная профилактика – ранняя диагностика и лечение ОГН.

Третичная профилактика (на поликлиническом этапе после выписки из стационара) включает: соблюдение режима (устранение переохлаждений, стрессов, физических перегрузок) и диеты; завершение лечения (санация очагов инфекции, антигипертензивная терапия); фитотерапия (отвары шиповника, черноплодной рябины); диспансерное наблюдение в течение года (ежеквартально – измерение АД, анализ крови, мочи, определение содержания креатинина сыворотки крови).



ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Определение. Хронический гломерулонефрит (ХГН) — групповое понятие, включающее заболевания клубочков почек с общим, чаще всего иммунным механизмом поражения, вовлечением в процесс канальцев и интерстициальной ткани, постепенным ухудшением почечных функций вплоть до развития хронической почечной недостаточности.

Хронический гломерулонефрит соответствует в МКБ-10 рубрике N03 — Хронический нефритический синдром.

Эпидемиология. При первичном ХГН заболеваемость составляет 13—50 случаев на 10 000 населения в год. Для вторичного ХГН — зависит от распространенности основного заболевания. У мужчин чаще наблюдают первичный ХГН, вторичный — в зависимости от основного заболевания; например, волчаночный нефрит чаще возникает у женщин, а ХГН при узелковом полиартериите — у мужчин. ХГН развивается в любом возрасте, наиболее часто у детей 3—7 лет и взрослых 20—40 лет. Смертность находится в зависимости от формы ХГН, прогрессирования ХПН. Летальный исход возможен от уремии и ее осложнений.

Классификация.

Клиническая классификация (основана на ведущем синдроме) используется при отсутствии показаний или невозможности проведения биопсии почки:

1. Латентная форма (только изменения в моче; отеков и стабильной артериальной гипертензии нет) — до 50 % случаев ХГН.

2. Гематурическая форма — болезнь Берже, IgA-нефрит (рецидивирующая гематурия, отеки и артериальная гипертензия у 30—50 % пациентов) — 20—30 % случаев ХГН.

3. Гипертоническая форма (изменения в моче, артериальная гипертензия) — 20—30 % случаев.

4. Нефротическая форма (нефротический синдром — массивная протеинурия, гипоальбуминемия, отеки, гиперлипидемия; артериальной гипертензии нет) — 10 % случаев ХГН.

5. Смешанная форма (нефротический синдром в сочетании с артериальной гипертензией, и/или гематурией, и/или азотемией) — 5 % случаев ХГН.

Варианты течения ХГН:

1. Латентное течение — субклиническое, без видимых обострений и ремиссий; ХГН выявляют чаще случайно, при профилактическом осмотре, по изменениям в анализе мочи.

2. Рецидивирующее течение — с обострениями, которые развиваются через 3—7 дней после переохлаждения, стресса или без видимой причины.

По фазам заболевания:

1. Обострение (активная фаза, рецидив) — появление нефритического или нефротического синдрома.

2. Ремиссия (неактивная фаза) — улучшение или нормализация экстраренальных проявлений (отеков, артериальной гипертензии), функции почек и изменений в моче.

Морфологическая классификация:

— диффузный пролиферативный гломерулонефрит;
— гломерулонефрит с «полулуниями» (подострый, быстро прогрессирующий);

— мезангиопролиферативный гломерулонефрит;

— мембранозный гломерулонефрит;

— мембранопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит;

— фокально-сегментарный гломерулосклероз;

— фибропластический гломерулонефрит.

Поскольку в России широкое распространение имеет именно клиническая классификация гломерулонефрита, а морфологическая основана на данных биопсии почек, следует иметь в виду, что диффузный пролиферативный гломерулонефрит соответствует клинической форме «острый гломерулонефрит», гломерулонефрит с «полулуниями» — клинической форме «быстро прогрессирующий гломерулонефрит», прочие морфологические формы — клинической форме «хронический гломерулонефрит».

Этиология и патогенез. Хронические гломерулонефриты по этиопатогенезу подразделяются в соответствии с классификацией С. И. Рябова (1982) и В. В. Серова (1987) на:

— **инфекционно-иммунный** — исход острого стрептококкового нефрита, реже других инфекций и инвазий;

— **неинфекционно-иммунный** — постепенное развитие через нефротический нефрит;

— **при системных заболеваниях:** системной красной волчанке, ревматоидном артрите, узелковом полиартериите, синдроме Вегенера, синдроме Гудпасчера, гемморрагическом васкулите и др.;

— **особые формы:** радиационный, постэкламптический, генетический (семейный).

К **предрасполагающим факторам** развития ХГН относятся:

— детский и юношеский возраст (около 70 % больных ХГН выявляется в детском и юношеском возрасте);

— мужской пол (мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки);

-
- генетическая предрасположенность — наличие антигенов системы HLA B12, DRw6, DRw4;
 - переохлаждение;
 - наличие очаговой инфекции в ЛОР-органах, полости рта, половой сфере или на коже;
 - носительство кожного нефрогенного стрептококка группы А;
 - криоглобулинемия;
 - неадекватный иммунный ответ.

По патогенезу ХГН подразделяется на:

- первичный (идиопатический);
- вторичный, связанный с другим заболеванием.

Патогенез первичного (идиопатического) ХГН можно представить в виде схемы: контакт с бета-гемолитическим стрептококком группы А (нефритогенные штаммы 1, 4, 8, 12, 49) → взаимодействии с Ag эндострептолизинем нефрогенного стрептококка → образование комплекса Ag + At → отложение ЦИК под эндотелием капилляров клубочков → привлечение ЦИК нейтрофилов в очаг воспаления → деструкция нейтрофилов с высвобождением из лизосом энзимов → повреждение базальной мембраны капилляров клубочков → протеинурия, гематурия, олигоурия. Процесс усугубляется присутствием комплемента, активизирующего фактор Хагемана и агрегацию тромбоцитов, что ведет к отложению депозитов фибрина в сосудах почки.

Вторичный ХГН, как было отмечено выше, связан с другим заболеванием. Поэтому приобретают значение указания в анамнезе на системное или инфекционное заболевание, прием лекарственных препаратов (ЛП).

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит — геморрагический васкулит, хронический вирусный гепатит В, болезнь Крона, синдром Шегрена (Съегрена), анкилозирующий спондилоартрит, аденокарциномы.

Мембранозный гломерулонефрит — карцинома легкого, кишечника, желудка, молочных желез и почек, неходжкинская лимфома, лейкозы, волчаночный нефрит, вирусный гепатит В, сифилис, филляриатоз, малярия, шистосомоз, лекарственные препараты (ЛП) (препараты золота и ртути, пеницилламин).

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит — системная красная волчанка, криоглобулинемия, хронический гепатит С, бактериальные инфекции, ЛП, токсины.

Гломерулонефрит минимальных изменений — ОРВИ, вакцинации, применение ЛП (НПВП, рифампицин, интерферон альфа), болезнь Фабри, лимфопролиферативная патология.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз — серповидно-клеточная анемия, отторжение почечного трансплантата, циклоспорин,

хирургическое иссечение части почечной паренхимы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, прием героина, дисгенезия нефронов, ВИЧ-инфекция.

Фибропластический гломерулонефрит — исход любого хронического гломерулонефрита.

Клиника.

Субъективные проявления ХГН: появление отеков на лице по утрам, увеличение массы тела (скрытые отеки), изменение цвета мочи, головная боль, головокружение, шаткость походки, мелькание мушек перед глазами, повышение температуры тела (редко), слабость, быстрая утомляемость, плохой аппетит, боль в пояснице, олигоурия.

Объективные проявления: общее состояние, сознание и поведение зависят от степени выраженности гипертонической и уремической энцефалопатии. Лицо бледное, отечное — *facies nephritica*, кожные покровы сухие, бледные, возможно с желтушным оттенком и геморрагическими высыпаниями. Отечный синдром может быть выражен вплоть до анасарки. Дыхание не изменено, возможно наличие жидкости в плевральных полостях.

Границы сердца не изменены, при вторичном дилатационном синдроме смещены влево и вниз. Тоны сердца ритмичные, чаще приглушены, систолический шум на верхушке, склонность к тахикардии, АД повышено значительно. При исследовании живота можно выявить наличие систолического шума в эпигастрии и области пупка при стенозе почечной артерии.

Клиническая характеристика различных вариантов ХГН:

1. Латентная форма (с изолированным мочевым синдромом — умеренная протеинурия до 1–2 г/сут, небольшая микрогематурия и цилиндрурия, достаточный удельный вес мочи). Самочувствие удовлетворительное, экстрауренальные симптомы (отеки, артериальная гипертензия, изменения глазного дна) отсутствуют. Течение медленно прогрессирующее.

2. Гематурическая форма проявляется постоянной микрогематурией, иногда с эпизодами макрогематурии.

3. Гипертоническая форма — интенсивные головные боли, головокружения, снижение зрения, «туман» перед глазами, боли в области сердца, одышка, сердцебиение, выраженная артериальная гипертензия.

4. Нефротическая форма — ведущим является нефротический синдром (массивная протеинурия свыше 3 г/сут, гипоальбуминемия, отеки, гиперлипидемия), артериальная гипертензия отсутствует или непостоянна. Наблюдаются слабость, отсутствие аппетита, значительно выраженные отеки (возможны гидроторакс, асцит, гидроторакс, анасарка).

Возможно развитие нефротического криза — интенсивные боли в животе, перитонитоподобный синдром, повышение температуры тела, гиповолемический коллапс, внутрисосудистая гемокоагуляция (развитие ДВС-синдрома), тромбозы вен (в том числе и почечных), рожистоподобная эритема кожи.

5. Смешанная форма характеризуется сочетанием нефротического и гипертонического синдромов. Проявляется основными симптомами болезни — выраженными отеками типа анасарки, высокой гипертензией, олигоурией, массивной протеинурией.

Осложнения:

- хроническая почечная недостаточность;
- острая и хроническая сердечно-сосудистая недостаточность;
- нарушение мозгового кровообращения;
- интеркуррентные инфекции (в том числе и мочевыводящих путей);
- тромбозы;
- нефротический шок (гиповолемический шок у больных с нефротическим синдромом).

Отдельно рассматриваются осложнения иммуносупрессивной терапии: цитопения, инфекционные процессы, остеопороз.

Диагностика.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови — анемия, умеренное повышение СОЭ при первичном ХГН, может быть значительным при вторичном гломерулонефрите.

Общий анализ мочи:

- протеинурия — минимальная при гематурической форме, минимальная или умеренная (до 3 г/сут) при латентной, гипертонической формах и массивная более (3 г/сут) при нефротическом синдроме;
- эритроциты — от единичных в поле зрения до закрывающих все поле зрения (гематурическая форма);
- лейкоциты: лимфоцитурия отражает активность гломерулонефрита при системном заболевании; лейкоциты могут преобладать над эритроцитами при волчаночном нефрите, нефротическом синдроме;
- цилиндры гиалиновые, зернистые, восковидные;
- проба по Зимницкому — уменьшение объема суточной мочи, полиурия (претерминальная ХПН);
- проба по Нечипоренко — увеличение количества эритроцитов, цилиндров в 1 мл мочи.

Биохимические исследования:

- гипопроteinемия и диспротеинемия: общий белок (снижен), альбумины (снижены), альфа-2- и бета-глобулины (повышены);
- креатинин, мочеви́на, остаточный азот (повышены);

-
- гиперлипидемия: холестерин, триглицериды (повышены);
 - скорость клубочковой фильтрации (снижена).

Иммунологические исследования:

- повышение титра антистрептококковых антител (редко);
- повышение неспецифических показателей воспаления: С-реактивного белка (СРБ), сиаловых кислот, фибрина, серомукоида;
- гипокомплементемия за счет С3 компонента системы комплемента;
- повышение титра IgA (болезнь Берже);
- криоглобулинемия (при криоглобулинемическом гломеруло-нефрите, в частности ассоциированном с вирусным гепатитом С, В);
- специфические для системного заболевания изменения в крови, например, при волчаночном нефрите — антитела к цитоплазме нейтрофилов, увеличение титра антител к ДНК, волчаночные клетки, антифосфолипидные антитела.

Инструментальные исследования:

1. УЗИ почек: контуры гладкие, почки не изменены или уменьшены в размерах (ХПН), экзогенность почечной ткани повышена.

Другие инструментальные исследования: обзорная и экскреторная урография, радиоизотопная ренография (выявление структурных изменений почек и мочевыводящей системы), КТ, МРТ, скinti-графия — могут быть использованы в процессе дифференциальной диагностики ОГН.

2. Биопсия почки с гистоморфологическим исследованием биоптата:

- признаки склероза в клубочках и интерстициальной ткани;
- интра- и экстракапиллярная пролиферация;
- диффузная пролиферация мезангиальных клеток и инфильтрация клубочков макрофагами; увеличение мезангиального матрикса;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз;
- диффузное утолщение базальной мембраны клубочков с формированием субэпителиальных выступов, окружающих отложения иммунных комплексов;
- фибропластический гломерулонефрит — исход всех гломерулопатий, характеризуется фибротическими процессами.

3. ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии.

Дифференциальная диагностика:

1. Хронический пиелонефрит (эпизоды инфекции мочевых путей в анамнезе, лихорадка, боли в пояснице, дизурия, лейкоцитурия, бактериурия, гипостенурия, деформация и расширение чашечно-лоханочной системы, асимметрия и деформация контуров почек по данным УЗИ; асимметрия функции почек при экскреторной урографии, радиоизотопной ренографии).

2. Острый гломерулонефрит (изолированная гематурия при постинфекционном нефрите разрешается в течение 6 мес.).

3. Нефропатия беременных (триада — отеки, протеинурия, артериальная гипертензия, отсутствие анамнеза хронического гломерулонефрита, второй-третий триместр беременности).

4. Тубулоинтерстициальный нефрит (гипостенурия, асептическая лейкоцитурия, боль в пояснице, повышение СОЭ).

5. Алкогольное поражение почек (анамнез, гематурия, гипостенурия, боль в пояснице).

6. Амилоидоз (в анамнезе — хронические гнойные заболевания, ревматоидный артрит, гельминтозы), системность поражения, протеинурия, нередко отсутствие эритроцитурии).

7. Диабетическая нефропатия (сахарный диабет, постепенное нарастание протеинурии, нередко отсутствие гематурии).

8. Поражение почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани (признаки системного заболевания — лихорадка, кардит, артрит, пульмонит, гепатолиенальный синдром и др.), высокая СОЭ, гипергаммаглобулинемия, положительные серологические тесты.

9. Мочекаменная болезнь (наличие конкремента, почечная колика, признаки обструкции, гематурия без протеинурии).

10. Опухоль почек и мочевых путей (образования в мочевых путях, асимметрия функции почек, данные биопсии).

11. Первичный антифосфолипидный синдром (ливедо, выкидыши, антитела к фосфолипидам).

12. Геморрагический васкулит (наличие двух критериев из следующих: геморрагическая пурпура, суставной синдром, боль в животе, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия, возраст не старше 20 лет).

13. Наследственный нефрит (синдром Альпорта) — анамнез, исследование мочи у членов семьи.

По показаниям проводят консультации у следующих специалистов: стоматолог, оториноларинголог, гинеколог, дерматолог, окулист, инфекционист, ревматолог, кардиолог. Подробнее см. раздел «Острый гломерулонефрит».

Лечение.

Цель лечения: замедление темпов прогрессирования в ХПН, достижение ремиссии, предотвращение и устранение осложнений.

Показания к госпитализации:

— подозрение на ХГН, впервые выявленный нефритический, нефротический или изолированный мочевой синдром (протеинурия, гематурия). Необходимо уточнение диагноза, исключение альтернативных заболеваний;

— обострение хронического гломерулонефрита.

Немедикаментозная терапия.

При обострении режим постельный или полупостельный. Диета при обострении — стол № 7а. При нормальной функции почек — содержание белка в диете в соответствии с физиологической нормой. При наличии АГ следует ограничить поваренную соль, продукты, богатые холестерином. Одной из наиболее эффективных мер, позволяющих уменьшить отеки, остается бессолевая диета. Обязательно значительное ограничение потребления соли — менее 3 г ($\frac{2}{3}$ чайных ложки) в сутки; следует максимально исключать продукты, богатые солью, вплоть до замены обычной питьевой воды дистиллированной. В целом при нефротическом синдроме объем жидкости за сутки не должен превышать объем выделенной мочи более чем на 200 мл.

Физиотерапевтическое лечение не показано.

Медикаментозная терапия.

Иммуносупрессоры.

Глюкокортикостероиды показаны в следующих ситуациях:

- обострение ХГН, в том числе при азотемии;
- мезангиопролиферативный гломерулонефрит и гломеруло-нефрит с минимальными изменениями клубочков при наличии нефротического синдрома и других признаков иммунной активности нефрита.

При мембранозном гломерулонефрите эффект ГКС нечеткий. При мезангиокапиллярном гломерулонефрите и фокально-сегментарном гломерулосклерозе ГКС малоэффективны.

Активная терапия преднизолоном проводится либо перорально в высоких дозах, либо в виде пульс-терапии.

Перорально — в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки в течение 6–8 нед. с последующим снижением по 5 мг/нед. до 30 мг/сут и дальнейшим медленным снижением по 2,5–1,25 мг/нед. вплоть до отмены.

Пульс-терапию назначают при высокой активности гломеруло-нефрита. В первые дни лечения доза составляет 1000 мг в/в капельно 1 раз в сутки 3 дня подряд; после снижения активности гломеруло-нефрита возможно ежемесячное проведение пульс-терапии вплоть до ремиссии. Препаратом выбора является метилпреднизолон (метипред).

Цитостатики:

- циклофосфамид (циклофосфан) по 2–3 мг/кг в сутки внутрь;
- хлорамбуцил (лейкеран, хлорбутин) по 0,1–0,2 мг/кг в сутки внутрь;
- циклоспорин (альтернативный препарат) назначается при отсутствии эффекта от глюкокортикоидов и/или цитостатиков или при противопоказаниях к ним по 2,5–3,5 мг/кг в сутки внутрь;
- азатиоприн (имуран) по 1,5–3 мг/кг в сутки внутрь.

Современные иммунодепрессанты — микрофенолата мофетил (Селлсепт) и такролимус.

Производные 4-аминоинолина (делагил, плаквенил) в настоящее время ограничены в применении ввиду низкой эффективности, отсроченного эффекта и выраженности побочных реакций.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ГКС, цитостатики) показана пациентам с более тяжелым течением.

В комплексную терапию ХГН входят:

1. **Антикоагулянты** (гепарин) и **антиагреганты** (дипиридамол, пентоксифиллин, ацетилсалициловая кислота) влияют на процессы внутрисосудистой (в первую очередь внутриклубочковой) коагуляции.

При наличии признаков внутрисосудистой коагуляции рекомендуется внутривенное введение свежемороженой плазмы.

2. **Диуретики**: тиазидные (гидрохлортиазид), петлевые (торасемид, фуросемид), антагонисты альдостерона (спиронолактон).

Применение диуретиков при нефротическом синдроме требует особой осторожности, поскольку даже при массивных отеках объем циркулирующей крови (ОЦК) может быть снижен, а форсирование диуреза в этой ситуации приводит к опасному усугублению гиповолемии. Тиазидные диуретики недостаточно эффективны; калийсберегающие диуретические средства назначать не следует в связи с риском гиперкалиемии.

Предпочтительно применение петлевых диуретиков (в больших дозах парентерально) в сочетании с бессолевым альбумином или реополиглюкином с целью восполнения внутрисосудистого объема.

3. **Статины** (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы): аторвастатин (липримар, торвакард, аторвастатин-Тева, аторис, липтонорм, тулип), розувастатин (крестор, розукард, тевастор, розарт, роксера, мертенил), симвастатин (зокор, вазилип, симвастол, симвакард) показаны всем пациентам с нефротическим синдромом.

4. **Средства, улучшающие микроциркуляцию** (реополиглюкин).

5. **Средства, восполняющие дефицит белка** (альбумин).

6. **Антигипертензивные препараты**. Препаратами выбора являются ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны), оказывающие антипротеинурический эффект. Следует помнить, что их применение требует мониторинга сывороточных уровней креатинина и калия.

Возможно применение экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез, гемосорбция).

Трансплантация почки: в 50 % случаев осложняется рецидивом гломерулонефрита, у 10 % — отторжение трансплантата, у 5 % — болезнь «трансплантат против хозяина».

Активность и продолжительность проводимой терапии зависит от клинико-морфологического варианта ХГН, поэтому проведение биопсии почки является необходимым условием для достижения успеха.

Экспертиза трудоспособности. Сроки временной нетрудоспособность могут составлять от 2 до 4 мес. в зависимости от клинико-морфологической формы ХГН, активности ХГН, положительной или отрицательной динамики ХГН, наличия или отсутствия признаков прогрессирования ХГН. При длительной активности ХГН, тяжелом нефротическом синдроме и артериальной гипертензии, прогрессировании ХГН и развитии ХПН показано прохождение медико-социальной экспертизы для определения степени утраты трудоспособности.

Прогноз. ХПН развивается в течение 10–20 лет в зависимости от клинико-морфологической формы.

Профилактика. Первичная профилактика заключается в предупреждении и лечении антибиотиками заболеваний, которые могут стать причиной ХГН (стрептококковый фарингит, стрептодермия, инфекционный эндокардит, сепсис, гепатиты В и С, опухоли, ревматические заболевания).

Вторичная профилактика заключается в своевременной диагностике и адекватном лечении заболевания.

Третичная профилактика предполагает наблюдение пациента у нефролога, терапевта или врача общей практики в течение года после обострения.

Ежеквартально необходимо проводить общие анализы крови и мочи, определение суточной протеинурии (при нефротическом синдроме), концентрации креатинина и/или мочевины в сыворотке крови, уровня липидов (при исходном повышении), контролировать АД.

Большое значение имеет обучение пациента контролю за балансом жидкости, соблюдение режима и диеты (стол № 7), измерение АД; прием ЛС, назначенных врачом. Возможен прием отвара шиповника, черноплодной рябины. Исключаются переохлаждения, стрессы, физические перегрузки.

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Определение. Острая почечная недостаточность (ОПН) — потенциально обратимое, развивающееся в течение часов, дней, недель патологическое нарушение выделительной функции почек, характеризующееся быстро нарастающей азотемией и водно-электролитными нарушениями. ОПН по МКБ-10 соответствует рубрике N17.

Эпидемиология. 40–200 случаев ОПН на 1 млн взрослого населения регистрируют ежегодно. ОПН развивается у 5 % госпитализированных больных. При обширных хирургических вмешательствах, после операций на открытом сердце, в отделении интенсивной терапии ОПН наблюдают у 10–15 % больных.

ОПН развивается чаще у новорожденных, беременных, лиц старше 60 лет (в 5 раз чаще, чем у молодых). На 2000–5000 беременностей регистрируют 1 случай ОПН. Кортикальный некроз у беременных наблюдают в 10–30 % случаев ОПН.

Смертность у больных с олигурией составляет 50 %, без олигурии — 26 %. При остром канальцевом некрозе, обусловленном хирургическим вмешательством или травмой, смертность составляет 60 %, в случае развития острого канальцевого некроза как осложнения лекарственной болезни — 30 %, при беременности — 10–15 %. При изолированной ОПН смертность ниже; в случае присоединения легочной, печеночной и сердечной недостаточности она повышается до 70 %.

Классификация.

Стадии острой почечной недостаточности:

- начальная (1–3 сут) — период начального действия этиологического фактора (шок, сепсис, отравление);
- олигурическая/азотемическая (1–2 нед.). Развивается через 1–3 сут после воздействия повреждающего фактора;
- стадия восстановления диуреза (5–10 дней) характеризуется постепенным увеличением диуреза до объема, превышающего 500 мл/сут;
- стадия полиурии — клиническое улучшение по мере снижения азотемии и восстановления гомеостаза;
- стадия выздоровления — восстановление почечных функций в течение года и более.

По состоянию диуреза выделяют:

- олигурическую ОПН (диурез менее 500 мл/сут) и неолигурическую ОПН (диурез более 500 мл/сут);

— катаболическую ОПН (при остром сепсисе, ожоговой болезни, синдроме длительного сдавления — темпы прироста концентрации мочевины крови 5–25 ммоль/сут);

— некатаболическую ОПН (темпы прироста концентрации мочевины менее 5 ммоль/сут).

По степени тяжести выделяют:

— легкая степень ОПН — концентрация креатинина от 2 до 2,5 мг% (170–200 мкмоль/л); гемодиализ не показан;

— средняя степень ОПН — концентрация креатинина от 2,5 до 5,5 мг% (200–500 мкмоль/л); часто необходимо проведение гемодиализа;

— тяжелую степень ОПН устанавливают при концентрации креатинина более 5,5 мг% (500 мкмоль/л); необходимо проведение гемодиализа.

По течению: циклическое, рецидивирующее, прогрессирующее (необратимое).

Этиология и патогенез.

К развитию ОПН могут привести целый ряд заболеваний и патологических состояний:

— хронические заболевания почек;

— инфекции;

— общие или системные заболевания;

— применение нефротоксичных ЛС;

— гемотрансфузии;

— длительное сдавление частей тела (приводит к синдрому длительного сдавления);

— артериальная гипертензия;

— рвота, понос, кровотечение;

— беременность;

— идиопатическая послеродовая ОПН (через несколько недель после неосложненных родов, сочетается с тяжелой артериальной гипертензией, патоморфологически напоминает гемолитико-уремический синдром);

— обструкция мочевых путей.

По причинам и механизмам развития выделяют следующие формы ОПН:

Преренальная (гемодинамическая) ОПН (в основе снижение ОЦК, гиповолемия):

— уменьшение сердечного выброса (кардиогенный шок, тампонада сердца, аритмии, сердечная недостаточность, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), кровотечение);

— системная вазодилатация (эндотоксиновый шок при сепсисе, анафилаксия, применение вазодилаторов);

-
- секвестрация жидкости в тканях (панкреатит, перитонит, цирроз печени, резекция печени, нефротический синдром);
 - обезвоживание при рвоте, диарее, применении диуретиков или слабительных средств, ожогах.

Ренальная (паренхиматозная) ОПН (в основе ишемия):

- острый тубулярный некроз — нефротоксические воздействия (соли тяжелых металлов, суррогаты алкоголя, яды, ЛС — антибиотики, ингибиторы АПФ, НПВП, диуретики, рентгеноконтрастные вещества, органические растворители);

- внутриканальцевая блокада пигментами (миоглобином при синдроме длительного сдавления, судорогах, электротравме, отморожении, длительном астматическом статусе, комах; гемоглобином при гемолизе эритроцитов), белковыми цилиндрами (миеломная нефропатия, парапротеинозы), кристаллами мочевой кислоты (подагрическая нефропатия, миеломная нефропатия, лечение лейкозов цитостатиками), оксалатами;

- воспалительные и обменные заболевания почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит, другие гломерулонефриты, синдром Гудпасчера, острый тубулоинтерстициальный нефрит, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, пиелонефрит, амилоидоз);

- поражения сосудов почек (гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, системная склеродермия, системные некротизирующие васкулиты, злокачественная артериальная гипертензия, тромбоз артерий или вен, атеросклеротическая эмболия; расслаивающая аневризма брюшного отдела аорты);

- исход прerenальной ОПН — при усугублении артериальной гипотензии и ишемии почек.

Постренальная (обструктивная) ОПН:

- окклюзия мочевыводящих путей (закупорка мочеточников камнями, сдавление опухолью; обструкция шейки мочевого пузыря аденомой, опухолью, стриктурой мочеиспускательного канала), некротический папиллит, ретроперитонеальный фиброз, поражения спинного мозга;

- для развития постренальной ОПН нередко достаточно односторонней обструкции, а во второй почке рефлекторно возникает афферентная вазоконстрикция и развивается анурия.

Аренальная ОПН: травмы или удаление единственной почки.

Клиника. В клинической картине присутствуют симптомы заболеваний, приведших к развитию ОПН, и осложнений ОПН.

При гиповолемии (как возможной причине ОПН) отмечаются запавшие глазные яблоки, сухая кожа, артериальная гипотензия.

При заболеваниях почек возможно наличие:

- отеков в сочетании с высокой или злокачественной артериальной гипертензией;

- признаков обструкции мочевых путей – боль в пояснице или почечная колика (пациент не находит себе места, отсутствие мочи при попытке мочеиспускания или катетеризации мочевого пузыря);

- признаков уремической интоксикации (адинамия, потеря аппетита, тошнота, рвота, сонливость, заторможенность);

- подергивания мышц и брадикардия при олигурической/анурической ОПН;

- периферических и полостных отеков, отека легких и отека мозга при анурии.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): расстройство ритма при гиперкалиемии, артериальная гипертензия у части больных, тахикардия, расширение границ сердца, глухие тоны, систолический шум на верхушке, иногда шум трения перикарда.

Изменения со стороны дыхательной системы: одышка (уремический отек легких, ацидоз, респираторный дистресс-синдром взрослых, бактериальная пневмония).

Изменения со стороны центральной нервной системы (ЦНС): заторможенность, кома, судороги, психозы, дыхание КуССмауля.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): боли в животе, увеличение печени.

В клинической картине также могут присутствовать симптомы общих или системных заболеваний, симптомы полиорганной недостаточности.

Диагностика подразумевает установление ОПН, причины, механизма (преренальная, ренальная, постренальная, аренальная), тяжести и осложнений ОПН. ОПН диагностируют при быстром (в течение часов, дней, недель) увеличении креатинина на 50 % к исходному, при концентрации не менее 2 мг/дл. Основные методы исследования позволяют установить и классифицировать ОПН, а наиболее специфичные тесты – установить этиологию ОПН. Обследование в амбулаторных условиях минимальное, проводят до установления диагноза и показаний к госпитализации.

Лабораторные исследования.

У всех пациентов с подозрением на ОПН исследуют:

- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой (анемия, лейкоцитоз в период олигурии, лимфопения);

- определение ОЦК, гематокрита (гипер- или гиповолемия);

- концентрацию электролитов в крови;

— содержание мочевины, креатинина, глюкозы, альбумина в сыворотке крови;

— газовый состав артериальной крови и pH;

— общий анализ мочи: определяют плотность (удельный вес) мочи, количество белка, лейкоцитов, содержание гемоглобина, эритроцитов, наличие лимфоцитов, эозинофилов (характерны для острого интерстициального нефрита), мочевых цилиндров;

— бактериологическое исследование мочи проводят во всех случаях.

К дополнительным методам исследования относятся:

— содержание СРБ, кальция в сыворотке крови, активность креатинфосфокиназы (КФК);

— бактериологическое исследование крови;

— трансаминазы, билирубин (болезни печени);

— лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гаптоглобин, непрямо́й билирубин (гемолиз);

— исследование электролитов крови и мочи (дифференциальная диагностика ренальной и преренальной ОПН): концентрация натрия, хлоридов, креатинина в моче, осмолярность мочи.

Инструментальные исследования:

1. ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки.

2. КТ или УЗИ для исключения обструкции мочевых путей, если она клинически не очевидна, выявление гидронефроза.

3. Биопсия почек (больным с классическим течением ОПН не проводят): при подозрении на первичное заболевание почек, острый интерстициальный лекарственный нефрит или васкулит, поражение сосудов или системное заболевание, при отсутствии очевидной причины ОПН, при сохранении олигоанурии дольше 3 нед. без видимой причины.

При подозрении на обструкцию проводят УЗИ почек с определением объема остаточной мочи, неконтрастную КТ или МРТ, реоренографию, исследуют уровень простатоспецифического антигена.

Дифференциальная диагностика проводится между ОПН и впервые выявленной ХПН.

Разграничивают преренальную, ренальную и постренальную ОПН.

В первую очередь исключают преренальную ОПН (гиповолемия, артериальная гипотензия), поскольку коррекция нарушений гемодинамики быстро приводит к восстановлению почечных функций.

Если соотношение концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови более 0,1, то выше вероятность преренальной ОПН.

Далее исключают постренальную ОПН (перкуссия и/или УЗИ мочевого пузыря для подтверждения отсутствия в нем мочи, УЗИ почек для выявления признаков обструкции с одной или обеих сторон — гидронефроз).

Отсутствие преренальной и постренальной ОПН свидетельствует о ренальной ОПН. Высокое АД характерно для ренальной ОПН или стеноза почечных артерий.

Дополнительные показатели: при преренальной ОПН — показатель экскретируемой фракции натрия, определяемый по формуле:

$$\left[\frac{\text{[Натрий мочи, ммоль/л} \times \text{креатинин плазмы, мкмоль/л]} / \text{[натрий плазмы, ммоль/л} \times \text{креатинин мочи, мкмоль/л]} \times 100 \%}{\text{будет} < 1 \%, \text{ а при ренальной} > 1 \%. \right.$$

Преренальная причина ОПН более вероятна, если концентрация в моче натрия составляет менее 10 ммоль/л, хлоридов менее 10 ммоль/л, осмолярность мочи более 500 мосм/кг (при условии, что пациент не принимает диуретики и в прошлом функция почек у него была нормальная).

Показания к консультации других специалистов: нефролог и уролог (подозрение на обструкцию мочевых путей, гнойный пиелонефрит, сосудистую обструкцию), акушер-гинеколог (криптогенный сепсис, беременность), ревматолог (подозрение на системные заболевания соединительной ткани или их наличие), кардиолог (острые нарушения ритма, подозрение на инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность), инфекционист (подозрение на инфекционное заболевание), гематолог (гемолитическая анемия), пульмонолог (легочно-почечный синдром), гепатолог (гепаторенальный синдром), дерматолог (заболевания кожи или системные заболевания).

Лечение.

Больных с подозрением на ОПН или с установленным диагнозом ОПН необходимо госпитализировать в профильное отделение с учетом возможности проведения гемодиализа. При тяжелой и осложненной ОПН больных госпитализируют в отделение реанимации или интенсивной терапии, оснащенное гемодиализом.

Цели терапии: выздоровление, снижение риска летального исхода и перевод на хронический диализ, предупреждение и устранение осложнений.

Немедикаментозная терапия. Диета — стол № 7а. Ограничивают потребление белка (у пациентов с неосложненной ОПН — до 0,8 г/кг в сутки, при катаболической ОПН — 1,2–1,5 г/кг в сутки; поваренной соли — до 2–4 г/сут), а также продуктов, содержа-

щих в большом количестве калий, фосфор и магний. Калорийность 35—50 ккал/кг в сутки обеспечивают за счет углеводов и жиров.

Ежедневный контроль за балансом жидкости: учет объема выпитой жидкости, диуреза и всех экстраренальных потерь (рвота, понос, кровотечение и др.). Объем потребляемой жидкости при отсутствии экстраренальных потерь должен быть равен диурезу за предыдущий день + 30 мл/ч (объем должен быть уменьшен на величину объема жидкости, вводимой парентерально).

При олигурии или анурии больным, не способным мочиться самостоятельно, а также для исключения обструкции нижних мочевых путей устанавливают мочевой катетер.

Лекарственная терапия. Цель — сохранение функций почек, уменьшение потребности в гемодиализе, предупреждение летального исхода, осложнений, перевода на хронический диализ.

Медикаментозное лечение зависит от степени тяжести ОПН. Дозы ЛП зависят от скорости клубочковой фильтрации, применения диализа.

Не получено убедительных доказательств того, что лекарственная терапия при ОПН эффективно снижает потребность в гемодиализе, уменьшает продолжительность диализного лечения или риск смерти (результаты рандомизированных контролируемых исследований).

Виды терапии:

1. Всем пациентам с тяжелой ОПН проводится коррекция объема жидкости, электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия.

2. Ранний гемодиализ показан пациентам с рефрактерной гипергидратацией, гиперкалиемией и ацидозом, при тяжелой ОПН без признаков улучшения функции почек.

3. Пациентам, которым проводят гемодиализ, назначают витамины группы В, фолиевую кислоту.

4. Чаще всего вводят жидкости, фуросемид. Клинические испытания не доказали эффекта петлевых диуретиков, допамина, маннитола, часто используемых с целью профилактики и лечения ОПН. Профилактический эффект антагонистов кальция недостаточно изучен.

5. Посиндромная терапия.

6. Коррекция преренальных факторов: восполнение ОЦК при его уменьшении.

7. Назначение альбумина пациентам с циррозом печени и уменьшением ОЦК.

8. Назначение препаратов крови при кровопотере.

9. Исключение приема ЛС с нефротоксическим действием (при анурии противопоказано применение стрептомицина, аминогликозидов, особенно в сочетании с фуросемидом из-за ототоксического действия) и ЛС, содержащих магний (например, цитрата магния

и антацидов с гидроокисью магния). Дозы ЛС корректируют с учетом нарушения функций почек.

10. Удаление токсинов из организма.

11. Устранение обструкции мочевыводящих путей.

Хирургическое лечение:

1. Устранение обструкции мочевых путей (удаление камня, сгустка крови, гноя, катетеризация мочевого пузыря, цистостома при доброкачественной гиперплазии предстательной железы или обструкции нижних мочевых путей).

2. Удаление почки, декапсуляция при гнойном одностороннем пиелонефрите, наложение нефростомы, удаление гнойного очага при сепсисе.

3. Восстановление проходимости почечных сосудов с помощью шунтирования, пластики, стентирования, бужирования.

Экспертиза трудоспособности. Примерные сроки временной нетрудоспособности составляют от 1 мес. (легкая неосложненная ОПН) до 4 мес. (тяжелая осложненная ОПН).

После восстановления трудоспособности — трудоустройство с исключением переохлаждения, физических перегрузок, контактов с нефротоксическими веществами, работ в ночную смену.

Прогноз зависит от тяжести основного заболевания и выраженности ОПН. Прогноз ухудшается при недостаточности других органов и систем, наличии хронических заболеваний печени (алкогольный цирроз), механической гипервентиляции легких, выраженной артериальной гипотензии, наличии осложнений (сепсис, отек легких, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, перикардит, кровотечение).

При неосложненном течении вероятность полного восстановления функций почек у больных, переживших один эпизод ОПН, составляет 90 % в течение последующих 6 нед. Полное восстановление функций после ОПН отмечают в 35–40 % случаев, частичное — в 10–15 %, переход в ХПН — в 1–3 % случаев.

У некоторых женщин с ОПН, развившейся во время беременности, функции почек восстанавливаются, в ряде случаев наблюдают прогрессирование до терминальной почечной недостаточности.

Смерть при ОПН чаще всего наступает от уремической комы, нарушений гемодинамики и сепсиса. У половины пациентов с осложненной ОПН наступает летальный исход, особенно при олигурии, недавнем инфаркте миокарда или инсульте.

Профилактика. При высоком риске развития ОПН необходимо выявить в анамнезе факторы риска ОПН (сахарный диабет, сердечную недостаточность, миеломную болезнь; почечную недостаточность и хронические заболевания почек; системные заболевания соединительной ткани).

Не назначать потенциально нефротоксические ЛП (НПВП, аминогликозиды и др.), избегать форсированного диуреза у пациентов с печеночной недостаточностью или циррозом печени, парацентеза с удалением большого объема жидкости у пациентов с асцитом, исключить проведение внутривенной урографии у больных с диабетической нефропатией, миеломной нефропатией и другими заболеваниями почек.

После выписки из стационара необходимо наблюдение за водным балансом: ежедневные взвешивания, график баланса жидкости (диурез, объем выпитой жидкости), при необходимости ограничивают потребление воды и натрия. Диспансерное наблюдение: ежемесячно — физикальное обследование, измерение АД, температуры, общие анализы крови и мочи, концентрация мочевины, креатинина в сыворотке крови.



ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Определение. Хроническая болезнь почек (ХБП) – повреждение почек либо снижение их функции в течение 3 мес. и более. Заболевания классифицируются на 5 стадий, которые различаются по тактике ведения больного и риску развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений.

Риск развития и прогрессирования хронической болезни почек увеличивается под действием ряда широко распространенных факторов:

- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- гиперлипидемия;
- ожирение;
- курение;
- инфекции нижних мочевых путей и обструкция мочевого тракта;
- аутоиммунные заболевания;
- наследственная отягощенность (ХБП у родственников);
- системные инфекции, острая почечная недостаточность;
- лекарственные поражения почек;
- пожилой возраст;
- токсические поражения почек (алкоголь и его суррогаты, воздействие свинца, ртути, фунгициды, дезинфицирующие средства, героин, органические растворители).

Наиболее распространенными причинами ХБП в странах Северной Америки и Европы являются диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия и гломерулонефрит. На эти три причины приходится приблизительно 75 % от всех случаев заболеваний у взрослых.

Хроническая болезнь почек может являться следствием многих других причин, от потери почки вследствие травмы до наследственных заболеваний, таких как поликистоз почек.

Современная классификация основана на двух показателях – скорости клубочковой фильтрации и признаках почечного повреждения (протеинурия, альбуминурия). В зависимости от их сочетания выделяют пять стадий хронической болезни почек (табл. 6).

Стадии 3–5 соответствуют определению хронической почечной недостаточности (снижение СКФ до 60 мл/мин и менее). Стадия 5 соответствует терминальной хронической почечной недостаточности (уремия).

Стадии ХБП по NKF/KDOQI

(National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002)

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	Признаки нефропатии, нормальная СКФ	Более 90
2	Признаки нефропатии, легкое снижение СКФ	60–89
3А	Умеренное снижение СКФ	45–59
3Б	Выраженное снижение СКФ	30–44
4	Тяжелое снижение СКФ	15–29
5	ХПН	Менее 15



ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Определение. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — симптомокомплекс, развивающийся при хронических двусторонних заболеваниях почек вследствие постепенной необратимой гибели нефронов и характеризующийся нарушением гомеостатической функции почек. Критерием ХПН в узком смысле принято считать скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью 3 мес. и более с наличием повреждения почек или без признаков повреждения.

ХПН в МКБ-10 может соответствовать рубрикам: N18.0 — Терминальная стадия поражения почек, N18.8 — Другие проявления хронической почечной недостаточности, N18.9 — Хроническая почечная недостаточность неуточненная, I12.0 — Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью.

Эпидемиология. ХПН чаще наблюдают у взрослых. Заболеваемость 5—10 случаев на 100 000 населения в год. Распространенность 20—60 случаев на 100 000 взрослого населения.

Классификация.

В соответствии с клинической классификацией выделяют 3 стадии ХПН:

1. Начальная (латентная) стадия — скорость клубочковой фильтрации 80—40 мл/мин. Клинически: полиурия, артериальная гипертензия (у 50 % больных). Лабораторно: легкая анемия.

2. Консервативная стадия — скорость клубочковой фильтрации 40—10 мл/мин. Клинически: полиурия, никтурия, артериальная гипертензия. Лабораторно: умеренная анемия, креатинин 145—700 мкмоль/л.

3. Терминальная стадия — скорость клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин. Клинически: олигурия. Лабораторно: выраженная анемия, гиперкалиемия, гипернатриемия, гипермагниемия, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз, креатинин более 700—800 мкмоль/л.

В странах Европы и США принята классификация стадий хронической болезни почек вместо классификации ХПН (см. табл. 6).

В настоящее время VI съезд нефрологов России (2005) принял решение использовать обе классификации, указывая одновременно стадию ХПН и стадию хронической болезни почек. Хроническая болезнь почек устанавливается при наличии признаков поражения почки (структурные признаки поражения почки или функциональ-

ные нарушения со снижением скорости клубочковой фильтрации или без нее) длительностью 3 мес. и более.

Этиология и патогенез.

К развитию ХПН может привести целый ряд заболеваний и состояний:

- хронические двусторонние заболевания почек (у 10 % пациентов указания в анамнезе на заболевания почек отсутствуют);
- гипертоническая болезнь, злокачественная артериальная гипертензия;
- стеноз почечной артерии;
- хронический гломерулонефрит;
- хронический тубулоинтерстициальный нефрит;
- хронический пиелонефрит;
- системные заболевания соединительной ткани — системная красная волчанка, склеродермия, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера;
- геморрагический васкулит;
- сахарный диабет (диабетическая нефропатия);
- амилоидоз почек;
- подагра (подагрическая нефропатия);
- врожденные заболевания почек, в том числе поликистоз почек, гипоплазия почек, синдром Альпорта, синдром Фанкони;
- миеломная болезнь;
- длительная обструкция мочевыводящих путей;
- мочекаменная болезнь;
- гидронефроз.

К факторам, ускоряющим прогрессирование ХПН, относятся: артериальная гипертензия, высокая протеинурия, диета с большим содержанием белка, фосфора, гиперпаратиреоз, беременность.

Беременность при ХПН противопоказана.

Ухудшение состояния может быть спровоцировано интеркуррентной инфекцией, травмой, обезвоживанием, кровопотерей, развитием гиповолемического шока, применением ЛС, усиливающих эфферентную вазоконстрикцию (например, блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда).

Следует также воздерживаться от применения нефротоксичных препаратов, особенно йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и НПВП, исключить воздействие аллергенов.

При ХПН нарушаются все функции почек, к которым относятся:

- поддержание постоянства осмотически активных веществ в крови (осморегуляция);
- участие в регуляции объема крови;
- регуляция ионного состава крови;
- регуляция кислотно-основного состояния;

-
- экскреция продуктов азотистого обмена;
 - экскреция избытка ряда органических веществ (глюкоза, аминокислоты);
 - регуляция артериального давления;
 - регуляция эритропоэза.

Клиника:

1. Кожа: сухая, бледная, с желтым оттенком (задержка урохромов). Наблюдают геморрагические высыпания (петехии, экхимозы), расчесы при зуде. В терминальной стадии ХПН возникает «припухлость» кожи (за счет выделений через поры мочевой кислоты).

2. Неврологические симптомы:

- уремическая энцефалопатия: снижение памяти, нарушение способности к концентрации внимания, сонливость или бессонница. В терминальной стадии возможны «порхающий» тремор, судороги, хorea, ступор и кома. Кома развивается постепенно или внезапно;
- уремическая полиневропатия: синдром «беспокойных ног», парестезии, жжение в нижних конечностях, парезы, параличи (на поздних стадиях).

3. Изменения сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- прогрессирующий атеросклероз коронарных и мозговых артерий;
- сердечная недостаточность;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- перикардит;
- кардиомиопатия;
- АВ-блокада вплоть до остановки сердца при содержании калия более 7 ммоль/л.

4. Эндокринные расстройства: уремический псевдодиабет и вторичный гиперпаратиреоз, часто отмечается аменорея у женщин, импотенция и олигоспермия у мужчин. У подростков могут возникать нарушения процессов роста и полового созревания.

5. Водно-электролитные нарушения:

- полиурия с никтурией в начальной и консервативной стадиях;
- олигурия, отеки в терминальной стадии;
- гипокалиемия в начальной и консервативной стадиях (передозировка диуретиков, диарея): мышечная слабость, одышка, гипервентиляция;
- потеря натрия в начальной и консервативной стадиях: жажда, слабость, снижение тургора кожи, ортостатическая артериальная гипотензия, повышение гематокрита и концентрации общего белка в сыворотке крови;

— задержка натрия в терминальной стадии: гипергидратация, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность;

— гиперкалиемия в терминальной стадии (при повышенном содержании калия в пище, гиперкатаболизме, олигурии, метаболическом ацидозе, а также приеме спиронолактона, ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов; гипоальдостеронизме, скорости клубочковой фильтрации менее 15–20 мл/мин): мышечные параличи, острая дыхательная недостаточность, брадикардия, АВ-блокада.

6. Изменения со стороны костной системы: почечный рахит (изменения аналогичны таковым при обычном рахите), кистозно-фиброзный остеит, остеосклероз, переломы костей.

7. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена:

— гиперфосфатемия (при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 25 % нормы) в сочетании с гипокальциемией (гиперпаратиреоз);

— зуд (возможен вследствие гиперпаратиреоза);

— остеопороз;

— гипофосфатемия (синдром нарушения всасывания, прием антацидов, гипервентиляция);

— снижение сократительной способности миокарда;

— нарушения кислотно-щелочного состояния: гиперхлоремический компенсированный ацидоз, метаболический ацидоз (скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин).

8. Нарушения азотистого баланса: азотемия — увеличение концентрации креатинина, мочевины, мочевой кислоты при скорости клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин. Признаками нарушения азотистого баланса выступают уремический энтероколит, вторичная подагра, запах аммиака изо рта.

9. Нарушения кроветворения и иммунитета: анемия, лимфопения, геморрагический диатез, повышенная восприимчивость к инфекциям, спленомегалия и гиперспленизм, лейкопения, гипокомплементемия.

10. Поражение легких: уремический отек, пневмония, плеврит (полисерозит при уремии).

11. Расстройства ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, эрозии и язвы ЖКТ, неприятный вкус во рту и аммиачный запах изо рта, паротит и стоматит (вторичное инфицирование).

Диагностика. Лабораторно-инструментальные исследования позволяют уточнить детали, причины и факторы прогрессирования хронической болезни почек.

Лабораторные исследования:

1. Общий анализ крови: нормохромная нормоцитарная анемия, лимфопения, тромбоцитопения, снижение гематокрита.

2. Свертываемость крови снижена.

3. Изменения биохимических анализов:
- азотемия;
 - гиперлипидемия;
 - электролиты: гиперфосфатемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия или гипернатриемия, гипохлоремия, гипермагниемия (в терминальной стадии), повышение содержания сульфатов, гипокальциемия;
 - изменение кислотно-щелочного состояния: ацидоз (рН менее 7,37), снижение концентрации бикарбонатов крови.

4. Анализ мочи:

- протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия;
- гипостенурия, изостенурия;
- цилиндрурия.

5. Скорость клубочковой фильтрации подсчитывают по формуле Кокрофта—Гаулта:

СКФ мл/мин (мужчины) = $1,23 \times (140 - \text{возраст (годы)} \times \text{вес (кг)} / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}$);

СКФ мл/мин (женщины) = $1,05 \times (140 - \text{возраст (годы)} \times \text{вес (кг)} / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}$).

Инструментальная диагностика проводится для уточнения причины, характера поражения почек и исключения альтернативных заболеваний:

- УЗИ;
- КТ — определяют доброкачественный или злокачественный генез кистозных образований;
- ретроградная пиелография;
- ангиография (при подозрении на стеноз почечной артерии);
- каваграфия (при подозрении на восходящий тромбоз нижней полой вены);
- биопсия почек;
- радиоизотопная ренография.

Дифференциальный диагноз.

ОПН: отсутствие хронического заболевания почек или почечных синдромов в анамнезе, взаимосвязь с этиологическим фактором. Для ОПН характерны олигоанурия (85 %), отсутствие гипертрофии левого желудочка, выраженной анемии. Почки увеличены в размерах или не изменены, эхогенность паренхимы почек понижена или нормальна.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит в качестве возможной причины ХПН: неуклонно прогрессирующее снижение функций почек вплоть до терминальной стадии в течение 6—12, реже 24 мес., нефротический, гипертонический, нефритический синдромы или гематурия в анамнезе указывают на развитие ХПН в исходе первичного или вторичного гломерулонефрита.

Лечение. Цель терапии: замедление темпов прогрессирования ХПН до терминальной стадии, предупреждение и лечение осложнений.

Показания к стационарному лечению:

1. Клинические — нарастание утомляемости, тошнота, рвота, потеря аппетита, снижение массы тела, одышка, зуд, судороги, артериальная гипертензия, отеки и ухудшение состояния кожи.

2. Обострение основного заболевания или внезапное снижение функций почек.

Немедикаментозная терапия.

Диета позволяет улучшить самочувствие, у некоторых больных — замедлить прогрессирование хронической болезни почек. В начальной стадии ХПН — стол № 7, при выраженной ХПН — № 7а или № 7б. У пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, диета практически не отличается от рациона здоровых — стол № 7г. Необходимо адекватное поступление калорий за счет жиров (предпочтительны полиненасыщенные жиры) и углеводов. Диета должна способствовать регулярному ежедневному опорожнению кишечника.

Следует снизить потребление белка (60—40—20 г/сут в зависимости от стадии). Ограничение белка в диете замедляет прогрессирование ХПН и снижает риск почечной смерти при диабетических и недиабетических заболеваниях почек.

При гиперкалиемии (олигурия, анурия) — ограничение продуктов, содержащих соли калия (урюк, изюм, картофель). Снижение потребления фосфора (ограничение молочных продуктов при концентрации креатинина в сыворотке крови более 150 мкмоль/л) и магния (зерновые и бобовые продукты, отруби, рыба, творог).

Объем потребляемой жидкости определяют с учетом содержания натрия в крови, ОЦК, диуреза, наличия артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Обычно объем потребляемой жидкости должен превышать суточный диурез на 500 мл. При полиурии иногда необходимо употреблять до 2—3 л жидкости в сутки.

Необходимо ограничение поваренной соли до 3—8 г/сут (в США рекомендуется ограничение соли при ХПН менее 2,3 г/сут); при гиповолемии и/или повышенной экскреции натрия с мочой ограничивать потребление соли не следует (поликистозная болезнь почек, интерстициальный нефрит).

Лекарственная терапия замедляет прогрессирование почечных заболеваний, снижает смертность от ХПН. Контроль артериальной гипертензии, гликемии и метаболических нарушений позволяет предупредить ОПН и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Важное место в медикаментозной терапии занимает лечение основного заболевания, приведшего к развитию ХПН.

Антибактериальная терапия обострения пиелонефрита целесообразна даже на терминальной стадии ХПН.

Иммуносупрессивная терапия (ГКС, цитостатики) активного гломерулонефрита, особенно ассоциированного с системными заболеваниями соединительной ткани (волчаночный нефрит).

Коррекция гипергликемии у больных сахарным диабетом, поскольку зависимость снижения темпов падения скорости клубочковой фильтрации от уровня гликемии утрачивается уже в консервативную стадию.

Антигипертензивная терапия. Целевое АД у больных с нефрогенной артериальной гипертензией составляет 130/80 мм рт. ст., а у больных с ХПН и протеинурией 1 г/сут — 125/75 мм рт. ст. Адекватного антигипертензивного эффекта у 70 % больных удается добиться сочетанием ЛС различных групп.

Гиполипидемическая терапия (розувастатин, аторвастатин).

Препараты железа и эритропоэтины: эпоэтин бета (рекормон, эритропоэтин) и эпоэтин альфа (эпокрин, эпрекс).

Симптоматическая терапия: адсорбенты, содовые клизмы, промывания желудка.

Хирургическое лечение:

1. Операции, направленные на устранение пре- и постренальных причин ХПН.

2. При окклюзии почечных артерий — баллонная ангиопластика, шунтирование, протезирование сосуда.

3. Трансплантация почки показана в терминальной стадии ХПН. Противопоказана при тяжелых внепочечных заболеваниях: опухоли, поражении коронарных сосудов сердца, сосудов головного мозга, инфекциях, активном гломерулонефрите. Относительно противопоказана в возрасте старше 60–65 лет при заболеваниях мочевого пузыря или мочеиспускательного канала, окклюзии подвздошных и бедренных артерий, сахарном диабете, психических заболеваниях.

Прогноз зависит от основного заболевания, стадии ХПН, адекватности лечения, возраста. Применение диализных методов и трансплантации почек увеличивает выживаемость больных.

Оценку темпов прогрессирования почечной недостаточности осуществляют у амбулаторных пациентов с интервалами 6–12 мес.

Медленные темпы прогрессирования — 15–20 лет до терминальной ХПН (хронический пиелонефрит, подагрическая и анальгетическая нефропатии, поликистоз почек).

Высокие темпы прогрессирования — 3–10 лет (смешанная форма гломерулонефрита, активный волчаночный гломерулонефрит, диабетический гломерулосклероз, амилоидоз почек).

Профилактика. Первичная и вторичная профилактика ХПН заключается в профилактике, ранней диагностике и адекватном лечении заболеваний, приводящих к развитию ХПН.

Третичная профилактика в амбулаторных условиях на начальной и консервативной стадиях заключается в соблюдении малобелковой диеты и жидкостного режима, ежедневном опорожнении кишечника, ограничении потребления поваренной соли при отеках и артериальной гипертензии, адекватной медикаментозной терапии – антигипертензивной, гиполипидемической, препаратов железа и эритропоэтинов, адсорбентов, содовых клизм, промывании желудка.

Важным является обучение пациента, поскольку осведомленность пациента, его грамотность в вопросах ХПН, приверженность к выполнению рекомендаций врача улучшают прогноз хронической болезни почек.



НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ



Определение. Недержание мочи (инконтиненция) — это объективно доказанная непровольная потеря мочи в результате нарушения функции мочевого пузыря и/или его сфинктеров.

Выделяют следующие варианты недержания мочи:

- **ургентное** — при выраженном позыве к мочеиспусканию;
- **стрессовое** — недержание мочи при напряжении;
- **недержание переполнения** — при плохом опорожнении мочевого пузыря с наличием остаточной мочи;
- **транзиторное** — возникшее под воздействием каких-либо внешних факторов и проходящее после прекращения их действия.

Если имеет место комбинация императивного (ургентного) и стрессового недержания мочи, то оно обозначается как **смешанное**.

Гиперактивный мочевой пузырь

Определение. Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) — клинический синдром, определяющий ургентное мочеиспускание (в сочетании или без ургентного недержания мочи), основными симптомами которого являются поллакиурия и никтурия, а также наличие сильных непровольных (неконтролируемых) позывов к мочеиспусканию.

Данный синдром, согласно рекомендациям Международного общества по удержанию (International continence society — ICS), применим при отсутствии подтвержденной инфекции или какой-либо другой патологии.

Ключевым симптомом ГАМП является ургентность, которая определяется ICS как «жалоба пациента на непреодолимое желание опорожнить мочевой пузырь, которое трудно отложить».

Эпидемиология. ГАМП является весьма распространенным клиническим синдромом. По данным ICS, в мире от 50 до 100 млн человек страдают ГАМП. В европейских странах ГАМП встречается у 17 % населения в возрасте старше 40 лет. По данным последнего наиболее крупного эпидемиологического исследования (EPIC Study, 2006), проведенного в пяти странах, общая распространенность ГАМП составляет 11,8 %, причем это заболевание одинаково часто встречается как у мужчин (10,8 %), так и у женщин (12,8 %). Отмечается увеличение частоты ГАМП с возрастом.

Актуальность проблемы ГАМП подтверждается также тем фактом, что лишь небольшая часть пациентов обращается со своими симптомами и проблемами к врачу (табл. 7).

Гиперактивный мочевой пузырь: мифы и факты

Мифы	Факты
ГАМП — норма	Не может являться нормой в любом возрасте
ГАМП — неотъемлемая часть старения	
Проблема только пожилых людей	Встречается во всех возрастных группах
Специалист не сможет помочь	Диагностируемое и поддающееся лечению состояние
ГАМП не является проблемой	Заболевание, значительно снижающее качество жизни пациента

Кроме неосведомленности пациентов о возможности эффективного контроля над их симптомами при помощи медикаментозных средств, причинами необращения за медицинской помощью являются:

- уверенность в том, что имеющиеся симптомы не являются следствием заболевания;
- отсутствие влияния симптомов на качество жизни пациента;
- убежденность в том, что причиной симптомов является не заболевание, а закономерное следствие старения или образа жизни;
- уверенность в том, что симптомы имеют наследственный характер;
- смущение, растерянность, стыд, чувство неудобства в связи с имеющимися симптомами;
- боязнь того, что за симптомами ГАМП скрывается более серьезное заболевание;
- убежденность в том, что симптомы не стоят внимания врача;
- недоступность медицинской помощи;
- игнорирование симптомов пациента врачом.

Этиология и патогенез. Мочеиспускание является сложным рефлекторным актом, во время которого должно произойти синхронное расслабление внутреннего и наружного сфинктеров* мочевого пузыря и координированное сокращение мышцы мочевого

* Сфинктер — круговая мышца, замыкающая какое-либо отверстие. В мочевыводящих путях внутренний сфинктер образован гладкомышечной мускулатурой с вегетативной иннервацией, а наружный сфинктер образован поперечнополосатой мускулатурой с соматической иннервацией.

пузыря — детрузора*. В мочеиспускании принимают участие также мышцы брюшного пресса и промежности. Нормальное мочеиспускание возможно при анатомической и функциональной полноценности не только сфинктеров и детрузора, но и системы нервных структур, регулирующих этот сложный акт.

Нарушения функционирования и взаимосвязей данных структур бывают функциональной и органической природы и встречаются при различных состояниях: незрелость в онтогенезе, неврозы, цереброваскулярные изменения, опухоли, черепно-мозговые травмы, демиелинизирующие заболевания, деменция, паркинсонизм, старческая инволюция.

Факторы риска ГАМП: возраст, пол, генетический фактор, культурологические особенности и особенности образа жизни, неврологический статус, роды, оперативные пособия, травма, облучение, гипертрофия предстательной железы, ожирение, менопауза, мочевая инфекция, медикаменты, пищевой фактор, кишечные дисфункции, сахарный диабет.

Повышенное потребление с пищей витамина D, овощей, белковой пищи, калийсодержащих продуктов снижает риск развития симптомов ГАМП.

Повышает вероятность появления синдрома ГАМП употребление газированных напитков.

В основе симптомов ГАМП лежит избыточная сократимость (гиперактивность) детрузора, которая может иметь различный генез (воспалительный, неопластический, неврогенный, психогенный, церебральный) и проявляется в фазе наполнения мочевого пузыря.

По этиологии гиперактивность детрузора подразделяется на идиопатическую и нейрогенную.

Идиопатическая гиперактивность (или нестабильность) детрузора обозначает произвольные сокращения детрузора (выявленные во время цистометрии), причина которых не известна (не выявлена неврологическая патология). К гиперактивному мочевому пузырю примыкают многие формы ночного энуреза у детей.

Нейрогенная гиперактивность детрузора характеризуется избыточной активностью детрузора на фоне известной неврологической патологии — инсульт, рассеянный склероз, травма спинного мозга, паркинсонизм и др.

Таким образом, ГАМП является следствием нейрогенных и других причин. Нейрогенные причины включают любое нарушение на уровне высших центров нервной системы (ответственных за осу-

* Детрузор — сжиматель — мышца, эвакуирующая при сокращении содержимое полого органа (мочевого пузыря). Образован гладкомышечной мускулатурой с вегетативной иннервацией.

шествление контроля над функцией мочевого пузыря) и ее проводящих путей.

Установлено, что в основе развития ГАМП лежит частичная денервация детрузора, сопровождающаяся повышенной мышечной возбудимостью. Тесный межклеточный контакт миоцитов в условиях его гиперактивности обеспечивает быстрое проведение электрического импульса между клетками. В результате этого возникает координированное сокращение всего детрузора, что и обуславливает клинику ГАМП.

К другим причинам ГАМП относятся возраст, инфравезикальная обструкция, сенсорные нарушения, а также анатомические изменения положения уретры и мочевого пузыря.

В настоящее время в патогенезе ГАМП стали уделять внимание роли уротелия, его барьерной, сенсорной и модулирующей функциям. На уротелиальных клетках мочевого пузыря располагаются различные рецепторы (мускариновые, пуринаргические, ваниллоидные и адренергические). Таким образом, уротелий может воспринимать большой спектр стимулов, таких как физические факторы (температура), химические вещества и нейромедиаторы.

Клиника.

Клиническими симптомами ГАМП являются:

- ургентное (повелительное) мочеиспускание;
- учащенное дневное и ночное мочеиспускание;
- ургентное недержание мочи.

Учащенное дневное и ночное мочеиспускание — преобладающие симптомы ГАМП. В то же время наиболее тяжелыми проявлениями ГАМП для пациента являются ургентные позывы к мочеиспусканию и ургентное недержание мочи.

Основные клинические дифференциально-диагностические симптомы ГАМП и стрессового недержания мочи представлены в табл. 8.

Общее состояние пациента всегда остается удовлетворительным. Однако симптомы ГАМП значительно снижают качество жизни пациента. Типичная реакция пациента на проявления заболевания: смущение, безысходность, беспокойство, депрессия, боязнь неприятного запаха.

Как правило, наличие симптомов ГАМП не является единственным фактором, обеспечивающим значительное снижение качества жизни пациентов. Даже при отсутствии недержания мочи (существенно ограничивающей социальную и иную активность субъекта) существует ряд заболеваний и состояний, ассоциированных с синдромом ГАМП. К ним относятся:

1. Инфекции мочевых путей, кожи, вульвовагинит у женщин.

Дифференциальная диагностика ГАМП и стрессового недержания мочи

Симптомы	ГАМП	Стрессовое недержание
Учащенное мочеиспускание (более 8 раз в сутки)	Да	Нет
Императивные позывы	Да	Нет
Способность вовремя добраться до туалета после позыва	Нет	Да
Недержание, возникающее во время кашля, смеха, чихания и т. п.	Нет	Да
Прерывания ночного сна, вызванные позывами к мочеиспусканию	Обычно	Редко
Количество мочи при каждом эпизоде недержания	Большое	Незначительное

2. Нарушение сна — никтурия (мочеиспускания ночью чаще двух раз) и ночной энурез являются основными причинами нарушения сна у пациентов с синдромом ГАМП.

3. Тревожность. Депрессия. Социальная изоляция.

Депрессия может приводить к таким психоневрологическим состояниям, как беспокойство, низкая самооценка, сконфуженность, и в итоге — к социальной самоизоляции пациентов, а в некоторых случаях и нанесению себе вреда.

4. Падения и переломы.

В литературе приводятся результаты нескольких исследований, которые свидетельствуют об увеличении риска падения и переломов у пациентов с синдромом ГАМП. Причиной повышенной травмоопасности являются поллакиурия и никтурия, необходимость стремительного передвижения к туалетной комнате при появлении urgentного позыва к мочеиспусканию.

Диагностика. Всем пациентам оценивают частоту мочеиспусканий на основании дневника мочеиспусканий (этому предшествует сбор анамнеза и физикальное обследование), выполняют общий анализ и микробиологическое исследование мочи, проводят УЗИ почек и мочевого пузыря (у мужчин также предстательной железы), определяют остаточную мочу.

Результаты первичного амбулаторного обследования нередко позволяют выявить заболевания, сопровождающиеся симптомами

учащенного и ургентного мочеиспускания, но не имеющие отношения к ГАМП.

Диагноз ГАМП устанавливается на основании субъективной оценки симптомов (при наличии не менее 8 мочеиспусканий и/или не менее 2 эпизодов ургентного недержания мочи в течение суток) в отсутствие признаков инфекции мочевых путей, при этом недержание мочи не является обязательным симптомом (у $2/3$ пациентов отмечается «сухой» гиперактивный мочевой пузырь).

При выявлении ГАМП можно сразу начинать лечение для ликвидации учащенного и ургентного мочеиспускания. В случае неэффективности лечения проводят дополнительное обследование, в которое входят:

- цистоуретроскопия;
- экскреторная урография;
- уродинамическое исследование;
- неврологическое обследование.

В случае отсутствия у пациента неврологических симптомов для выявления скрытых неврологических нарушений необходимо специальное обследование, включающее тест с холодной водой, определение соматосенсорных вызванных потенциалов с тиббиального нерва, а также компьютерная или магниторезонансная томография головного мозга.

Показаниями к уродинамическому исследованию являются:

- отсутствие эффекта от эмпирически назначенного лечения;
- планируемое хирургическое лечение недержания мочи;
- предположение о наличии инфравезикальной обструкции у женщин;
- сопутствующее неврологическое заболевание.

К основным видам уродинамических исследований относятся:

- цистометрия — анализ функциональной активности мочевого пузыря;
- урофлоуметрия — измерение скорости движения мочи на различных уровнях;
- уретерометрия — измерение давления в просвете мочеточника;
- сфинктерометрия — измерение общего гидродинамического сопротивления мочеиспускательного канала.

Дифференциальный диагноз. Ургентное и учащенное мочеиспускания могут встречаться не только при ГАМП, но и являться симптомами других урологических заболеваний.

Прежде всего, к ним относятся острые и хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря, мочеиспускательного канала и предстательной железы. При этих заболеваниях отмечаются боль в нижних отделах живота и наружных половых органах. В ди-

агностике ведущее значение имеют микроскопическое и микробиологическое исследования мочи и секрета простаты.

Учащенное и urgentное мочеиспускание нередко может быть единственным симптомом опухоли мочевого пузыря, особенно *sarcoma in situ*. Для уточнения диагноза при наличии подозрений показаны исследование мочи на наличие атипических клеток, цистоскопия, выполнение ВТА-теста (иммунохроматографический метод выявления антигена опухоли мочевого пузыря в моче с использованием моноклональных антител), определение в моче неспецифического маркера опухоли мочевого пузыря NMP22 с помощью иммуноферментного анализа.

Лечение больных ГАМП направлено на восстановление утраченного контроля за накопительной способностью мочевого пузыря (снижение его сократительной способности и увеличение его функциональной активности). При всех формах ГАМП основным методом лечения является медикаментозный.

М-холинолитики являются на сегодняшний день «золотым» стандартом фармакотерапии инконтиненции, обусловленной гиперактивным детрузором.

Они блокируют М-холинорецепторы, являясь конкурентными ингибиторами ацетилхолина (АХ) на рецепторах постсинаптических мембран гладкой мускулатуры. При этом ингибируется ответ, вызванный постганглионарной парасимпатической активацией блуждающего нерва.

В мочевом пузыре мускариновые рецепторы располагаются в гладкомышечной ткани детрузора, в уретелии и парасимпатических и симпатических нервных окончаниях. Существует 5 подтипов мускариновых рецепторов, получивших названия М1, М2, М3, М4, М5. Ведущее значение в функции мочевого пузыря имеют подтипы М2 и М3. По современным данным, М3-рецепторы играют основную роль в сокращении гладкомышечной ткани детрузора, в то время как М2-рецепторы тормозят его симпатически опосредованное расслабление. Таким образом, М2- и М3-рецепторы действуют содружественно, способствуя опорожнению мочевого пузыря (табл. 9).

М-холинолитики являются препаратами выбора. Они используются как в качестве монотерапии, так и в сочетании с поведенческой терапией, биологической обратной связью, физиотерапией, другими лекарственными препаратами.

М-холинолитики для лечения ГАМП подразделяются на:

— третичные аммониевые соединения: оксибутинин (дриптан), толтеродин (детрузитол), солифенацин (везикар), дарифенацин

Сродство М-холинолитиков к разным типам мускариновых рецепторов

Препарат	Рецепторы				
	M1	M2	M3	M4	M5
Троспия хлорид	9,1	9,2	9,3	9,0	8,6
Дарифенацин	8,2	7,4	9,1	7,3	8,0
Толтеродин	8,8	8,0	8,5	7,7	7,7
Оксибутинин	8,7	7,8	8,9	8,0	7,4
Пропиверин	6,6	5,4	6,4	6,0	6,5
Солифенацин	7,6	6,9	8,0	–	–

(энаблекс), другие препараты этой группы (фезотеродин, пропиверин) в РФ не зарегистрированы;

– четвертичные аммониевые соединения: тропсия хлорид (спазмекс).

Начальный период приема М-холинолитиков составляет 12 нед. (троспия хлорид 5–30 мг 3 раза в сутки, или оксибутинин 2,5–5 мг 2–3 раза в сутки, или толтеродин 2 мг 2 раза в сутки). Применение М-холинолитиков приводит к уменьшению симптомов ГАМП в течение 1–2 нед., максимальный эффект достигается на 5–8-й неделе.

Препаратом выбора на сегодняшний день является препарат тропсия хлорида (спазмекс):

1. Троспия хлорид, как единственный четвертичный амин, обладает наивысшим среди М-холинолитиков сродством ко всем видам М-холинорецепторов и наиболее специфичен в отношении связывания с М2- и М3-рецепторами, что позволяет предполагать его более высокую эффективность в ослаблении сокращений детрузора.

2. Троспия хлорид обладает двойным механизмом действия (первый раз в период циркуляции в крови, второй – при накоплении в мочевом пузыре).

Большая часть тропсия хлорида (до 80 %) выделяется с мочой в неизменном виде, в то время как для оксибутинина и толтеролина этот показатель не превышает 5 %. Накопление тропсия хлорида в мочевом пузыре приводит к дополнительному местному воздействию. Плотность мускариновых рецепторов в уретели значительно выше по сравнению с тканью детрузора, и уретели способен воздействовать на подлежащие гладкомышечные клетки.

3. Уникальность химического строения обеспечивает тропия хлориду более высокую, чем у третичных аммониевых соединений, безопасность применения.

4. Тропия хлорид обладает большей гидрофильностью, чем третичные соединения. Основным химическим отличием четвертичных аминов является наличие у них положительного заряда и, как следствие этого, гидрофильных свойств, в то время как третичные амины не имеют заряда и характеризуются липофильностью, что способствует более легкому проникновению через клеточные мембраны. В связи с этим спазмекс не проникает через гематоэнцефалический барьер и практически не вызывает побочных эффекты со стороны ЦНС и реже – побочные эффекты вообще (например, сухость во рту).

5. Тропия хлорид не взаимодействует с активными веществами в ЦНС, не имеет центральных побочных эффектов, не имеет влияния на холинергические механизмы в мозге, не влияет на качество сна, поэтому препарат можно применять у неврологических больных.

6. Тропия хлорид – единственный М-холинолитик, не метаболизирующийся в печени и не влияющий на ее функции (не участвует в метаболизме ферментов из группы цитохрома Р-450).

7. Для тропия хлорида характерно отсутствие конкуренции с другими лекарственными препаратами и изменений в действии других препаратов при совместном приеме, что предполагает возможность безопасного применения с другими лекарственными препаратами.

8. Возможность безопасного применения тропия хлорида в высоких дозах, что имеет значение у пациентов с ригидной (устойчивой) симптоматикой ГАМП.

9. Наиболее доступный препарат по стоимости, что обуславливает его фармакоэкономическое преимущество, имеет оптимальные соотношения цена/качество и безопасность/эффективность.

10. Тропия хлорид – оптимальный препарат для применения у пожилых пациентов (минимум побочных эффектов, отсутствие взаимодействия с другими препаратами, отсутствие печеночного метаболизма, доступная стоимость).

11. Тропия хлорид в дозе более 120 мг/сут не вызывает мириаза (обычно используемая доза не превышает 90 мг/сут). Не описано ни одного случая острого приступа глаукомы в результате применения тропия хлорида.

Пациентам пожилого возраста препарат назначают по 1 таблетке (5 мг) 3 раза в сутки. После исчезновения симптоматики рекомендуется продолжить лечение в качестве противорецидивной те-

рапии в течение 2–4 нед. (общая продолжительность лечения составляет 2–3 мес.).

Показания к назначению спазмекса:

- недержание мочи и императивные позывы к мочеиспусканию при идиопатической гиперактивности детрузора;
- нейрогенная гиперактивность (гиперрефлексия) детрузора при рассеянном склерозе, спинальных травмах, врожденных и приобретенных заболеваниях спинного мозга, инсультах, паркинсонизме и др.;
- в комплексной терапии циститов, сопровождающихся императивной симптоматикой;
- поллакиурия, никтурия;
- ночной и дневной энурез;
- смешанные формы недержания мочи.

Противопоказания: механические стенозы ЖКТ, задержка мочи, беременность и кормление грудью, закрытоугольная глаукома, тахикардия, миастения.

При лечении ГАМП возможно применение лекарственных препаратов других групп, которые применяются реже, в качестве препаратов резерва или в сочетании с М-холинолитиками.

Другие лекарственные препараты для лечения ГАМП:

1. Альфа-адреноблокаторы (альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).
2. Трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин).
3. Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин).

При недостаточной эффективности или в случае выраженных побочных эффектов медикаментозной терапии могут быть использованы альтернативные методы лечения, к которым относят нейромодуляцию (тибиальную и сакральную), инъекции ботулинического токсина типа А в детрузор, блокаторы ваниллоидных рецепторов (капсаин, резинифератоксин), метод рефлексорного или «индуцированного» мочеиспускания, хирургическое лечение (сфинктеротомия, уретральный стент, расширительная пластика мочевого пузыря, цистостомия, илеококондуит, илеоцистостома).

Прогноз. Большинство больных с симптомами ГАМП занимаются самолечением, ограничивая прием жидкости и используя прокладки и другие гигиенические средства. Около $\frac{2}{3}$ больных с симптомами ГАМП выжидают в среднем 2 года, прежде чем обратиться к врачу для диагностики и лечения.

При медикаментозной терапии прогноз в целом благоприятный, однако после прекращения приема лекарственных препаратов возможен рецидив.

Стрессовое недержание мочи

Определение. Стрессовое недержание мочи — внезапное мочеиспускание из-за действий, в результате которых увеличивается внутрибрюшное давление. Физическая нагрузка, кашель, половой акт, резкое вставание и смех — типичные ситуации, способные вызвать стрессовое недержание мочи.

Эпидемиология. Недержание мочи является функциональным расстройством, оказывающим серьезное влияние на качество жизни больных. Около 40 % женщин после 40 лет и около половины после 60 лет страдают стрессовым недержанием мочи (СНМ). Большинство людей, страдающих недержанием мочи, стесняются обращаться за медицинской помощью. По проведенным исследованиям, только 25 % женщин сообщают врачу о своей проблеме, при этом часто проходит от 9 до 12 лет от момента появления первых симптомов до обращения за помощью.

В РФ симптомы недержания мочи отмечают 36,8 % опрошенных женщин. В исследовании EPINCONT (28 000 женщин старше 20 лет) было показано увеличение частоты недержания мочи среди молодых женщин (20–30 %), отчетливое увеличение частоты недержания мочи к среднему возрасту (30–40 %), стабильное увеличение частоты недержания мочи у пожилых женщин (30–50 %).

Этиология и патогенез. Функция мочеиспускания у женщин находится под контролем эстрогенов. Снижение уровня эстрогенов в менопаузе приводит к атрофии (истончению) подслизистого слоя шейки пузыря и уретры и замене его фиброзной тканью. Снижение эстрогенов — фактор риска для развития недержания мочи.

Другие причины, приводящие к этому, — слабость мышц тазового дна и опущение тазовых органов (мочевой пузырь, матка и прямая кишка), возникающие после частых родов или интенсивных физических нагрузок, а также связанных с возрастными изменениями. Ослаблению мышц тазового дна могут способствовать: травматизация промежности, нарушение нервного контроля мышц тазового дна, часто возникающие у курящих женщин, употребляющих алкоголь и больных сахарным диабетом.

Неоспоримым является факт, что в большинстве случаев болеют рожавшие женщины. В настоящее время доказано, что в развитии заболевания основную роль играет не количество, а характер родов. Чаще недержанием мочи страдают женщины, перенесшие патологические роды, сопровождавшиеся разрывами мышц тазового дна, промежности и мочеполовой диафрагмы.

К стрессовому недержанию мочи (СНМ) могут привести также травмы и врожденные аномалии таза и мочеиспускательного канала, последствия оперативных вмешательств на тазовых органах.

В целом выделяют **4 группы факторов риска**:

1. Предрасполагающие факторы увеличивают риск развития недержания мочи, когда существуют провоцирующие факторы. Иногда для возникновения СНМ достаточно только предрасполагающих факторов. К ним относятся семейная предрасположенность, пол, раса; анатомические, неврологические и мышечные нарушения.

Семейная предрасположенность — генетические факторы играют определенную роль в возникновении недержания мочи. Женщины, у которых мать или старшая сестра предъявляют жалобы на недержание мочи, имеют высокий риск развития стрессового или смешанного недержания мочи. Еще более высокий риск развития недержания мочи у женщин, которые знают, что недержание было у матери и бабушки.

Пол. Частота недержания мочи, особенно СНМ, значительно выше у женщин, чем у мужчин. В возрасте 60 лет недержание мочи у женщин в 1,5–2 раза чаще, чем у мужчин, а в более молодом возрасте в 7 раз чаще. Основная причина стрессового недержания мочи у мужчин — удаление предстательной железы при ее гиперплазии или при раке.

2. Стимулирующие факторы могут вызывать СНМ вследствие того, что эти факторы приводят к значительным нарушениям механизма удержания мочи. К ним относятся беременность и роды, хирургические операции на органах малого таза (радикальная гистерэктомия, радикальные операции по поводу рака прямой кишки, влагалишные операции с широкой диссекцией тканей) и лучевая терапия этой области.

3. Провоцирующие факторы способствуют развитию СНМ, как правило, после продолжительного воздействия. К этим факторам относятся инфекция мочевых путей, ожирение, запоры, болезни органов дыхания и курение (хронический кашель), неврологические заболевания, профессиональные факторы и занятия спортом, менопауза, некоторые группы лекарственных препаратов (диуретики, альфа-адреноблокаторы и др.).

4. Декомпенсирующие факторы, воздействующие в определенный период времени или постоянно, могут вызывать СНМ иногда даже без нарушений механизма удержания мочи. Декомпенсирующие факторы способны смещать баланс «удержание—недержание» в сторону недержания мочи, при наличии предрасполагающих, стимулирующих и провоцирующих факторов. К этим факторам относятся возраст, деменция и дебилность (психические нарушения), сопутствующие заболевания и нарушения двигательной функции, условия жизни.

К наиболее изученным и доказанным факторам относятся возраст, беременность и роды, ожирение.

В норме максимальное давление в уретре должно превышать давление внутри мочевого пузыря в течение всего времени, за исключением процесса мочеиспускания. При стрессовом недержании (при кашле, смехе, физической нагрузке) происходит повышение внутрибрюшного и внутрипузырного давления, оно становится выше, чем давление в уретре, которая остается открытой вследствие ослабления сфинктера, и происходит потеря мочи.

В патогенезе стрессовой инконтиненции имеет значение смещение или дислокация проксимальной уретры и уретровезикального сегмента. Другими словами, развитие симптомов данного заболевания невозможно без возникновения нарушений анатомических соотношений органов малого таза.

Ряд авторов разделяют СНМ на два основных патогенетических варианта: первый, связанный с дислокацией и ослаблением связочного аппарата неизмененного мочеиспускательного канала и уретровезикального сегмента, что относится к анатомическому недержанию мочи, и второй, связанный с изменениями в самом мочеиспускательном канале и сфинктерной системе, приводящими к нарушению функции замыкательного аппарата.

Клиника. Основной жалобой больных является непроизвольное выделение мочи при физической нагрузке и сохраненном физиологическом акте мочеиспускания. В зависимости от степени поражения замыкательного аппарата мочевого пузыря степень недержания мочи может быть различной — от нескольких капель до почти полного опорожнения мочевого пузыря при малейшем движении. Это заболевание часто приносит тяжелые страдания молодому контингенту больных.

Постоянный запах разлагающейся мочи, сопутствующие заболевания кожных покровов нередко отражаются на психике больных, приводя к их социальной дезадаптации.

Диагностика. *Оценку симптомов* наиболее целесообразно проводить посредством составления дневника мочеиспускания. Дневник позволяет получить объективную информацию о числе мочеиспусканий и объеме выделенной мочи, распределении общего диуреза на дневные и ночные часы. Потери мочи оценивают следующим образом: 1 — несколько капель, 2 — мокрое нижнее белье или средняя прокладка, 3 — мокрый памперс или верхняя одежда.

Физикальное обследование.

Пальпация органов брюшной полости. После опорожнения мочевого пузыря производится бimanуальная пальпация. Выявляются возможное наличие диастаза прямых мышц живота и грыжевые выпячивания, увеличение внутренних органов. Имеет значение наличие ожирения, приводящее к повышению внутрибрюшного давления.

Ректальное исследование. Проводится оценка тонуса анального сфинктера, функции мышц тазового дна, консистенция каловых масс.

Гинекологическое обследование. Обследование наружных половых органов — оценивается состояние кожных покровов (воспалительные изменения). Влагалищное исследование — возможно выявление опущения стенок влагалища, оцениваются функции мышц тазового дна в покое и при сокращении мышц промежности.

Неврологическое обследование заключается в исследовании функции и чувствительности нижних конечностей и промежности.

Базовые диагностические тесты.

Первичное обследование больных с СНМ включает общий анализ мочи и микробиологическое исследование мочи (для исключения инфекций мочевых путей), проводят УЗИ почек и мочевого пузыря (у мужчин также предстательной железы), определяют остаточную мочу.

Стандартное биохимическое исследование крови проводят перед планируемым хирургическим вмешательством и у пациенток с выраженным опущением стенок влагалища для исключения нарушения функции почек.

Специальные методы обследования.

Кашлевой тест — пациентку с подозрением на СНМ необходимо попросить несколько раз подряд интенсивно покашлять при наполненном мочевом пузыре. Этот тест объективно доказывает недержание мочи. Оптимальнее проводить кашлевой тест при гинекологическом обследовании пациентки — непроизвольное выделение мочи при положении больной в гинекологическом кресле.

В случае отсутствия анатомических изменений со стороны половых органов и отрицательного симптома «кашлевого толчка» следует убедиться в целостности стенок мочеточников, мочевого пузыря и уретры. Исключение составляют большие с цистотеле или опущением матки, которые требуют тщательного обследования ввиду более выраженных нарушений мочеиспускания.

Pad-тест (тест с прокладками). Он может быть коротким (за 1 ч) и продленным (за 24 ч). Тест является количественным методом оценки потери мочи. Он основан на измерении разницы в весе сухой прокладки и после указанного выше периода времени. Потеря мочи, превышающая 4 г за сутки, рассматривается как положительный Pad-тест.

Определение объема остаточной мочи при УЗИ или методом прямой катетеризации. Показатель имеет клиническое значение, если объем остаточной мочи превышает 30 % от емкости мочевого пузыря.

Уродинамическое исследование рекомендуется проводить у женщин при безуспешной консервативной терапии или перед плановым хирургическим лечением. Стандартным исследованием является цистометрия наполнения и опорожнения. Уродинамическим подтверждением СНМ в неосложненных случаях является непроизвольная потеря мочи при повышении внутрибрюшного давления в отсутствие непроизвольных сокращений детрузора.

Дифференциальный диагноз. О стрессовом недержании мочи можно говорить, когда данные анамнеза, жалобы и выявленные симптомы указывают на потерю мочи при физической активности, без сопутствующей ургентной симптоматики (нормальная частота дневного и ночного мочеиспускания, отсутствие ургентности при провоцирующих факторах — «мытьё рук»). Подтверждают диагноз положительные кашлевой и Рад-тесты, уродинамическое подтверждение непроизвольной потери мочи при повышении внутрибрюшного давления и отсутствии непроизвольных сокращений детрузора (см. табл. 8).

Лечение. Существуют три типа лечения стрессового недержания мочи: консервативное, фармакологическое и хирургическое.

Консервативное лечение СНМ заключается в изменении жизненных стереотипов (снижение массы тела, прекращение курения, ограничение потребления кофе), регулярном опорожнении кишечника, лечении легочных заболеваний, упражнений для мышц промежности и других видах лечения, которые могут улучшить функциональное состояние мышц тазового дна.

Необходима тренировка мочевого пузыря, которая заключается в постепенном удлинении промежутков времени между мочеиспусканиями.

Консервативным методам лечения следует отдавать предпочтение у пожилых пациенток, ранее оперированных без эффекта, а также у молодых женщин с невыраженными явлениями СНМ, возникшими после родов.

Гимнастические упражнения направлены в первую очередь на укрепление сфинктеров мочевого пузыря и прямой кишки. Они оказывают также стимулирующее действие и на мышцы брюшного пресса, органов малого таза и промежности, уменьшая пузырно-уретральный угол. В результате восстанавливаются нормальные анатомические соотношения между шейкой мочевого пузыря, уретрой и лобковым симфизом.

Существует целый ряд авторских методик: лечебная физкультура по Д. Н. Атабекову, гимнастика по Ф. А. Юнусову, упражнения Н. Кегеля.

Механические методы. Устранение механическим путем анатомической причины поддерживающей СНМ. Ранее для устранения

симптомов недержания мочи при напряжении широко применялись различные виды пессарий, действие которых основано на механической компрессии уретры. В настоящее время широкое применение находят специальные эндоуретральные obturаторы, создающие препятствие непроизвольному выделению мочи. Пациентку обучают введению obturатора в уретру, и в дальнейшем в амбулаторных условиях она использует их самостоятельно, удаляя перед очередным произвольным мочеиспусканием.

Специальный комплекс упражнений разработан с использованием так называемых вагинальных конусов, имеющих различную массу. Пациентка в течение определенного времени удерживает конус мышцами влагалища, переходя от более легкого к более тяжелому, чем достигается укрепление мышц мочеполовой диафрагмы. Применение влагалищных конусов ограничено вследствие возможных побочных эффектов (дискомфорт, кольпит, влагалищные кровотечения).

Метод биологической обратной связи (БОС). Принцип БОС основан на эффекте рефлекторного торможения сокращений детрузора при произвольных и достаточных по силе сокращениях промежности. Идея биологической обратной связи состоит в получении визуального или слухового сигнала от датчика, введенного во влагалище или прямую кишку, о состоянии мышц тазового дна. При данном методе пациентка обучается сокращать и расслаблять мышцы промежности и таким образом улучшать механизм удержания мочи.

Физиотерапия. Нормализуют функцию замыкательного аппарата мочевого пузыря различные методы физиотерапевтического воздействия: вибромассаж, диадинамические и гальванические токи, амплипульс, электрофорез.

Электростимуляция мышц тазового дна показана пациенткам, не способным самостоятельно выполнять вышеуказанные упражнения. Известно несколько различных вариантов электрической стимуляции: промежностный, влагалищный, анальный, сакральный. Механизм действия данного вида лечения включает непрямую стимуляцию мускулатуры тазового дна через ветви полового нерва.

Фармакологическое лечение. Недержание мочи, наступившее в период климакса или менопаузы, в ряде случаев успешно лечится назначением заместительной гормональной терапии.

Лекарственные средства позволяют затормозить сокращение стенок мочевого пузыря, вызвать сокращение сфинктера или снизить выработку мочи. Наибольшего эффекта можно достичь при сочетании с гормональной терапией. Необходимо подчеркнуть, что из большого количества лекарств, предложенных для лечения недержания мочи, лишь назначение препаратов с антихолинэргиче-

ской активностью (троспиум хлорид, оксибутинин) является патогенетически обоснованным.

Остальные препараты, относящиеся к различным фармакологическим группам, обладают лишь опосредованным действием на нижние мочевые пути, а действие некоторых из них является их побочным эффектом (пикамилон, имипрамин, баклофен, диклофенак, эфедрин, профенид).

Коррекция лекарственной терапии. Существует ряд лекарственных препаратов, способствующих учащенному мочеиспусканию посредством расслабления мышц тазовых органов таким образом, что человек перестает контролировать акт мочеиспускания. К ним можно отнести мочегонные средства, антидепрессанты, седативные препараты, некоторые средства для снижения артериального давления и антигистаминные препараты. Например, коррекция антигипертензивной терапии у пациенток с артериальной гипертензией, заключающаяся в замене тиазидного диуретика гидрохлортиазида (гипотиазида) на индапамид (индап) приводит к уменьшению числа мочеиспусканий и количества urgentных позывов. У пожилых людей эти препараты, с большей вероятностью, являются причинами недержания мочи.

Хирургическое лечение. Целью оперативного лечения СНМ является восстановление нормальных анатомических соотношений малого таза и нижних мочевых путей. При дислокации нормального уретровезикального сегмента и проксимальной части мочеиспускательного канала основной целью оперативного лечения является восстановление измененных топографо-анатомических соотношений путем перемещения и фиксации уретровезикального сегмента в нормальном анатомическом положении (различные варианты уретристоцервикопексий).

Если уретра и шейка мочевого пузыря более не функционируют как сфинктер и представлены чаще ригидной трубкой и рубцово-измененным уретровезикальным сегментом, то пациенты нуждаются в формировании дополнительной опоры мочеиспускательному каналу и шейке мочевого пузыря, а также в создании пассивного удержания мочи путем компрессии уретры, так как функция сфинктера у данных больных полностью утрачена (различные модификации слинговых или петлевых операций). Техника классической слинговой операции заключается в проведении под уретрой или шейкой мочевого пузыря петли, которая фиксируется к апоневрозу прямых мышц живота или к лонным костям, что позволяет «стабилизировать» уретру.

В последнее время все большей популярностью пользуются так называемые минимально инвазивные вмешательства, направленные на коррекцию СНМ и обладающие определенными преимуществами

ми перед традиционными операциями (местное обезболивание, непродолжительность операции, хорошая переносимость, короткий период реабилитации, лучшие функциональные результаты). К ним относятся: операция Ульмстена (TVT-методика), лапароскопические вмешательства, парауретральные инъекции коллагена и имплантация микробаллонов, устройства для костной фиксации уретровезикального сегмента.

Наиболее популярная из этой группы операций так называемая свободная синтетическая петля (TVT) показана женщинам со стрессовым недержанием мочи на фоне гипермобильности уретры.

Хирургические методы лечения обеспечивают немедленный эффект после операции, однако существуют возможные осложнения, которые необходимо обсуждать с пациенткой до оперативного лечения. Оценка различных видов стрессового недержания мочи должна основываться на субъективных и объективных данных и включать отдаленные сроки наблюдения (более 2 лет).

Прогноз. Окончательным критерием положительного результата оперативного лечения СНМ считается восстановление адекватного акта мочеиспускания, отсутствие остаточной мочи и признаков рецидива основного заболевания.

Несмотря на значительные успехи оперативного лечения недержания мочи при напряжении, от 10 до 30 % оперативных вмешательств не приводят к устранению недержания. К осложнениям операций следует отнести нарушения сексуальной функции (примерно в 20 % случаев после слинговых операций пациентки испытывают дискомфорт при половой жизни в течение первых 4 мес. и в 5 % случаев — в течение 1 года).

Смешанный тип недержания мочи

Определение. Смешанная форма недержания мочи характеризуется как непроизвольная потеря мочи, сопровождающаяся непреодолимым позывом к мочеиспусканию, либо физическом напряжением, двигательной активностью, чиханием или кашлем.

Термин также может быть использован для описания состояния потери мочи, которое зарегистрировано при уродинамическом исследовании при повышении абдоминального давления и при наличии непроизвольных сокращений детрузора.

В случае наличия у пациентки смешанной формы недержания мочи крайне важно определить ведущий компонент в развитии недержания. У 55 % женщин, обратившихся с симптомами смешанного недержания мочи, клинически преобладает ургентный компонент недержания мочи, а стрессовый — у 38 % пациенток. От этого зависит определение дальнейшей тактики лечения больной.

Назначение М-холинолитиков (тростпия хлорид) позволяет выделить стрессовый компонент, устранив гиперактивный, и определить показания к возможному оперативному вмешательству, поскольку от 30 до 50 % прооперированных пациенток со смешанной формой недержания мочи в послеоперационном периоде имеют симптомы гиперактивного мочевого пузыря, а у половины из них детрузорная гиперактивность подтверждена при цистометрии.

Профилактика. Первичная профилактика заключается в воздействии на возможные факторы риска недержания мочи. Вторичная профилактика заключается в формировании необходимости обращения пациента к врачу при наличии симптомов.

Важное значение приобретает образование населения, осуществляемое через средства массовой информации и интернет.

Например, интернет-сайт www.gamru.net посвящен проблеме нарушений мочеиспускания и предназначен для пациентов. Он содержит информацию о ГАМП, изложенную доступным широкому населению языком, страницу советов, форум, где пациенты могут обсудить свои проблемы и получить консультацию врача.



БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают одно из центральных мест в клинической эндокринологии. Этот орган, по форме напоминающий бабочку, весит от 20 до 40 г, но его патология по распространенности делит пальму первенства с сахарным диабетом, намного опережая другие эндокринные нарушения. Значимость патологии ЩЖ особенно возросла в последние годы в связи с ростом йоддефицитных состояний и последствиями аварии на АЭС в Чернобыле и Фукусиме.

Гормоны щитовидной железы. Тиреоидные гормоны – тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3). Основными компонентами для синтеза являются йод (150–200 мкг в сутки) и аминокислота тирозин.

Щитовидная железа секретирует в 10–20 раз больше T_4 чем T_3 , однако T_3 активнее в 5 раз. В кровотоке T_3 и T_4 циркулируют в связанной транспортными белками форме.

Период полувыведения T_4 из организма составляет 6–7 дней, причем около 40 % метаболизируется с образованием T_3 и реверсивного (неактивного) T_3 . Период полураспада T_3 равен 1–2 дням.

Свободный T_4 (sT_4) составляет 11–25 пг/мл и более достоверно характеризует тиреоидную гормонпродуцирующую функцию, чем sT_3 , так как T_4 продуцируется только ЩЖ, а основная доля T_3 (80 %) образуется на периферии в результате дейодирования T_4 и лишь 20 % продуцируется ЩЖ.

Фракция свободного T_3 обеспечивает весь спектр его метаболической активности. Концентрация sT_3 в 3–4 раза ниже по сравнению с концентрацией sT_4 и равна 2,5–5,8 пг/мл.

Классификация заболеваний щитовидной железы.

Общепринятой единой классификации заболеваний ЩЖ не существует. Наиболее обоснована и распространена классификация, в основу которой положено функциональное состояние этого органа, предложенная Эндокринологическим научным центром РАМН. В соответствии с данной классификацией выделяют:

- синдром тиреотоксикоза;
- синдром гипотиреоза;
- болезни щитовидной железы без нарушения ее функции.

Клинические формы гипотиреоза и тиреотоксикоза:

– субклиническая форма – клиническая симптоматика отсутствует, уровень свободного и общего тироксина в пределах нормы, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) выше 10 мМЕ/л при субклиническом гипотиреозе и меньше 0,2 мМЕ/л при субклиническом гипертиреозе;

— манифестная форма — имеются клиническая симптоматика и характерные сдвиги при определении содержания гормонов ЩЖ в крови;

— осложненная форма — имеются осложнения, например мерцательная аритмия при тиреотоксикозе; микседема и выпоты в серозных полостях при гипотиреозе.

На фоне лечения манифестных или осложненных форм тиреотоксикоза и гипотиреоза выделяют следующие **стадии**:

— декомпенсация — характерная клиническая симптоматика и гормональные изменения;

— компенсация — клиническая симптоматика отсутствует, показатели гормонального исследования крови в пределах нормы;

— рецидив — возобновление клинических симптомов и гормональных нарушений после прекращения лечения при отсутствии иммунологической ремиссии.

Синдром тиреотоксикоза

Определение. Синдром тиреотоксикоза — клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов. При тиреотоксикозе наблюдаются клинические и биохимические проявления избыточного содержания тиреоидных гормонов в крови вне зависимости от причины повышения их уровня. В большинстве случаев тиреотоксикоз развивается вследствие избыточной продукции тиреоидных гормонов ЩЖ (гипертиреоз).

Причины тиреотоксикоза:

I. Повышенная продукция тиреоидных гормонов щитовидной железой:

ТТГ-независимый:

— диффузный токсический зоб (ДТЗ) — болезнь Грейвса—Базедова;

— функциональная автономия (ФА) щитовидной железы;

— унифокальная ФА (в том числе тиреотоксическая аденома);

— мультифокальная ФА (в том числе многоузловой токсический зоб);

— диссеминированная ФА (диффузное распределение автономно функционирующих тиреоцитов в виде мелкоузловых ареалов);

— йодиндуцированный тиреотоксикоз — (йод—Базедов);

— высокодифференцированный рак щитовидной железы;

— гестационный тиреотоксикоз;

— хорионкарцинома, пузырный занос;

— аутосомно-доминантный неиммуногенный тиреотоксикоз.

ТТГ-зависимый:

- ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза (тиреотропинома);
- синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам).

II. Повышенная продукция тиреоидных гормонов отсутствует:

- тиреотоксическая фаза аутоиммунного (АИТ), подострого вирусного и послеродового тиреоидитов;
- ятрогенный (медикаментозный – передозировка препаратов-гормонов ЩЖ);
- искусственный (прием тиреоидных гормонов с целью симуляции болезни или с целью похудения);
- индуцированный прием амиодарона (кордарона);
- повышенная чувствительность тканей к тиреоидным гормонам.

III. Продукция тиреоидных гормонов вне щитовидной железы:

- *struma ovarii* (опухоль яичника, продуцирующая гормоны ЩЖ);
- функционально активные метастазы рака щитовидной железы.

К наиболее частым причинам тиреотоксикоза относятся диффузный токсический зоб (ДТЗ), многоузловой токсический зоб, тиреотоксическая аденома.

Основными *клиническими критериями оценки тяжести тиреотоксикоза* (табл. 10) являются частота сердечных сокращений (ЧСС), степень потери массы тела, наличие осложнений (тиреотоксическое сердце, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, миопатия, психоз, гепатоз и токсический гепатит, вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный сахарный диабет).

Таблица 10

Оценка тяжести тиреотоксикоза

Степень тяжести тиреотоксикоза	Частота сердечных сокращений	Снижение массы тела	Наличие осложнений
Легкая форма	Не более 100 уд/мин	Не более 10–15 % от исходной	Нет
Средней тяжести форма	100–120 уд/мин	15–30 % от исходной	Нет
Тяжелая форма	Более 120 уд/мин	Более 30 % от исходной	Есть

Классификация степени увеличения щитовидной железы.

Для оценки размеров щитовидной железы рекомендуется классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1994 г. Данная международная классификация упрощена, доступна врачам всех специальностей и позволяет сравнивать данные разных стран.

Степень 0 — зоба нет.

Степень 1 — зоб не виден, но пальпируется, при этом размеры его долей больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого.

Степень 2 — зоб пальпируется и виден на глаз.

В связи с наиболее частой встречаемостью ДТЗ (90 % всех случаев тиреотоксикоза) среди всех нозологических форм диагностика и лечение синдрома тиреотоксикоза будут рассмотрены на примере данного заболевания с уточнением особенностей течения и терапии остальных.

Диффузный токсический зоб

Определение. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — генетическое аутоиммунное заболевание с врожденным дефектом в системе иммунологического выживания, обусловленное повышенной секрецией щитовидной железой гормонов тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) и характеризующееся в первую очередь изменениями сердечно-сосудистой и нервной систем.

Заболевание развивается в возрасте 20—50 лет, преимущественно у женщин (10 : 1).

Этиология и патогенез. Предрасполагающим фактором в развитии заболевания является наследственность. Семейный характер заболевания связывают с наследованием особого рецессивного гена. Отмечена и большая частота антигенов системы HLA B8 и DR3 у больных ДТЗ.

Провоцирующими факторами могут быть стресс и психотравмирующая ситуация, инфекция, гиперинсоляция, беременность.

ДТЗ рассматривается как наследственно обусловленное органоспецифическое аутоиммунное заболевание. ДТЗ развивается вследствие наследственного дефекта иммунного надзора, связанного с дефицитом Т-супрессоров и выживания запрещенного клона Т-хелперов. В результате этого В-лимфоциты и плазматические клетки синтезируют антитела к антигену фолликулярного эпителия (ЛАТС-фактор — длительно действующий стимулятор щитовидной железы), обладающие сродством к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ). ЛАТС-фактор действует конкурентно с ТТГ и занимает его рецепторы на мембране тиреоцита, вызывая постоянную стимуляцию ЩЖ, что ведет к ее гипертрофии и гиперфунк-

ции, сопровождающейся повышенной выработкой тиреоидных гормонов.

Избыток тиреоидных гормонов приводит к повышению чувствительности периферических тканей к катехоламинам, усилению катаболизма белков, жиров, нарушению толерантности к глюкозе, повышению энергетического обмена.

Таким образом, в основе патогенеза ДТЗ лежит выработка специфических тиреоидстимулирующих антител. ДТЗ характеризуется длительной избыточной продукцией щитовидной железой тиреоидных гормонов с клиническим проявлением синдрома тиреотоксикоза. Не менее чем у 50 % больных ДТЗ сочетается с эндокринной инфилтративной офтальмопатией.

Клиника. Кардинальными симптомами ДТЗ являются зоб, пучеглазие, тахикардия.

Наиболее ярко проявляются изменения в нервно-психической сфере: больные очень беспокойны и раздражительны, необычно суетливы, нетерпеливы и многословны, становятся конфликтными и неуживчивыми, быстро меняется настроение, появляются беспричинные слезы, беспокоит бессонница, тревожный сон. Ранним симптомом является мышечная слабость, выраженная в проксимальных отделах конечностей, проявляющаяся «симптомом подкашивания ног».

Нарушается терморегуляция, пациенты отмечают стойкий субфебрилитет, повышенную потливость (кожа горячая и влажная), плохую переносимость тепла (симптом «простыни»). По внешнему виду пациенты моложавы, тонкие кисти и пальцы с заостренной концевой фалангой (руки «мадонны»), отмечается мелкое дрожание пальцев вытянутых рук (симптом Мари), закрытых век (симптом Розенбаха), всего тела (симптом «телеграфного столба»).

Щитовидная железа может быть диффузно увеличенная, мягкая, подвижная, безболезненная. Над железой может выслушиваться дующий систолический шум. Величина зоба не определяет тяжесть заболевания и выраженность тиреотоксикоза.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы обусловлены ее повышенной чувствительностью к катехоламинам и токсическим воздействием тиреоидных гормонов на миокард. Проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии являются нарушения ритма (тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия) и сердечная недостаточность.

Экзофтальм и положительные глазные симптомы выявляются у 25–40 % пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Экзофтальм обусловлен расширением глазной щели вследствие повышения тонуса симпатического нерва и мышцы, поднимающей верхнее веко. В отличие от экзофтальма при эндокринной офтальмопа-

тии, он не сопровождается болезненными ощущениями, исчезает при устранении тиреотоксикоза. Выделяют следующие глазные симптомы: блеск глаз (Краусса), широко раскрытая глазная щель (Дельримпля), редкое мигание (Штельвага), слабость конвергенции (Мебиуса), потемнение кожи век (Еллинека), отставание верхнего века от радужки роговицы при взгляде вниз (Грефе), отставание нижнего века от радужки роговицы при взгляде вверх (Кохера).

Названные клинические симптомы и изменения со стороны других органов и систем при ДТЗ выделены ниже в качестве клинических критериев диагностики ДТЗ.

Клинические критерии диагностики ДТЗ:

— повышенная возбудимость, общая слабость, быстрая утомляемость, плаксивость;

— одышка при незначительной физической нагрузке;

— тремор тела и конечностей, повышенная потливость;

— похудание на фоне повышенного аппетита (но может встречаться и fat—Базедов-вариант, т. е. вариант заболевания с увеличением массы тела);

— субфебрилитет;

— ломкость и выпадение волос;

— диарея и гипердефекация;

— непереносимость жары;

— нарушения сердечного ритма: постоянная синусовая тахикардия, пароксизмы и постоянная мерцательная тахиаритмия, пароксизмы на фоне нормального синусового ритма;

— отмечается повышение систолического давления при снижении диастолического, высокое пульсовое давление;

— при осмотре — глазные симптомы тиреотоксикоза, связанные с нарушением вегетативной иннервации глазодвигательных мышц. Не менее чем в 50 % случаев встречается эндокринная инфальтративная офтальмопатия;

— при пальпации: диффузное увеличение щитовидной железы (что не является обязательным критерием — могут быть и нормальные размеры железы); «жужжащая железа» (в связи с обильной васкуляризацией железы).

— поражение других органов внутренней секреции:

1) развитие тиреогенной надпочечниковой недостаточности (адинамия, гиперпигментация);

2) дисфункция яичников с нарушением менструальной функции вплоть до аменореи, невынашивание беременности;

3) фиброзно-кистозная мастопатия у женщин, гинекомастия у мужчин;

4) нарушение толерантности к углеводам, развитие сахарного диабета.

При ДТЗ часто возникают ассоциированные иммунопатии, наиболее изученными являются эндокринная инфильтративная офтальмопатия, претибальная микседема.

При эндокринной инфильтративной офтальмопатии происходит поражение периорбитальных тканей аутоиммунного генеза, проявляющееся клинически нарушениями глазодвигательных мышц, трофическими расстройствами и нередко экзофтальмом. Диагностическими критериями являются клинические признаки (слезотечение, ощущение песка, сухости и болезненности в глазах, двоение при взгляде вверх, в стороны, ограничение подвижности глазных яблок, изменения роговицы, экзофтальм, нередко вторичная глаукома), подтвержденные инструментальными исследованиями (протрузия, признаки утолщения ретробульбарных мышц по данным УЗИ, КТ, МРТ орбит).

Претибальная микседема встречается у 1–4 % больных ДТЗ. Кожа передней поверхности голени утолщается, становится отечной и гиперемированной, нарушения сопровождаются зудом.

У пожилых пациентов симптомы тиреотоксикоза не выражены или едва заметны («апатический» тиреотоксикоз).

По тяжести течения тиреотоксикоза выделяют легкую, среднюю и тяжелую формы (см. табл. 10). При легкой форме пульс не более 100 в минуту, потеря массы тела 3–5 кг, повышение поглощения I^{131} щитовидной железой через 24 ч. При средней степени тяжести пульс 100–120 в минуту, потеря массы тела до 8–10 кг, выражен тремор, большое пульсовое давление, повышение поглощения I^{131} щитовидной железой в первые 2–4 ч. При тяжелой форме пульс 120–140 в минуту, похудание достигает степени кахексии. Появляются мерцательная аритмия с развитием сердечной недостаточности, токсический гепатит с нарушением функции печени, признаки надпочечниковой недостаточности.

Тиреотоксический криз — острое, тяжелое, угрожающее жизни состояние, характеризующееся усилением всех клинических симптомов тиреотоксикоза в сочетании с симптоматикой острой надпочечниковой недостаточности. Провоцирующими факторами являются хирургическое вмешательство на ЩЖ или других органах, грубая пальпация железы, эмоциональный стресс, инфекция, беременность, роды и др. Встречается исключительно у женщин, чаще в летнее время и в 70 % случаев развивается остро.

При тиреотоксическом кризе содержание T_3 и T_4 в сыворотке крови не выше, чем при ДТЗ без криза. Однако отмечается значительное снижение ТСГ (T_4 -связывающий глобулин), что приводит к повышению свободной фракции T_3 и T_4 .

У больных выражены психическое и двигательное беспокойство, вплоть до острого психоза, или, наоборот, сонливость (реже),

дезориентация и даже коматозное состояние, высокая температура (38–41 °С), удушье, боль в области сердца, тахикардия до 150 в минуту, часты аритмия и фибрилляция предсердий. Кожа горячая, влажная от профузного пота, отмечается гиперпигментация кожных складок. Боль в животе, сопровождающаяся тошнотой, диареей, иногда желтухой и, редко, клинической картиной острого живота. Возможно наличие спленомегалии и гепатомегалии, особенно при сердечно-сосудистой недостаточности.

К неблагоприятным прогностическим признакам при тиреотоксическом кризе относятся желтуха, свидетельствующая об острой печеночной недостаточности, а также выраженность психоневрологических симптомов, прогрессирующая спутанность сознания, заторможенность, потеря ориентировки и кома, которая почти всегда заканчивается летально. Опасное осложнение тиреотоксического криза — сердечно-сосудистая недостаточность, приводящая к необратимой гипотензии и коллапсу.

Возможна атипичная манифестация тиреотоксического криза: «апатический» тиреотоксикоз, кома, эпилептический статус, печеночная недостаточность, инсульт, ОПН, острый живот с лихорадкой. Смертность от тиреотоксического криза составляет около 20 %.

Диагностика. Лабораторно-инструментальная диагностика в качестве исследований первого уровня включает гормональное исследование крови и УЗИ щитовидной железы.

Гормональное исследование крови: снижение ТТГ, определяемого высокочувствительным методом (при ТТГ-зависимом тиреотоксикозе ТТГ повышен); повышение уровней T_3 , T_4 (при беременности исследуются только свободные фракции T_4 , T_3). Обычно бывает достаточно определения уровней ТТГ и свободного T_4 .

Содержание ТСГ возрастает при приеме эстрогенов (например, пероральных контрацептивов), во время беременности, при заболеваниях печени или бывает обусловлено генетически. Во всех этих случаях содержание T_4 в крови повышено, в то время как ТТГ на уровне нормы и нет клинических проявлений тиреотоксикоза. Однако если уровень T_4 превышает 20 мкг%, это указывает на тиреотоксикоз, а не на избыток ТСГ.

Снижение уровня ТТГ в крови само по себе не свидетельствует о тиреотоксикозе, встречается при нормальной функции ЩЖ при узловых изменениях, поражениях гипофиза, операциях на гипофизе или после облучения; у эутиреоидных больных с офтальмопатией Грейвса.

УЗИ щитовидной железы с определением объема и положения железы (нормальное, частично загрудинное) — отмечается увеличение щитовидной железы, снижение эхогенности паренхимы. При УЗИ по международным нормативам у взрослых (старше 18 лет) зоб

диагностируется при объеме щитовидной железы у женщин более 18 мл, у мужчин более 25 мл при нижней границе нормы 9 мл.

В редких случаях в качестве дифференциальной диагностики проводятся дополнительные исследования.

Определение уровня антител к ткани щитовидной железы:

а) «классических» — отмечается повышение антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреоидной пероксидазе (ТПО) (при АИТ, ДТЗ);

б) «неклассических» — отмечается повышение антител к рецептору ТТГ — тиреостимулирующих (при ДТЗ) и блокирующих связывание ТТГ (при АИТ).

Сцинтиграфия щитовидной железы (при загрудинном положении железы, (много)узловом токсическом зобе для выяснения существования функциональной автономии, либо наличия множественных узлов, накапливающих радиофармпрепарат (РФП), либо наличия «холодных» узлов на фоне повышенного функционирования вокруг расположенной ткани).

Для ДТЗ характерен ранний повышенный захват йода в первые 2—4 ч с равномерным распределением изотопа I^{131} . Ряд лекарственных препаратов (бром, йод, сульфаниламиды, резерпин, салицилаты) блокируют ЩЖ, снижают захват радиоактивного йода и могут исказить результаты исследования.

Тонкоигольная аспирационная биопсия — цитологическое исследование, в первую очередь используемое для исключения рака щитовидной железы. Необходимо раннее выявление узловых образований щитовидной железы на фоне ДТЗ для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии до лечения I^{131} .

К косвенным методам оценки функции ЩЖ относится **рефлексометрия** — тест определения времени рефлекса ахиллова сухожилия, отражающий периферическое действие тиреоидных гормонов. При ДТЗ время рефлекса укорачивается до 240 мс и менее (норма 270 ± 30 мс).

Дифференциальная диагностика. В табл. 11 приведены основные дифференциально-диагностические критерии ДТЗ и многоузлового токсического зоба.

Лечение. Диета высококалорийная с содержанием белка 1—1,5 г на кг массы тела, с повышенным содержанием витаминов.

Необходимо создание психического и физического покоя, сон 9—12 ч, при тяжелом тиреотоксикозе постельный режим. До установления эутиреоза необходимо: ограничить поступление в организм йода с контрастными веществами при КТ, пиелографии и т. д., так как йод в большинстве случаев способствует развитию тиреотоксикоза у пожилых пациентов с многоузловым зобом в йододефицитных регионах. Необходимо исключить кофеин (может усиливать симптомы тиреотоксикоза) и прекратить курение (спо-

Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и функциональной автономии щитовидной железы

Параметр	ДТЗ	ФА
Этиология	Аутоиммунная	Йододефицитная
Возраст	20–40 лет	Старше 50 лет
Зоб	Диффузный	Узловой/многоузловой
Продолжительность анамнеза зоба	Короткий	Длительный анамнез эутиреоидного зоба
Сцинтиграфия	Диффузное усиление захвата РФП	«Горячие» узлы
Антитела к рецептору ТТГ	Есть	Отсутствуют
Эндокринная офтальмопатия	50–75 %	Отсутствует
Лечение	Длительная консервативная терапия, эффективная в 40 % случаев	Терапия I ¹³¹ , хирургическое лечение (тиреостатики – в качестве подготовки к данным методам лечения)

способствует развитию и прогрессированию эндокринной офтальмопатии).

В настоящее время существуют три основных подхода к лечению ДТЗ и других заболеваний, протекающих с синдромом тиреотоксикоза:

1. Консервативная терапия.
 2. Оперативное лечение (субтотальная резекция щитовидной железы).
 3. Радиологический метод – терапия I¹³¹.
- Выбор метода лечения определяется:
- предпочтением пациента;
 - возрастом пациента;
 - наличием сопутствующей патологии (при лечении пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями предпочтение отдается консервативной терапии или терапии радиоактивным йодом I¹³¹);
 - тяжестью тиреотоксикоза;
 - размером зоба (при большом размере зоба предпочтительнее оперативное лечение);

— наличием эндокринной офтальмопатии (на фоне радиоiod-терапии может отмечаться прогрессирование симптомов эндокринной офтальмопатии).

При впервые выявленном ДТЗ в России избирается тактика длительной консервативной терапии тиреостатиками; при наличии определенных показаний, которые будут описаны далее, рекомендуется хирургическое лечение. В последнее время больше внимания уделяют лечению радиоактивным йодом.

Консервативная терапия. Тиреостатическая терапия, то есть назначение препаратов, блокирующих функцию ЩЖ (тиреостатиков), необходима только в тех случаях, когда заболевание развилось вследствие ДТЗ, многоузлового токсического зоба, токсической аденомы или йодиндуцированного тиреотоксикоза. Остальные редкие заболевания, приводящие к тиреотоксикозу, как правило, не требуют длительной терапии тиреостатиками.

Консервативная терапия направлена на снижение избыточной продукции тиреоидных гормонов путем торможения их синтеза и секреции с помощью тиреостатиков или антитиреоидных препаратов. Для торможения влияния тиреоидных гормонов на периферические органы и ткани используют препараты, обладающие симптоматическим действием (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ГКС).

Основные средства консервативной терапии — препараты группы тиамазола (мерказолил, тирозол) и пропилтиоурацила (производные тиомочевины). При непереносимости других тиреостатических препаратов может быть использован карбонат лития.

Схема консервативной терапии:

— начальная доза тиреостатиков: тиамазола составляет 20—40 мг/сут, пропилтиоурацила 200—400 мг/сут до достижения эутиреоза (в среднем данный этап занимает 3—8 нед.);

— постепенное снижение дозы тиамазола на 5 мг (пропилтиоурацила на 50 мг) в течение 5—7 дней до поддерживающей дозы 5—10 мг тиамазола (пропилтиоурацила 50—100 мг);

— на стадии эутиреоза — добавление к терапии левотироксина 50—100 мкг (схема «блокируй и замещай») для предотвращения развития медикаментозного гипотиреоза и струмогенного эффекта тиреостатиков;

— продолжительность лечения составляет 12—18 мес. (если нет показаний к оперативному лечению и тиреостатики не применяются в качестве предоперационной подготовки).

Среди побочных эффектов особое внимание следует уделять состоянию костно-мозгового кровотока в связи с возможностью развития лейкопенических реакций вплоть до агранулоцитоза (в 1 % случаев), симптомами которого являются появление лихо-

радки, болей в горле, поноса. У 1–5 % бывают аллергические реакции в виде кожной сыпи, сопровождающейся зудом, тошнота.

При лейкопении менее $4 \times 10^9/\text{л}$ и нейтропении менее 35 % тиамазол отменяют.

Мониторинг больных в процессе лечения должен проводиться следующим образом:

- контроль уровня T_4 1 раз в месяц;
- контроль ТТГ, определяемого высокочувствительным методом 1 раз в 3 мес.;
- УЗИ ЩЖ для оценки динамики объема железы 1 раз в 6 мес.;
- определение лейкоцитов и тромбоцитов в крови 1 раз в неделю в первый месяц тиреостатической терапии (1 раз в месяц при переходе на поддерживающие дозы).

Сопутствующая терапия.

Бета-адреноблокаторы: *пропранолол* смягчает многие проявления тиреотоксикоза, особенно тахикардию и тремор; кроме того, он ингибирует превращение T_4 в T_3 вне щитовидной железы. Применяют для облегчения симптомов до назначения радиоактивного йода, перед операцией и до начала действия антитиреоидной терапии. Пропроналол назначают по 10–20 мг внутрь каждые 6 ч, постепенно увеличивая дозу до достижения клинического улучшения. Критерий успешного лечения – прекращение тахикардии в покое. Для этого достаточно 80–320 мг препарата в сутки.

В случае наличия противопоказаний к назначению пропранолола препаратом выбора может быть *дилтиазем* (кардил, алтиазем) – пульсурежающий антагонист кальция в дозе 180–320 мг/сут.

Йод вызывает симптоматическое улучшение, быстро снижая концентрацию T_4 в крови (в основном за счет прекращения высвобождения тиреоидных гормонов). Препараты йода не используют для длительного лечения тиреотоксикоза. Назначение йода показано при тиреотоксическом кризе, для подготовки к операции на щитовидной железе, для подготовки больных тиреотоксикозом к экстренной операции на других органах, для быстрого снижения уровня тиреоидных гормонов при тяжелых заболеваниях сердца. Насыщенный раствор KI (йодида калия) содержит 750 мг йодида в 1 мл. Назначают 1–2 капли внутрь (примерно 75 мг йодида) 2 раза в сутки. Побочные эффекты: кожная сыпь и воспаление слюнных желез.

Лечение эндокринной офтальмопатии представляет значительные трудности. Необходимым фактором является коррекция тиреоидной функции. При наличии двоения при взгляде вверх и в стороны, утолщения ретробульбарных мышц и тканей орбиты назначаются глюкокортикоиды, существуют различные схемы тера-

пии. Перспективным направлением в лечении является применение октреотида и человеческого иммуноглобулина, схемы лечения которыми в настоящее время разрабатываются. При выраженных изменениях проводится хирургическая коррекция.

Для лечения претибиальной микседемы используют повязки с диметилсульфоксидом в сочетании со стероидной терапией на фоне коррекции тиреоидной функции.

Глюкокортикостероиды. Положительный эффект обусловлен компенсацией относительной надпочечниковой недостаточности, возникающей при тяжелом тиреотоксикозе, влиянием на метаболизм тиреоидных гормонов (тироксин превращается в неактивную форму), иммунодепрессивным действием. Доза преднизолона составляет 10–15 мг/сут.

Оперативное лечение. Вопрос о необходимости хирургического лечения при ДТЗ возникает при следующих ситуациях:

- возникновение или обнаружение узлов на фоне ДТЗ;
- большой объем железы (более 45 мл);
- объективные признаки сдавления окружающих органов;
- загрудинный зоб;
- рецидив ДТЗ после полноценного курса тиреостатической терапии;
- непереносимость тиреостатиков, развитие агранулоцитоза.

Оперативное лечение проводится по достижении эутиреоза тиреостатиками, чаще применяется субтотальная резекция щитовидной железы.

Терапия радиоактивным йодом. В настоящее время расширяются показания и возрастные рамки для проведения терапии радиоактивным йодом, учитывая сравнительную безопасность и эффективность этого метода. При радиойодтерапии частота гипотиреоза достигает около 80 %, рецидив наблюдается менее чем в 5 % случаев.

Радиоактивный йод (I^{131}), накапливаясь в щитовидной железе, вызывает ее локальное облучение высокими дозами радиации; при этом ткани, окружающие щитовидную железу, подвергаются минимальному облучению. Нет оснований считать, что такое лечение увеличивает риск рака, лейкоза или генетических нарушений, а риск рака ЩЖ, по-видимому, снижается. Доза облучения половых желез при применении радиоактивного йода безопасна и соответствует дозе, получаемой при двух рентгенологических исследованиях, таких как ирригоскопия и экскреторная урография. Препарат противопоказан во время беременности и лактации.

Показания к лечению радиоактивным йодом:

- отсутствие эффекта от консервативной терапии у лиц старше 40 лет;

- рецидив тиреотоксикоза после субтотальной тиреоидэктомии;
- наличие сердечной недостаточности, осложняющей течение ДТЗ;

- тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие оперативному лечению;

- психозы;

- отказ пациента от оперативного лечения.

Противопоказания к лечению радиоактивным йодом: юношеский и молодой возраст, беременность и лактация, большие размеры, узловые формы, загрудинное расположение зоба, токсическая аденома, заболевания почек, крови, язвенная болезнь.

Симптоматическая терапия включает назначение седативных средств: настой валерианы и пустырника, бензодиазепины (тазепам, седуксен, элениум), метаболиты, анаболические гормоны.

Неотложная терапия при тиреотоксическом кризе включает борьбу с гипертироксинемией, гиперактивностью симпато-адреналовой системы, надпочечниковой недостаточностью, дегидратацией, гипертермией.

Начинают с больших доз тиреостатических препаратов. Первоначальная доза тиамазола — 60–80 мг и далее по 30 мг через 6–8 ч или пропилтиоурацила — по 300–400 мг 3–4 раза в день. Если больной не может принять препарат внутрь, его вводят через назогастральный зонд. Препараты йода назначают через 1–2 ч после тиреостатиков. Применяют раствор Люголя внутрь по 30–50 капель в день в 3–4 приема либо натрия йодид в/в капельно по 1–2 г/сут. Водорастворимые препараты глюкокортикостероидов (гидрокортизон сукцинат) по 100–300 мг в день вводят в/в или в/м.

Показаны бета-адреноблокаторы — пропранолол внутрь до 160 мг/сут в 4 приема либо в/в по 1 мг медленно каждые 4 ч (скорость введения не более 1 мг/мин).

Для восполнения объема циркулирующей жидкости используют 5 % раствор глюкозы, физиологический раствор, солевые или белковые препараты.

В качестве жаропонижающего не следует применять салицилаты, так как они конкурируют с тиреоидными гормонами за связь с тироксинсвязывающими белками крови и повышают уровень свободных T_3 и T_4 .

Прогноз в отношении синдрома тиреотоксикоза относительно благоприятный и определяется в первую очередь своевременностью диагностики и адекватностью проводимого лечения. Синдромы тиреотоксикоза могут быть вылечены в 100 % случаев (йодом или операцией), но длительность тиреотоксикоза прямо пропорциональна развитию осложнений. Среди них главную роль занимают:

патология сердца (постоянная аритмия и/или сердечная недостаточность), остеопороз, тромбоэмболии, токсический гепатит.

Поскольку одной из задач оперативного и радиоизотопного лечения диффузного токсического зоба является развитие гипотиреоза, необходимо помнить о последующей пожизненной терапии левотироксином натрия.

Профилактика.

Проведение скрининга (уровень ТТГ, в случае пониженного или полностью подавленного уровня ТТГ необходимо определение свободного Т₄) имеет смысл в группах высокого риска: у женщин старше 50 лет, при необъяснимой потере массы тела, при тахикардии (наджелудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), при остеопорозе (переломы шейки бедра и позвоночника), при наличии узлов или зоба.

Необходимо ознакомить пациента со всеми методами лечения тиреотоксикоза, их преимуществами и недостатками/побочными эффектами, объяснить пациенту возможные побочные эффекты тиреостатической терапии (сыпь, боль в горле, желтуха, симптомы гипотиреоза), в случае развития которых необходимо срочно обратиться к врачу. Предупредить о возможности развития эндокринной офтальмопатии или ее прогрессировании во время лечения. Хорошо ориентированные в своем заболевании пациенты скорее обратят внимание на развитие у них побочных эффектов и своевременно сообщат об этом врачу.

Синдром гипотиреоза

Определение. Гипотиреоз — клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на ткани-мишени.

Актуальность. Гипотиреоз является одним из самых частых нарушений функционального состояния щитовидной железы, что делает эту клиническую проблему актуальной для врачей разных специальностей.

Эпидемиология. Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2,0 %, субклинического — до 10 % у женщин и до 3 % у мужчин. Ежегодная конверсия субклинического гипотиреоза в манифестный составляет 5–18 %. Наибольшая распространенность частоты гипотиреоза отмечена среди женщин старшей возрастной группы, где этот показатель достигает 12 %.

Врожденный первичный гипотиреоз наблюдают с частотой 1 : 3500–4000 у новорожденных. Распространенность вторичного

гипотиреоза около 0,005 %. Третичный гипотиреоз — еще более редкое заболевание. У женщин гипотиреоз встречается чаще, чем у мужчин (6 : 1).

Классификация. Гипотиреоз классифицируют по уровню поражения системы гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа — ткани-мишени, по этиопатогенезу, по выраженности клинических проявлений заболевания. Отдельно выделяют врожденные формы гипотиреоза, уровень поражения при котором также может быть любым (первичный, центральный, периферический). В подавляющем большинстве случаев гипотиреоз является перманентным, однако при ряде заболеваний щитовидной железы он может быть и транзиторным.

Наиболее часто используемая классификация синдрома гипотиреоза:

I. Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани щитовидной железы (первичный):

— послеоперационный гипотиреоз (последствия струмаэктомии);

— пострадиационный гипотиреоз (лечение радиоактивным йодом и ионизирующее облучение ЩЖ);

— гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением щитовидной железы;

— гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением щитовидной железы;

— гипотиреоз на фоне новообразования щитовидной железы;

— врожденный гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбриогенеза щитовидной железы (гипоплазия или аплазия щитовидной железы).

II. Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:

— эндемический зоб с гипотиреозом (йодная недостаточность);

— спорадический зоб с гипотиреозом (дефект биосинтеза гормонов на различных биосинтетических уровнях);

— ятрогенный зоб с гипотиреозом (прием тиреостатиков и ряда других препаратов);

— зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате употребления в пищу зобогенных веществ.

III. Гипотиреоз центрального генеза (вторичный):

— **развившийся при патологии гипофиза** (обусловлен поражением гипофизарной зоны и снижением секреции тиреотропина): гипоплазия гипофиза, ишемия аденогипофиза вследствие обильной кровопотери во время родов или травмы, воспалительные процессы в области гипофиза, аутоиммунное поражение гипофиза, опухоли (краниофарингиомы) и кисты, лекарственное воздействие (резер-

пин, леводопа, парлодел), ишемический и геморрагический некроз гипофиза (синдром Шиена—Симмондса);

— **развившийся при патологии гипоталамуса** (обусловлен поражением гипоталамуса и снижением секреции тиреолиберина): воспалительные процессы в области гипоталамуса, черепно-мозговые травмы, опухоли головного мозга, лечение препаратами серотонина.

IV. Гипотиреоз вследствие нарушения транспорта и метаболизма тиреоидных гормонов (периферический):

- гипотиреоз вследствие глобулинопатий;
- гипотиреоз вследствие рецепторных нарушений (снижение чувствительности рецепторов тиреоидзависимых периферических тканей к тиреоидным гормонам);
- инактивация тиреоидных гормонов антителами в процессе циркуляции;
- нарушение конверсии T_4 и T_3 в печени и почках;
- избирательная резистентность к T_4 (дефект транспорта T_4 через плазматическую мембрану в цитозоль клетки).

Вторичный и третичный гипотиреоз развивается вследствие дефицита соответственно ТТГ и ТРГ (тиреотропин-рилизинг-гормона). Центральный гипотиреоз может быть врожденным и приобретенным.

По степени тяжести гипотиреоз делят на субклинический, манифестный (компенсированный, декомпенсированный), осложненный (полисерозит, сердечная недостаточность, вторичная аденома гипофиза, кретинизм, микседематозная кома).

По уровню поражения выделяют первичный тиреогенный, вторичный гипофизарный, третичный гипоталамический, тканевой транспортный периферический.

Этиология. Подробно причины развития гипотиреоза указаны в классификации, приведенной выше. Следует отметить, что в подавляющем большинстве (95 %) случаев гипотиреоз обусловлен поражением щитовидной железы, т. е. является первичным. Наиболее часто первичный гипотиреоз является исходом аутоиммунного тиреоидита, реже — результатом лечения синдрома тиреотоксикоза, хотя возможен и спонтанный исход диффузного токсического зоба в гипотиреоз.

Можно выделить врожденные и приобретенные формы гипотиреоза. Наиболее частыми причинами врожденного гипотиреоза, встречающегося с частотой 1 случай на 4—5 тыс. новорожденных, являются аплазия и дисплазия щитовидной железы, а также врожденные энзимопатии, сопровождающиеся нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов.

При крайне тяжелом дефиците йода (потребление йода менее 25 мкг/сут), существующем на протяжении длительного времени, может развиваться йододефицитный гипотиреоз. Нарушать функцию щитовидной железы могут многие препараты и химические вещества (тиамазол, пропилтиоурацил, перхлорат калия, карбонат лития).

Большое число веществ, которые относят к группе зобогенов, в том числе тиоцианаты, могут нарушать функцию щитовидной железы. В последнем случае речь идет о компенсаторном формировании зоба и реже — о развитии гипотиреоза. В редких случаях первичный гипотиреоз является следствием замещения патологическим процессом большей части функционирующей ткани щитовидной железы. Это происходит при саркоидозе, цистинозе, амилоидозе, тиреоидите Риделя.

Бессимптомный и цитокин-индуцированный тиреоидиты, а также амиодарон-индуцированные тиреопатии могут нарушать функциональное состояние щитовидной железы, приводя чаще всего к транзиторному гипотиреозу. Врожденный гипотиреоз также может быть транзиторным, причины его различны: внутриутробные инфекции, трансплацентарный перенос антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, прием тиреостатиков матерью, недоношенность.

Патогенез. Дефицит тиреоидных гормонов влияет на многие физиологические функции и метаболические процессы в организме:

- нарушение метаболизма белка (замедление синтеза и распада), накопление в тканях гликопротеина муцина, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, которые обладают способностью задерживать воду и вызывают слизистый отек тканей и органов, способствуют развитию гидроторакса и гидроперикарда;

- нарушение метаболизма липидов (замедление их распада и снижение утилизации), вследствие чего развивается гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, что способствует быстрому развитию и прогрессированию атеросклероза;

- нарушение метаболизма углеводов проявляется уменьшением всасывания глюкозы в кишечнике и замедлением ее утилизации клетками, снижением процессов окислительного фосфорилирования и обмена глюкозы по пути гликолиза.

Таким образом, для гипотиреоза характерно снижение обменных процессов, показателем этого является значительное уменьшение потребности в кислороде, замедление окислительно-восстановительных реакций и показателей основного обмена.

Указанные метаболические нарушения, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов, приводят к нарушению энергообразования, выраженным дистрофическим изменениям во всех органах и тканях, нарушению эритропоэза, значительным изменениям функ-

ционального состояния центральной и периферической нервной системы.

Наблюдаются нарушения функции других эндокринных желез (снижение синтеза соматотропина и метаболизма кортизола). Изменяется электролитный обмен — обычно снижается содержание в крови калия при увеличении натрия. В патогенезе задержки натрия определенную роль отводят избытку вазопрессина и дефициту натрийуретического гормона.

Дефицит тиреоидных гормонов в детском возрасте тормозит физическое и умственное развитие вплоть до гипотиреоидного низма и кретинизма.

Морфологические изменения при гипотиреозе в определенной мере обусловлены этиологическими факторами. При всех вариантах первичного гипотиреоза наблюдается атрофия железистой ткани ЩЖ, значительное уменьшение фолликулов, разрастание фиброзной ткани, фолликулярный эпителий (тиреоциты) становится плоским. В гипофизе при первичном гипотиреозе отмечается гиперплазия клеток, вырабатывающих тиреотропин. При вторичном гипотиреозе возможны морфологические изменения клеток, продуцирующих тиреотропин, при третичном гипотиреозе наблюдаются изменения в гипоталамусе.

Следует отметить универсальный признак, который проявляется при тяжелом гипотиреозе, — **муцинозный отек (микседема)**, наиболее выраженный в соединительно-тканых структурах. Накопление гликозамингликанов — продуктов белкового распада (производных протеина, глюкокуроновой и хондроитинсерной кислот), обладающих повышенной гидрофильностью, — вызывает накопление внесосудистой жидкости и натрия.

Клинические признаки и симптомы. Клинические проявления гипотиреоза весьма разнообразны. Следует помнить о том, что необходим тщательный целенаправленный расспрос больных для выявления симптомов, связанных с гипотиреозом, так как обычно жалобы пациентов скудны и неспецифичны, и тяжесть их состояния не соответствует субъективным ощущениям.

Начальные стадии болезни, как правило, не распознаются, и больные безуспешно лечатся у различных специалистов. К симптомам, позволяющим заподозрить гипотиреоз, относятся: чувство зябкости, немотивированное нарастание массы тела на фоне сниженного аппетита, заторможенность, депрессия, сонливость днем, сухость кожи, желтушность кожи, вызванная гиперкаротинемией, отечность, гипотермия, склонность к брадикардии, склонность к запорам, прогрессирующее снижение памяти, выпадение волос на голове, бровях; нарушение менструальной функции у женщин.

При гипотиреозе поражаются практически все органы и системы. Условно при гипотиреозе выделяют следующие синдромы:

Гипотермически-обменный синдром: ожирение, понижение температуры тела. Хотя больные с гипотиреозом нередко имеют умеренный избыток массы тела, аппетит у них снижен, что в сочетании с депрессией препятствует существенной прибавке массы тела, и значительное ожирение никогда не может быть вызвано собственно гипотиреозом. Нарушение обмена липидов сопровождается изменением синтеза и деградации липидов, а поскольку преобладает нарушение деградации, то в итоге повышается уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, т. е. создаются предпосылки к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Гипотиреоидная дермопатия и синдром эктодермальных нарушений: микседематозный отек (лицо, конечности) и периорбитальный отек, желтушность кожных покровов, вызванная гиперкаротинемией, ломкость и выпадение волос на латеральных частях бровей (симптом Хертога), голове, вплоть до гнездной плешивости и алопеции. Изменения внешности, вызванные гипотиреозом, иногда напоминают ту степень огрубения черт лица, которая возникает при акромегалии. При сопутствующей анемии цвет кожи приближается к восковому.

Синдром нарушений органов чувств: затруднение носового дыхания (из-за набухания слизистой оболочки носа), нарушение слуха (связано с отеком слуховой трубы и органов среднего уха), охрипший голос (вследствие отека и утолщения голосовых связок). Выявляется ухудшение ночного зрения.

Синдром поражения центральной и периферической нервной системы: сонливость, заторможенность, снижение памяти, боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полинейропатия. Возможно развитие депрессий, делириозных состояний (микседематозный делирий); типичны для гипотиреоза также повышенная сонливость и брадикардия.

Синдром поражения сердежно-сосудистой системы: микседематозное сердце (брадикардия, низкий вольтаж, отрицательный зубец T на ЭКГ, недостаточность кровообращения), гипотония, полисерозит, возможны нетипичные варианты (с гипертонией, без брадикардии; с тахикардией при недостаточности кровообращения). Для микседематозного сердца типично повышение уровня КФК, а также аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) и ЛДГ. У больных с гипотиреозом минутный объем снижен, сосудистое сопротивление в большом круге кровообращения повышено, частота пульса в покое снижена или нормальная, а диастолическое давление повышено, что приводит к уменьшению пульсового давления. Субклинический гипотиреоз может быть существенным и

самостоятельным фактором риска инфаркта миокарда и атеросклероза аорты.

Синдром поражения пищеварительной системы: гепатомегалия, дисфункциональные расстройства желчевыводящих путей, дискинезия толстой кишки, склонность к запорам, снижение аппетита, атрофия слизистой оболочки желудка.

Анемический синдром: нормохромная нормоцитарная, гипохромная железodefицитная, макроцитарная, V_{12} -дефицитная анемия. Характерные для гипотиреоза нарушения тромбоцитарного роста ведут к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением в плазме уровня факторов VIII и IX, а также повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость.

Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма: гиперпродукция ТРГ гипоталамусом при гипотироксинемии увеличивает выброс аденогипофизом не только ТТГ, но и пролактина. Клинический синдром гиперпролактинемического гипогонадизма при первичном гипотиреозе проявляется олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников.

Обструктивно-гипоксемический синдром: синдром апноэ во сне, развивающийся вследствие микседематозной инфильтрации слизистых оболочек и нарушениях хемочувствительности дыхательного центра. Микседематозное поражение дыхательной мускулатуры с уменьшением дыхательных объемов и альвеолярной гиповентиляцией является одной из причин накопления CO_2 , ведущего к микседематозной коме.

Первичный гипотиреоз классифицируют по степени тяжести:

- субклинический – ТТГ повышен, но T_4 нормальный;
- манифестный (ТТГ повышен, T_4 понижен, есть клинические проявления гипотиреоза):
 - 1) компенсированный медикаментозно;
 - 2) декомпенсированный;
- тяжелый гипотиреоз (осложненный).

Наиболее тяжелым, но в настоящее время достаточно редко встречающимся осложнением является **гипотиреоидная (микседематозная) кома**. Гипотиреоидная кома чаще развивается у пожилых пациентов с длительно недиагностированным гипотиреозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями при отсутствии ухода, чаще в холодных климатических регионах. Провоцируют развитие комы охлаждение, терапия барбитуратами, наркоз, нейролептики, интеркурентные заболевания. В патогенезе комы лежит угнетение тканевого дыхания и функции коры надпочечников вследствие длительного гипотиреоза, гипоперфузии почек и развития синдрома неадекватной продукции вазопрессина.

Клинические проявления комы включают гипотермию (ниже 30 °С), гиповентиляцию с гиперкапнией, гиперволемию, гипонатриемию, гипотонию, брадикардию, острую задержку мочи, динамическую кишечную непроходимость, гипогликемию, сердечную недостаточность, прогрессирующее торможение ЦНС (ступор, кома). Летальность может достигать 80 %.

Клинические признаки вторичного гипотиреоза: обычно обменно-гипотермический синдром может протекать без ожирения, иногда больные истощены, нет гиперхолестеринемии. Менее выражены отеки и дермопатия, кожа тоньше, бледнее и морщинистее, отсутствует пигментация ареол. Не характерны недостаточность кровообращения, гипотиреоидный полисерозит, гепатомегалия, анемический синдром.

Диагностика. Современная диагностика синдрома гипотиреоза четко разработана. Она базируется на определении уровня ТТГ и свободного T_4 высокочувствительными методами гормонального анализа, эти же методы позволяют контролировать эффективность лечения больных с гипотиреозом.

Для первичного гипотиреоза характерны повышение уровня ТТГ и снижение свободного T_4 .

Повышение уровня ТТГ — чувствительный маркер первичного гипотиреоза, в связи с чем является важнейшим диагностическим критерием гипотиреоза. При субклинической форме — повышение ТТГ (в пределах $4,01 < \text{ТТГ} < 10 \text{ мУ/Л}$) при нормальном уровне T_4 и отсутствии клинической симптоматики. При манифестной форме — повышение ТТГ, снижение T_4 . Повышение уровня ТТГ может встречаться при некомпенсированной надпочечниковой недостаточности, приеме метоклопрамида, сульпирида, являющихся антагонистами дофамина; снижение ТТГ — при приеме дофамина.

Определение уровня общего T_4 (связанный с белками + свободный биологически активный гормон) имеет значительно меньшее диагностическое значение, поскольку на уровне общего T_4 также будут отражаться любые колебания уровня связывающих активность белков-транспортёров. Определение уровня T_3 также не целесообразно. У пациентов с гипотиреозом наряду с повышением уровня ТТГ и снижением T_4 может определяться нормальный, а в некоторых случаях несколько повышенный уровень T_3 . Это является следствием компенсаторной реакции интенсивной периферической конверсии T_4 в более активный гормон T_3 .

Помимо диагностики самого первичного гипотиреоза нужно установить причину, вызвавшую его развитие, хотя в настоящее время установление причины гипотиреоза существенно не изменяет алгоритма его лечения, за исключением синдрома Шмидта (сочетание гипотиреоза аутоиммунного генеза с надпочечниковой недо-

статочностью) и вторичного гипотиреоза (в этих случаях тактика лечения требует первоочередной компенсации надпочечниковой недостаточности).

При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ в норме или снижен, T_4 снижен. При проведении пробы с тиролиберином уровень ТТГ исследуют исходно и через 30 мин после внутривенного введения препарата. При первичном — ТТГ возрастает более 25 мМЕ/л, при вторичном — остается на прежнем уровне.

Лабораторная диагностика.

Общий анализ крови: анемия, тенденция к лейкопении, лимфоцитоз, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: возможна протеинурия и снижение диуреза.

Биохимический анализ крови: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипер-бета-липопротеидемия, повышение КФК и ЛДГ, гипопротеинемия, диспротеинемия (гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия).

Инструментальные исследования.

ЭКГ: брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение интервала ST книзу от изолинии.

Эхокардиография (ЭхоКГ): увеличение размеров сердца, признаки снижения сократительной способности миокарда, наличие гидроперикарда.

УЗИ щитовидной железы: уменьшение размеров при первичном гипотиреозе (атрофическая форма аутоиммунного тиреодита, струмэктомия).

Компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга: обнаружение увеличения гипофиза, если вторичный гипотиреоз обусловлен опухолевым поражением гипофиза.

Рефлексометрия: удлинение рефлекса ахиллова сухожилия более 300 мс.

Дифференциальная диагностика. Можно выделить следующие клинические «маски» гипотиреоза:

— **терапевтическая** — полиартрит, полисерозит, миокардит, ИБС, нейроциркуляторная дистония, гипертоническая болезнь и артериальная гипотония, пиелонефрит, гепатит, дисфункциональные расстройства билиарного тракта;

— **гематологическая** — желездефицитная гипохромная анемия, нормохромная анемия, пернициозная (B_{12} -дефицитная) и фолиеводефицитная анемия;

— **эндокринологическая** — акромегалия, ожирение, пролактинома, преждевременный псевдопубертат, задержка полового развития;

— **хирургическая** — ЖКБ, возможная клиническая картина кишечной непроходимости;

— **гинекологическая** — бесплодие, поликистоз яичников, миома матки, менометроррагия, опсоменорея, аменорея, галакторея, гирсутизм;

— **андрологическая** — снижение *libido sexualis*, импотенция;

— **неврологическая** — миопатия, периферическая полинейропатия, вегето-сосудистая дистония;

— **психиатрическая** — депрессия, микседематозный делирий, гиперсомния, агрипния;

— **дерматологическая** — алопеция, ухудшение структуры кожи, волос и ногтей;

— **стоматологическая** — увеличение языка (макроглоссия), отмечаются его складчатость и отпечатки зубов по краям, множественный кариес зубов с локализацией в пришеечной области. В детском возрасте могут наблюдаться задержка прорезывания зубов, незарращение небного шва, пороки развития челюстно-лицевого скелета.

Таким образом, выше приведен целый ряд заболеваний и состояний, при диагностике которых необходимо предполагать гипofункцию щитовидной железы.

При наличии гипотиреоза необходимо исключить у пациента наличие аутоиммунного тиреоидита.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, которое в ряде случаев приводит к ее деструкции с формированием первичного гипотиреоза. Гипотиреоз является практически единственным неблагоприятным последствием для организма, которое может нести с собой АИТ.

Распространенность носительства антител достигает 26 % у женщин и 9 % у мужчин, однако АИТ развивается лишь у незначительной части лиц с носительством антигипотиреоидных антител.

Диагностика АИТ проводится в соответствии со следующими принципами:

1. «Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются:

— первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический);

— увеличение объема щитовидной железы (более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин);

— наличие антител к ткани щитовидной железы в диагностически значимых титрах и/или ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

При наличии АИТ наиболее характерные маркеры: «классические» антитела к ТГ и ТПО; «неклассические» антитела к рецептору ТТГ — блокирующие связывание ТТГ. При УЗИ щитовидной железы для АИТ характерно наличие линейных гиперэхогенных (фиброзных) прослоек, уплотнение капсулы, неоднородность эхоструктуры с выраженными гипо- и гиперэхогенными включениями.

2. При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.

3. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

4. Пункционная аспирационная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза АИТ не показана.

5. Исследование динамики уровня циркулирующих антител к пероксидазе тиреоцитов и/или тиреоглобулину с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет существенного диагностического и прогностического значения.

Лечение.

Цель фармакотерапии гипотиреоза — полная нормализация состояния: исчезновение клинических симптомов заболевания и стойкое сохранение уровня ТТГ в пределах границ нормы (0,4—4,0 мкЕД/л).

У большинства больных первичным гипотиреозом эффективную компенсацию заболевания можно достичь назначением левотироксина в дозе 1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела. В настоящее время отечественные эндокринологи, как и большинство эндокринологов мира, получили возможность выбора дозировок левотироксина. Левотироксин (L-тироксин, L-тироксин-акри, эутирокс, баготирокс) представлен в РФ необходимым спектром дозировок: 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг левотироксина в одной таблетке, что существенно облегчает проведение заместительной терапии гипотиреоза. Надежное соответствие принимаемой дозы назначаемой обеспечивает лучший контроль заболевания.

Потребность в левотироксине у новорожденных и детей вследствие повышенного метаболизма тиреоидных гормонов заметно больше. Заместительная терапия при первичном гипотиреозе проводится, как правило, пожизненно.

У больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин назначают в дозе 1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела. Всю суточную дозу препарата можно принимать однократно, желательно утром, натощак. При лечении больных гипотиреозом с кардиальной патологией и пациентов старше 55 лет ориентировочный расчет суточной дозы тироксина — 0,9 мкг на 1 кг

массы тела больного. Среди других препаратов, которые могут быть использованы для заместительной терапии гипотиреоза, следует назвать лиотиронин (трийодтиронин), комбинированные препараты тиреотом (левотироксин + лиотиронин), тиреокOMB (левотироксин + лиотиронин + калия иодид), йодтирокс (левотироксин + калия иодид).

Лечение АИТ. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в щитовидной железе (иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т. д.), доказавшие свою эффективность при АИТ.

При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижение уровня T_4) показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела больного. Назначение препаратов тироксина при АИТ (наличие диагностического уровня антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии) без нарушения функции щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно.

При назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом гипотиреозе) и контролировать функцию щитовидной железы.

Лечение гипотиреоидной комы подразумевает сочетанное назначение тиреоидных гормонов и ГКС. В течение первых суток тироксин вводят внутривенно в дозе 250 мкг каждые 6 ч, после чего переходят на прием обычных заместительных доз препарата. В связи с отсроченностью эффектов тироксина на протяжении первых суток рекомендуется введение лиотиронина (трийодтиронина) через желудочный зонд (100 мкг исходно, затем по 25–50 мкг каждые 12 ч). Внутривенное введение лиотиронина противопоказано из-за значительного риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Одновременно с тиреоидными гормонами внутривенно капельно или через зонд вводят 10–15 мг преднизолона или 50–75 мг гидрокортизона каждые 2–3 ч, а внутримышечно 50 мг гидрокортизона 3–4 раза в сутки. Через 2–4 дня, в зависимости от динамики клинической симптоматики, дозу ГКС постепенно уменьшают. Переливание жидкости осуществляют в объеме не более 1 л в сутки. Рекомендуется пассивное согревание (повышение комнатной температуры на 1 °С в час, обертывание одеялами). Поверхностное обогривание грелками противопоказано в связи с ухудшением гемодинамики за счет периферической вазодилатации.

Гипотиреоз и беременность. Наличие первичного гипотиреоза у женщин является одной из причин нарушения репродуктив-

ной функции, и при некомпенсированном гипотиреозе без заместительной терапии вероятность наступления беременности крайне мала. Однако при гипотиреозе легкой степени или при его медикаментозной компенсации наступление беременности возможно; за исключением регионов с явной нехваткой йода, дети при этом рождаются здоровыми. Самыми частыми причинами первичного гипотиреоза у беременных являются его послеоперационные формы либо исход аутоиммунного тиреоидита.

Если имеется дефицит йода и не проводится коррекция, то велика вероятность развития в последующем грубых нарушений в интеллектуальной сфере будущего ребенка. Гипотиреоз может представлять угрозу для беременной (аборт, токсикоз, преэклампсия, отслойка плаценты, анемия, слабость родовой деятельности, послеродовые кровотечения) и ребенка (нарушение развития мозга и скелета), необходимость безотлагательного начала терапии при его диагностике в манифестной и субклинической форме не вызывает сомнений.

Заместительная терапия при центральном гипотиреозе также проводится левотироксином по изложенным выше правилам. Контроль эффективности лечения следует проводить, основываясь на уровне свободного тироксина в крови. При существовании надпочечниковой недостаточности нужно в первую очередь назначать заместительную терапию глюкокортикоидами, а только затем — левотироксин.

Прогноз в отношении жизни благоприятный. Первые симптомы эффективности лечением левотироксином натрия появляются уже через 7–10 дней. При компенсированном гипотиреозе трудоспособность сохраняется. Заместительная терапия пациентам, страдающим гипотиреозом, проводится пожизненно. Прогноз при гипотиреоидной коме гораздо более сложен, поскольку гипотиреоидный полисерозит при наличии самостоятельной патологии сердца приводит к высокой летальности.

Профилактика. Йодирование поваренной соли и назначение беременным йодсодержащих ЛС — профилактика гипотиреоза в регионах с тяжелым дефицитом йода в окружающей среде. Вторичная профилактика заключается в раннем выявлении гипотиреоза и проведении заместительной терапии. Важное место занимает обучение больного. Больному нужно объяснить необходимость заместительной терапии, ее регулярность и длительность, которая за исключением транзиторных форм является пожизненной, а также режим мониторинга функции щитовидной железы. Препараты принимают натощак, после чего следует избегать приема в течение 4 часов препаратов железа, кальция, антацидов.

Заболевания щитовидной железы без нарушения ее функции

Для этих заболеваний характерно увеличение щитовидной железы, обусловленное сниженной продукцией тиреоидных гормонов и не сопровождающееся клиническими признаками гипотиреоза.

Выделяют следующие варианты эутиреоидного зоба:

- эндемический — диффузный, узловой;
- спорадический — диффузный, узловой;
- ятрогенный — медикаментозный;
- обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище (например, репа).

Диффузный эутиреоидный зоб

Определение. Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) — общее диффузное увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции. Основной причиной ДЭЗ является недостаточное содержание йода в окружающей среде и, соответственно, сниженное его потребление населением с привычными продуктами питания.

Эпидемиология. В зависимости от распространенности ДЭЗ в популяции различают спорадический и эндемический зоб. Зоб считается эндемическим, если в обследуемом регионе частота встречаемости зоба у детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5 %. Клиническим критерием увеличения ЩЖ является размер ее доли, который превышает длину дистальной фаланги обследуемого. ДЭЗ — патология молодых людей. Более чем в 50 % случаев он развивается до 20-летнего возраста, еще в 20 % случаев — до 30 лет. У женщин зоб развивается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышенная потребность в йоде (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется в должной степени. В соответствии с критериями, принятыми ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD, регион может считаться свободным от йодного дефицита, если медиана йодурии (МЙУ) находится в пределах 100–200 мкг/л, а распространенность зоба не превышает 5 %.

Этиология и патогенез. Наиболее частой причиной развития ДЭЗ является дефицит йода. При этом гипертрофия и гиперплазия ЩЖ носят компенсаторный характер и направлены на обеспечение организма тиреоидными гормонами.

При недостаточном поступлении йода увеличивается поглощение йода ЩЖ за счет усиления его активного захвата и происходит преимущественный синтез T_3 , который является наиболее активным тиреоидным гормоном, при этом на его синтез требуется не 4, а всего 3 атома йода. Уменьшается секреция йодида почками, уве-

личивается реутилизация эндогенного йода, что повышает эффективность биосинтеза тиреоидных гормонов. Снижается содержание йода в коллоиде (за счёт преимущественного синтеза моноидтирозина, а не дийодтирозина) и тиреоглобулина в коллоиде (за счет усиления протеолиза).

На ранних стадиях развития зоба (преимущественно у детей, подростков и молодых людей) происходит компенсаторная гипертрофия тиреоцитов. ЩЖ морфологически представляет собой массу мелких фолликулов, практически не содержащих коллоида. Такой зоб называют паренхиматозным. Другой морфологический вариант диффузного зоба — коллоидный зоб. Он состоит из крупных фолликулов, содержащих огромное количество коллоида. При формировании такого типа зоба целый ряд механизмов препятствует оптимальной работе ЩЖ.

Кроме этого, в условиях хронической йодной недостаточности возникает снижение образования йод-липидов — веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты факторов роста тиреоцитов. При недостаточном содержании йода происходит повышение чувствительности этих факторов роста к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Все это приводит к увеличению ЩЖ, образованию йододефицитного зоба.

Диагностика зоба. Для оценки степени увеличения ЩЖ рекомендуется классификация ВОЗ (1994): *степень 0* — зоба нет; *степень 1* — зоб не виден, но пальпируется, при этом размеры его долей больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого; *степень 2* — зоб пальпируется и виден на глаз.

Для точного определения размеров и объема ЩЖ рекомендуется проведение УЗИ.

Дифференциальный диагноз.

Многоузловой зоб. При этом заболевании почти всегда сохраняется эутиреоидное состояние и риск рака щитовидной железы не увеличен. Дальнейшее исследование проводят только при наличии клинических проявлений, если один из узлов быстро увеличивается или резко отличается от остальных по размеру и консистенции. Лечение тиреоидными гормонами не рекомендуется. Если многоузловой зоб быстро растет и вызывает дисфонию, дисфагию, нарушение дыхания или образует явный косметический дефект, то возможно его хирургическое удаление.

Одиночные узлы щитовидной железы. Пальпируемый одиночный узел в щитовидной железе необходимо обязательно исследовать и установить его характер. В большинстве случаев изотопная сцинтиграфия щитовидной железы не вносит изменений в так-

тику лечения. Выявление кистозной структуры при УЗИ не повышает вероятность того, что узел доброкачественный. Направление к хирургу для удаления узла рекомендуется при наличии одного из следующих признаков:

- метастазы в легкие или кости при неизвестной первичной опухоли;
- шейная лимфаденопатия;
- быстрый рост узла;
- плотный узел, спаянный с окружающими тканями;
- парез голосовых связок;
- рак щитовидной железы в анамнезе;
- медулярный рак щитовидной железы или множественная эндокринная неоплазия у родственников;
- облучение головы или шеи в анамнезе.

Для диагностики необходима пункционная биопсия узла и **цитологическое исследование пунктата**. Если доброкачественность узла подтверждена цитологически и не вызывает сомнений, неотложных действий не требуется. При злокачественных узлах или сомнительном цитологическом диагнозе показано оперативное лечение. После удаления щитовидной железы по поводу рака показано постоянное наблюдение эндокринолога. В ряде случаев назначают дополнительное лечение радиоактивным йодом.

Лечение. На сегодняшний день существует три варианта консервативной терапии ДЭЗ:

- монотерапия левотироксином;
- монотерапия препаратами йода (например, йодидом 100, йодидом 200);
- комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина.

Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина имеет ряд преимуществ. Во-первых, воздействуя на несколько патогенетических механизмов образования зоба, подавляется и гипертрофия, и гиперплазия тиреоцитов. Это позволяет добиться результатов, по эффективности сопоставимых с монотерапией левотироксином (при гораздо меньшем его содержании), что в свою очередь уменьшает количество побочных эффектов, связанных с приемом тиреоидных препаратов. Во-вторых, снижается также склонность к «эффекту отмены» при кратковременном перерыве в лечении. В-третьих, менее выражено подавление уровня ТТГ, например, по сравнению с эффектом левотироксина в дозе 150 мкг.

Основной целью в лечении йододефицитного зоба является не только снижение объема ЩЖ, но и поддержание достигнутого результата. Для этого подойдут препараты йода как в виде монотера-

пии (калия йодид), так и в составе комбинированной терапии с левотироксином.

Профилактика. В многочисленных современных работах продемонстрирован успех в снижении распространенности зоба благодаря внедрению программ всеобщего йодирования соли.

Всемирная организация здравоохранения совместно с другими международными организациями установила, что суточная потребность в йоде составляет 100–200 мкг (т. е. миллионная доля грамма). Полностью безопасной является суточная доза йода до 1000 мкг (1 мг).

При проведении групповой профилактики достаточно 150 мкг йода в сутки для подростков, 200 мкг — для беременных и кормящих в составе йодида.

Более высокие дозы йода называются фармакологическими. Как правило, такое количество йода человек может получить только с лекарственными препаратами, например смазывая царапину спиртовым раствором йода или используя в качестве наружного средства раствор Люголя. Некоторые отхаркивающие средства содержат огромное количество йода (граммы). Каждая таблетка амиодарона (кордарона) содержит 60 мг (60 000 мкг) йода, что эквивалентно годовой физиологической потребности в этом микроэлементе.

В целом йод обладает очень низкой токсичностью и лишь в довольно редких случаях и только в фармакологических дозах способен вызвать так называемые явления йодизма.



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Определение. Сахарный диабет — в соответствии с определением Международного экспертного комитета по диагностике и классификации СД (1997) и пятым изданием «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД» (2011) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Актуальность. По определению экспертов ВОЗ: «Сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран».

Конец второго — начало третьего тысячелетия ознаменовались бурным ростом числа больных, страдающих сахарным диабетом.

Неинфекционной эпидемией XXI в. именуют это заболевание, которым, по прогнозам экспертов Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2030 г. в мире будут болеть 552 млн человек (в 2011 г. этот показатель составил 366 млн). Количество пациентов с СД в России, по мнению IDF, составляет на конец 2011 г. 11,5 % взрослого населения, что соответствует приблизительно 12,6 млн человек. По обращаемости в лечебные учреждения в РФ на январь 2011 г. насчитывается 3,357 млн больных СД.

подавляющее большинство больных — это пациенты с СД II типа. Социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями. Общеизвестно, что СД стал серьезной проблемой для здравоохранения, которая затрагивает лиц любого возраста и приводит к длительной утрате здоровья и ранней гибели больных.

Приведенные данные обуславливают необходимость тщательно обследования пациентов врачами первого контакта (терапевт и врач общей практики) и другими специалистами с целью выявления нарушений углеводного обмена и диагностики сахарного диабета в соответствии с современными алгоритмами.

Инвалидность и летальность от диабетической нефропатии и диабетической гангрены, а также кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний остается очень высокой. В настоящее время сахарный диабет (СД) занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение многих вопросов, связанных с этим заболеванием, поставлено во многих странах мира на государственный, федеральный уровень.

Классификация сахарного диабета ВОЗ (1999) представлена в табл. 12.

Таблица 12

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

Тип СД	Характеристика заболеваний
СД I типа: иммуноопосредованный (аутоиммунный); идиопатический	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД II типа	– С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью; – с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Гестационный СД	Возникает в период беременности (включает нарушение толерантности к глюкозе и СД)
Другие специфические типы СД	– Генетические дефекты функции бета-клеток; – генетические дефекты действия инсулина; – болезни эндокринной части поджелудочной железы; – эндокринопатии; – СД, индуцированный приемом лекарственных препаратов или химическими веществами; – СД, индуцированный инфекциями; – необычные формы иммунологически опосредованного СД; – другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД

Сахарный диабет I типа

Сахарный диабет I типа — полиэтиологический синдром, обусловленный абсолютным дефицитом инсулина, приводящим к нарушению углеводного, а затем и других видов метаболизма. СД I типа развивается в результате аутоиммунного разрушения инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы (аутоиммунный вариант) или спонтанно (идиопатический вариант).

В МКБ-10 соответствует рубрике E10 — Инсулинозависимый сахарный диабет.

Эпидемиология. Заболеваемость СД I типа составляет примерно 0,2–0,3 % (160,3 на 100 000 населения) в год. Распространен-

ность — 16 на 100 тыс. населения. К 2005 г. в РФ зарегистрировано 230 000 больных СД I типа. Возраст дебюта СД I типа — обычно до 30 лет (в 20–25 % случаев позднее).

Этиология. К факторам риска СД I типа относятся:

- генетическая предрасположенность;
- инфицирование вирусами краснухи, герпеса, Коксаки, ЦМВ;
- иммунологическая некомпетентность;
- молодой возраст.

Главными факторами, провоцирующими возникновение диабета I типа, при наличии генетической предрасположенности являются вирусные инфекции. Эпидемиологические исследования показывают, что во многих случаях прослеживается сезонность (осень и зима) подъема кривой заболеваемости диабетом вслед за вирусными заболеваниями.

Патогенез. Сахарный диабет I типа представляет собой деструкцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности. Основные патогенетические звенья сахарного диабета I типа представлены на схеме 1.

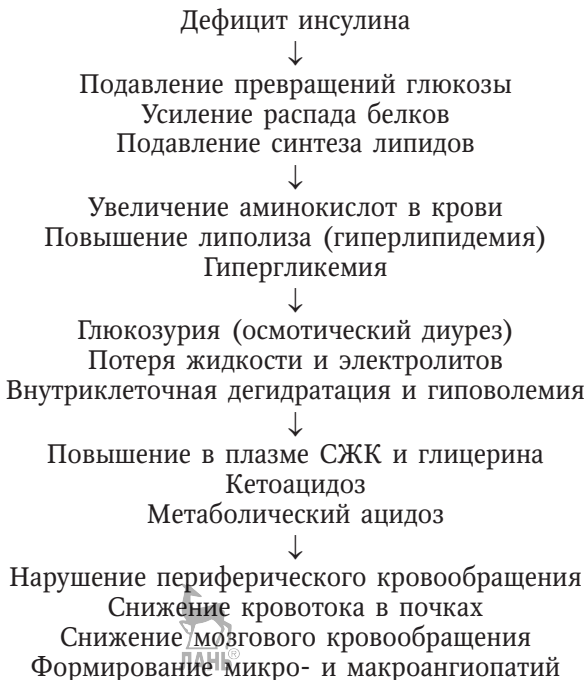


Схема 1. Патогенез сахарного диабета I типа

Классификация. Выделяют два основных подтипа СД I типа — иммуноопосредованный (аутоиммунный) и идиопатический. Иммуноопосредованный вариант заболевания характеризуется наличием в крови больного специфических аутоантител в отношении инсулинпродуцирующих клеток. При этом подтипе СД обычно обнаруживают ассоциации со специфическими аллелями DR и DQ локусов HLA класса II.

Клиника. Симптомы заболевания развиваются, как правило, остро, чаще у лиц молодого возраста. В дебюте заболевания обращают внимание на симптомы выраженного дефицита жидкости (дегидратации), прогрессивное снижение массы тела с нарастающей физической слабостью, склонность к развитию метаболического ацидоза.

Пациенты предъявляют жалобы на сухость во рту, жажду, полиурию, никтурию, полифагию со снижением массы тела, утомляемость и общую слабость.

Нередко заболевание дебютирует диабетической (кетоацидотической) комой или тяжелым кетоацидозом (до 20 % больных СД I типа в дебюте заболевания имеют кетоацидоз).

Полиурия является вторичной, вследствие осмотического диуреза, поддерживаемого постоянной гипергликемией. Повышенная потеря жидкости почками приводит к дефициту многих электролитов, и в первую очередь калия и натрия. Снижение массы тела при повышенном аппетите обусловлено избыточной экскрецией энергетического материала, каким является глюкоза.

Таким образом, к основным клиническим проявлениям сахарного диабета I типа относятся:

- полидипсия (жажда);
- полиурия;
- полифагия со снижением массы тела.

С течением времени у пациентов развиваются осложнения (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая стопа, диабетическая нейропатия) и усугубляется течение сопутствующих ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), цереброваскулярных заболеваний.

Диагностика. Диагноз СД I типа ставят при обязательном определении содержания глюкозы в плазме крови (гликемия), а также на основании типичной клинической симптоматики. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии по уровню глюкозы в цельной капиллярной крови и венозной плазме представлены в табл. 13.

ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневно-го неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать

**Диагностические критерии сахарного диабета
и других нарушений гликемии
(ВОЗ, 1999–2006)**

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<i>Норма</i>		
Натощак или Через 2 ч после ПГТТ*	< 5,6 < 7,8	< 6,1 < 7,8
<i>Сахарный диабет</i>		
Натощак или Через 2 ч после ПГТТ или Случайное определение	> 6,1 > 11,1 > 11,1	> 7,0 > 11,1 > 11,1
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>		
Натощак или Через 2 ч после ПГТТ	< 6,1 > 7,8 < 11,1	< 7,0 > 7,8 < 11,1
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>		
Натощак или Через 2 ч после ПГТТ	> 5,6 < 6,1 < 7,8	> 6,1 < 7,0 < 7,8
<i>Гестационный сахарный диабет</i>		
Натощак или Через 2 ч после ПГТТ или Случайное определение	> 6,1 > 7,8 > 11,1	> 7,0 > 7,7 > 11,1

* Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), или тест толерантности к глюкозе.

ночное голодание в течение 8–14 ч (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет

1,75 г безводной глюкозы на 1 кг массы тела, но не более 75 г. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови.

ПГТТ не проводится на фоне острого заболевания, на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.).

Исследование гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — в норме до 6,0 %. В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c $\geq 6,5$ %.

В дебюте сахарного диабета I типа, до начала инсулинотерапии, характерны гипергликемия (обычно более 12–15 ммоль/л), кетонурия, компенсированный или некомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,36 и ниже, уровень бикарбоната ниже 20,5 мЭкв/л), нормальные значения калия сыворотки крови (3,8–5,4 ммоль/л). Для подтверждения диагноза можно использовать определение секреции инсулина (С-пептид) и/или антител к инсулинпродуцирующим клеткам.

Дополнительные методы обследования.

Определение С-пептида. Характерна низкая концентрация С-пептида при выявлении СД I типа (менее 0,2–0,3 нмоль/л; часто менее 0,1 нмоль/л). Концентрация С-пептида зависит от уровня глюкозы в крови (гипергликемия повышает уровень С-пептида, а гипогликемия его снижает).

Исследование антител к глутамат декарбоксилазе и островковым клеткам поджелудочной железы (тест положителен у 70–80 % больных к моменту постановки диагноза).

Исследование мочи.

Определение глюкозы в моче — полученный результат зависит от индивидуального «почечного порога» и представляет собой средний уровень сахара в крови за время после последнего мочеиспускания, а не отражает истинные колебания сахара в крови.

Определение содержания ацетона в моче. Ацетон в моче чаще определяется, если показатели уровня глюкозы в крови достаточно долго превышали 13,0 ммоль/л или уровень глюкозы в моче составлял 2 % и выше, а также при внезапном ухудшении самочувствия, при появлении признаков диабетического кетоацидоза (тошноты, рвоты, запаха ацетона изо рта и др.) и при возникновении других заболеваний. Обнаружение ацетона в моче указывает на опасность развития диабетической комы.

Обследование и динамическое наблюдение за больными СД I типа без осложнений включает:

1. Самоконтроль гликемии (с использованием домашнего глюкометра перед основными приемами пищи и на ночь, периодический контроль гликемии через 2 ч после еды 3–4 раза в сутки) — ежедневно, в дебюте заболевания 1–2 раза в неделю в 2–3 ч ночи и при декомпенсации ежедневно.

2. Гликозилированный гемоглобин — 1 раз в 3 мес. Гликозилированный гемоглобин — лучший показатель степени компенсации углеводного обмена за последние 6 нед.

3. Биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, триглицериды, билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, калий, натрий, кальций) — 1 раз в год.

4. Общий анализ крови и общий анализ мочи — 1 раз в год.

5. Определение микроальбуминурии — 1 раз в год после 5 лет от начала заболевания в постпубертатном периоде, ежегодно с возраста 10–12 лет при начале заболевания в раннем детском возрасте, сразу при постановке диагноза при начале диабета в пубертатном периоде.

5. Контроль АД проводится при каждом посещении врача. При артериальной гипертензии ежедневно.

6. ЭКГ — 1 раз в год.

7. Осмотр офтальмолога (прямая офтальмоскопия с широким зрачком) — 1 раз в год после 5 лет от начала заболевания, при наличии показаний чаще.

8. Осмотр ног — при каждом посещении врача.

9. Консультация невролога по показаниям.


Все женщины репродуктивного периода должны быть информированы о важности планирования беременности. Наступление беременности целесообразно на фоне идеальной компенсации гликемии. Декомпенсация углеводного обмена в первом триместре увеличивает риск развития аномалий плода. Для контрацепции у компенсированных пациенток используются трехфазные оральные контрацептивы, вагинальные гормональные контрацептивы, внутриматочные спирали.

Диагностика осложнений — см. в разделе «Сахарный диабет II типа».

Дифференциальная диагностика. В первую очередь дифференциальный диагноз проводится между сахарным диабетом I и II типа (см. подраздел «Сахарный диабет II типа»). Основные характеристики I и II типов СД представлены в табл. 14.

Схожие клинические проявления могут наблюдаться при моногенных формах СД (ранее MODY — Maturity Onset Diabetes of Young, диабет взрослого типа у молодых) и при СД I типа, развившемся у пациентов старше 35–40 лет (ранее LADA — Latent Autoimmune Diabetes of Adult, латентный аутоиммунный диабет взрослых).

Характеристика I и II типов сахарного диабета

Показатели	I тип	II тип
Возраст	Детский, юношеский	Средний, старший
Семейные формы болезни	Нечасто	Часто
Сезонные обострения	Осень, зима	Нет
Фенотип	 Худые	Ожирение
Гаплотипы (HLA)	B8, B15, Dw3, Dw4, DRw3, DRw4	Нет связи
Возникновение	Быстрое	Медленное
Симптомы	Тяжелые	Слабые
Изменения в моче	Глюкоза, ацетон	Глюкоза
Кетоацидоз	Склонны	Резистентны
Сывороточный инсулин	Низкий	Повышен
Антитела к бета-клеткам	Имеются	Отсутствуют
Лечение	Инсулин	Диета
Конкордантность монозиготных близнецов, %	50	100

В дифференциальной диагностике необходимо учитывать другие эндокринные заболевания (феохромоцитома, полигландулярный аутоиммунный синдром, «стероидный» диабет), протекающие с гипергликемией; заболевания поджелудочной железы (панкреатит); генетические нарушения с инсулинорезистентностью (например, чернеющий акантоз кожи); нарушение толерантности к глюкозе, вызванное химическими веществами и лекарственными препаратами (например, острое отравление салицилатами).

Следует отметить, что повышение уровня глюкозы не является диагностически достоверным признаком сахарного диабета при:

- острых заболеваниях, травмах и хирургических вмешательствах;
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гипергликемии (глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов, тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов);
- у больных с циррозом печени.

Требования к формулировке диагноза сахарного диабета:

Сахарный диабет I типа (II типа) или сахарный диабет вследствие (указать причину).

1. Диабетические микроангиопатии:
 - ретинопатия (указать стадию на левом глазу, на правом глазу);
 - состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились);
 - нефропатия (указать стадию).
2. Диабетическая нейропатия (указать форму).
3. Синдром диабетической стопы (указать форму).
4. Диабетическая нейроостеоартропатия (указать стадию).
5. Диабетические макроангиопатии:
 - ИБС (указать форму);
 - сердечная недостаточность (указать функциональный класс по NYHA);
 - цереброваскулярные заболевания (указать какие);
 - хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей (указать стадию).
6. Артериальная гипертензия (указать степень).
7. Дислипидемия.
8. Сопутствующие заболевания.

После формулировки диагноза необходимо указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля. В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у взрослых пациентов не целесообразна.

Понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе.

Лечение. Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (табл. 15 и 16).

К целям терапии СД также относятся:

- поддержание уровня гликозилированного гемоглобина (до 6,5–7,0 %), а у детей не более 7,6 %;
- нормализация общего состояния: контроль роста, массы тела, полового созревания, наблюдение за АД (до 130/80 мм рт. ст.), уровнем липидов крови (общий холестерин ниже 4,5 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) до 2,6 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) более 1,0 у мужчин и более 1,2 ммоль/л, триглицериды до 1,7 ммоль/л), контроль функций щитовидной железы.

Таблица 15

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

Клиническая характеристика	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ОПЖ * < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5 %	< 7,0 %	< 7,5 %
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %

* ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

Таблица 16

Соответствие целевого уровня глюкозы плазмы целевому уровню HbA1c

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак (перед едой), ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

Показания к госпитализации:

– дебют СД I типа (для назначения и подбора инсулинотерапии, обучения больного правилам самоконтроля гликемии, режима питания, труда и т. д.);

– диабетический кетоацидоз (кетонурия, гипергликемия);
 – прекома или кома (кетоацидотическая, гипогликемическая);
 – прогрессирование сосудистых осложнений;
 – неотложные (ургентные) состояния: инфекции, интоксикации, необходимость оперативного вмешательства, гастроэнтериты, обезвоживание. Необходимость госпитализации диктуется возможным быстрым развитием метаболического ацидоза, гипергликемией и нарушениями всасывания инсулина.

Диета. Принципы питания при СД I типа состоят в соблюдении нормокалорийной диеты и подсчета употребляемых углеводов. Белки составляют 15 %, жиры 25–30 %, углеводы – до 55 % суточного калоража.

Количество жиров с преобладанием полиненасыщенных жирных кислот должно быть не менее 10 % от общей калорийности

рациона. Следует ограничить употребление в пищу жирного молока, твердых растительных жиров и мясных продуктов, богатых жирами, а потребление ненасыщенных жиров и рыбных продуктов — увеличить.

Необходимо ограничение легкоусвояемых углеводов (не более $\frac{1}{3}$ с исключением сахарозы и глюкозы). Предпочтение отдается сложным углеводам, богатым клетчаткой и другими пищевыми волокнами. Рекомендуется употребление в пищу продуктов, богатых растительной клетчаткой (хлеб из муки грубого помола, овощи, горох, фрукты).

Предпочтительны для употребления в пищу медленно усвояемые углеводы: корнеплоды, картофель и крупы. Хлебные изделия должны быть на основе муки низкого помола, желателно из цельного (неочищенного) зерна.

Необходимо избегать употребления сахарозы. Допускаются лишь небольшие количества (около 10 г) в составе общей калорийности рациона. Фрукты и ягоды можно употреблять в умеренных количествах. От употребления сладких напитков необходимо отказаться.

В пищевом рационе следует ограничить поваренную соль.

Для стандартизации диеты введено понятие «хлебной единицы». Одна «хлебная единица» соответствует 10–12 г углеводов, для ее усвоения необходимы 1–2 ЕД инсулина. Любой продукт, содержащий углеводы, можно выразить в «хлебных единицах» (ХЕ). Ориентировочная энергетическая потребность (ХЕ) в сутки в зависимости от массы тела и выполняемой физической нагрузки представлена в табл. 17.

Таблица 17

Суточная энергетическая потребность (ХЕ) у больных СД для больных СД I типа и СД II типа, получающих инсулин

Категория пациентов	Количество ХЕ в сутки
Пациенты с дефицитом массы тела	25–30
<i>Пациенты с близкой к нормальной массой тела</i>	
Тяжелый физический труд	25–30
Среднетяжелый физический труд	20–22
Работа «сидячего» типа	16–18
Малоподвижный образ жизни	12–15

Категория пациентов	Количество ХЕ в сутки
<i>Пациенты с избыточной массой тела или ожирением</i>	
Тяжелый физический труд	20–25
Среднетяжелый физический труд	15–17
Работа «сидячего» типа	11–16
Малоподвижный образ жизни	Не менее 10

Пациенту нужно вести дневник с подсчетом количества «хлебных единиц» и указанием гликемии и дозы инсулина.

Физическая активность. Следует помнить, что физическая нагрузка усиливает гипогликемизирующее действие инсулина. Поэтому необходимо корректировать дозу вводимого инсулина с учетом планируемой индивидуальной физической нагрузки. При этом следует учитывать, что:

- риск гипогликемии повышается во время физической нагрузки и в течение 12–40 ч после длительной и/или тяжелой физической нагрузки;

- при легких и умеренных физических нагрузках продолжительностью не более 1 ч необходим дополнительный прием углеводов до и после нагрузки (15 г легкоусвояемых углеводов на каждые 40 мин нагрузок);

- при умеренных физических нагрузках продолжительностью более 1 ч и интенсивном спорте необходимо снижение на 20–50 % дозы инсулина, действующего во время и в последующие 6–12 ч.

Концентрацию глюкозы в крови необходимо определять до, во время и после физической нагрузки.

К немедикаментозным рекомендациям относится отказ от курения. Показано, что риск развития микроальбуминурии у курящих пациентов в 2 раза выше.

Лекарственная терапия.

Инсулинотерапия. В основе лечения СД I типа лежит пожизненная инсулинотерапия. Цель инсулинотерапии – полноценное обеспечение процессов жизнедеятельности. Инсулинотерапия рассчитывается с учетом длительности СД I типа и его осложнений, количества употребляемых углеводов в каждый прием пищи, предполагаемых физических нагрузок.

Потребность в инсулине больного с СД I типа представлена в табл. 18.

Суточная потребность в инсулине

Клиническая ситуация	Суточная потребность в инсулине, ЕД/кг массы
Дебют сахарного диабета	0,5–0,6
Длительный сахарный диабет	0,7–0,8
Декомпенсация сахарного диабета	1,0–1,5
Пубертатный период	1,0–2,0

Потребность в инсулине снижается при развитии ХПН, физических нагрузках. При стрессе, инфекции, оперативном вмешательстве потребность в инсулине повышается.

Препараты инсулина.

1. **Препараты ультракороткого действия** – аналоги инсулина человека, характеризующиеся более быстрым началом (15 мин) и пиком (30–120 мин) действия, длительность до 3–4 ч. Следует вводить непосредственно перед приемом пищи. В РФ зарегистрированы инсулин лизпро (хумалог, хумалог микс 25) и инсулин аспарт (новорапид пенфилл, новорапид флекспен).

2. **Препараты инсулина короткого действия** – растворимые препараты инсулина, действие начинается через 15–30 мин после введения, пик через 2–4 ч, длительность до 8 ч. Рекомендуется вводить за 20–30 мин до еды. Только эти препараты можно вводить внутривенно при выведении пациента из комы или во время хирургического вмешательства. **Инсулин растворимый (геловегетский генно-инженерный) короткого действия** в РФ зарегистрирован под торговыми наименованиями ринсулин Р, хумулин регуляр, актрапид НМ, актрапид НМ пенфилл. **Инсулин растворимый (геловегетский полусинтетический)** – пенсулин ЧР. **Инсулин растворимый (свиной монокомпонентный)** зарегистрирован под торговыми наименованиями моносуинсулин МК, пенсулин СР, актрапид МС.

3. **Препараты инсулина средней продолжительности и длительного действия.** Действие начинается через 1–2 ч, пик действия через 4–12 ч, общая продолжительность действия составляет до 16–35 ч. Продолжительное действие препаратов этой группы достигается наличием специального пролонгатора (адьюванта) – протамина (изофан, протафан) или цинка (суспензия инсулин-цинк).

Инсулин-изофан (геловегетский генно-инженерный) – средней продолжительности действия. В РФ зарегистрированы биосу-

лин Н, инсуран НПХ, генсулин Н, протафан НМ, протафан НМ пенфилл, хумулин НПХ.

Инсулина-цинк (человеческого генно-инженерного) комбинированного суспензия — средней продолжительности действия. В РФ зарегистрированы монотард НМ, хумулин Л.

Инсулина-цинк (человеческого полусинтетического) комбинированного суспензия — средней продолжительности действия. В РФ зарегистрирован инсулидд Л.

Инсулин-изофан (человеческий полусинтетический) — средней продолжительности действия. В РФ зарегистрирован хумодар Б.

Инсулина-цинк (свиного монокомпонентного) комбинированного суспензия — средней продолжительности действия. В РФ зарегистрирован монотард МС.

Инсулин-изофан (свиной монокомпонентный) — средней продолжительности действия. В РФ зарегистрированы протафан МС, пенсулин СС.

Инсулина-цинк (человеческого генно-инженерного) кристаллического суспензия — длительного действия. В РФ зарегистрирован под торговым названием ультратард НМ.

Инсулин гларгин — генно-инженерный аналог человеческого инсулина с беспииковым базальным действием, которое сохраняется на протяжении суток. В РФ зарегистрирован под торговым названием лантус.

Инсулин детемир — аналог человеческого инсулина пролонгированного действия со стабильным профилем действия. В РФ зарегистрированы левемир флекспен, левемир пенфилл.

4. **Препараты инсулина комбинированного действия** являются суспензией, состоящей из нейтрального, растворимого инсулина короткого действия и изофан-инсулина в определенных соотношениях, что обеспечивает сочетание эффектов «быстрого» и «базального» инсулинов. Действие начинается через 30 мин, пик действия через 2–8 ч, общая продолжительность действия составляет до 18–20 ч.

Инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный) в РФ зарегистрирован под торговыми наименованиями генсулин М30, микстард 30 НМ, микстард 30 НМ пенфилл, хумулин М3.

Инсулин аспарт двухфазный в РФ зарегистрирован под торговыми наименованиями новомикс 30 пенфилл, новомикс 30 флекспен.

Режимы назначения инсулина. Принята следующая схема инсулинотерапии (особенно в ее начале) — введение инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи плюс 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия.

Расчет суточной дозы при СД I типа — 0,6–0,8 ЕД на 1 кг массы тела. Примерно половина потребности (50–60 %) приходится на инсулины средней продолжительности действия (или длительного действия), которые назначают 1–2 раза в сутки. Эффект препаратов дозозависимый. Поэтому пропорция может быть разной, хотя обычно утром вводят несколько больше инсулина, чем перед сном. Показатель эффективности «ночного» инсулина — нормальный уровень гликемии натощак при значениях в ночное время (в 2 ч ночи) не ниже 4,0 ммоль/л. Показателем эффективности «утреннего» инсулина будут нормальные значения гликемии перед вечерним приемом пищи.

Инсулины короткого действия назначают перед едой. Доза инсулина подбирается исходя из предполагаемого количества съеденных «хлебных единиц». Доза препарата может быть увеличена для снижения повышенного уровня глюкозы крови. Инсулины короткого действия вводят в область живота за 30–40 мин до еды, ультракороткого действия — за 5–10 мин или непосредственно перед едой. При введении инсулина короткого действия важно постоянно соблюдать временной интервал (табл. 19).

Аналоги инсулина пока не рекомендованы для применения у детей младше 12 лет и беременных.

Таблица 19

Рекомендуемые режимы инсулинотерапии

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
КИ (А) + ПИ	КИ (А)	КИ (А)	ПИ
КИ (А)	КИ (А)	КИ (А)	ПИ
КИ (А) + ПИ	КИ (А)	КИ (А) + ПИ	
КИ (А) + ПИ	КИ (А) + ПИ	КИ (А)	ПИ

Ориентировочное распределение суточной дозы инсулина: перед завтраком и обедом $\frac{2}{3}$ дозы, перед ужином $\frac{1}{3}$ дозы.

Устройства для введения инсулина:

1. Инсулиновые шприцы.
2. Инсулиновые шприц-ручки (готовые к употреблению — предзаполненные инсулином или со сменными инсулиновыми картриджами).
3. Инсулиновые помпы (носимые дозаторы инсулина) — устройства для постоянной подкожной инфузии инсулина, в том числе с постоянным мониторингом глюкозы.

Особенности введения инсулина:

1. В месте инъекции необходимо сформировать кожную складку, чтобы игла вошла под кожу, а не в мышечную ткань. Кожная складка должна быть широкой, игла должна входить в кожу под углом 45–60°.

2. При выборе места инъекции следует избегать уплотненных участков кожи. Места инъекций нельзя менять бессистемно. Не следует производить инъекции под кожу плеча.

3. Инсулины короткого действия следует вводить в подкожную жировую клетчатку передней стенки живота за 20–30 мин до приема пищи (аналог инсулина вводят непосредственно перед едой). Инсулины продолжительного действия вводят в подкожную жировую клетчатку бедер или ягодиц. Инъекции инсулина ультракороткого действия (хумалог или новорапид) проводят непосредственно перед приемом пищи, а при необходимости — во время или сразу после еды.

4. Пациенту необходимо объяснить, что тепло и физическая нагрузка увеличивают скорость всасывания инсулина, а холод уменьшает ее.

5. Один и тот же шприц и иглу допускается использовать 4–6 раз в течение 2–3 дней. Дети и подростки с СД I типа, беременные с СД, больные с ослабленным зрением и перенесшие ампутацию нижних конечностей вследствие СД должны быть обеспечены инъекторами инсулина (шприц-ручками).

Осложнения инсулинотерапии:

- гипогликемия;
- местные и системные аллергические реакции (крайне редко при введении инсулина человека);
- опухолевидные образования, состоящие из фиброзной и жировой ткани, в месте инъекций инсулина, вероятно, вследствие местного липогенного эффекта инсулина на жировые клетки. При прекращении инъекций в участки липогипертрофии образования могут уменьшаться в размерах;
- постинъекционные инсулиновые липодистрофии — атрофическая форма, в настоящее время встречается редко;
- феномен Сомоджи: индуцированная инсулином гипогликемия вызывает высвобождение контринсулярных гормонов (адреналина, кортизола, соматотропного гормона и глюкагона), что может приводить к ответной гипергликемии.

В настоящее время разрабатываются пероральные и ингаляционные препараты инсулина. Так, в середине 2014 г. Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрила препарат Afrezza — ингаляционный инсулин быстрого действия, который вводят в начале каждого приема пищи. Препарат пред-

ставляет собой порошок для вдыхания, предназначенный для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов с сахарным диабетом. Afrezza не является заменой инсулина длительного действия. Препарат должен использоваться в сочетании с длительно действующим инсулином у пациентов с сахарным диабетом I типа и не рекомендуется для лечения диабетического кетоацидоза или у пациентов, которые курят.

Afrezza не должна использоваться у пациентов с хроническими заболеваниями легких, такими как бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с этим препаратом в клинических испытаниях, были гипогликемия, кашель, боль в горле или раздражение.

Другие лекарственные препараты.

Ацетилсалициловая кислота. Применяют в лечении больных СД I типа как в качестве первичной, так и вторичной профилактики макрососудистых осложнений. Суточная доза составляет 100–300 мг. Наиболее целесообразно применение ацетилсалициловой кислоты у больных старше 30 лет при наличии двух и более факторов риска развития атеросклероза (наследственность, возраст, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, альбуминурия, ожирение).

Вопросы лечения у больных СД I типа дислипидемий, артериальной гипертензии, нефропатии, нейропатии, ретинопатии и других осложнений сахарного диабета рассмотрены ниже, в разделе «Сахарный диабет II типа».

Экспертиза временной нетрудоспособности. Сроки временной нетрудоспособности составляют 20–30 дней при впервые выявленном СД I типа, далее в зависимости от тяжести осложнений до 40–60 дней, при необходимости с дальнейшим направлением пациента на медико-социальную экспертизу (МСЭ).

Прогноз. Продолжительность жизни при СД I типа меньше, чем в общей популяции. Около половины больных погибают от ХПН (как правило, через 35–40 лет с момента развития болезни), через 20–25 лет у пациентов развиваются не только микро-, но и макрососудистые осложнения, приводящие к смерти от ИБС, инсульта или ишемического поражения ног, гангрены или смерти после ампутаций. Клинический прогноз: увеличение продолжительности и повышение качества жизни связаны с тщательным наблюдением за содержанием глюкозы в крови и адекватной инсулинотерапией.

Профилактика. Специфическая профилактика СД I типа не разработана. Скрининг не проводится. Одной из причин является отсутствие доказанной эффективности профилактики заболевания.

Обучение больного СД I типа служит неотъемлемой частью лечебного процесса. Все пациенты с СД I типа должны быть обучены по программе «Школа больного сахарным диабетом I типа».

При дальнейшем ведении СД I типа необходимо иметь в виду, что при СД I типа существует пожизненная потребность в инсулинотерапии и что необходимо отслеживать ситуации, которые могут привести к декомпенсации. К основным причинам декомпенсации СД I типа относятся следующие:

- недостаточный контроль гликемии, недостаточные информированность и опыт больных;
- нарушения режима питания, физических нагрузок и инсулинотерапии;
- психологические факторы: отсутствие мотивации, конфликтные ситуации, редкая коррекция доз инсулина;
- сопутствующие эндокринные нарушения (например, гипотиреоз или тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность);
- декомпенсация сочетанных хронических заболеваний, интеркуррентные инфекции, хирургические вмешательства.

Сахарный диабет II типа

Определение. Сахарный диабет II типа – синдром гипергликемии – хроническое заболевание, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью либо преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. СД II типа составляет 80 % всех случаев СД.

В МКБ-10 соответствует рубрике E11 – Инсулинонезависимый сахарный диабет. С 1999 г. ВОЗ утвердила новую классификацию нарушений гликемии, термин «инсулинонезависимый сахарный диабет» заменен на «сахарный диабет II типа». СД II типа – наиболее частая форма СД (90–98 % всех случаев).

Эпидемиология. СД II типа может развиваться в любом возрасте, преимущественно после 35–40 лет. Распространенность СД II типа чрезвычайно велика и составляет 5–7 %. В РФ зарегистрировано около 8 млн больных СД II типа (2003). Заболеваемость удваивается в среднем каждые 15–20 лет.

Этиология. К факторам риска развития СД II типа относятся:

- отягощенная наследственность по СД II типа (наличие в семейном анамнезе СД II типа, в том числе вследствие дефекта генов глицерол-3-фосфат дегидрогеназы-2, глюкокиназы, рецепторов глюкагона и инсулина и др.);

- гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе;

- абдоминальное ожирение;

- артериальная гипертензия;
- гестационный СД в анамнезе;
- рождение ребенка весом более 4,5 кг;
- повышенная концентрация в крови триглицеридов, дислипидемия и снижение концентрации холестерина ЛПВП;
- возраст старше 65 лет;
- риск развития СД II типа в 2–3 раза выше у женщин с синдромом поликистозных яичников.

СД II типа чаще развивается у женщин. Ожирение различной степени выраженности отмечается у 80–90 % пациентов. Риск возникновения СД II типа в 2–3,5 раза выше среди людей, имеющих одного родителя, страдающего диабетом, и в 2,5–6 раз выше среди тех, у кого оба родителя страдают СД.

Патогенез. Основные патогенетические звенья сахарного диабета II типа представлены на схеме 2.

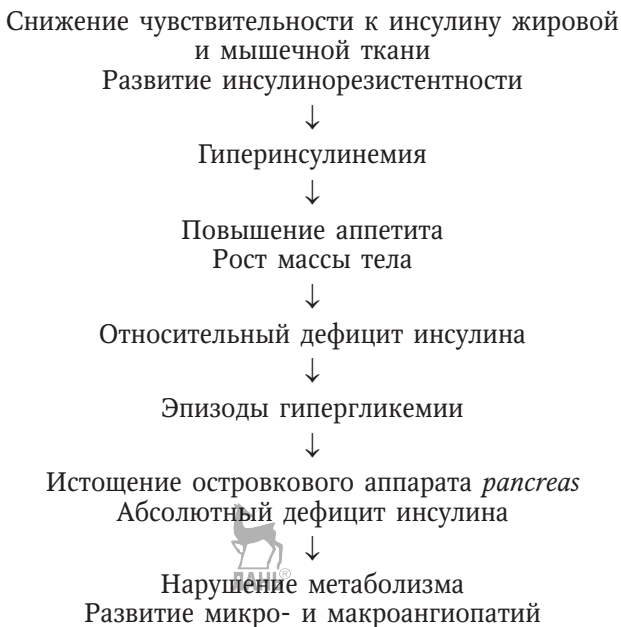


Схема 2. Патогенез сахарного диабета II типа

Клиника. Заболевание развивается медленно, нередко бессимптомно и впервые диагностируется во время профилактических осмотров или при обращении к узким специалистам по поводу фу-

рункулеза, пиодермии, эпидермофитии, грибковых заболеваний, зуда в области промежности и половых органов, снижения остроты зрения, изменений тканей пародонта, эректильной дисфункции, болей в нижних конечностях. До момента диагностики заболевание может существовать в течение 4—7 лет и более.

В дебюте заболевания обращают внимание на отсутствие симптомов гипергликемии (у подавляющего числа больных) и склонности к кетоацидозу, проявления атеросклероза, нейропатий и микроангиопатий (ретинопатия, микроальбуминурия). При высоком уровне гликемии отмечаются и классические проявления гипергликемии (полиурия, сухость кожи и слизистых оболочек, жажда).

Заболеванию часто предшествует метаболический синдром (синдром инсулинорезистентности): ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и дислипидемия (высокая концентрация триглицеридов и низкая концентрация холестерина ЛВП), а также часто гиперурикемия.

Семейный анамнез у пациентов часто отягощен по таким заболеваниям, как СД, артериальная гипертензия и ИБС. У 80—90 % пациентов наблюдается избыточная масса тела (ожирение). Отложение подкожного жирового слоя наиболее выражено в области верхней половины туловища (лицо, шея, плечевой пояс, грудная клетка, живот).

С течением времени у пациентов развиваются осложнения (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая стопа, диабетическая нейропатия) и усугубляется течение ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваний. Однако осложнения могут присутствовать и к моменту выявления СД II типа, так у 10—37 % больных имеется ретинопатия и у 10 % — нефропатия.

Диабетическая нейропатия относится к характерным клиническим проявлениям СД и может встречаться у 12—70 % пациентов. Частота значительно увеличивается через 5 лет и более существования СД независимо от его типа. Диабетическая нейропатия включает несколько клинических синдромов: радикулопатию, мононейропатию, полинейропатию, амиотрофию, вегетативную (автономную) нейропатию и энцефалопатию.

Мононейропатия является следствием поражения отдельных периферических нервов, в том числе и черепномозговых. Характерны спонтанные боли, парезы, нарушения чувствительности, снижение и выпадение сухожильных рефлексов в зоне пораженного нерва. Патологический процесс может повреждать нервные стволы III, V, VI—VIII пар черепномозговых нервов. Поражение тройничного нерва (V пара) проявляется приступами интенсивных болей в одной половине лица. Патология лицевого нерва (VII пара) характеризуется односторонним парезом мышц лица. Мононейропа-

тия выявляется как на фоне длительно существующего сахарного диабета, так и нарушенной толерантности к глюкозе.

Диабетическая нефропатия в настоящее время является ведущей причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД. Частота развития диабетической нефропатии достигает 50 % у больных СД I типа и 30 % у больных СД II типа. Развиваясь медленно и постепенно, диабетическое поражение почек часто остается незамеченным, поскольку клинически на протяжении длительного времени ничем себя не проявляет. И лишь на выраженной (нередко терминальной) стадии патологии почек у пациента появляются жалобы, связанные с интоксикацией организма азотистыми шлаками, однако на этой стадии радикально помочь больному не всегда представляется возможным.

Наиболее ранним критерием развития диабетической нефропатии (до появления протеинурии) является **микроальбуминурия** (экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые нормальные значения, но не достигающая степени протеинурии). Появление у пациента постоянной микроальбуминурии свидетельствует о скором развитии (в течение ближайших 5–7 лет) выраженной стадии диабетической нефропатии.

Другим ранним маркером диабетической нефропатии является нарушенная внутривисочечная гемодинамика (гиперфильтрация, гиперперфузия почек, внутривисочечковая гипертензия). Гиперфильтрация характеризуется повышением СКФ более 140 мл/мин \times 1,73 м². Для определения СКФ используют пробу Реберга–Тареева, основанную на исследовании клиренса эндогенного креатинина за сутки. Гиперперфузия почек характеризуется повышением почечного кровотока. Внутривисочечковая гипертензия (повышение давления крови в капиллярах почечных клубочков) считается основной причиной развития диабетической нефропатии. Однако измерить внутривисочечковую гипертензию в клинических условиях не представляется возможным.

Лабораторными критериями, характеризующими развитие выраженной стадии диабетической нефропатии, являются протеинурия (часто при отсутствии изменений в осадке мочи), снижение СКФ, нарастание азотемии (креатинина и мочевины сыворотки крови), повышение артериального давления. У 30 % больных СД может отмечаться нефротический синдром.

Диабетическая ретинопатия является одной из основных причин слепоты среди населения развитых стран мира. Слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции (ВОЗ, 1987). Инвалидность по зрению отмечается более чем у 10 % больных СД. Патологические изменения на глазном дне в большинстве случаев возникают через 5–10 лет от начала заболевания.

В настоящее время используется классификация диабетической ретинопатии (E. Kohner, M. Porta), которая выделяет следующие основные формы (стадии) диабетической ретинопатии: непролиферативная, препролиферативная и пролиферативная.

СД ассоциирован с быстрым развитием катаракты, компенсация СД позволяет замедлить процесс помутнения хрусталика.

Синдром диабетической стопы является сложным комплексом анатомо-функциональных изменений, который встречается в различной форме у 30–80 % больных сахарным диабетом. Ампутации нижних конечностей у данной группы пациентов производятся в 15 раз чаще, чем у остального населения. В патогенезе развития синдрома диабетической стопы ведущее место занимают три основных фактора: нейропатия, поражение артерий нижних конечностей, инфекция.

Исходя из преобладания нейропатических изменений или нарушений периферического кровотока различают две основные клинические формы синдрома диабетической стопы: **нейропатическую** и **ишемическую**. Наряду с двумя основными формами поражения нижних конечностей при сахарном диабете также выделяют третью — **смешанную (нейро-ишемическую)**.

Наиболее простым и эффективным методом выявления поражений стопы является осмотр и пальпация стоп и голеней, при этом обращают внимание на цвет конечностей, деформации, отеки, состояние кожи и ногтей, гиперкератозы, язвенные поражения, пульсацию артерий. Неврологическое обследование включает исследование вибрационной, тактильной, температурной чувствительности, определение рефлекса ахиллова сухожилия. Для оценки состояния артериального кровотока производится измерение лодыжечно-плечевого индекса с использованием доплеровского аппарата. Измеряется систолическое давление в артериях ног и плечевой артерии. Ангиография артерий нижних конечностей является наиболее информативным методом исследования, позволяющим оценить уровень стеноза или тромбоза, а также его протяженность.

Диабетическая макроангиопатия. Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений сахарного диабета и во многом определяет прогноз заболевания. Диагностика макрососудистых осложнений СД проводится по общим принципам для этих заболеваний.

Гастроэнтерологические осложнения СД. Гастроэнтерологические нарушения в той или иной степени имеются практически у всех пациентов, больных СД. В основе их развития лежат нарушения всех видов обмена (не только углеводного, но и белкового

и жирового), гормональный дисбаланс (в том числе и изменение профиля желудочно-кишечных гормонов) и осложнения заболевания (диабетическая нейропатия, диабетическая макро- и микроангиопатия). Наличие изменений со стороны органов пищеварения усугубляет течение основного заболевания, часто может являться причиной декомпенсации сахарного диабета и оказывает свое дополнительное влияние на снижение качества жизни.

Сахарный диабет II типа (или нарушение толерантности к глюкозе) ассоциируется с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в 75 % случаев: у 60 % больных верифицируется жировой гепатоз (стеатоз), у 15 % — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Главная особенность НАЖБП и НАСГ — это малосимптомность. Средний возраст больных на момент диагностики НАСГ составляет 50 лет. Симптомы НАЖБП неспецифичны и отражают сам факт поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести. У большинства пациентов симптомы, характерные для заболеваний печени, могут отсутствовать. Астения — наиболее частый симптом, выявляемый у пациентов с НАСГ.

Весьма характерной составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса дисфункции желчевыводящих путей — до 30 % больных НАСГ предъявляют жалобы на боли, дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи. Гепатомегалия выявляется более чем у половины (50–75 %) больных. Увеличение селезенки имеет место примерно в 25 % случаев. Желтуха, асцит, «печеночные знаки» выявляются редко.

К ультразвуковым признакам диффузного жирового поражения печени относятся: 1) диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень); 2) усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками; 3) нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка; 4) дистальное затухание (ослабление) сигнала. В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, соответствующие неизменной паренхиме печени.

С 70-х гг. прошлого века весь комплекс нарушений со стороны желудка при СД объединялся термином «диабетическая гастропатия». Исследования моторно-эвакуаторной функции СД методами скинтиграфии, электрогастрографии, антродуоденальной манометрии позволили выделить основную проблему пациентов с СД, которая обозначается как *gastroparesis diabetorum*, или диабетический гастропарез.

В развитии диабетического гастропареза основную роль играет диабетическая нейропатия и прежде всего нарушение вагусной иннервации, что приводит к снижению двигательной функции антрального отдела желудка, дискоординации работы пилорического

жома и двенадцатиперстной кишки. Свой вклад в формирование диабетического гастропареза вносят и другие факторы: гипергликемия, гормональный (мотилин, грелин) и электролитный дисбаланс, «желудочная аритмия» в результате уменьшения количества клеток-пейсмейкеров.

Замедление желудочного транзита выявляется у 30–50 % пациентов с СД. Примерно у 25–30 % пациентов с СД выявляется клиническая симптоматика как следствие нарушения сократительной способности и замедленного продвижения пищи в нижележащие отделы. К наиболее типичным проявлениям диабетического гастропареза относятся раннее насыщение, вздутие живота (преимущественно в эпигастральной области), постпрандиальное переполнение или боль в верхней части живота, тошнота и рвота. Симптомы усугубляются при употреблении плотной пищи (особенно жирной), стрессе и декомпенсации СД.

Задержка опорожнения желудка не только ухудшает качество жизни пациентов с СД, но и способствует снижению контроля гликемии, поскольку нарушает всасывание глюкозы и пероральных сахароснижающих препаратов. В тяжелых случаях диабетический гастропарез протекает с выраженной клинической симптоматикой. Описаны случаи развития полной атонии желудка с ежедневной рвотой, серьезными электролитными расстройствами и резким похуданием.

Диагностика СД II типа основана прежде всего на определении содержания глюкозы в плазме крови (см. подраздел «Сахарный диабет I типа»).

При лабораторных исследованиях при СД II типа выявляется гликемия (обычно не более 10–12 ммоль/л), отсутствует тенденция к метаболическому ацидозу, отмечается повышение уровней триглицеридов и холестерина ЛНП и снижение уровня холестерина ЛВП.

К обязательным методам обследования относятся:

- определение уровня гликемии (ежедневно при самоконтроле);
- исследование гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 1 раз в 3 мес.

При отсутствии изменений:

- биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, скорость клубочковой фильтрации, ионы калия, натрия, кальция) 1 раз в год;

- общий анализ крови 1 раз в год;
- общий анализ мочи 1 раз в год;
- исследование микроальбуминурии 2 раза в год;

-
- контроль АД при каждом посещении врача и ежедневно при наличии АГ;
 - ЭКГ 1 раз в год;
 - осмотр ног и исследование пальпации сосудов стоп при каждом посещении врача;
 - осмотр глазного дна (прямая офтальмоскопия с широким зрачком) 1 раз в год.

При отсутствии осложнений рекомендуют ежегодное обследование кардиолога, невролога, окулиста, при необходимости — сосудистого хирурга. При выявлении признаков хронических осложнений СД частота обследований решается индивидуально.

Инструментальные методы исследования проводятся по назначению специалистов для выявления осложнений заболевания. К ним относятся: холтеровское мониторирование (суточное мониторирование ЭКГ), велоэргометрическая проба, ЭхоКГ, суточное мониторирование АД (по назначению кардиолога), эхоэнцефалография (ЭхоЭГ), ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга, КТ или МРТ головного мозга, электронейромиография (по назначению невролога), реовазография и доплерография сосудов нижних конечностей (по назначению сосудистого хирурга).

Дифференциальный диагноз — см. подраздел «Сахарный диабет I типа».

Развитию сахарного диабета II типа часто предшествует метаболический синдром.

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ.

Основной признак МС — центральное (абдоминальное) ожирение, при котором объем талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии МС:

- гипергликемия натощак — глюкоза в плазме крови более 6,1 ммоль/л;
- нарушенная толерантность к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 ч после ТТГ в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л;
- АГ — АД более 140/90 мм рт. ст.;
- повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- снижение концентрации ХС ЛВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение содержания ХС ЛНП более 3,0 ммоль/л.

Наличие у пациента центрального (абдоминального) ожирения и двух дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС.

Требования к формулировке диагноза сахарного диабета указаны в подразделе «Сахарный диабет I типа».

Лечение СД II типа складывается из 4 составляющих: диетотерапии, физических нагрузок, назначения сахароснижающих лекарственных препаратов, инсулинотерапии.

Стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного при постановке диагноза СД II типа.

Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c осуществляется каждые 3 мес. Оценивать темп снижения HbA1c. Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т. е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 мес.

Важно поддержание нормальных значений АД (до 130/80 мм рт. ст.), липидного спектра (общий холестерин до 4,5 ммоль/л, ХС ЛНП до 2,6 ммоль/л, ХС ЛВП более 1,2 ммоль/л для женщин и более 1,0 ммоль/л для мужчин, триглицериды до 1,7 ммоль/л). Желательные значения индекса массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м²; показатели ИМТ 25–27 кг/м² считаются приемлемыми.

Основные показания к госпитализации при сахарном диабете II типа:

- выраженная декомпенсация углеводного обмена, требующая коррекции лечения и возможного перевода на инсулинотерапию;
- прогрессирование сосудистых осложнений.

См. также показания к госпитализации при сахарном диабете I типа.

К основным причинам, приводящим к декомпенсации СД II типа, относятся:

- недостаточный контроль гликемии, информированность и опыт больных;
- нарушения режима питания и дозирования физических нагрузок;
- несоблюдение режима приема лекарственных препаратов, частые изменения программы лечения;
- сопутствующие эндокринные нарушения (например, гипотиреоз);
- декомпенсация сочетанных хронических заболеваний;
- инфекции;
- senilные нарушения.

Немедикаментозная терапия. Благоприятный эффект на все метаболические нарушения при СД II типа оказывает успешное обучение правильному образу жизни. Главная задача врача – убедить пациента в необходимости изменения образа жизни. Снижение массы тела – не всегда единственная цель. Увеличение физи-

ческой нагрузки, изменения в режиме и диете также благоприятно влияют на течение заболевания, даже в том случае, если добиться снижения массы тела не удалось.

Диетотерапия. Основные принципы питания при СД II типа: соблюдение нормокалорийной (при ожирении — гипокалорийной) диеты с ограничением насыщенных жиров, холестерина и сокращением приема легкоусвояемых углеводов (не более $\frac{1}{3}$ от всех углеводов).

Диета № 9 является базовой терапией для пациентов с СД II типа. Главная цель диеты — снижение массы тела у пациентов с ожирением. Соблюдение диеты часто приводит к нормализации метаболических нарушений. При избыточной массе тела — низкокалорийная диета (менее 1800 ккал). Ограничивают легкоусвояемые углеводы (сладости, мед, сладкие напитки).

По количеству калорий рекомендуется следующий состав пищи:

- 50–60 % — сложные углеводы (макароны, крупы, картофель, овощи, фрукты);
- менее 10 % — насыщенные жиры (молоко, сыр, животный жир);
- менее 10 % — полиненасыщенные жиры (маргарин, растительное масло);
- менее 15 % — белки (рыба, мясо, птица, яйца, кефир, молоко).

Другие рекомендации: алкоголь не больше 20 г/сут (с учетом калорийности); умеренное потребление сахарозаменителей; при сопутствующей артериальной гипертензии необходимо ограничить потребление поваренной соли до 3 г/сут.

Физическая активность усиливает гипогликемизирующее действие инсулина, способствует повышению содержания антиатерогенных ЛПНП и уменьшению массы тела.

Рекомендуется индивидуальный подбор с учетом возраста больного, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний. При концентрации глюкозы в крови пациента более 13–15 ммоль/л физические нагрузки не рекомендованы.

Одним из основных условий является регулярность физических нагрузок (например, ходьба ежедневно 30 мин, плавание по 1–3 раза в неделю).

Вместе с тем следует помнить, что интенсивные физические нагрузки могут вызвать острое или отсроченное гипогликемическое состояние, поэтому режим нагрузок нужно корректировать при самоконтроле гликемии и при необходимости надо корректировать дозы сахароснижающих средств перед нагрузкой.

Медикаментозная терапия.

При отсутствии эффекта от диетотерапии и физических нагрузок назначают сахароснижающие лекарственные средства.

В настоящее время для терапии больных СД II типа имеется широкий арсенал лекарственных препаратов, способных воздействовать практически на все звенья патогенеза данного заболевания, а в сочетании с диетой, физическими нагрузками, обучением и самоконтролем — обеспечить достижение компенсации углеводного обмена.

Механизмы действия сахароснижающих препаратов (ССП) различны, но в целом направлены на устранение трех основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии. Это нарушение секреции инсулина поджелудочной железой (ПЖ), периферическая инсулинорезистентность, избыточная продукция глюкозы печенью. Еще одним механизмом действия является замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике, снижающее постпрандиальную гликемию.

При выборе того или иного препарата важно представлять себе, какой механизм доминирует в развитии СД II типа у данного конкретного больного. У лиц с избыточной массой тела преобладает инсулинорезистентность, а у лиц с нормальной или пониженной массой тела — снижение секреции инсулина. Оба механизма редко существуют в изолированном виде и, как правило, сопутствуют друг другу.

1. **Производные сульфанилмочевины** относятся к группе секретрагов, так как их действие основано на способности стимулировать секрецию инсулина бета-клетками ПЖ, особенно в присутствии глюкозы.

Глибенкламид — сульфаниламидный препарат II генерации, торговые наименования: манинил 1,75 мг и 3,5 мг (микронизированные формы); манинил 5 мг; глибенкламид 5 мг. Помимо стимулирования синтеза инсулина, глибенкламид повышает чувствительность тканей к инсулину за счет повышения числа инсулиновых рецепторов и их сродства к гормону даже в условиях гиперинсулинемии.

Гликвидон (глюренорм 30 мг) — препарат из группы сульфанилмочевины, назначение которого возможно лицам с умеренно выраженными заболеваниями почек.

Гликлазид (глидиаб, диабефарм, диабинакс) и с модифицированным высвобождением (диабетон МВ, глидиаб МВ, диabetалонг), помимо сахароснижающего действия, оказывает положительное влияние на микроциркуляцию, систему гемостаза, некоторые гематологические показатели и реологические свойства крови.

Глипизид (глибенез 5 мг) в настоящее время представлен двумя основными формами: традиционной и пролонгированной (глибенез ретард). После приема препарата пролонгированного эффективная

концентрация в плазме поддерживается в течение 24 ч, что позволяет сократить число приемов препарата до 1 раза в сутки.

Глимепирид в РФ зарегистрирован под торговыми наименованиями амарил (табл. 1, 2, 3, 4 мг), глемаз (4 мг). Продолжительность действия глимепирида — 24 ч. Однократное употребление препарата (утром перед завтраком), обеспечивающее его необходимую концентрацию в течение суток, снижает вероятность пропуска приема лекарства.

2. Бигуаниды.

Метформин является единственным бигуанидом, рекомендованным для фармакотерапии больных СД II типа. В РФ метформин зарегистрирован под торговыми наименованиями: сиофор (500, 850 и 1000 мг), глиформин (250, 500, 850 и 1000 мг), метофогамма (500, 850 и 1000 мг), формин плива (850 и 1000 мг), глюкофаж (500, 850 и 1000 мг). Метформин пролонгированного действия: глюкофаж лонг (500 мг) и метадиен (500 мг). Метформин не стимулирует секрецию инсулина бета-клетками ПЖ, уменьшение концентрации глюкозы в крови происходит за счет угнетения глюконеогенеза в печени.

Основным побочным эффектом метформина является возможность развития лактоацидоза.

3. **Тиазолидиндионы**, или инсулиновые сенситайзеры, снижают инсулинорезистентность периферических тканей. В настоящее время в России из группы инсулиновых сенситайзеров зарегистрированы препараты пиоглитазон (диаб-норм 15 и 30 мг; актос 15, 30 и 45 мг) и росиглитазон (авандия табл. 1, 2, 4 и 8 мг и роглит 2, 4 и 8 мг).

Возможность применения тиазолидиндионов в лечении требует в настоящее время дополнительных исследований, в первую очередь в связи с неблагоприятными побочными эффектами росиглитазона на сердечно-сосудистую систему. Прием другого препарата этой группы — пиоглитазона — повышает риск развития рака мочевого пузыря и интерстициальной пневмонии.

4. **Ингибиторы альфа-глюкозидаз** — акарбоза (глюкобай табл. 50 и 100 мг) — представляют собой псевдотетрасахариды, конкурентно ингибируют кишечные ферменты (альфа-глюкозидазы), участвующие в расщеплении ди-, олиго- и полисахаридов. Вследствие этого замедляется усвояемость углеводов из пищи и поступление глюкозы в кровь. Препарат не оказывает стимулирующего влияния на поджелудочную железу, поэтому при монотерапии акарбозой исключен риск развития гипогликемий, особенно в ночное время.

5. **Глиниды, или меглитиниды** (прандиальные регуляторы гликемии) — стимулируют секрецию инсулина бета-клетками под-

желудочной железы. В настоящее время в России применяются репаглинид (новонорм табл. 0,5; 1 и 2 мг) и натеглинид (старликс 60, 120 и 180 мг).

6. **Ингибиторы ДПП-4** — стимуляторы островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирующие фермент дипептидилпептидазу-4. В настоящее время в РФ зарегистрированы препараты: вилдаглиптин (галвус), ситаглиптин (янувия), саксаглиптин (онглиза), линаглиптин (тражента), алоглиптин (випидия).

7. **Агонисты рецепторов ГПП-1** (аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида-1): эксенатид (баета), лираглутид (виктоза), ликсисенатид (ликсумия). Рецептор ГПП-1 служит мишенью для нативного ГПП-1 — эндогенного гормона инкретина, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. Препараты вводятся подкожно.

Ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1 относятся к новому классу гипогликемических средств — инкретиномиметикам. Инкретины — гормоны, которые секретируются некоторыми типами клеток тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина.

8. **Ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2)** — канаглифлозин (инвокана), дапаглифлозин (форсига), эмпаглифлозин (джардинс). Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет независимого от инсулина снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, т. е. стимуляции ее выведения с мочой.

Комбинированные препараты. Современный алгоритм лечения СД II типа предполагает, что в том случае, если на фоне монотерапии в течение 3 мес. не удастся достичь компенсации углеводного обмена, то это является основанием для назначения комбинированного лечения. К комбинированным препаратам относятся: **глибомет** — содержит метформин (400 мг) и глибенкламид (2,5 мг); **глюкованс** — содержит глибенкламид (2,5 мг или 5 мг) и метформин (500 мг); **авандамет** — содержит 500 мг метформина в комбинации с различными дозами розиглитазона (1 мг или 2 мг), **галвус мет** — содержит вилдаглиптин (50 мг) и метформин (850 мг), **януумет** — содержит ситаглиптин и метформин.

Нерациональные комбинации: СМ + СМ (различные препараты), СМ + глинид, агонист ГПП-1 + ингибитор ДПП-4, тиазолидиндионы + инсулин, глинид + агонист ГПП-1 (или ингибитор ДПП-4), инсулин короткого действия + агонист ГПП-1 (или ингибитор ДПП-4, или глинид, или СМ) (табл. 20, 21).

Лечебная тактика при СД II типа определяется в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}. При уровне HbA_{1c} 6,5–7,5 % — монотерапия (метформин, агонист ГПП-1 или ингибитор ДПП-4),

Механизм действия сахароснижающих препаратов, применяемых для лечения СД II типа

Группы препаратов	Механизм действия
Производные СМ	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)	Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы альфа-глюкозидаз	Уменьшение всасывания глюкозы в кишечнике
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона Снижение продукции глюкозы печенью Умеренное замедление опорожнения желудка
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью Замедление опорожнения желудка Уменьшение потребления пищи Снижение веса
Инсулины	Все механизмы эндогенного инсулина

Характеристика доз и кратности приема ССП

Препарат	Суточная доза, мг	Прием в сутки
Глибенкламид	2,5–20	1–2 раза
Гликлазид с модифицированным высвобождением	30–120	1 раз
Глюренорм	30–120	1–3 раза
Репаглинид	0,5–1,0	3–4 раза

Препарат	Суточная доза, мг	Прием в сутки
Натеглинид	120–480	3–4 раза
Метформин	500–3 000	1–3 раза
Пиоглитазон	15–45	1 раз
Глюкобай	150–300	3 раза
Вилдаглиптин	50–100	1–2 раза
Лираглутид	0,6–1,8	1 раз п/к инъекции
Эксенатид	10–20	2 раза п/к инъекции

альтернативные варианты (СМ, глинид, пиоглитазон или акарбоза). При уровне HbA1c 7,6–9,0 % – комбинация 2 препаратов, в резерве комбинация с инсулином. При уровне HbA1c более 9,0 % – инсулин + другие препараты.

Инсулинотерапия. Длительность течения СД II типа прямо пропорциональна снижению секреторных свойств бета-клеток, поэтому значительной части больных после 7–10-летнего стажа заболевания требуется добавление инсулина. Возможны как монотерапия инсулином, так и комбинированное использование инсулина с различными таблетированными сахароснижающими препаратами (табл. 22).

Таблица 22

Возможные варианты инсулинотерапии у пациентов с СД II типа

Варианты инсулинотерапии	Препараты
Вариант 1 – комбинированная терапия	Инсулин + ССП
Вариант 2 – монотерапия	Инсулин с отменой ССП

Показания к инсулинотерапии при СД II типа:

– у лиц с впервые выявленным СД II – при уровне HbA1c > 9 % и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации;

– у лиц с анамнезом СД II при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов;

- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- при кетоацидозе;
- при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Применяются те же инсулины различной продолжительности действия, что и для лечения сахарного диабета I типа.

Лечение и профилактика осложнений сахарного диабета:

1. **Ацетилсалициловая кислота.** Применяют для лечения больных СД II типа как в качестве первичной, так и вторичной профилактики макрососудистых осложнений. Суточная доза — 100—300 мг.

2. **Антигипертензивные препараты.** Целевым значением компенсации СД II типа является поддержание АД ниже 130/80 мм рт. ст., что способствует снижению смертности от сердечнососудистых осложнений. При отсутствии эффекта от нелекарственной терапии (поддержание нормальной массы тела, сокращение потребления соли, физическая нагрузка) назначают медикаментозное лечение. К препаратам выбора относятся ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина-II (сартаны), обладающие нефропротективным эффектом. При их непереносимости или наличии противопоказаний возможно назначение блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем или блокатор кальциевых каналов L/N типа цилнидипин) или селективных бета-адреноблокаторов. При сопутствующей ИБС целесообразно комбинировать ингибиторы АПФ (или сартаны) и бета-адреноблокаторы.

Предпочтение отдается препаратам с метаболической нейтральностью, например индапамид (индап) в отличие от гидрохлортиазида (гипотиазид) не влияет на уровень холестерина, глюкозы, мочевой кислоты и калия в сыворотке крови.

3. **Гиполипидемические препараты.** При СД II типа часто выявляются различные варианты дислипидемий. Важнейшим является поддержание уровня ХС ЛНП ниже 2,6 ммоль/л. Для достижения этого показателя применяют гиполипидемическую диету (меньше 200 мг холестерина в сутки) с ограничением насыщенных жиров (менее $\frac{1}{3}$ всех пищевых жиров).

При неэффективности диетотерапии препаратами выбора являются **статины** (аторвастатин, розувастатин). Терапия статинами целесообразна не только в качестве вторичной, но и первичной профилактики развития макроангиопатий. При изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются производные фиброевой кислоты (фибраты). Целевые значения триглицеридов

при СД II типа ниже 1,7 ммоль/л. Однако при приеме статинов и фибратов возможно повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), реже — желтуха и гепатит. Прием статинов (розувастатин, аторвастатин, симвастатин) нужно прекратить, если уровень АЛТ и/или АСТ при 2 последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние пределы нормальных значений.

При измененных показателях функциональных проб печени препаратом выбора может быть урсодезоксихолевая кислота (УДХК), обладающая гипохолестеринемическим эффектом. Кроме этого, урсодезоксихолевая кислота обладает еще целым рядом эффектов (гепатопротективный, цитопротективный, антихолестатический, литолитический, антифибротический, иммуномодулирующий, антиоксидантный, антинеопластический, регуляция апоптоза), которые могут оказывать благоприятное воздействие на метаболические процессы при СД. При комбинации со статинами назначение урсосана потенцирует их гипохолестеринемический эффект, позволяет снизить дозу статина и оказывает гепатопротективное действие.

Пациентам СД с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм), которые относятся к высокой категории риска развития атеросклероза, и/или имеющим высокие уровни общего ХС и ХС ЛПНП, назначается комбинированная терапия: статин + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 мес., до нормализации уровня трансаминаз (схема 3). При гипертрансаминаземии выше 3 норм показана монотерапия препаратами УДХК, с последующим контролем активности печеночных ферментов и добавлением статина после их снижения.

Курсовое лечение УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в течение 1,5–2 мес. приводит к уменьшению астеновегетативного, болевого и диспепсического синдромов у больных сахарным диабетом при поражении гепатобилиарной системы. После курсового лечения урсосаном отмечалась тенденция к нормализации показателей белкового, пигментного, ферментативного и липидного обмена печени.

4. Витамины и микроэлементы. Витамины группы В широко используются при лечении диабетической нейропатии. Считается целесообразным назначение пациентам «антиоксидантных комплексов», например комбинированного препарата **селцинк плюс** (в состав которого входят селен — 50 мкг, цинк — 8 мг, витамин Е — 35 МЕ, витамин С — 180 мг, бета-каротин — 7,2 мг). К достоинствам препарата **селцинк плюс** следует отнести наличие в его составе цинка, который помогает поджелудочной железе вырабатывать инсулин и защищает участки связывания на клеточных мембранах, ответ-

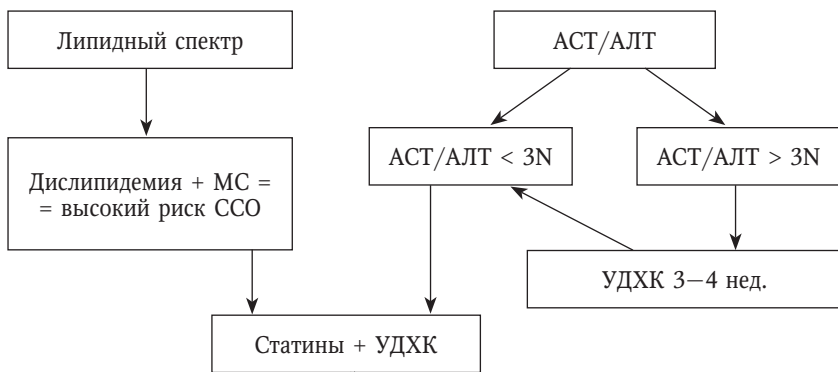


Схема 3. Алгоритм лечения дислипидемии при НАСГ и метаболическом синдроме

ственных за поступление гормона в клетки. Кроме этого, у больных сахарным диабетом цинк помогает снижению повышенного уровня холестерина.

Лечение диабетической нейропатии. В лечении болевых форм периферической нейропатии применяют трициклические антидепрессанты, карбамазепин.

Физиотерапия: в комплексном лечении диабетической нейропатии используются физиотерапевтические методики — индуктотермия, магнитотерапия, массаж. Целями лечения при автономных нейропатиях являются устранение симптомов ортостатической гипотензии, гастропареза, энтеропатии, эректильной дисфункции и нейрогенного мочевого пузыря.

Лечение диабетической нефропатии начинают со стадии микроальбуминурии, препаратами выбора являются ингибиторы АПФ. Нормализация АД в комбинации с использованием ингибиторов АПФ приводит к снижению прогрессирования нефропатии. При появлении протеинурии ужесточаются требования к целевым показателям АД (до 120/75 мм рт. ст.).

Лечение диабетической ретинопатии. Для уменьшения прогрессирования пролиферативной диабетической ретинопатии используют **лазерную фотokoагуляцию**. Лазерная фотokoагуляция является наиболее эффективной в лечении диабетической ретинопатии и предупреждении слепоты. Своевременно и квалифицированно проведенное лечение позволяет сохранить зрение на поздних стадиях диабетической ретинопатии у 60 % больных в течение 10–12 лет. Используют три основных метода проведения лазерной фотokoагуляции: фокальная, барьерная и панретинальная.

Одним из наиболее радикальных и эффективных методов лечения гемофтальма при диабетической ретинопатии является **закрытая витрэктомия**.

Лечение диабетической стопы. При нейропатической форме рекомендуется разгрузка пораженного участка, местная обработка раны, удаление участков гиперкератоза, правильный подбор и ношение специальной обуви. При наличии инфекционного поражения мягких тканей стопы необходимо назначение антибиотикотерапии. При неэффективности консервативной терапии ишемической формы ставится вопрос о возможности проведения реконструктивной хирургической операции.

Лечение клинических проявлений **диабетической макроангиопатии** проводится по общим принципам лечения этих заболеваний.

Лечение диабетического гастропареза. Итоприда гидрохлорид (ганатон, итомед) выгодно отличается от других прокинетиков (метоклопрамид и домперидон) по эффективности, благодаря наличию двойного механизма действия и лекарственной безопасности, вследствие отсутствия лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов, прежде всего характерного для домперидона удлинения интервала Q–T.

Лекарственные препараты для лечения ожирения. На сегодняшний день в РФ зарегистрированы 2 препарата: специфический ингибитор липаз поджелудочной железы — орлистат (ксеникал) и анорексигенное средство, вызывающее чувство насыщения, сибутрамин (редуксин).

В конце 2009 г. European Medicines Agency, основываясь на 13-летней практике применения сибутрамина на территории Евросоюза, запретила его дальнейшее использование. В октябре 2010 г. под давлением FDA компания Abbott — производитель популярного анорексигенного средства для похудения меридиа (Sibutramine, Ectiva, Meridia, Raductil, Reductil, Sibutral) — объявила об изъятии этого лекарства с рынков США и Канады. Такая реакция FDA объясняется, прежде всего, результатами шестилетних масштабных исследований «SCOUT», однозначно показавших, что прием препарата меридиа (сибутрамин) значительно увеличивает смертность пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний.

Экспертиза временной нетрудоспособности. Сроки временной нетрудоспособности — 15 дней, при сопутствующих заболеваниях и осложнениях (в зависимости от последних) — до 40–60 дней, при необходимости с дальнейшим направлением на МСЭ.

Прогноз определяется развитием сосудистых осложнений. Частота сердечно-сосудистых осложнений среди больных СД (9,5–55 %) значительно превышает таковую в общей популяции (1,6–4,1 %). Риск развития ИБС у больных сахарным диабетом с сопутствующей

артериальной гипертензией в течение 10 лет жизни увеличивается в 14 раз. У больных сахарным диабетом увеличена частота случаев поражений нижних конечностей с развитием гангрены и последующей ампутацией.

Поддержание нормального уровня глюкозы позволяет отсрочить или предотвратить развитие осложнений.

Профилактика. Доказано, что изменения характера питания и снижение массы тела могут рассматриваться в качестве средства профилактики развития СД II типа. Так, снижение массы тела на 7 % в сочетании с физической активностью снижает переход стадии нарушения толерантности к глюкозе в СД II типа на 58 %, этот эффект был прямо пропорционален возрасту и ИМТ. Следовательно, лицам с нарушением толерантности к глюкозе или лицам старшей возрастной группы (50 и более лет), а также лицам с ожирением целесообразно увеличить суточную физическую активность (по 30 мин и более как минимум 5 раз в неделю), а также оптимизировать диету с целью снижения массы тела.

В литературе приводятся сведения о профилактическом действии определенных групп лекарственных препаратов — метформина, акарбозы, орлистата.

Скрининг на наличие СД II типа направлен на раннее выявление заболевания, профилактику и лечение сосудистых осложнений СД.

Необходимо соблюдать осторожность при приеме лекарственных препаратов, обладающих диабетогенным действием (например, «атипичные» нейролептики — зипрекса и сероквель). Необходимо провести обучение больного по программе «Школа больного сахарным диабетом II типа». Распространенным способом самоконтроля, без использования каких-либо приборов, является определение глюкозы в крови с помощью тест-полосок. Эффективным средством самоконтроля является использование глюкометров — индивидуальных приборов для самоконтроля. Глюкометры являются портативными, точными и простыми в применении.

Неотложные состояния при сахарном диабете

Диабетическая кома

Определение. Кома — состояние глубокого угнетения функций ЦНС, характеризующееся полной потерей сознания, утратой реакции на внешние раздражители и расстройством регуляции жизненно важных функций организма.

Кома диабетическая (кетоацидотическая) — неотложное состояние, характеризующееся гипергликемией, метаболическим ацидозом, дегидратацией и электролитными нарушениями. Диабетиче-

ская кома — крайнее проявление диабетического кетоацидоза, свидетельствует глубокой декомпенсации основного заболевания.

Эпидемиология. Диабетический кетоацидоз занимает первое место по распространенности среди острых осложнений сахарного диабета. Частота развития диабетического кетоацидоза в России составляет от 5 до 20 случаев на 1000 больных в год, что превышает соответствующие показатели в Европе.

Этиология. Абсолютный (как правило) или относительный (редко) дефицит инсулина. У больных сахарным диабетом со значительным стажем заболевания причиной декомпенсации, как правило, являются:

- нарушение лечебного режима, регулярности введения инсулина и других сахароснижающих средств;
- голодание;
- интеркуррентные заболевания, особенно сопровождающиеся выраженной интоксикацией и обезвоживанием.

FDA в 2015 г. выпустила предупреждение, что некоторые препараты для лечения сахарного диабета II типа могут вызывать кетоацидоз. Предупреждение распространяется на сахароснижающие средства класса ингибиторов SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин).

Классификация. Кома классифицируется по стадиям, определяемым тяжестью развития процесса:

- I стадия — кетоацидотическая прекома;
- II стадия — начинающаяся кетоацидотическая кома;
- III стадия — развернутая картина кетоацидотической комы.

Диагностика. В ряде случаев кетоацидоз выступает манифестацией сахарного диабета I типа. Если пациент находится в сознании, то необходимо выяснить, страдает ли пациент сахарным диабетом, какие возможные провоцирующие факторы у него есть, а также какие имелись предвестники наблюдаемого состояния:

- нарастание слабости, полиурии, полидипсии;
- появление анорексии, тошноты, рвоты.

При осмотре обращают внимание на следующие признаки:

— признаки дегидратации: жажда, сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи, артериальная гипотензия, особенно ортостатическая;

— степень нарушения сознания (можно охарактеризовать по шкале Глазго; глубокой коме соответствует количество баллов менее 11);

— дыхание Куссмауля: глубокое частое шумное дыхание как компенсация метаболического ацидоза;

— запах «моченых яблок» в выдыхаемом воздухе за счет выделения избытка ацетона через легкие;

— «абдоминальный синдром» в виде болей в животе (иногда с напряжением брюшной стенки), обусловленный дегидратацией, электролитными нарушениями, раздражением брюшины кетонами;

— признаки сопутствующих заболеваний: пневмонии, инфекции мочевых путей, инфаркта миокарда, инсульта.

Выраженность клинической картины диабетической (кетацидотической) комы зависит от ее стадии.

I стадия: сознание не нарушено, полидипсия и полиурия, умеренная дегидратация (сухость кожных покровов и слизистых оболочек) без нарушения гемодинамики, общая слабость и похудание, ухудшение аппетита, сонливость.

II стадия: сопор, дыхание типа Куссмауля с запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, выраженная дегидратация с нарушением гемодинамики (артериальная гипотензия и тахикардия), абдоминальный синдром (псевдоперитонит) с возможным напряжением мышц передней брюшной стенки, многократная рвота, иногда в виде «кофейной гущи» за счет диapedеза эритроцитов через слизистую оболочку желудка, часто с образованием эрозий.

III стадия: сознание отсутствует, гипо- или арефлексия, резко выраженная дегидратация с коллапсом.

Патология, на фоне которой происходит декомпенсация сахарного диабета, может осложнять диагностику. В данной ситуации кетоацидоз иногда оказывается долгое время нераспознанным.

Лабораторная диагностика. Характерны следующие лабораторные показатели:

— лейкоцитоз в общем анализе крови (даже при отсутствии инфекции);

— уровень глюкозы в крови > 14 ммоль/л;

— наличие кетонных тел (ацетона), глюкозы в моче;

— изменение кислотно-щелочного состояния — pH менее 7,3;

— кетонемия 10–12 ммоль/л;

— электролитные нарушения: уровень натрия снижен, уровень калия нормальный или даже повышен, но быстро снижается с началом терапии инсулином;

— снижение $p_a\text{CO}_2$ артериальной крови;

— повышение осмолярности сыворотки крови (более 300 мосм/кг);

— повышение мочевины и креатинина вследствие дегидратации и снижения почечного кровотока.

Дифференциальная диагностика проводится с другими видами комы и с разновидностями комы, которые возможны при сахарном диабете, а также с некоторыми похожими состояниями.

Гиперосмолярная кома (некетацидотическая) — кома с гипергликемией, гипернатриемией, гиперхлоремией и азотемией, обу-

словенная резким повышением осмолярности крови и характеризующаяся резкой дегидратацией организма, которая проявляется сухостью слизистых оболочек и снижением тургора кожных покровов, а также уменьшением ОЦК.

Гиперосмолярная кома возникает преимущественно у пожилых лиц, страдающих сахарным диабетом II типа. Может быть первым проявлением сахарного диабета II типа или развиться у больных СД II типа с большим стажем при нарушении питьевого режима, приеме диуретиков, длительной диарее.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на проявления декомпенсации углеводного обмена (полиурия, полидипсия, слабость), которые могут за несколько недель и месяцев предшествовать развитию гиперосмолярного синдрома. На протяжении нескольких дней в результате недостаточного поступления жидкости в организм наблюдают нарастание признаков гиперосмолярного синдрома.

Симптомы дегидратации проявляются с гораздо большей интенсивностью, чем при диабетическом кетоацидозе, развивается гиповолемический шок:

- сухость кожи и видимых слизистых оболочек;
- снижение тургора мягких тканей;
- жажда;
- олигурия;
- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- резкая слабость;
- адинамия.

Неврологические расстройства:

— нарушение сознания от дезориентации, делирия до полной потери сознания (на стадии комы);

— повышение судорожной готовности разной степени, от мышечного «подергивания» до фокальных и генерализованных судорог;

— мышечная ригидность, вызванная раздражением мозговых оболочек;

- афазия;
- нистагм;
- патологические знаки (симптом Бабинского);

— парезы в стадии выраженной гиперосмолярности, что может привести к диагностическим ошибкам; данное состояние ошибочно может быть расценено как острое нарушение мозгового кровообращения.

Дыхание нормальное, если нет дыхательной недостаточности, обусловленной пневмонией.

Лабораторная диагностика. Для гиперосмолярной комы характерно:

- повышение уровня гемоглобина и гематокрита в результате сгущения крови;
- повышение концентрации свертывающих факторов крови;
- концентрация глюкозы плазмы крови более 30 ммоль/л;
- осмолярность более 350 мосм/л;
- кислотно-щелочное состояние не изменено (при условии отсутствия лактацидоза);
- отсутствуют отличительные черты кетоацидотической комы — кетонемия и кетонурия (очень редко отмечают легкую кетонемию и кетонурию);
- концентрация натрия обычно повышена, концентрация калия в норме или повышена при анурии.

Неотложная помощь при гиперосмолярной коме включает устранение дегидратации, инсулинотерапию, коррекцию гипокалиемии. Экстренность ситуации требует немедленного начала регидратационной терапии и введения инсулина как только установлен диагноз, если возможно, то уже на догоспитальном этапе.

Лактатацидотическая кома является редким видом комы при сахарном диабете, который иногда развивается у пожилых больных с сахарным диабетом II типа. К провоцирующим факторам относятся: терапия бигуанидами и заболевания, протекающие с гипоксией.

Начало острое, характерны:

- резко выраженная общая слабость;
- тошнота;
- боли в мышцах;
- дыхание типа Куссмауля без запаха ацетона изо рта;
- уменьшение диуреза вплоть до анурии;
- нарушения гемодинамики;
- лактатемия более 8 ммоль/л.

Голодный кетоз обычно возникает при наличии заболевания, сопровождающегося снижением аппетита и отказом от еды, может сочетаться с тошнотой и рвотой. Уровень глюкозы в крови может быть слегка повышенным, в норме или сниженным. Голодный кетоз обычно не приводит к ацидозу.

Алкогольный кетоз. Наблюдается у алкоголиков. У лиц с соответствующим анамнезом при нормальном или пониженном уровне глюкозы в крови в сочетании с кетонемией и метаболическим ацидозом алкогольный кетоацидоз наиболее вероятен.

См. также подраздел «Гипогликемическая кома».

Лечение. Цели лечения: регидратация, восполнение дефицита инсулина, коррекция кислотно-щелочного состояния и электролит-

ных нарушений, лечение основного заболевания, спровоцировавшего развитие комы.

Все больные подлежат госпитализации в отделение эндокринологии или терапевтический стационар; по показаниям — в реанимационное отделение или блок интенсивной терапии.

Неотложная помощь. Экстренность ситуации требует немедленного начала регидратационной терапии и введения инсулина как только установлен диагноз, если возможно, то уже на догоспитальном этапе.

1. Для устранения дегидратации:

— в течение первых 30 мин внутривенно вводят 1000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида;

— далее вводят 1000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 1 ч;

— продолжают инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 500 мл/ч [приблизительно 7 мл/(кг · ч)] в течение 4 ч (или до устранения дегидратации);

— в дальнейшем проводят инфузию со скоростью 250 мл/ч [приблизительно 3,5 мл/(кг · ч)], контролируя содержание глюкозы в крови;

— в условиях стационара возможно введение гипотонического (0,45 %) раствора натрия хлорида.

2. Инсулинотерапия. При проведении инсулинотерапии используют только инсулины короткого действия:

— инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) вводят внутривенно болюсно в начальной дозе 0,1 ЕД/кг с последующей инфузией 0,1 ЕД/(кг · ч) (примерно 5–10 ЕД/ч);

— более физиологичен следующий способ инсулинотерапии: на фоне проводимой регидратации — внутримышечное (в дельтовидную или ягодичную мышцу; во втором случае при наборе раствора в шприц нужно использовать иглу для внутримышечных инъекций и через нее же потом вводить инсулин) введение инсулина растворимого в дозе 8 ЕД каждый час;

— перед каждой инъекцией желателно проконтролировать уровень глюкозы в крови;

— при снижении уровня глюкозы в крови до 13–14 ммоль/л переходят на внутривенную инфузию 5 % раствора декстрозы; введение растворимого инсулина не прекращают.

3. Коррекция гипокалиемии. С момента начала действия инсулина появляется тенденция к развитию гипокалиемии. Большинство пациентов с диабетическим кетоацидозом имеют дефицит калия даже при его нормальном и повышенном уровне в крови.

Исследование уровня калия проводят:

— до начала терапии;

-
- через 1 ч после ее начала;
 - далее как минимум каждые 2 ч до нормализации калиемии.

При концентрации калия в сыворотке крови $< 5,5$ ммоль/л проводят инфузию препаратов калия (например, калия хлорида со скоростью 20 ммоль/ч). При отсутствии возможности воспользоваться лабораторной диагностикой экстренное (при условии отсутствия анурии) введение калия (30 % раствор калия хлорида) начинают со скоростью 1,5 г/ч.

4. Натрия гидрокарбонат. О применении гидрокарбоната натрия следует говорить только на этапе осуществления интенсивной терапии в стационаре при pH менее 6,9.

Парентеральное введение жидкости прекращают, если:

- метаболический ацидоз купирован;
- пациент клинически стабилен;
- пациент может самостоятельно пить, нет тошноты и рвоты.

В процессе лечения больной нуждается в тщательном наблюдении за:

- состоянием жизненно важных функций;
- уровнем глюкозы в крови;
- состоянием психики;
- диурезом.

Возможные осложнения: отек мозга, отек легких, венозный тромбоз, гипокалиемия, поздняя гипогликемия, респираторный дистресс-синдром, эрозивный гастрит.

Прогноз. Смертность при кетоацидотической коме составляет 7—19 % и в значительной мере зависит от качества оказания экстренной квалифицированной и специализированной медицинской помощи.

Гипогликемия

Определение. Гипогликемия — синдром, характеризующийся признаками активации симпатической нервной системы или дисфункцией ЦНС, которые обусловлены низким уровнем глюкозы в плазме.

Уровень сахара крови ниже 3 ммоль/л считается пониженным, т. е. является признаком гипогликемии, даже при отсутствии ее симптомов.

Классификация. Выделяют три степени тяжести гипогликемии: легкую, средней тяжести, тяжелую.

Легкая гипогликемия проявляется следующими признаками (симптомами): потливостью, резким повышением аппетита («волчий голод»), сердцебиением, онемением губ и кончика языка, ослаблением концентрации внимания. Могут появиться мышечная

слабость — ощущение слабости в ногах («ватные ноги») и неустойчивое настроение (беспричинная агрессивность или подавленное настроение). При этом не обязательно должны присутствовать все симптомы гипогликемии, а обычно у каждого больного проявляется по преимуществу то или иное их сочетание.

При гипогликемии **средней тяжести** к симптомам гипогликемии легкой степени добавляются следующие: дрожание тела, нарушение зрения (например, в виде мушек перед глазами). В большей степени затрудняется мышление, действия становятся неосмысленными, иногда «странными», теряется ориентация.

Тяжелая гипогликемия проявляется потерей сознания, что иногда сопровождается также приступами судорог. Нормализация сахара крови ведет и к восстановлению сознания. Тяжелая гипогликемия редко развивается без каких-либо предвестников; ей обычно предшествуют симптомы легкой гипогликемии, например в виде потливости, сердцебиения или головной боли, которые больным могут расцениваться как недомогание или простуда.

См. подразд. «Гипогликемическая кома».

Гипогликемии легкой или средней степени тяжести не нарушают функцию мозга. Тяжелая гипогликемия может привести к таким остаточным явлениям, как нарушение памяти, или даже параличам, особенно когда она возникает часто.

Лечение. Мероприятия по устранению гипогликемии следует начинать при появлении самых первых ее симптомов, и в случае сомнения лучше сразу же проверить уровень сахара крови.

Лучшим методом лечения гипогликемии является ее профилактика. Пациенту необходимо всегда иметь при себе обычный сахар, таблетки с глюкозой, другие средства (сок, карамель) в достаточном количестве (например, 6—8 кусков сахара).

Легкую форму гипогликемии устраняет прием 1—2 ХЕ (12—24 г углеводов) в виде сахара, глюкозы, хлеба или сладких фруктов. Когда гипогликемия вызвана слишком большим перерывом между инъекцией инсулина и приемом пищи, предпочтительно немедленно приступить к еде, в первую очередь к гарниру, например макаронным изделиям, рису или другим содержащим углеводы гарнирам.

При **гипогликемии средней тяжести** рекомендуется принять 1—2 ХЕ быстро всасывающихся («быстрых») углеводов, например виноградный сахар, сироп, колу, сахаросодержащий лимонад, и дополнительно 1—2 ХЕ хлеба, чтобы предотвратить развитие новой отсроченной гипогликемии.

Купирование **тяжелых гипогликемий** — см. подразд. «Гипогликемическая кома».

ВВ! К принципиально непригодным средствам для купирования гипогликемии относятся: диетические напитки (т. е. не содержащие сахара), диетические сладкие блюда (в которых также исключен сахар); пища, богатая белком и жиром (поэтому нецелесообразно также применять шоколад).

Гипогликемическая кома

Определение. Кома гипогликемическая — неотложное состояние, представляющее собой ответную реакцию организма на быстрое понижение утилизации глюкозы мозговой тканью.

Этиология. Развивается у больных СД при введении избыточной дозы инсулина или сульфаниламидных ССП (особенно в сочетании с салицилатами, этионамидом, алкоголем) на фоне недостаточного поступления углеводов с пищей. Возникновению гипогликемической комы у больных СД способствуют интенсивная мышечная нагрузка, наличие сердечной и печеночной недостаточности.

Наиболее частые ситуации, приводящие к развитию гипогликемической комы:

- слишком большая доза введенного инсулина;
- повышенная физическая активность, перед которой не была адекватно снижена доза инсулина;
- недостаточное количество принятых углеводов, особенно перед интенсивной физической нагрузкой;
- очень большой интервал между инъекцией инсулина и приемом пищи;
- потребление алкоголя, которое вызывает гипогликемию во вторую половину ночи или на следующее утро;
- некупирование легкой гипогликемии (например, пациент не имеет при себе углеводов);
- передозировка ССП.

Классификация. Упрощенно комы подразделяют на деструктивную (анатомическую), как при черепно-мозговой травме или инсульте, и метаболическую (глобальное нарушение метаболизма мозга).

Оценку нарушения сознания проводят с применением шкалы оценки глубины комы Глазго (Glasgow Coma Scale — табл. 23). Шкала Глазго предусматривает подсчет баллов, отражающих выраженность реакции больного на раздражители. Определяют способность к открыванию глаз, характер двигательной и вербальной реакций на простые стимулы (голосовое обращение и боль).

Шкала оценки глубины комы Глазго

Признак	Оценка в баллах
<i>Открывание глаз</i>	
Произвольное	4
На обращение	3
На болевое раздражение	2
Отсутствует	1
<i>Вербальный ответ</i>	
Ориентированность полная	5
Спутанность речи	4
Речь неразборчива	3
Нечленораздельные звуки	2
Отсутствует	1
<i>Двигательная реакция</i>	
Выполнение команд	6
Локализация раздражения	5
Отдергивание	4
Патологическая сгибательная реакция (декортикация)	3
Патологическая разгибательная реакция (децеребрация)	2
Отсутствует	1

Коме предшествуют менее глубокие формы угнетения сознания: спутанность сознания, сопор и ступор. Интерпретация результатов:

- общее количество баллов – от 3 до 15;
- максимальное количество баллов – 15;
- легкое угнетение сознания – 13–14 баллов;
- серьезные нарушения сознания – 11–13 баллов;
- глубокая кома – менее 11 баллов.

Диагностика. У больного сахарным диабетом, получающего инсулин или другие средства, снижающие уровень глюкозы крови, в первую очередь подозревают гипогликемическую кому. Гипогликемическая кома может развиваться внезапно (остро), но чаще ей предшествуют чувство голода, вегетативные расстройства (потли-

вость, бледность, тремор конечностей, тахикардия), неврологические нарушения (двигательное возбуждение, дезориентация и др.).

В начале комы возникают двигательное возбуждение, клинические и тонические судороги, оглушенность, переходящая затем в сопор. Артериальное давление нормальное или имеет тенденцию к повышению, тахикардия.

При осмотре сознание отсутствует, кожа влажная, профузный пот, температура тела нормальная, зрачки широкие, повышен тонус глазных яблок, язык влажный, запаха ацетона изо рта нет, дыхание нормальное, живот мягкий, сухожильные рефлексы повышены, могут быть патологическими.

Лабораторная диагностика. По возможности следует быстро определить уровень глюкозы в капиллярной крови с помощью тест-полосок или глюкометра.

Характерны следующие лабораторные показатели:

- уровень глюкозы в крови снижен – 2,5–3,0 ммоль/л;
- отсутствие кетоновых тел (ацетона) и глюкозы в моче;
- общий анализ крови без особенностей.

Дифференциальную диагностику проводят с другими видами комы и с разновидностями комы, которые возможны при сахарном диабете, а также с некоторыми похожими состояниями.

Этиология ком и их патогенез крайне разнообразны. К наиболее частым причинам ком относятся следующие:

- шок (гиповолемический, кардиогенный, анафилактический);
- ишемический или геморрагический инсульт;
- отравления алкоголем, суррогатами алкоголя, наркотиками, ЛС и т. п.;
- черепно-мозговая травма (ушиб мозга, внутричерепные гематомы);
- опухоли головного мозга;
- эпилептический припадок или состояние после него;
- инфекционные заболевания ЦНС (менингит, энцефалит, абсцесс головного мозга);
- острая гипертоническая энцефалопатия;
- аритмии: резко выраженная тахикардия, брадикардия (приступ Морганьи–Адамса–Стокса);
- глубокие нарушения электролитного баланса;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- выраженный гипотиреоз (микседематозная кома);
- инфекционные заболевания (интоксикация, гипертермия);
- глубокая гипотермия.

Лечение. Из тяжелой гипогликемии пациент, ввиду потери сознания, не может выйти самостоятельно – ему должны оказать помощь окружающие. Прежде всего необходима профилактика ас-

фиксии — для этого пациента нужно положить на бок, в устойчивом положении. Нельзя вливать жидкость больному, пока он находится без сознания и не может самостоятельно глотать (это может вызвать попадание жидкости в дыхательные пути).

Неотложная помощь. Гипогликемия требует быстрого внутривенного введения 40–60 мл 40 % раствора глюкозы (декстрозы) с последующим капельным вливанием. Болюсное введение глюкозы (декстрозы) в данном случае является дифференциально-диагностическим тестом: быстрое восстановление сознания указывает на правильность выбранной тактики.

Показано введение 1 мг глюкагона (*глюкаген 1 мг гипокит*) внутримышечно или 1–2 мл адуреналина подкожно.

При невозможности внутривенного введения глюкозы (психомоторное возбуждение пациента, трудности с венозным доступом), внутримышечное введение глюкагона является методом выбора. Этот метод идеально подходит и для домашних условий, когда обученные родственники могут вывести больного из комы еще до приезда «скорой помощи». Однако глюкагон неэффективен при алкогольной гипогликемии (алкоголь блокирует печеночную продукцию глюкозы) и при массивной передозировке инсулина.

NB! Попытка ввести содержащие углеводы продукты (сахар и т. п.) в ротовую полость пациенту без сознания может привести к аспирации и асфиксии. Вводить углеводы через рот можно только при адекватном сознании. В этом отношении безопаснее жидкие углеводы (раствор сахара или глюкозы) — если, несмотря на купирование гипогликемии, состояние пациента ухудшится и нарушится процесс глотания, то опасной аспирации не произойдет. Попадание в дыхательные пути твердой пищи (например, сахара) — опасно для жизни пациента.

Основные усилия должны быть направлены на профилактику гипогликемических состояний, которые в большинстве случаев являются результатом неадекватной терапии сахарного диабета.

Прогноз. Гипогликемическая кома может осложниться нарушением мозгового кровообращения, инсультом, гемиплегией. В затянувшихся случаях возможен летальный исход.

АНЕМИИ

Определение. Анемии — группа заболеваний, характеризующихся уменьшением количества циркулирующих эритроцитов и (или) гемоглобина в единице объема крови ниже нормального для данного возраста и пола.

Диагностика анемии основывается главным образом на данных лабораторных исследований, в первую очередь на результатах клинического исследования крови с определением концентрации гемоглобина.

Согласно рекомендациям ВОЗ, критерием анемии для детей является снижение концентрации гемоглобина до уровня менее 110 г/л, для женщин — менее 120 г/л (во время беременности — менее 110 г/л), для мужчин — менее 130 г/л.

По степени тяжести различают анемию легкую (уровень гемоглобина крови выше 90 г/л), средней тяжести (гемоглобин 70—89 г/л) и тяжелую (гемоглобин менее 70 г/л).

Этиология. Анемия не может быть самостоятельным заболеванием, она всегда указывает на какое-то расстройство в организме. Причиной развития анемии может быть потеря эритроцитов вследствие кровотечения или гемолиза, либо недостаточное образование эритроцитов в костном мозге, либо сочетание этих факторов. По основному патогенетическому механизму различают анемии, вызванные кровопотерей (постгеморрагические железодефицитные), обусловленные нарушениями метаболизма в кроветворных тканях (sideroaxresticheskie — железонасыщенные, V_{12} -дефицитные и фолиеводефицитные, анемии при костномозговой недостаточности) и обусловленные повышенным кроверазрушением (гемолитические анемии).

Иногда анемия выявляется совершенно случайно при обследовании пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу заболеваний, обостряющихся при развитии анемии, — нестабильной стенокардии, сердечной или дыхательной недостаточности, сосудистой энцефалопатии, перемежающейся хромоты.

Общие факторы риска развития анемий:

- острая и хроническая кровопотеря;
- дефицит «строительного материала» — Fe, витамина V_{12} , фолиевой кислоты;
- наследственность;
- дефицит ферментов, участвующих в синтезе Hb;
- нарушение обмена порфиринов;
- прием лекарств (допегит, пенициллины, хинин, фенацетин);

-
- контакт с гемолитическими ядами (свинец, фенилгидразин, амилнитрит, змеиный яд);
 - вегетарианство;
 - воздействие ионизирующей радиации;
 - наличие протезов сердечных клапанов;
 - вирусная инфекция;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - переливание несовместимой по группе и резус-фактору крови.

Патогенез. Все анемии являются вторичными и обычно представляют собой проявление основного заболевания. Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемий, делает проблему их дифференциальной диагностики междисциплинарной, что требует от врачей различных специальностей квалифицированного умения и навыков познания причины анемии.

На начальном этапе диагностического поиска основной целью является определение так называемого патогенетического варианта анемии, т. е. основного механизма, обуславливающего снижение уровня гемоглобина в конкретном случае.

На основании преобладающего механизма формирования анемии можно условно выделить несколько патогенетических вариантов: железодефицитные; сидероахрестические (железонасыщенные); железоперераспределительные; В₁₂-дефицитные и фолиеводефицитные; гемолитические; анемии при костномозговой недостаточности; анемии при уменьшении объема циркулирующей крови; анемии по смешанным механизмам развития.

Распознавание патогенетического варианта базируется на данных лабораторного исследования и зависит во многом как от уровня и качества этих исследований, так и от правильной трактовки полученных данных.

На следующем этапе диагностического поиска, после определения патогенетического варианта анемии, задачей врача является диагностика заболевания или патологического процесса, лежащего в основе данного анемического синдрома, т. е. выявление причины анемии у конкретного больного.

Некоторые нормативы:

1. *Уровень гемоглобина (Hb)* в норме составляет у мужчин 130–160 г/л, у женщин 120–140 г/л.

Гемоглобин — главный компонент эритроцита и основной дыхательный пигмент, обеспечивающий перенос кислорода (O₂) из легких в ткани и углекислого газа (CO₂) из тканей в легкие. В одном эритроците содержится около 340 млн молекул гемоглобина, каждая из которых состоит примерно из 103 атомов. В крови человека в среднем содержится около 750 г гемоглобина.

Гемоглобин представляет собой сложный белок, относящийся к группе гемопротеинов, белковый компонент в котором представлен глобином, небелковый — четырьмя одинаковыми железопорфириновыми соединениями, которые называются гемами. Атом железа (II), расположенный в центре гема, придает крови характерный красный цвет. Наиболее характерным свойством гемоглобина является обратимое присоединение газов O_2 , CO_2 и др.

Установлено, что гем приобретает способность переносить O_2 лишь при условии, что его окружает и защищает специфический белок — глобин. Обычно при соединении O_2 с железом (Fe) один или более электронов необратимо переходят с атомов Fe на атомы O_2 . Иными словами, происходит химическая реакция. Экспериментально было доказано, что миоглобин и гемоглобин обладают уникальной способностью обратимо связывать O_2 без окисления гемового Fe^{2+} в Fe^{3+} .

2. *Гематокрит* — это объемное содержание эритроцитов в плазме крови, которое в норме составляет у мужчин 40,7—50,3 %; у женщин 36,1—44,3 %.

3. *Средний эритроцитарный объем* (СЭО). Норма СЭО 80—94 фемтолитра (фл).

4. *Среднее содержание Hb в эритроците* (ССГЭ) у мужчин составляет 31—37 пикограмм (пг), у женщин 30—36 пг.

5. *Цветовой показатель*. Отражает содержание Hb в эритроцитах. В норме составляет 0,85—1,05.

6. *Содержание ретикулоцитов* (молодых эритроцитов) отражает ответ костного мозга на анемию. Для более точного представления о регенераторной функции костного мозга пользуются **ретикулоцитарным индексом** (РИ). Если РИ менее 2, то можно говорить о неадекватном ответе костного мозга на развившуюся анемию, если более 3, то ответ костного мозга адекватен.

Классификация анемий:

I. Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов (высокий РИ).

А. Постгеморрагические анемии:

- острая;
- хроническая.

Б. Наследственные гемолитические анемии:

1. Обусловленные нарушениями эритроцитарной мембраны:
 - микросфероцитоз (болезнь Минковского — Шоффара);
 - наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз);
 - наследственный стоматоцитоз.
2. Обусловленные патологией ферментов эритроцитов:
 - дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы;
 - дефицит пируваткиназы.
3. Обусловленные нарушением структуры цепей глобина (гемоглобинопатии):

- серповидно-клеточная анемия;
- аномальные стабильные и нестабильные Нв.

В. Приобретенные гемолитические анемии:

1. Иммунные гемолитические анемии:
 - гемолитическая болезнь плода и новорожденного;
 - гаптенная иммунная гемолитическая анемия.
2. Аутоиммунные гемолитические анемии:
 - с неполными тепловыми агглютинидами;
 - с тепловыми гемолизинами;
 - с полными холодowymi агглютинидами;
 - пароксизмальная холодовая гемоглобинурия;
 - парциальная красноклеточная аплазия.
3. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы — Микели).
4. Гемолитическая анемия вследствие дефицита витамина Е.
5. Лекарственная гемолитическая анемия.
6. Микроангиопатическая гемолитическая анемия.
7. Травматический (механический) гемолиз.
8. Болезни печени и гиперспленизм.
9. Анемии вследствие отравления гемолитическими ядами.
10. Анемии при вливании несовместимой крови.

II. Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов (низкий РИ).

А. Микроцитарные (с низким СЭО):

1. Железодефицитная.
2. Талассемия.
3. Анемия при хронических заболеваниях.
4. Сидеробластная анемия.
5. Свинцовая интоксикация.
6. Наследственная анемия при нарушении синтеза порфиринов (сидероахретическая).

Б. Макроцитарные (с высоким СЭО):

1. Мегалобластная.
2. В₁₂-дефицитная анемия.
3. Фолиеводефицитная анемия.
4. Лекарственная анемия.
5. Анемия, обусловленная алкоголизмом.
6. Миелодиспластический синдром.
7. Анемия при гипотиреозе.

В. Нормоцитарные (с нормальным СЭО):

1. Гипопластическая (апластическая) анемия.
2. Анемии при хронических заболеваниях.
3. Анемии при эндокринной недостаточности.
4. Сидеробластная анемия.

5. Анемия, обусловленная инфильтрацией костного мозга (миелофтиз).

Клинические проявления анемий. К **неспецифическим симптомам** анемии относятся слабость, утомляемость, сонливость, раздражительность, головокружение, головная боль, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, потемнение в глазах при переходе из горизонтального в вертикальное положение, одышка и сердцебиение, аменорея, утрата либидо, бледность кожных покровов и конъюнктивы при снижении уровня гемоглобина до 100 г/л и ниже (лучше выявляется при естественном освещении комнаты), желудочно-кишечные расстройства (например, снижение аппетита), систолический шум при аускультации сердца, изменения ЭКГ. Эти симптомы объединяются термином **анемический синдром**, который присутствует в клинической картине любой анемии.

При осмотре больного нередко удается выявить **специфические симптомы** определенной анемии — болезненность и ярко-красный цвет языка и атрофия его сосочков, фуникулярный миелоз при V_{12} -дефицитной анемии, извращение вкуса и обоняния, выпадение волос, ломкость ногтей и их поперечная исчерченность при железодефицитной анемии, желтуха и спленомегалия при гемолитических анемиях и другие.

Третью группу симптомов при анемии могут составлять **симптомы заболевания, приведшего к развитию анемии**, — кровотечения, заболевания желудочно-кишечного тракта, хронического гепатита и цирроза печени, алкогольной болезни и т. д.

Хроническая железодефицитная анемия

Наиболее часто (80—95 % всех анемий) в терапевтической практике встречается хроническая железодефицитная анемия (ЖДА) — болезненное состояние, обусловленное нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа.

Состояние наблюдают у 10—30 % взрослого населения, чаще у женщин. Дети заболевают реже. В МКБ-10 соответствует рубрике D50 — Железодефицитная анемия.

Этиология. Основными причинами развития ЖДА являются:

1. **Алиментарная недостаточность.** Недостаточное поступление железа с пищей (например, при голодании, вегетарианстве), в основном за счет нехватки мясных продуктов, не восполняет его потери вследствие разрушения эритроцитов.

2. **Нарушение всасывания железа:** энтериты различного генеза; синдром мальабсорбции; послеоперационные состояния (резекция желудка с выключением двенадцатиперстной кишки, резекция тонкой кишки), прием лекарственных препаратов, угнетающих всасывание железа.

3. **Повышенная потребность в железе:** беременность, лактация; интенсивный рост в пубертатный период; предклимактерический период; при лечении макроцитарной (V_{12} -дефицитной) анемии витамином V_{12} .

4. **Хронические кровопотери различной локализации.**

Хроническая кровопотеря при кровотечениях — желудочно-кишечных (при рефлюкс-эзофагите, эрозивно-язвенных заболеваниях желудка, опухолях желудка и толстой кишки, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, дивертикулитах, кровоточащем геморрое), маточных (обильные менструации, маточные кровотечения), носовых, почечных (при гломерулонефрите, мочекаменной болезни, опухолях), десневых, в замкнутые полости и ткани (изолированный легочный гемосидероз, внематочный эндометриоз).

Наиболее распространенная постгеморрагическая железодефицитная анемия при кровопотерях из ЖКТ. Эти кровопотери — самая частая причина дефицита железа у мужчин и вторая по частоте у женщин.

5. **Нарушение транспорта железа** (гипопротеинемии различного генеза).

Патогенез. Некоторые характеристики обмена железа в организме. Мужчины — поступает с пищей около 18 мг/сут, всасывается 1,0–1,5 мг; Fe теряется с мочой, калом, потом, эпителием кожи и кишечника. Женщины — поступает с пищей 12–15 мг/сут, всасывается 1,0–1,3 мг; теряется с мочой, калом, потом, эпителием кожи и кишечника, волосами, ногтями, во время менструального цикла, беременности и лактации. Во время менструального периода женщина теряет 20–30 мг Fe, при беременности, родах и лактации до 700–800 мг.

При повышении потребности организма в железе из пищи может всосаться не более 2,0–2,5 мг. Если потеря организмом Fe составляет более 2 мг/сут, после того как истощаются депо, развивается железодефицитная анемия. Наиболее полно всасывается Fe из продуктов животного происхождения — мяса, печени.

Основным патогенетическим механизмом развития ЖДА является недостаток в организме железа — основного строительного материала для построения молекул гемоглобина, в частности его железосодержащей части — гема.

Классификация железодефицитных анемий (Идельсон Л. И., 1983; Альперин П. Н., Митерев Ю. Г., 1988) включает следующие варианты:

1. Хроническая постгеморрагическая ЖДА.
2. ЖДА при повышении расхода Fe.
3. ЖДА при недостаточном исходном уровне Fe (у новорожденных и детей младшего возраста).

4. Нутритивная (алиментарная) ЖДА.
5. ЖДА при резорбционной недостаточности (постгастрорезекционная, анэтеральная).
6. ЖДА при нарушении транспорта Fe (гипо- и атрансферринемия).

Стадии железодефицитной анемии: латентная (характеризуется уменьшением содержания Fe в сыворотке крови при нормальных показателях Hb) и железодефицитная с развернутой клинико-лабораторной картиной заболевания.

Степени тяжести железодефицитной анемии: легкая (Hb — 110–90 г/л), средней тяжести — (Hb — 90–70 г/л), тяжелая (Hb — менее 70 г/л).

Клиника. Клинические проявления дефицита Fe манифестируют после длительного латентного периода, соответствующего истощению запасов Fe в организме. Выраженность симптомов может быть различна и зависит от причины, скорости кровопотери, пола и возраста пациента. Тяжесть состояния обусловлена снижением кислородсвязывающей емкости крови и тканевым дефицитом железа.

Анемический синдром обусловлен тканевой гипоксией, его проявления универсальны для всех видов анемий. К основным проявлениям относятся:

- слабость и/или быстрая утомляемость;
- бледность кожи и слизистых;
- головная боль и/или пульсация в висках;
- головокружение, обмороки;
- одышка и сердцебиение при привычной физической нагрузке;
- усиление ангинозных болей при ИБС;
- снижение толерантности к физической нагрузке;
- появление резистентности к проводимой терапии вазодилататорами при ИБС.

Сидеропенический синдром обусловлен тканевым дефицитом Fe и свойственен только ЖДА. Основные проявления:

- сухость кожи, трещины на поверхности кожи рук и ног, в углах рта (ангулярный стоматит);
- глоссит, сопровождающийся атрофией сосочков, болезненностью и покраснением языка;
- ломкость, истончение, расслоение ногтей, ногти ложкообразной формы (койлонихия);
- выпадение волос и раннее их поседение;
- извращение вкуса (*pica chlorotica*) — пациенты едят мел, уголь, глину, песок или сырые продукты (крупы, фарш, тесто);
- пристрастие к необычным запахам — керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, нафталина, выхлопных газов машин, которые полностью проходят на фоне приема препаратов Fe;

— дисфагия (затруднение глотания твердой и сухой пищи).

Синдром вторичного иммунодефицита — склонность к частым рецидивам и хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний.

Висцеральный синдром включает:

— поражение желудочно-кишечного тракта: глоссит, дисфагия, снижение кислотообразующей функции желудка, суб- и атрофический гастрит, вздутие, запоры, поносы;

— поражение гепатобилиарной системы: жировой гепатоз, дисфункциональные расстройства билиарного тракта;

— изменения сердечно-сосудистой системы: одышка, тахикардия, кардиалгии, отеки на ногах, ангинозные боли, гипотония, расширение границ сердца влево, наличие приглушенности тонов сердца и систолического шума на верхушке, возможно снижение зубца *T* и депрессия сегмента *ST* на ЭКГ;

— поражение ЦНС: снижение памяти и способности концентрировать внимание;

— поражение мышечного каркаса и сфинктеров: мышечная слабость при обычной нагрузке, смешанное недержание мочи при отсутствии изменений в анализах мочи.

Кожные покровы бледные, не желтушные, печень, селезенка и периферические лимфатические узлы не увеличены. При ювенильном хлорозе склеры, а иногда и кожа приобретает голубоватый оттенок, такие большие плохо загорают на солнце; девушки нередко инфантильны, у них часто наблюдаются расстройства менструального цикла — от аменореи до обильных менструаций.

Лабораторная диагностика.

Общий анализ крови — необходимо исследовать следующие показатели: *Hb*, количество, величина и форма эритроцитов, количество ретикулоцитов, тромбоциты, гематокрит, цветовой показатель, среднее содержание *Hb* в одном эритроците. Содержание *Hb* при ЖДА может колебаться от 20—30 до 110 г/л в зависимости от степени дефицита *Fe*.

Содержание эритроцитов может быть нормальным или сниженным. Нижняя граница нормы составляет у мужчин — $4,0 \times 10^{12}/л$, у женщин — $3,0 \times 10^{12}/л$. Цветовой показатель и среднее содержание *Hb* в одном эритроците снижены. Характерно для ЖДА снижение цветового показателя до 0,8—0,7; бледность (гипохромия) эритроцитов.

Изменение формы и размеров эритроцитов. Анизоцитоз — это изменение размеров эритроцитов. При ЖДА эритроциты имеют неодинаковые размеры со склонностью к микроцитозу. Пойкилоцитоз — это изменение формы эритроцитов. При ЖДА эритроциты имеют самую различную форму. Содержание ретикулоцитов в нор-

ме составляет до 2 %. При ЖДА с удовлетворительной регенераторной способностью и приеме препаратов Fe содержание ретикулоцитов должно быть повышено.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов может быть в пределах нормы или незначительно изменяться в ту или другую сторону. СОЭ часто увеличена.

Исследование костного мозга. Существенных патологических изменений не выявляется. Соотношение клеточного состава, клеточного костного мозга и жира не изменено. При цитологическом исследовании выявляется один из характерных признаков ЖДА — снижение количества сидеробластов, т. е. клеток, содержащих гранулы Fe. В норме их до 20—40 %, при ЖДА они исчезают.

Биохимическое исследование крови. Сывороточное железо (нормальное содержание у мужчин 13—30 мкмоль/л, у женщин 12—25 мкмоль/л) снижено при выраженной ЖДА до 1,8—5,4 мкмоль/л, нетяжелой ЖДА до 7,2—10,8 мкмоль/л. Проведение этого исследования обязательно до начала терапии препаратами железа. Не следует определять этот показатель на фоне приема препаратов железа или в первые 6—7 дней перерыва в приеме препарата.

Общая железосвязывающая способность сыворотки отражает количество Fe (мкмоль), которое может связать 1 л сыворотки крови. При ЖДА общая железосвязывающая способность сыворотки составляет более 60 мкмоль/л.

Латентная связывающая способность сыворотки представляет собой разность между общей железосвязывающей способностью сыворотки и сывороточным железом (в норме это составляет 25—48 мкмоль/л).

Коэффициент насыщения трансферрина представляет собой отношение сывороточного Fe к общей железосвязывающей способности сыворотки. Для ЖДА характерно снижение процента насыщения трансферрина железом — менее 25 %.

Десфераловый тест определяется для оценки запасов Fe. Десферал-комплексон избирательно выводит из организма ион Fe с мочой после введения его внутримышечно в дозе 500 мг. В норме за сутки выводится 0,6—1,2 мг Fe. У пациентов с ЖДА количество Fe в моче значительно снижается.

Ферритин определяется для оценки запасов Fe. Для ЖДА характерно снижение концентрации ферритина менее 30 мкг/л.

После установления наличия анемии и степени ее выраженности необходимо выяснить причину и источник кровотечения.

Для этого необходимо провести целый ряд исследований. К основным исследованиям относятся:

— эндоскопическое исследование ЖКТ (фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), колоноскопия, возможно с биопсией);

— кал на скрытую кровь;

— гинекологическое мануальное и ультразвуковое исследование у женщин;

— исследование мочевыводящей системы (общий анализ мочи, УЗИ почек, цистоскопия);

— рентгенологическое исследование органов грудной полости;

— исследование мокроты и промывных вод бронхов на гемосидерин, атипичные клетки и микобактерии туберкулеза.

При отсутствии данных, свидетельствующих о явном эрозивно-язвенном процессе, следует провести онкологический поиск.

Таким образом, основными лабораторными критериями ЖДА являются:

— низкий цветовой показатель;

— гипохромия эритроцитов, микроцитоз;

— снижение уровня сывороточного железа;

— повышение общей железосвязывающей способности сыворотки и снижение содержания ферритина в сыворотке.

Дифференциальный диагноз.

Сидероахрестические анемии — группа гипохромных анемий, при которых содержание железа в организме и его запасы в депо находятся в пределах нормы или даже повышены, однако в связи с нарушением включения его в молекулу гемоглобина (в силу различных причин) железо не используется для синтеза гема.

Ошибочная диагностика ЖДА у больных с сидероахрестическими анемиями обычно влечет за собой неоправданное назначение препаратов железа, которые в данной ситуации не только не оказывают эффекта, но еще больше «перегружают» запасы железа в депо.

Диагностическими критериями сидероахрестических анемий являются следующие:

— низкий цветовой показатель;

— гипохромия эритроцитов;

— повышенное (реже нормальное) содержание железа в сыворотке;

— нормальная или сниженная железосвязывающая способность сыворотки;

— нормальное или повышенное содержание ферритина в сыворотке;

— повышенное количество сидеробластов в костном мозге.

Железоперераспределительные анемии — анемии при различных воспалительных заболеваниях как инфекционного, так и неинфекционного происхождения. Эти анемии принято обозначать как анемии при хронических заболеваниях (АХЗ), хотя такое

обозначение условно, поскольку анемия может развиваться и при острых воспалениях, в частности при нагноительных процессах (апостематозный нефрит, абсцесс легкого и др.).

При всем многообразии патогенетических механизмов анемий в данных ситуациях одним из основных при АХЗ считается перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных (инфекционных и неинфекционных) или опухолевых процессах. Поступающее в организм и высвобождающееся из разрушающихся эритроцитов железо переходит главным образом в депо, где и накапливается в макрофагальных клетках в виде железосодержащего белка ферритина. Включение железа в эритроидные клетки костного мозга при этом снижено.

Поскольку истинного дефицита железа при этих АХЗ не наблюдается, более оправданно говорить не о железодефицитных, а о железоперераспределительных анемиях.

Диагностические критерии железоперераспределительных анемий:

- нормохромный или умеренно гипохромный характер анемии;
- нормальное или умеренное сниженное содержание сывороточного железа;
- нормальная или сниженная железосвязывающая способность сыворотки;
- повышение содержания ферритина в сыворотке;
- повышение количества сидеробластов в костном мозге;
- клиничко-лабораторные признаки активного процесса (воспалительного, опухолевого).

Лечение. Цели: необходимо устранить причину ЖДА (выявить источник кровотечения или восстановить процесс усвоения Fe), восполнить дефицит Fe в организме, предотвратить развитие дистрофических изменений внутренних органов и сохранить их функциональную способность в полном объеме.

Диета. Устранить ЖДА только с помощью диеты невозможно, поскольку всасывание Fe из продуктов питания составляет не более 2,5 мг/сут, в то время как из лекарственных препаратов его всасывается в 15–20 раз больше. Тем не менее пациентам с ЖДА рекомендуются продукты, содержащие достаточное количество хорошо всасываемого белка и Fe. В мясных продуктах содержится Fe, входящее в состав гема (гемовое Fe), которое всасывается на 25–30 %. Входящее в состав гемосидерина и ферритина Fe (печень, яйца, рыба) всасывается на 10–15 %. Входящее в состав продуктов растительного происхождения Fe (бобовые, соя, шпинат, укроп, салат, абрикосы, чернослив, хлеб, рис) всасывается на 3–5 %.

Прием большого количества яблок, гранатов, гречневой крупы не оправдан с точки зрения ограниченного всасывания из них ионов Fe.

Гемотрансфузии проводятся пациентам только по жизненным показаниям, причем показанием является не уровень Hb, а общее состояние пациента и гемодинамики. Чаще всего прибегают к гемотрансфузиям (трансфузиям эритроцитарной массы) при падении Hb ниже 40–50 г/л.

Медикаментозная терапия ЖДА проводится только препаратами Fe, в основном пероральными, реже парентеральными, длительно, под контролем развернутого анализа крови. Скорость восстановления показателей красной крови не зависит от пути введения.

К основным принципам лечения железодефицитной анемии препаратами Fe для перорального приема относятся:

– назначение препаратов Fe с достаточным содержанием в них двухвалентного Fe²⁺ (200–300 мг/сут);

– при использовании новых форм следует ориентироваться на среднетерапевтическую дозу;

– назначение препаратов Fe совместно с веществами, усиливающими их всасывание (аскорбиновая и янтарная кислота);

– избегать одновременного приема веществ, уменьшающих всасывание Fe (антациды, танин, оксалаты);

– использовать препараты, не содержащие витаминные компоненты (особенно B₆, B₁₂);

– удобный режим дозирования: 1–2 раза в сутки;

– хорошая биодоступность, всасываемость, переносимость препаратов Fe;

– достаточная продолжительность терапии не менее 6–8 нед. до нормализации уровня гемоглобина;

– продолжить прием в половинной дозе еще в течение 4–6 нед. после нормализации уровня гемоглобина;

– целесообразно назначать короткие ежемесячные курсы терапии (3–5 дней) в среднетерапевтической дозе женщинам с полименоррагиями.

Критерий эффективности лечения препаратами железа – прирост ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) в 3–5 раз на 7–10-й день от начала терапии (при однократном контроле регистрируют не всегда).

Препараты Fe делятся на: ионные ферропрепараты, представляющие собой солевые или полисахаридные соединения Fe²⁺, и неионные соединения, состоящие из гидроксидполимальтозного комплекса трехвалентного Fe³⁺.

Сульфат Fe, входящий в монокомпонентные и комбинированные ферропрепараты, хорошо всасывается (до 10 %) и переносится большими. Хлоридные соединения Fe всасываются хуже (до 4 %) и имеют больше нежелательных эффектов: металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, диспепсию.

Препараты, содержащие сульфат железа: сорбифер дурулес (сульфат Fe + аскорбиновая кислота), ферроплекс (сульфат Fe + аскорбиновая кислота), тардиферон (сульфат Fe + аскорбиновая кислота), фенюльс (сульфат Fe + аскорбиновая кислота + рибофлавин + никотинамид + пиридоксин + кальция пантотенат), гемофер пролангатум (сульфат Fe), ферроградумет (сульфат Fe), гинотардиферон (сульфат Fe + фолиевая кислота), активферрин (сульфат Fe + серин), активферрин композитум (сульфат Fe + фолиевая кислота + серин), ферро-фольгамма (сульфат Fe + фолиевая кислота + цианокобаламин).

Другие препараты: гемофер (железа хлорид), ферретаб (железа фумарат).

Препараты железа (III) гидроксид сахарозный комплекс — феррум лек, венофер, мальтофер.

Показания для парентерального введения препаратов Fe: нарушение кишечного всасывания (резекция кишечника, синдром мальабсорбции), обширные язвенные поверхности, абсолютная непереносимость пероральных препаратов Fe, необходимость быстрого насыщения железом (экстренное оперативное вмешательство); лечение эритропоезином, когда резко, но на короткое время (2–3 ч после введения эритропоезина) возрастает потребность в Fe в связи с его активным потреблением эритроцитами.

При парентеральном введении в случае неправильно установленного диагноза возможно развитие гемосидероза с полиорганной недостаточностью. Не следует вводить парентерально более 100 мг/сут.

Препараты Fe для парентерального введения: ферлатум (железа протеин сукцинилат), феррум лек для внутримышечного введения.

Профилактика должна проводиться при наличии скрытых признаков дефицита Fe либо факторов риска для ее развития. Исследование Hb, сывороточного Fe должно проводиться не реже 1 раза в год, а при наличии клинических проявлений по мере необходимости у следующих категорий пациентов:

- у доноров (особенно у женщин), постоянно сдающих кровь;
- у беременных, особенно с частыми повторными беременностями на фоне ЖДА;
- у женщин с длительными (более 5 дней) и обильными кровотечениями;

— у недоношенных детей, детей, рожденных от многоплодной беременности;

— у девушек в период полового созревания, при быстром росте, усиленных занятиях спортом (нарастающая мышечная масса поглощает много Fe), при ограничении мясных продуктов в питании;

— при постоянной и трудно устранимой кровопотере (желудочных, кишечных, носовых, маточных и геморроидальных кровотечениях);

— у больных, длительно принимающих НПВП;

— лиц с низким материальным уровнем.

Экспертиза трудоспособности. Трудоспособность пациентов зависит от выраженности анемического синдрома.

V_{12} -дефицитная анемия

V_{12} -дефицитная анемия обусловлена нарушением кроветворения вследствие недостатка в организме витамина V_{12} . Чаще встречается в пожилом и старческом возрасте.

В МКБ-10 соответствует рубрике D51 — Витамин- V_{12} -дефицитная анемия.

Этиология.

1. Нарушение всасывания витамина V_{12} часто развивается при отсутствии вырабатываемого в желудке внутреннего фактора (гастромукопротеина), необходимого для его усвоения организмом.

Нарушения всасывания развиваются при целом ряде заболеваний и состояний: атрофический гастрит (наиболее частая причина, особенно у пожилых), рак желудка, операции на желудке (гастрэктомия) и кишечнике (резекция тонкой кишки, наложение кишечных анастомозов с формированием «слепой петли»); энтериты с нарушением всасывания, спру, целиакия, синдром мальабсорбции; панкреатиты с внешнесекреторной недостаточностью; селективный дефект (аутосомно-рецессивный) всасывания в сочетании с протениурией, проявляющийся в раннем детском возрасте (синдром Иммерслунд).

2. Повышенная потребность в витамине V_{12} : инвазия широким лентецом; дивертикулез толстой кишки; повышенное потребление витамина V_{12} при избыточном бактериальном росте в кишечнике; быстрый рост (у детей); гипертиреоз; хронические заболевания печени (гепатиты, циррозы).

3. Нарушение транспорта витамина V_{12} : дефицит транскобаламина II (аутосомно-рецессивно-наследуемый дефект, проявляющийся в раннем детском возрасте).

4. Неправильный прием некоторых медикаментов (ПАСК, неомицин, метформин).

5. Алиментарная недостаточность (редкая причина), главным образом в детском возрасте, при длительном парентеральном питании без дополнительного введения витаминов, редко при недостаточном содержании витамина в рационе (при соблюдении строго вегетарианской диеты).

Патогенез. Сущность V_{12} -дефицитной анемии состоит в нарушении образования ДНК, в связи с нехваткой в организме цианокобаламина (витамина V_{12}), что приводит к нарушению кроветворения и развитию неэффективного мегалобластического эритропоэза (в норме существует только у плода) с продукцией нестойких мегалоцитов и макроцитов, появлению в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговому разрушению эритрокариоцитов, снижению количества эритроцитов и гемоглобина, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении, а также к изменению ряда органов и систем (ЖКТ, ЦНС).

Клиническая картина. Тяжесть состояния обусловлена снижением кислородсвязывающей емкости крови и тканевым дефицитом цианокобаламина.

Заболевание развивается постепенно и незаметно. Неспецифические симптомы (одышка, быстрая утомляемость, головокружение, сердцебиение) при V_{12} -дефицитной анемии сочетаются с признаками поражения желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

Гастроэнтерологический синдром: воспаленный ярко-красный «лакированный» язык с атрофированными по боковым сторонам сосочками, боль, жжение в кончике языка при приеме острой и кислой пищи, снижение аппетита, боль в животе, запоры, поносы, снижение массы тела.

Неврологический синдром: фуникулярный миелоз — покалывание, онемение пальцев рук и ног и др., парестезии, нарушения вибрационной и глубокой чувствительности, мышечная слабость и атрофия мышц; в тяжелых случаях — арефлексия, параличи нижних конечностей; энцефалопатия — снижение психической активности, расстройства памяти, депрессия, возбуждение, бред.

Характерны легкая желтушность, одутловатость лица, возможен субфебрилитет. Печень и селезенка могут быть несколько увеличены.

Диагностика. Диагноз V_{12} -дефицитной анемии может быть заподозрен на основании данных осмотра и цифр гемоглобина.

При исследовании периферической крови выявляют гиперхромную анемию, преобладание в мазке крови макроцитов, появление эритроцитов с остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кебота), ретикулоцитопению.

Содержание эритроцитов снижается в большей степени, чем концентрация гемоглобина, поэтому цветовой показатель, как пра-

вило, повышен (среднее содержание гемоглобина в эритроците увеличено). Выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз: диаметр эритроцитов более 16 мкм (в норме до 8 мкм). Шизоциты — маленькие (диаметром 3—4 мкм) эритроциты, часто неправильной формы.

Отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы вправо (появление гиперсегментированных нейтрофилов), лейкопения, тромбоцитопения. Характерна полисегментация ядер нейтрофилов: 4—5 сегментов (в норме 3—4). СОЭ повышена.

Важным диагностическим методом является исследование костного мозга, при котором выявляется мегалобластический эритропоэз. Данное исследование должно проводиться до приема витамина В₁₂, который часто необоснованно назначают по поводу неясных анемий или различной неврологической симптоматики.

При невозможности выполнить диагностическое исследование костного мозга (например, при отказе пациента) допустимо пробное назначение витамина В₁₂ с последующим обязательным исследованием количества ретикулоцитов через 3—5 дней (не позже). При истинном дефиците витамина В₁₂, под влиянием нескольких инъекций препарата, происходит трансформация мегалобластического кроветворения в нормобластическое, о чем свидетельствует значительное увеличение в периферической крови ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем (ретикулоцитарный криз).

При проведении биохимического исследования может отмечаться повышение уровня сывороточного железа, непрямого билирубина и активности ЛДГ.

Окончательная верификация В₁₂-дефицитного характера анемии может быть осуществлена с помощью исследования концентрации в крови витамина В₁₂, однако данный метод имеет ограниченное использование и в обычной лабораторной практике проводится редко.

Таким образом, основными диагностическими критериями В₁₂-дефицитной анемии являются:

- высокий цветовой показатель;
- макроцитоз, мегалоцитоз;
- эритроциты с остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кэбота);
- ретикулоцитопения;
- мегалобластический тип кроветворения в костном мозге;
- гиперсегментация нейтрофилов;
- лейкопения (нейтропения);
- тромбоцитопения;
- повышение содержания железа в сыворотке;
- неврологические нарушения и психические расстройства.

Дифференциальный диагноз.

Фолиеводефицитная анемия встречается значительно реже, чем V_{12} -дефицитная. Фолиеводефицитная анемия соответствует в МКБ-10 рубрике D52.

Фолиеводефицитная анемия — редкая патология, которая может быть обусловлена:

- хронической диареей;
- хронической алкогольной интоксикацией;
- повышенной потребностью в фолиевой кислоте (во время беременности, при злокачественных опухолях, гемолизе, некоторых дерматитах);

- инвазией широким лентецом;
- приемом некоторых лекарственных средств (метформин, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота, пероральные контрацептивы, противосудорожные средства, барбитураты, метотрексат, триамтерен);

- недостаточным содержанием фолиевой кислоты в пищевом рационе (основные источники ее — печень и зелень);

- повышенным выведением фолиевой кислоты из организма (при заболеваниях печени, гемодиализе).

Клиническая картина практически не имеет характерных особенностей — пациентов беспокоит быстрая утомляемость, сердцебиение; при осмотре могут иметь место бледность губ, ногтей, ярко-красный язык. Другие признаки поражения желудочно-кишечного тракта отсутствуют. У больных с дефицитом фолиевой кислоты не развивается поражение задних столбов спинного мозга, хотя наблюдают симптомы депрессии и психоза.

При обследовании выявляют гиперхромную макроцитарную анемию, лейкопению, тромбоцитопению; пробная терапия витамином V_{12} не вызывает увеличения количества ретикулоцитов. При необходимости диагноз подтверждают с помощью определения содержания фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах.

Лечение проводят препаратами фолиевой кислоты в дозе 5—15 мг/сут в течение 20—30 дней.

Лечение V_{12} -дефицитной анемии. До начала лечения диагноз желательно подтвердить с помощью исследования пунктата костного мозга, которое выявляет мегалобластическое кроветворение в костном мозге и позволяет исключить миелодиспластические синдромы и гемобластозы.

В тех случаях, когда невозможны определение концентрации витамина V_{12} и проведение стеральной пункции, назначают витамин V_{12} подкожно или внутримышечно ежедневно по одной ампуле с любым содержанием витамина V_{12} (200 или 500 мкг) в течение 4—6 нед. Подтверждением диагноза V_{12} -дефицитной анемии в этом

случае выступает ретикулоцитарный криз — 5–10-кратное и даже 20-кратное увеличение процента ретикулоцитов в анализе крови на 8–10-й дни от начала лечения.

До лечения часто наблюдают тромбоцитопению и лейкопению. Оба симптома исчезают при эффективном лечении.

После курса лечения и нормализации показателей красной крови в течение 2 месяцев цианокобаламин вводят еженедельно по 1 ампуле, а затем пожизненно 2 раза в месяц по 1 ампуле (или курсами по 20 инъекций в год).

После гастрэктомии даже при нормальном уровне гемоглобина и эритроцитов начинают пожизненную терапию с поддерживающими дозами (20 инъекций по 1 ампуле в год). Неэффективность лечения свидетельствует о неправильном диагнозе, очень редко — об образовании антител к цианокобаламину.

Переливание крови и ее компонентов проводят только по жизненным показаниям (при нестабильной гемодинамике, угрозе развития анемической комы) в условиях стационара.

Прогноз благоприятный. Пациенты с V_{12} -дефицитной анемией подлежат пожизненному диспансерному наблюдению гематолога.

Гемолитическая анемия

Определение. Гемолитическая анемия — группа врожденных или приобретенных острых или хронических заболеваний крови, характеризующихся повышенным распадом эритроцитов и укорочением продолжительности их жизни.

Различают гемолитические анемии наследственные (болезнь Минковского — Шоффара — наследственный микросфероцитоз, овалоцитоз, талассемия и др.) и приобретенные (болезнь Маркиафавы — Микели — пароксизмальная ночная гемоглобинурия, аутоиммунные анемии и др.).

В МКБ-10 гемолитические анемии соответствуют следующим рубрикам: D55 — Анемия вследствие ферментных нарушений, D56 — Талассемия, D57 — Серповидноклеточные нарушения, D58 — Другие наследственные гемолитические анемии, D59 — Приобретенная гемолитическая анемия.

Этиология. Наследственные гемолитические анемии связаны с различными генетическими дефектами, в частности с дефектом мембраны эритроцитов (наследственный микросфероцитоз, овалоцитоз), дефицитом некоторых ферментов в эритроцитах (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, пируваткиназа и др.), нарушением синтеза цепей глобина (талассемия), наличием нестабильных гемоглобинов.

Среди приобретенных гемолитических анемий наиболее распространенными являются аутоиммунные гемолитические анемии (симптоматические и идиопатические).

Симптоматические аутоиммунные гемолитические анемии возникают на фоне лимфопролиферативных заболеваний (хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз и др.), системных васкулитов (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), хронического активного гепатита, некоторых инфекций, в частности вирусных, при приеме ряда медикаментов (допегит). Если причина аутоиммунного гемолиза не выявляется, то говорят об идиопатических гемолитических анемиях.

К приобретенным гемолитическим анемиям относятся болезнь Маркиафавы (перманентный внутрисосудистый гемолиз), микроангиопатические гемолитические анемии (гемолиз вследствие ДВС-синдрома на фоне различных заболеваний), механический гемолиз при протезированных сосудах и клапанах сердца, маршевой гемоглобинурии, гемолитическая анемия при воздействии различных токсических веществ (уксусная кислота, мышьяк и др.).

Патогенез. Основным патогенетическим механизмом развития гемолитической анемии является укорочение продолжительности жизни эритроцитов (в норме 100–120 дней) и их преждевременный распад под воздействием различных причин.

Причиной гемолиза могут быть нестабильность мембраны эритроцитов или воздействие на них повреждающих факторов — сывороточных аутоантител, инфекционных агентов (например, при малярии), а также травмирование эритроцитов при циркуляции крови (например, при протезированных клапанах сердца). В большинстве случаев гемолиз происходит вне сосудов в клетках селезенки, печени, костного мозга; внутрисосудистый гемолиз наблюдается редко (при аутоиммунной гемолитической анемии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

Клиника. Тяжесть состояния обусловлена снижением кислородсвязывающей способности крови и наличием продуктов распада эритроцитов.

Неспецифические признаки гемолитической анемии включают симптомы, характерные для анемического синдрома.

Признаками внутрисосудистого гемолиза могут быть лихорадка, озноб, тахикардия, боль в спине. Повышение содержания свободного гемоглобина в плазме может приводить к гемосидеринурии, гемоглобинурии с изменением цвета мочи (от красного до почти черного).

При наследственных гемолитических анемиях могут наблюдаться башенный череп, низкая переносица («седловидный нос»), высокое небо, нарушения прикуса.

Выраженность симптоматики резко увеличивается при гемолитическом кризе, развитию которого могут способствовать инфекции, травмы, переохлаждение, прием некоторых лекарственных средств.

В тяжелых случаях появляется интенсивная боль в области печени, селезенки, спине, озноб, высокая лихорадка, нарастают желтуха, анемия, спленомегалия. Хронический гемолиз может осложниться развитием желчнокаменной болезни.

Возможным осложнением гемолитической анемии является развитие анемической комы (тахикардия, падение артериального давления, олигурия, интенсивная желтуха).

Диагностика.

К диагностическим критериям гемолитической анемии относятся:

- нормальный цветовой показатель (низкий при талассемии);
- ретикулоцитоз (при гемолизе содержание ретикулоцитов достигает 20–30 % и более);
- наличие в крови ядросодержащих эритроидных клеток (эритрокариоцитов);
- увеличение числа эритрокариоцитов в костном мозге (более 25 %);
- повышение содержания непрямого билирубина в сыворотке с наличием желтухи или без таковой;
- повышение содержания железа в сыворотке;
- наличие в моче гемосидерина (при некоторых формах с внутрисосудистым гемолизом);
- повышение содержания свободного гемоглобина в плазме (при внутрисосудистом гемолизе);
- увеличение селезенки (при некоторых формах).

О гемолизе свидетельствует также укорочение продолжительности жизни эритроцитов при исследовании с радиоактивным хромом.

При исследовании пунктата костного мозга обнаруживают увеличение числа эритрокариоцитов.

Нозологической диагностике гемолитической анемии могут способствовать следующие исследования: морфологический анализ эритроцитов для выявления микросфероцитов, овалоцитов, фрагментированных эритроцитов, мишеневидных эритроцитов (диагностика соответствующих форм гемолитической анемии); определение активности некоторых ферментов в эритроцитах (диагностика ферментодефицитных наследственных гемолитических анемий); определение гемосидерина в моче (внутрисосудистый гемолиз при болезни Маркиафавы и некоторых формах аутоиммунных гемолитических анемий); определение содержания гаптоглобина в сыворотке (внутрисосудистый гемолиз); выявление антител, фиксированных на эритроцитах с помощью пробы Кумбса* (аутоиммунные

* Проба Кумбса (прямой антиглобулиновый тест, выявляющий IgG и C3 на мембране эритроцитов).

гемолитические анемии); электрофорез гемоглобина (гемолитические анемии, связанные с наличием нестабильного гемоглобина).

Лечение. Терапия этих гемолитических анемий различна. Дифференцированная терапия, в зависимости от механизма гемолиза, проводится в специализированных учреждениях.

Срочная госпитализация показана в случае развития гемолитического криза (острого гемолиза). Его предполагают при развитии приступа озноба, лихорадки с выделением коричневатой мочи. Отмечают резкую слабость на фоне снижения уровня гемоглобина с высоким ретикулоцитозом и возникновением клинических симптомов анемии (бледность, иногда желтушная, кожных покровов и слизистых, резкая слабость, сердцебиение, одышка). В этом случае терапия на догоспитальном этапе включает переливание плазмозамещающих растворов (реополиглюкин, изотонический раствор, раствор Рингера, раствор альбумина) до стабилизации АД на уровне 80–90 мм рт. ст. Если АД не стабилизировалось, вводят пресорные амины (допамин или добутамин).

При наследственном микросфероцитозе эффективным методом лечения считается спленэктомия. При талассемии проводится заместительная терапия с одновременным приемом десферала (для профилактики развития гемосидероза), назначаются фолиевая кислота и витамины группы В, при значительной спленомегалии — спленэктомия. При лечении аутоиммунных гемолитических анемий используются глюкокортикостероидные гормоны, цитостатики, возможно проведение спленэктомии.

Анемии при костномозговой недостаточности

Определение. Анемии при костномозговой недостаточности (гипопластическая и апластическая) обусловлены резким угнетением костномозгового кроветворения и сопровождаются снижением количества гранулоцитов и тромбоцитов.

Этиология. Анемия при костномозговой недостаточности может возникать при следующих заболеваниях и патологических процессах: острые и хронические лейкозы; метастазы злокачественных опухолей в костный мозг (миелокарциноз); замещение костного мозга фиброзной тканью (миелофиброз); замещение костного мозга жировой тканью (апластическая анемия); изолированное угнетение продукции эритроидных клеток костного мозга, чаще иммунной природы (парциальная красноклеточная анемия); миелодиспластический синдром (гетерогенная группа гематологических нарушений, одними из которых являются так называемые рефрактерные анемии).

К резкому угнетению костномозгового кроветворения приводят внешние (ионизирующая радиация, цитостатические препараты,

различные химические вещества) и внутренние (влияние эндогенных токсических веществ при уремии, гипотиреозе и других состояниях) факторы.

Патогенез. В основе данного патогенетического варианта анемий лежит нарушение нормальной продукции эритроидных клеток в костном мозге. При этом часто одновременно с угнетением эритропоэза имеется нарушение продукции клеток гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков, что отражается на составе периферической крови (панцитопения) и служит ориентиром в распознавании возможного механизма развития анемии.

В основе развития анемии может лежать так называемый миелодиспластический синдром (МДС), который является результатом приобретенного дефекта стволовой клетки-предшественницы миелопоэза, что приводит к нарушению нормальной дифференцировки клеток различных ростков костного мозга (эритроидного, гранулоцитарного, тромбоцитарного). Вследствие этого гемопоэз (эритропоэз) оказывается неэффективным, и в результате развиваются цитопении в различных сочетаниях. Основным признаком, позволяющим заподозрить МДС, является бедность клетками периферической крови в сочетании с высокой клеточностью костного мозга и признаками дисплазии всех ростков кроветворения. МДС встречается почти исключительно у больных пожилого и старческого возраста, характеризуется анемией, рефрактерной к лечению препаратами железа, витамином В₁₂, фолиевой кислотой, повышением в костном мозге эритроидных клеток, содержащих железо (рефрактерная анемия с сидеробластами).

Клиника обусловлена снижением количества клеток крови (анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения) и представлена сочетанием анемического, геморрагического (петехиальные высыпания на коже, кровоподтеки, носовые и десневые кровотечения, меноррагии) синдромов и повышения риска развития инфекционных заболеваний (пневмонии, отита, пиелита, возможно развитие сепсиса).

Диагностика. К диагностическим критериям анемии при костномозговой недостаточности относятся:

- нормохромная (реже гиперхромная) анемия;
- ретикулоцитопения (вплоть до полного отсутствия ретикулоцитов при некоторых формах);
- лейкопения за счет снижения содержания нейтрофильных гранулоцитов (гранулоцитопения);
- тромбоцитопения различной степени выраженности;
- лихорадка, инфекционные осложнения, язвенно-некротические поражения слизистых оболочек;
- геморрагический синдром;

— изменения картины костномозгового кроветворения в соответствии с характером основного патологического процесса (защещение жировой тканью, инфильтрация бластными клетками и др.).

Лечение проводит врач-гематолог в условиях стационара, реже поликлиники (при легких формах и в случае компенсации).

Лечебные мероприятия направлены на ликвидацию этиологического фактора и лечение основного заболевания.

С заместительной целью по показаниям проводятся гемотрансфузии компонентов крови, реже цельной крови. При аутоиммунных формах используются глюкокортикостероиды. Определенный положительный эффект может дать спленэктомия.

К перспективным методам лечения относится пересадка костного мозга.

В последние годы стали активно использовать средства, стимулирующие гемопоэз. Стимуляторы эритропоэза — рекомбинантные эритропоэтины человека и их аналоги — эпоэтин бета (рекормон), эпоэтин альфа (эпокомб, эпокрин, эпрекс), дарбэпоэтин альфа (аранесп). Препараты, стимулирующие лейкопоэз — гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, — пэгфилграстим (неуластим), филграстим (нейпоген, грасальва), ленограстим (граноцит).

Прогноз серьезный и часто зависит от основного заболевания.

Анемия при уменьшении массы тела циркулирующих эритроцитов (постгеморрагическая анемия)

Определение. Анемия при уменьшении массы циркулирующих эритроцитов (постгеморрагическая анемия) развивается при уменьшении массы циркулирующей крови. Основной причиной развития данного варианта анемий являются острые кровопотери различной локализации.

Выделение в отдельную группу постгеморрагических анемий нецелесообразно, так как в нее должны быть включены и ЖДА при кровоточащем геморрое, и анемии при острых кровотечениях из варикозно-расширенных вен, язвы двенадцатиперстной кишки. Между тем механизмы развития и патогенетическая терапия при указанных анемиях совершенно различны (препараты железа при ЖДА и трансфузии эритроцитов при острых кровопотерях).

Этиология и патогенез. Острая постгеморрагическая анемия развивается при кровотечениях, которые могут быть явными и скрытыми, наружными и внутренними (из внутренних органов в окружающие их ткани или полости). Кроме того, различают кровотечения артериальное, венозное, капиллярное и смешанное (например, при ранении печени, селезенки).

При острой массивной кровопотере (острые постгеморрагические анемии) возникает выраженная нехватка переносчика кислорода, развиваются одышка и сердцебиение. В первые сутки, до введения в кровеносное русло солевых и иных растворов, содержание эритроцитов и концентрация гемоглобина могут быть нормальными вследствие гемоконцентрации.

После пероральной или парентеральной регидратации у пациента быстро уменьшаются концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов, однако самочувствие улучшается.

Острая массивная кровопотеря ведет к уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК), плазмы, эритроцитов. Быстрая потеря большого объема крови сама по себе опаснее потери переносчика кислорода.

При хронической кровопотере развивается хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия.

Клиническая картина кровотечения включает признаки остро возникшей постгеморрагической анемии и появление крови в выделениях из желудочно-кишечного тракта (кровавая рвота, мелена), в легких, моче (гематурия) и т. д.

Тяжесть состояния обусловлена внезапным уменьшением ОЦК и последующей гемодилюцией со снижением кислородной емкости крови.

Выраженность симптоматики в значительной мере зависит от количества излившейся крови и скорости кровотечения. Небольшое по объему (150—200 мл) кровотечение может пройти незаметно для больного или вызвать лишь незначительную кратковременную слабость, обнаруживая себя в дальнейшем черными испражнениями.

Обильное кровотечение сопровождается обычными признаками острой кровопотери: общей слабостью вплоть до обморочных состояний, бледностью кожного покрова, резкой жаждой, заострившимися чертами лица, слабым, легко сжимаемым учащенным пульсом, падением АД.

Гиповолемия и обморок могут быть самыми ранними симптомами острого желудочно-кишечного кровотечения, при этом остальные признаки кровотечения в виде рвоты «кофейной гущей», дегтеобразного стула, анемии могут обнаружиться гораздо позднее. Коварство желудочных кровотечений, проявляющихся приступами внезапной слабости и обмороком, в том, что в отличие от других внутренних кровотечений (в случаях разрыва трубы при внематочной беременности, при разрывах селезенки и т. д.) им часто не предшествует острая боль.

В отдельных случаях наступает шок, кожа принимает восковидный оттенок и покрывается холодным потом, лицо становится мертвенно-бледным, губы цианотичны, зрачки расширяются, ните-

видный пульс зачастую нельзя сосчитать, резко падает или перестает определяться АД, больной теряет сознание.

Основными признаками кровотечения являются тахикардия и артериальная гипотензия в положении лежа, увеличение пульса на 30 ударов в 1 мин и более или выраженное головокружение при переходе из горизонтального положения в положение сидя или стоя, признаки истечения крови (мелена, кровавая рвота, легочное кровотечение, гематурия и др.).

Диагностика. К основным диагностическим признакам постгеморрагической анемии относятся:

- нормохромная анемия;
- ретикулоцитоз;
- тромбоцитоз (нередко);
- нейтрофильный лейкоцитоз;
- клинические проявления острой кровопотери (мелена, маточное кровотечение и др.);
- нарушения гемодинамики (тахикардия, снижение АД, одышка);
- наличие возможных клинических проявлений основного заболевания (язвенная болезнь, цирроз печени и др.).

Лечение. После установления диагноза кровотечения больной подлежит экстренной госпитализации в хирургическое отделение (даже при небольшом кровотечении и общем удовлетворительном состоянии), так как в любой момент кровотечение может возобновиться и стать катастрофическим.

При наличии признаков массивного кровотечения (выраженная бледность кожных покровов и слизистых оболочек, холодный пот, тахикардия свыше 100 ударов в 1 мин, систолическое АД менее 100 мм рт. ст.) пациента госпитализируют в реанимационное отделение.

Основной задачей оказания неотложной помощи при массивных кровотечениях считают немедленное восполнение объема циркулирующей крови и компенсацию кровопотери, нередко угрожающей жизни.

В этих целях целесообразно немедленно перелить в вену 400 мл раствора полиглюкина, а при его отсутствии произвести вливание изотонического раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы (1000 мл и более при необходимости). При резком падении АД (ниже 60 мм рт. ст.) внутривенное вливание должно быть произведено обязательно, а транспортировка пациента возможна лишь после стабилизации показателей гемодинамики. При отсутствии признаков сердечной недостаточности первую порцию изотонического раствора натрия хлорида (до 400 мл) вводят внутривенно струйно.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Определение. Геморрагический диатез — это клинико-гематологический синдром, характеризующийся кровоточивостью. Объединяет геморрагические и тромбогеморрагические заболевания, а также геморрагические синдромы при инфекционно-септических, иммунных, сердечно-сосудистых, неопластических заболеваниях, акушерской патологии, болезнях новорожденных.

При геморрагических диатезах отмечается выраженная тенденция к повторным кровоизлияниям или кровотечениям, наступающим как самопроизвольно, так и под влиянием незначительных травм. Это может быть как основным проявлением болезни (гемофилия), так и осложнением какого-либо заболевания (лейкозы, апластическая анемия, нефрит и др.).

Гемостаз — остановка кровотечения из поврежденного сосуда — требует комбинированной активности сосудистых, тромбоцитарных и коагуляционных (гуморальных) факторов плазмы крови, уравновешенной действием механизмов, ограничивающих накопление тромбоцитов и фибрина в области повреждения. Система гемостаза включает эндотелий кровеносных сосудов, макромолекулы внутренней оболочки, тромбоциты и плазменные факторы свертывания. Недостаточность факторов, нарушение динамического равновесия между элементами системы, дисфункция любого элемента могут привести к кровотечению (кровоточивости) и тромбозу.

Выделяют 3 звена системы гемостаза: тромбоцитарное, коагуляционное, сосудистое.

Типы кровоточивости:

1. *Гематомный* — болезненные напряженные кровоизлияния в мягкие ткани, в суставы. Типичен для гемофилии А и В.

2. *Петехиально-пятнистый* (синячковый, микроциркуляторный). Характерен для тромбоцитопений, тромбоцитопатий, некоторых нарушений свертываемости крови (гипо- и дисфибриногемия, дефицита факторов X, II, VII).

3. *Смешанный синяково-гематомный* — сочетание петехиально-пятнистой кровоточивости с появлением больших гематом (забрюшинных, в стенке кишечника и т. д.) при отсутствии поражений суставов и костей либо единичными геморрагиями в суставы. При тяжелом дефиците факторов протромбинового комплекса и фактора XIII, болезни Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков, иммунных ингибиторах факторов VIII или IX.

4. *Васкулитно-пурпурный* — геморрагии в виде сыпи или эритемы (на воспалительной основе), возможен нефрит, кишечные кро-

вотечения; наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах легко трансформируется в ДВС-синдром.

5. *Ангиоматозный* тип наблюдается при телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах. Геморрагии определенной сосудистой локализации.

Классификация. В нашей стране принята классификация геморрагических диатезов (Баркаган З. С., 1988), в соответствии с которой выделяют:

1. Количественные и качественные изменения системы тромбоцитов (тромбоцитопатии):

1.1. Болезнь Верльгофа (идиопатическая, иммунная).

1.2. Симптоматические тромбоцитопении (инфекционно-токсические, медикаментозные, радиационные, гиперспленические, при лейкозах, аплазии при карциноматозе костного мозга).

1.3. Тромбастения Гланцманна.

1.4. Геморрагическая тромбоцитопения.

1.5. Тромбогемолитическая и тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц).

2. Нарушения свертываемости крови (коагуляционный гемостаз) – коагулопатии:

2.1. Гемофилия А, В, С.

2.2. Гипопротромбинемия, гипопроконвертинемия (нарушение тромбинообразования).

2.3. Гипопротромбинемия при механической желтухе, поражении печени; дикумариновая.

2.4. Гипо- и афибриногенемия.

2.5. Фибринолитическая пурпура.

3. Нарушение сосудистого звена системы гемостаза – вазопатии.

3.1. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна – Геноха).

3.2. Геморрагическая пурпура (инфекционная, токсическая, нейровегетативная, трофическая).

3.3. Дизовариальная пурпура (геморрагическая метропатия).

3.4. С-авитаминоз (скорбут).

3.5. Геморрагические телеангиэктазии (болезнь Рандю – Ослера – Вебера, наследственный ангиоматоз).

3.6. Ангиогемофилия (болезнь Виллебранда).

Из наследственных нарушений гемостаза (составляют 99 % всех генетически обусловленных форм кровоточивости) наиболее часты:

- тромбоцитопатии;
- гемофилия А;
- болезнь Виллебранда;
- гемофилия В;

— из сосудистых форм — телеангиэктазия.

Среди приобретенных форм преобладают:

- тромбоцитопении вторичные;
- тромбоцитопатии;
- ДВС-синдром;
- геморрагический васкулит;
- дефицит и ингибция факторов протромбинового комплекса (патология печени, механическая желтуха, передозировка непрямых антикоагулянтов).

Все другие формы редки или очень редки.

К основным **клиническим проявлениям** геморрагического диатеза относятся:

- петехии*, пурпура**;
- тяжелые рецидивирующие носовые кровотечения (без очевидной локальной причины);
- длительное кровотечение после удаления зубов, хирургических манипуляций или травмы;
- рецидивирующий гемартроз.

Основные **лабораторные тесты**, используемые при подозрении на геморрагический диатез:

- общий анализ крови;
- количественная и морфологическая оценка тромбоцитов в мазке периферической крови;
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, характеризующее целостность внутреннего и общего механизмов гемокоагуляции;
- ПВ-протромбиновое время, выявляющее функции внутреннего и общего механизмов свертывания крови;
- время кровотечения — для оценки целостности сосудов и функциональной активности тромбоцитов.

К основным дифференциально-диагностическим признакам геморрагических диатезов относятся: тип кровоточивости, наследственность, число тромбоцитов, функция тромбоцитов, время кровотечения, время свертывания, ДВС-синдром (табл. 24).

* Петехии — точечные кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки, геморрагические пятна диаметром 1–2 мм, обусловленные пропотеванием эритроцитов через стенку капилляров. Вначале имеют ярко-красную окраску, в последующем цвет изменяется до коричневатого. Петехии не возвышаются над поверхностью кожи и не пальпируются.

** Пурпура (лат. *purpura*, пурпурная ткань, багряница, порфира) — множественные кровоизлияния (петехии, экхимозы) в кожу и слизистые оболочки. Другое определение пурпуры — кожная сыпь, образующаяся после имевшего место у человека кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки из капилляров.

Дифференциально-диагностические признаки основных форм геморрагических диатезов

Признак	Заболевание						
	Гемофилия	Болезнь Виллебранда	Тромбоцитопения	Тромбоцитопатия	Геморрагический васкулит	Болезнь Рандю—Ослера	
Тип кровотоичности	Гемагомный	Смешанный	Петехиально-пятнистый	Петехиально-пятнистый	Васкулитно-пурпурный	Ангиоматозный	
Наследственность	Имеется	Имеется	Нет	Часто имеется	Нет	Имеется	
Число тромбоцитов	Норма	Норма	Снижено	Норма или снижено	Норма	Норма	
Функция тромбоцитов	Норма	Нарушение адгезии	Норма или нарушена	Нарушена	Норма	Норма	
Время кровотоечения	Норма	Удлинено	Удлинено	Удлинено	Норма	Норма	
Время свертывания	Удлинено	Удлинено	Норма	Норма	Норма	Норма	
ДВС-синдром	Нет	Нет	Нет	Нет	Имеется	Может быть	

Общие принципы лечения и профилактики геморрагических диатезов:

- противопоказаны препараты, отрицательно влияющие на функцию тромбоцитов (например, аспирин); пункции глубоких вен, внутримышечные инъекции, длительное обездвиживание;
- профилактика травм (особенно черепно-мозговой);
- после выявления конкретного дефекта – специфическая заместительная терапия;
- при угрожающих жизни кровотечениях в качестве временной меры (до выявления конкретного фактора свертывания) возможно переливание свежезамороженной донорской плазмы (10–20 мл/кг) или криопреципитата (5–7 мл/кг) для восполнения недостаточности плазменных факторов свертывания.

Количественные и качественные изменения системы тромбоцитов

Определение. Тромбоцитопении – заболевания, при которых количество тромбоцитов ниже нормы – $150 \times 10^9/\text{л}$. Если количество тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$, геморрагический диатез наблюдается редко.

Причины тромбоцитопений:

- повышенное разрушение тромбоцитов;
- повышенное потребление тромбоцитов;
- недостаточное образование тромбоцитов.

Наследственные тромбоцитопении. При многих наследственных тромбоцитопениях наблюдается изменение различных функциональных свойств тромбоцитов, что дает основание относить эти болезни к группе тромбоцитопатий. Редко являются истинными, связанными с нарушением активности ферментов гликолиза или цикла Кребса, или нарушением образования тромбопоэтинов.

Приобретенные тромбоцитопении:

- иммунные;
- обусловленные механической травмой тромбоцитов (гемангиомы, спленомегалия и др.);
- угнетение пролиферации клеток костного мозга при химических и радиационных повреждениях, апластических анемиях;
- замещение костного мозга опухолевой тканью;
- соматическая мутация (болезнь Маркиафавы – Микели);
- повышенным потреблением тромбоцитов (ДВС-синдром, тромбозы);
- недостаток витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

Иммунные тромбоцитопении можно разделить на 4 группы:

- аутоиммунные;

- гетероиммунные;
- трансиммунные и изоиммунные;
- аллоиммунные.

Иммунные тромбоцитопении встречаются наиболее часто, причем у детей чаще гетероиммунные, у взрослых — аутоиммунные.

В зависимости от антител иммунные тромбоцитопении делятся:

- с антителами против антигенов тромбоцитов;
- против антигенов мегакариоцитов;
- против антигенов общего предшественника тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов.

Аутоиммунные тромбоцитопении. Продолжительность жизни клеток укорачивается до нескольких часов (вместо 7–10 дней). Количество тромбоцитов, образующихся в единицу времени, значительно увеличивается — от 2 до 6 раз, увеличивается также и количество мегакариоцитов. В основе патологического процесса лежит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену, генетический дефект функции Т-супрессоров. Морфометрия тромбоцитов: большие размеры, малозернистые, «голубые», пойкилоцитоз.

Содержание эритроцитов и гемоглобина может быть нормальным, или наблюдается постгеморрагическая анемия. Количество лейкоцитов либо нормальное, либо повышенное. Часто отмечается эозинофилия. Если отмечается панцитопения (тромбоцитопения, лейкопения и анемия), то антитела образуются к общему предшественнику трех ростков.

Гетероиммунные тромбоцитопении. Антитела вырабатываются против чужого антигена, фиксированного на поверхности тромбоцитов (лекарства или вируса), или изменяется антигенная структура тромбоцитов, например, под влиянием вирусного воздействия.

Изоиммунные тромбоцитопении наблюдаются у новорожденных в связи с несовместимостью по тромбоцитарным антигенам между матерью и ребенком, в отличие от гемолитической анемии может развиваться как после первой, так и после второй беременности.

Трансиммунные тромбоцитопении. Аутоантитела матери, страдающей аутоиммунной тромбоцитопенией, проникают через плаценту и вызывают тромбоцитопению у ребенка.

Аллоиммунные тромбоцитопении. Разрушение тромбоцитов связано с несовместимостью по одной из групповых систем крови либо в связи с трансфузией реципиенту чужих тромбоцитов при наличии к ним антител, либо в связи с проникновением антител к ребенку матери, предварительно иммунизированной антигеном, отсутствующим у нее, но имеющимся у ребенка.

Болезнь Верльгофа (хроническая иммунопатологическая тромбоцитопеническая пурпура) представляет собой хроническое

волнообразно протекающее заболевание — первичный геморрагический диатез, обусловленный количественной и качественной недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза.

В связи с многообразием тромбоцитопенических синдромов, осложняющих различные заболевания, термин «болезнь Верльгофа» утрачивает свое значение. Характеризуется элиминативной **тромбоцитопенией**, наличием гигантских тромбоцитов в кровотоке, мегакариоцитозом в костном мозге и обязательным присутствием антитромбоцитарных аутоантител.

Симптомы описаны еще Гиппократом. Болезнь названа по имени немецкого врача П. Верльгофа, описавшего ее в 1735 г. Заболевание наиболее часто (в 40 % случаев) является причиной геморрагического синдрома в гематологической практике.

Этиология. Распространенность болезни Верльгофа колеблется от 1 до 13 % на 100 000 человек. Большинство больных — женщины молодого и среднего возраста. К провоцирующим факторам относятся: ОРВИ, детские инфекции (ветряная оспа, корь, краснуха), вакцинация, персистенция вирусов СМV, EBV, парвовирус В19.

Классификация. По течению выделяют острые (продолжающиеся менее 6 мес.) и хронические формы иммунопатологической тромбоцитопенической пурпуры. Хронические формы подразделяются на варианты:

- с редкими рецидивами;
- с частыми рецидивами;
- непрерывно рецидивирующее течение.

По периоду болезни выделяют обострение (криз), клиническую ремиссию (отсутствие каких-либо проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении) и клинико-гематологическую ремиссию.

Клиника. Типично внезапное появление геморрагического синдрома по микроциркуляторному (петехиально-пятнистому) типу у ребенка, который в других отношениях абсолютно здоров. Геморрагический синдром обычно представлен кожными геморрагиями (петехии, пурпура, экхимозы), кровоизлияниями в слизистые оболочки, кровотечениями из слизистых (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, маточные, реже — мелена, гематурия).

При физикальном обследовании другие синдромы поражения (интоксикация, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия) не выявляются.

Лабораторная диагностика. В общем анализе крови тромбоцитопения, признаки анемии и ретикулоцитоз (после кровотечений). Коагуляционные тесты: время кровотечения удлинено, ретракция кровяного сгустка уменьшена, свертываемость крови нормальная.

Стернальная пункция: в миелограмме гиперплазия мегакариоцитов, увеличение количества молодых мегакариоцитов.

Лечение. Назначают глюкокортикостероидные гормоны из расчета 1 мг/кг с последующим снижением дозы и постепенной отменой препарата после нормализации количества тромбоцитов. При неэффективности в течение 4–5 мес. показана спленэктомия. При неэффективности – цитостатики. Дополнительно проводится гемостатическая терапия. При кровотечениях, угрожающих жизни, а также при числе тромбоцитов менее 20×10^9 /л показано введение тромбоцитарной массы.

Тромбоцитопатии – общий термин для обозначения всех нарушений гемостаза, обусловленных качественной неполноценностью или дисфункцией кровяных пластинок. Подразделяются на: наследственные и приобретенные (симптоматические).

Классификация тромбоцитопатий и дисфункций тромбоцитов (Баркаган З. С., 1988).

Наследственные и врожденные формы.

А. Основные патогенетические группы.

1. Связанные с мембранными аномалиями (тромбастиения Гланцманна, эссенциальная атромбия).

2. Внутриклеточные аномалии:

а) болезни недостаточного пула хранения:

– дефицит плотных (безбелковых) гранул (ТАР-синдром);

– дефицит альфа-гранул (белковых) – синдром серых тромбоцитов;

б) нарушение реакции высвобождения гранул и их компонентов:

– дефицит циклооксигеназы;

– дефицит тромбоксан-синтетазы;

– другие патогенетические формы.

3. Смешанные тромбоцитарные нарушения (аномалия Вискотта – Олдрич).

4. Дисфункции плазменного генеза:

– дефицит и аномалии фактора Виллебранда;

– афибриногенемия;

– другие плазменные нарушения.

5. Нарушения взаимодействия с коллагеном и субэндотелием:

а) плазменного генеза – болезнь Виллебранда;

б) аномалии коллагена – болезнь Элерса – Данло и другие мезенхимальные дисплазии.

Б. Функционально-морфологические формы.

1. Формы с преимущественным нарушением агрегационной функции (деагрегация) с сохранением реакции высвобождения:

а) с развернутым нарушением агрегационной функции;

б) парциальные дезагрегационные тромбоцитопатии.

2. Формы с нарушением реакции высвобождения и отсутствием второй волны агрегации — аспириноподобный синдром.

3. Болезни недостаточного пула хранения (дефицит гранул и их компонентов) с отсутствием второй волны агрегации:

а) с недостатком плотных телец 1-го типа и их компонентов — АДФ, серотонина, адреналина;

б) с недостатком плотных телец 2-го типа (альфа-гранул) и их компонентов — фактора 4 и его носителя, бета-тромбоглобулина, ростового фактора.

4. С нарушением адгезии тромбоцитов к коллагену и стеклу (без закономерного нарушения физиологических видов агрегации).

5. С дефицитом и снижением доступности фактора 3 (без существенного нарушения адгезивной функции).

6. Сложные аномалии и дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими генетическими дефектами.

7. Недостаточно идентифицированные формы.

Очень часто тромбоцитопатия сочетается с тромбоцитопенией и трудно решить, что является ведущим. В этих случаях руководствуются следующими положениями:

1. К тромбоцитопатиям относят те формы, при которых выявляются стабильные функциональные, морфологические и биохимические нарушения тромбоцитов, не исчезающие при нормализации количественных показателей.

2. Для тромбоцитопатий характерно несоответствие между выраженностью геморрагического синдрома и степенью тромбоцитопении.

3. Генетически обусловленные формы патологии в подавляющем большинстве случаев относятся к тромбоцитопатиям, особенно если они сочетаются с другими наследственными дефектами.

4. Если качественный тромбоцит непостоянен и ослабевает или исчезает после ликвидации тромбоцитопении, такую тромбоцитопатию следует считать вторичной.

5. Все дисфункции тромбоцитов, выявляющиеся при иммунных тромбоцитопениях, рассматриваются как вторичные нарушения.

Тромбастения Гланцмана. Семейно-наследственное заболевание. Болеют с детского возраста. Кровоточивость обусловлена отсутствием гликопротеида в оболочке тромбоцитов и значительным снижением содержания коллаген-глицеральдегидрофосфат-дегидрогеназы, необходимой для взаимодействия этих клеток со стимуляторами агрегации и фибриногеном. Такие тромбоциты приклеиваются к волокнам коллагена, но дальнейшая агрегация не происходит.

Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии отличаются сложностью генеза и большим разнообразием функцио-

нальных нарушений. При одних и тех же заболеваниях и даже у одних и тех же больных в разные периоды болезни часто наблюдаются мозаичность лабораторных признаков, неоднотипные сдвиги адгезивно-агрегационных, коагуляционных и ретикулярных свойств кровяных пластинок. Исключения составляют лишь некоторые лекарственные и токсические формы, которые, подобно наследственным аномалиям, имеют четкую и стабильную функциональную маркировку.

Так, при V_{12} -дефицитной анемии отмечается не только гипорегенеративная тромбоцитопения, но и качественные изменения тромбоцитов, а именно нарушение второй фазы агрегации (при воздействии коллагеном, АДФ и адреналином).

Выделяют следующие приобретенные тромбоцитопатии:

1. При гемобластозах:
 - дезагрегационные гиперрегенераторные;
 - формы потребления;
 - смешанные.
2. При V_{12} -дефицитной анемии.
3. При уремии.
4. При ДВС-синдроме и активации фибробластога.
5. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени.
6. При макро- и парапротеинемиях.
7. При С-авитаминозах.
8. При гормональных нарушениях.
9. Лекарственные и токсигенные.
10. При лучевой болезни.
11. При массивных гемотрансфузиях, инфузиях реополиглокина.
12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах.

Коагулопатии

Эпидемиология. В 2005 г. был опубликован отчет Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) о популяционном исследовании, включившем 98 стран на всех континентах и 88 % всего населения Земли. Было выявлено 131 264 больных гемофилией типов А и В, 45 001 человек, страдающих болезнью фон Виллебранда, и 16 735, имеющих другие нарушения свертываемости крови. Таким образом, всего в мире насчитывается более 193 тыс. больных с нарушениями свертываемости крови. С 1989 г. день «17 апреля» объявлен Всемирным днем гемофилии.

Гемофилия — это наследственное заболевание, проявляющееся недостаточностью факторов свертываемости крови VIII (гемофилия

типа А) или IX (гемофилия типа В). Наследование данного признака происходит по X-хромосоме.

Этиология. Ген, ответственный за заболевание гемофилией типа А или В, расположен в X-хромосоме. Ген фактора VIII велик по размеру и насчитывает около 186 тыс. пар оснований ДНК. Дефекты данного гена могут иметь разный характер: дубликации, делецию, сдвиг рамки считывания, включения новых оснований. Более чем в половине случаев происходит инверсия последовательности нуклеотидов. Ген фактора IX имеет величину порядка 34 тыс. пар оснований.

Женщины являются носительницами патологического гена, тогда как болеют в основном мужчины. У страдающей гемофилией женщины оба ее родителя имеют в составе X-хромосомы патологический ген. Активность фактора VIII у женщин-носительниц гена снижена в среднем в 2 раза по сравнению с нормой. Нормальный уровень варьирует в пределах 60–250 %, у женщин-кондукторов — в пределах 30–125 %. Еще более низкий уровень активности фактора VIII (11–20 %) сопровождается кровоточивостью при травмах, операциях и во время родов.

У больного мужчины все сыновья будут здоровы, а все дочери — носительницами. У женщины-носителя и здорового отца шанс рождения как больного сына, так и дочери-носителя составляет 50 %.

Гемофилию вызывают не только наследуемые генетические аномалии, но и спонтанные мутации. Если заболевание появляется в семье, не имеющей анамнеза гемофилии, такой вариант называют спорадическим. Частота встречаемости спорадических «новых» случаев гемофилии может достигать $\frac{1}{3}$ всех случаев заболевания.

Классификация.

Гемофилия А — геморрагический диатез, обусловленный наследственным дефицитом или молекулярной аномалией прокоагулянтной части фактора VIII.

Количество фактора VIII крови, как и некоторых других факторов свертываемости, измеряется в процентах. За основу берется среднее количество фактора в популяции, выраженное в «единицах (ед.) на 1 мл» или «100 ед. на децилитр (100 U/dl)». Таким образом, 100 % — не максимальное значение, а среднее. Уровень фактора VIII в норме составляет 50–180 %.

Гемофилия А подразделяется на следующие группы в зависимости от уровня фактора VIII:

- 1) от 0 до 1 % — крайне тяжелая форма;
- 2) от 1 до 2 % — тяжелая форма;
- 3) от 2 до 5 % — форма средней тяжести;

4) выше 5 % — легкая форма с возможностью тяжелых и даже смертельных кровотечений при травмах и хирургических вмешательствах.

Тяжесть геморрагических проявлений строго связана со степенью дефицита фактора VIII, уровень которого в гемофилических семьях генетически запрограммирован. В семьях с тяжелой гемофилией уровень фактора у всех больных ниже 2 %, тогда как в семьях с легкой формой болезни он составляет 5–8 %.

Измерение количества (активности) фактора VIII является довольно специфичным признаком гемофилии типа А, однако не исчерпывающим.

Больные этим заболеванием имеют уровень фактора ниже 25 %. При более высокой активности фактора VIII продолжающееся кровотечение даже в случае травмы нехарактерно.

Уровень 25–50 % имеет $\frac{1}{3}$ носителей аномального гена.

Уровень 50–180 % является средним для популяции, тогда как более высокий встречается у беременных.

Гемофилия В — наследственный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом активности фактора IX (плазменного компонента тромбопластина). Наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Мутирует этот ген в 7–10 раз реже, чем ген фактора VIII.

Гемофилия С — наследственный геморрагический диатез, связанный с дефицитом фактора XI (РТА-фактор) свертывания крови. Она имеет аутосомный характер наследования и проявляется легкой или умеренной склонностью к кровотечениям, однако чаще протекает асимптомно.

Клиника. При гемофилии отмечается возрастная эволюция симптомов болезни. У большинства больных при рождении и в первый год жизни существенных геморрагических проявлений нет, в связи с чем заболевание часто распознается лишь на 2–3-м году жизни, а при легкой форме — только во взрослом возрасте во время серьезной травмы или хирургического вмешательства.

Главным и практически единственным признаком гемофилии является **склонность к кровотечениям**. У лиц с тяжелой формой заболевания часты спонтанные кровотечения. При среднетяжелой форме возможны спонтанные кровотечения после незначительных травм. Легкая форма проявляется склонностью к кровоточивости после травм и операций, спонтанных кровотечений не бывает. При легкой форме заболевания диагноз часто ставится впервые в уже зрелом возрасте.

Наиболее часто спонтанные и травматические кровоизлияния проявляются **гемартрозами** (70–80 % случаев), часто образуются **подкожные гематомы** (10–20 %).

Гемартрозы — самое частое проявление гемофилии у взрослых. Продолжительность острого периода и последующую деформацию сустава можно свести к минимуму, если быстро начать заместительную терапию и на 2–3 сут иммобилизовать сустав. Наиболее часто гемартрозы возникают в коленных (45 % случаев), локтевых (30 %) и голеностопных (10 %) суставах. Плечевые и тазобедренные суставы поражаются значительно реже (в 2–3 % случаев).

Выделяют острую и подострую формы гемартрозов. Важно правильно диагностировать их, поскольку подострый гемартроз обычно развивается на фоне уже измененной синовиальной оболочки, тогда как острое кровотечение происходит в интактном суставе.

Любая травматизация у больного гемофилией может вызвать хотя и неинтенсивное, но непрекращающееся кровотечение. Так, пациентам запрещаются любые внутримышечные инъекции. Иммунизацию и введение лекарственных средств предпочтительно производить подкожно, тонкой иглой, обеспечив 5-минутное давление на место инъекции.

Возможны частые носовые кровотечения, кровотечения из ротовой полости (например, при прикусывании языка, травме десен).

Наиболее опасны внутренние кровотечения и кровоизлияния в полость черепа. Возможны упорная гематурия и наличие крови в кале. Выделение крови даже очень низкой интенсивности, но продолжительное и стойкое, приводит к анемизации больных. Кровоизлияния же в забрюшинную клетчатку и полость черепа опасны для жизни.

Кровотечения при гемофилии прекращаются после заместительной терапии соответствующим фактором свертывания крови, причем ее следует начинать как можно раньше, чтобы свести к минимуму осложнения.

Клиническая картина гемофилии в остальном связана с частой рецидивирующей кровопотерей и обусловлена анемизацией больных.

Как и для популяции в целом, главными причинами смерти пациентов с гемофилией являются онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. У больных гемофилией часто причинами смерти становятся травматические кровоизлияния в полость черепа, а также ВИЧ-инфекция и поражение печени вирусом гепатита С, связанные с необходимостью частых гемотрансфузий.

Среди осложнений гемофилии следует назвать различные проявления суставного геморрагического синдрома (контрактуры, переломы, артропатию), кровоизлияния в мягкие ткани (опухолевидные образования, инфицирование), заражение трансмиссивными агентами (вирусы гепатитов А, В, С, ВИЧ, парвовирус В₁₉, болезнь Крейтцфельда — Якоба и др.), а также формирование ингибиторов

(антител) к факторам свертывания с резким снижением эффективности лечения.

Прионовая болезнь Крейтцфельда — Якоба (Creutzfeldt — Jakob), сходная с «коровьим бешенством», вызывает спонгиозную трансформацию головного мозга людей. Ее инкубационный период составляет многие годы, а инфекционный агент представляет собой видоизмененный естественный представитель клеток человека — шаперон, в связи с чем его практически невозможно обнаружить.

Диагностика. К основным диагностическим тестам относится определение следующих показателей:

- ПВ;
- АЧТВ;
- время кровотечения;
- количество тромбоцитов.

Характерно увеличение АЧТВ (норма 25—36 с), нормальное ПВ (норма 11—14 с) и нормальное время кровотечения (по Айви 2,5—9,5 мин).

Факторы VIII и IX участвуют только во внутренней активации гемостаза. Факторы VIII (антигемофильный глобулин) и IX (Кристал-маса) в комплексе с ионами кальция и фосфолипидами создают условия для активации X фактора и формирования протромбиназного комплекса. Данный факт обуславливает такую особенность коагулограммы при гемофилии, как нормальные протромбиновый показатель и тромбиновое время при удлиннном времени свертывания цельной крови, кальцифицированной цитратной плазмы и АЧТВ.

Наиболее достоверным в диагностике заболевания и его носительства гемофилии является **молекулярно-генетическое исследование**. Методика выявления полиморфизма ДНК позволяет диагностировать нарушения генов факторов свертывания с достоверностью > 99 %. Ее можно использовать в пренатальной диагностике (исследуя ДНК, экстрагированную из клеток ворсин хориона на 10-й неделе беременности или позднее).

Методика ПЦР (полимеразной цепной реакции) позволяет выявлять конкретные изменения в хромосомах: делецию, инверсию и т. п.

Рекомендуется составление подробного генеалогического древа.

Дифференциальный диагноз гемофилии обычно проводится между другими расстройствами свертываемости крови. Наиболее часто — с болезнью фон Виллебранда и тромбоцитопатиями, с другими редкими нарушениями гемостаза. Среди них можно отметить дефицит факторов V, VII, X, XI, XII, фибриногена и протромбина. Возможно также развитие приобретенной гемофилии, обусловленной образованием антител к факторам свертываемости. Она встречается крайне редко (1—4 случая на 1 млн человек) и может, в частности, являться осложнением беременности.

Лечение гемофилии складывается из купирования геморрагического синдрома и лечения его осложнений, а также сопутствующих состояний, осложняемых основным заболеванием.

Субстанции, содержащие фактор свертываемости, по возрастанию концентрации можно расположить в следующем порядке: цельная кровь, плазма, криопреципитат, препарат фактора.

Наиболее богаты фактором VIII рекомбинантные препараты «Kogenate FS», «Helixate FS», «Recombinate rAHF» американского производства, швейцарский «Advate rAHF PFM», содержащие более 4000 ЕД/мг действующего вещества, а также препарат «ReFacto» шведского производства с концентрацией 13 000 ЕД/мг. Они свободны от человеческих или животных материалов, а потому безопасны с эпидемиологической точки зрения.

Введение препарата фактора свертываемости должно осуществляться как можно быстрее после начала кровотечения или даже при подозрении на него, так как эффективность терапии и скорость восстановления прямо пропорциональны времени промедления. Идеально ввести препарат фактора в течение первых 2 ч.

Нельзя применять лекарственные средства, нарушающие функцию тромбоцитов, поэтому пациентам противопоказаны ацетилсалициловая кислота (аспирин) и нестероидные противовоспалительные средства.

Внутривенные инъекции должны быть максимально аккуратными, производиться только при необходимости. Внутримышечные инъекции запрещены.

Главным осложнением терапии препаратами, повышающими свертываемость крови, считаются инфекционные осложнения: передача реципиенту ВИЧ, вирусов гепатитов А, В, С, парвовируса В₁₉, прионового агента болезни Крейтцфельдта — Якоба.

Часто в нетяжелых случаях гемофилии А вместо препарата фактора свертываемости крови применяют десмопрессин — синтетическое производное антидиуретического гормона.

Другими средствами уменьшения кровоточивости у пациентов с гемофилией являются транексамовая и эпсилон-аминокапроновая кислоты. Транексамовая кислота — ингибитор превращения плазминогена в плазмин, способствует укреплению формирующегося тромба. Она применяется при широком спектре нарушений свертываемости, особенно показана при ротовых, носовых кровотечениях и меноррагии, а также при стоматологических вмешательствах в качестве превентивной меры. Принимается перорально в суммарной суточной дозе 3—4 г. Механизм действия эпсилон-аминокапроновой кислоты сходен с транексамовой кислотой, однако эффективность ее ниже: она имеет более высокую токсичность и меньший период полувыведения. Применяется в дозе 5 г

однократно и далее по 1 г каждые 8 ч при продолжающемся кровотечении.

Если фармакологические средства для лечения кровотечений у больных гемофилией недоступны, необходимо помнить следующие рекомендации. По возможности место кровотечения необходимо сдавить пальцами или тампонировать; желательна наложить лед. Носовые кровотечения обычно лечат тампонированием носового хода, голову слегка приподнимают (до 30°). Незамеченное заглатывание крови детьми может привести к значительной кровопотере и рвоте «кофейной гущей». При желудочно-кишечных кровотечениях необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае гематурии необходимо динамическое наблюдение, питье большого количества жидкости (не менее 3 л/сут) для профилактики обтурации уретры сгустком крови. При гематурии эффективен преднизолон в течение 3–5 дней. При локальных кровотечениях из ротовой полости эффективны эпинефрин (адреналин) и ему подобные средства, вызывающие спазм артерий. При кровотечении в полость сустава, до начала введения лекарственных препаратов, необходимо иммобилизовать конечность в положении, оптимально облегчающем боль, и наложить лед.

Следует также помнить об особой значимости ухода за ротовой полостью для пациентов с гемофилией, поскольку любые стоматологические вмешательства чреваты кровотечениями. Необходима тщательная профилактика периодонтита, пародонтита и кариеса. Детям с гемофилией в период прорезывания и последующей смены зубов нужно уделять повышенное внимание и вовремя выявлять субклинически протекающие кровотечения.

Прогноз. Ввиду моногенности наследования гемофилия представляется отличным кандидатом для молекулярно-генетического вмешательства. В настоящее время разрабатываются методы этиотропного лечения гемофилии, например генно-инженерное внедрение в клетки больного гемофилией генов недостающих факторов свертываемости.

В современном мире еще не существует способа радикального излечения от гемофилии — заболевания, считавшегося ранее смертельным. Однако наличие множества методов лечения осложнений и поддержания стабильного состояния организма позволяют больному человеку не выпадать из жизни общества, принимать в ней активное и полноценное участие.

Болезнь Виллебранда (ангиогемофилия) — наследственный геморрагический диатез, характеризующийся увеличением времени кровотечения, дефицитом фактора VIII, снижением адгезивности тромбоцитов. В плазме резко снижен не весь VIII фактор, а его 0–1 фракция — антигенный компонент, который получил название

фактора Виллебранда (VIII-ФВ). В настоящее время установлено, что это не одно заболевание, а группа родственных по патогенезу геморрагических диатезов, обусловленных либо нарушением синтеза, либо качественными аномалиями, либо неправильным распределением аутосомных компонентов фактора VIII. В генетическом отношении болезнь Виллебранда также не однородна: наряду с частым аутосомно-доминантным наследованием описывают и аутосомно-рецессивные формы, протекающие у гетерозигот скрытно или бессимптомно, а у гомозигот — очень тяжело. Выделяют два типа заболевания: I тип — результат количественной и II тип — результат качественной аномалии фактора Виллебранда.

Болезнь Виллебранда встречается у лиц обоего пола, больной может унаследовать ее как по материнской, так и по отцовской линии. Для постановки окончательного диагноза необходимо, чтобы кроме ребенка-пробанда еще хотя бы у одного члена семьи был низким уровень фактора Виллебранда.

Проявления кровоточивости выражены слабо или умеренно: склонность к образованию кровоизлияний, кровотечения из мелких порезов кожи, которые нередко прекращаются, но затем возобновляются через несколько часов; обильные менструации (у некоторых женщин) и повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств (удаление зуба, тонзилэктомия). Скрининг-тесты на свертываемость крови выявляют удлинение времени кровотечения и иногда некоторое удлинение АЧТВ, что отражает умеренное снижение фактора VIII в плазме крови.

Восполнение фактора Виллебранда путем инфузии криопреципитата (25–40 Ед/кг) позволяет предупредить или остановить кровотечение при болезни Виллебранда I и II типов. «Пастеризованный» концентрат VIII фактора промежуточной очистки, выпускаемый под названием Humate-P, содержащий крупные мультимеры фактора Виллебранда, может быть альтернативой криопреципитату. Другие концентраты VIII фактора являются менее надежными источниками фактора Виллебранда. При болезни Виллебранда I типа важное место в лечении занимает десмопрессин.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (синонимы: коагулопатия потребления, синдром дефибринации) — образование фибрина в циркулирующей крови. ДВС-синдром обычно возникает в результате поступления в кровь или образования в ней веществ с активностью тканевого фактора (ТФ), инициирующих свертывание крови.

Этиология. К ДВС-синдрому могут приводить следующие состояния:

1. Осложнения беременности, при которых материал, обладающий активностью ТФ, попадает из полости матки в кровь матери.

2. Инфекции, особенно вызванные грамотрицательными микроорганизмами, вырабатывающими эндотоксин.

3. Злокачественные новообразования, чаще аденокарцинома (поджелудочной, предстательной желез), острый промиелоцитарный лейкоз.

4. Укусы ядовитых змей.

Клиника. Подострый ДВС-синдром может приводить к тромбозам, в том числе к тромбозам вен, тромботическим вегетациям на створках аортального клапана и отрыву этих вегетаций с последующей артериальной тромбозомболией. Кровоточивость встречается редко.

При остром ДВС-синдроме тромбоцитопения и истощение плазменных факторов свертывания определяют склонность к тяжелым кровотечениям, что дополнительно усугубляется вторичным фибринолизом. Если ДВС-синдром развивается у послеоперационных пациентов (простатэктомия, роды), то это приводит к массивным кровотечениям. После пункций возникают длительные кровотечения из пункционной ранки, в местах парентеральных инъекций возникают экхимозы, возможны тяжелые кровотечения из эрозированных участков слизистой желудка.

При остром ДВС-синдроме нередко происходит отложение фибрина в мелких кровеносных сосудах. Если вторичный фибринолиз не приводит к быстрому растворению фибрина, то могут возникнуть геморрагические некрозы тканей. Наиболее уязвимым органом являются почки — возможно развитие острого тубулярного или кортикального некроза. Отложение фибрина может приводить к механическому повреждению эритроцитов и развитию гемолитико-уремического синдрома. В отдельных случаях закупорка мелких сосудов фибрином может привести к гангрене пальцев, с последующей ампутацией.

Лабораторная диагностика. При подостром ДВС-синдроме — слабо выраженная тромбоцитопения и содержание фибриногена на уровне нижней границы нормы.

При остром ДВС-синдроме отмечаются тромбоцитопения, резкое уменьшение размера кровяного сгустка, значительное удлинение ПВ и АЧТВ, резкое снижение содержания фибриногена в плазме.

Лечение. Главный принцип — выявление причины и ее устранение (например, антибиотики широкого спектра действия при подозрении на сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями). При кровотечении — заместительная терапия: тромбоцитарная масса, криопреципитат, свежзамороженная плазма. Антикоагулянты при возможном развитии тромботических осложнений.

Вазопатии, или ангиопатии

Определение. Геморрагический васкулит, или болезнь (пурпура) Шенлейна — Геноха — системный васкулит, поражающий сосуды микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры и посткапиллярные вены), с характерным отложением в их стенке иммунных депозитов, состоящих преимущественно из иммуноглобулина А (IgA); клинически проявляется кожной геморрагической сыпью в сочетании с поражением суставов, желудочно-кишечного тракта и почек.

Эпидемиология. Пурпура Шенлейна — Геноха может развиваться в возрасте от 5 мес. до 89 лет, наиболее часто встречается у детей в возрасте 4—6 лет, когда показатель заболеваемости составляет 70 случаев на 100 000 детей.

Мужчины и женщины болеют одинаково часто. С возрастом частота развития пурпуры Шенлейна—Геноха постепенно снижается. Среди взрослых больных преобладают лица до 30 лет. Развитие болезни после 60 лет — большая редкость. В целом заболеваемость пурпурой Шенлейна—Геноха составляет 13—20 случаев на 100 000 человек.

Частота развития пурпуры Шенлейна—Геноха не зависит от расовой и этнической принадлежности, в то же время отмечена достоверная связь заболеваемости со временем года.

Наибольшая заболеваемость наблюдается осенью, зимой и весной, при этом в половине случаев у детей развитию болезни предшествует острая респираторная инфекция, что может косвенно свидетельствовать об инфекционно-зависимой природе заболевания.

Этиология неизвестна. Возможна связь со стрептококковой и вирусной инфекцией (в том числе вирус гепатита В), микоплазмами, вакцинами, укусами насекомых, пищевыми и лекарственными аллергенами, охлаждением, сенсibilизацией эндогенными белками и метаболитами. Отмечена связь заболевания с аллергической наследственностью и HLA B35.

Патогенез связан с образованием иммунных комплексов и их отложением в сосудах кожи и внутренних органов. Вследствие повреждающего действия циркулирующих иммунных комплексов и активированных компонентов системы комплемента микрососуды подвергаются асептическому воспалению с деструкцией стенок, тромбированием и образованием экстрavasатов. В связи с этим геморрагический васкулит рассматривается как иммунокомплексное заболевание, связанное с отложением в сосудистой стенке и тканях гранулярных IgA-депозитов и активацией комплемента. В основе проявлений заболевания лежит асептическое воспаление и дезорганизация стенок микрососудов, множественное тромбообразование,

поражающее сосуды кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта, почек.

Клиническая картина. Заболевание может иметь острое начало и сопровождаться общими, конституциональными симптомами — слабостью, недомоганием, лихорадкой.

В большинстве случаев болезнь развивается исподволь, постепенно и существенно не нарушает общее состояние. Болезнь начинается с кожных высыпаний (пурпуры) и суставного синдрома; в начале болезни часто наблюдается и абдоминальный синдром.

В среднем частота основных клинических проявлений пурпуры Шенлейна — Геноха такова:

- кожная геморрагическая сыпь — 100 %;
- суставной синдром — 75 %;
- абдоминальный синдром — 65 %;
- поражение почек — 40 %.

Кожные высыпания. Изменения со стороны кожи чаще всего манифестируют в виде двусторонней симметричной геморрагической сыпи (пурпуры) с размером высыпаний от 3 до 10 мм. В самом начале своего развития кожные элементы геморрагической сыпи представляют собой папулы, возвышающиеся над поверхностью кожи, вследствие чего их можно легко ощутить при пальпации.

Кожные геморрагии не бледнеют при надавливании, что позволяет отличить их от эритемы. Наиболее типичная локализация — нижние конечности (голена и стопы). Нередко пурпура распространяется на бедра, ягодицы, туловище, верхние конечности и исключительно редко на лицо. Высыпания постепенно бледнеют, трансформируются в коричневые пигментные пятна и затем исчезают. При длительном рецидивирующем течении кожа на месте бывших высыпаний может пигментироваться вследствие развития гемосидероза. Характерная особенность — склонность к рецидивированию после длительного пребывания больного в вертикальном состоянии.

Возможно развитие петехий — точечных кровоизлияний размером до 3 мм. Значительно реже отмечаются экхимозы — крупные кожные геморрагии неправильной формы диаметром свыше 10 мм. Наиболее типичной локализацией экхимозов линейной формы являются места, подвергающиеся повышенной механической компрессии (кожные складки, резинка носков, тугой ремень, манжетка тонометра). Этот феномен при пурпуре Шенлейна — Геноха является аналогом симптома Кончаловского — Румпеля — Леде или симптома жгута.

Суставной синдром является вторым по частоте и важности признаком в диагностике. Поражаются обычно коленные и голеностопные суставы. Характерны быстрое возникновение болей, их

летучесть, несоответствие выраженности болевых ощущений и скудности объективных признаков воспаления. Стойкая деформация и нарушения подвижности суставов отмечаются редко.

Абдоминальный синдром характеризуется приступообразными болями в животе, на высоте боли возможны гематомезис, мелена. Боли носят характер кишечных колик, локализуются чаще вокруг пупка, реже — в правой подвздошной или эпигастральной области, имитируя картину аппендицита или язвы желудка, панкреатита, острой кишечной непроходимости.

Отмечается вздутие живота, болезненность при пальпации, признаки раздражения брюшины обычно отсутствуют или выражены умеренно. Иногда отмечаются хирургические осложнения: инвагинация, кишечная непроходимость, перфорация кишечника с развитием перитонита.

Поражение почек. Часто отмечается гломерулонефрит, который морфологически характеризуется очаговой мезангиальной пролиферацией с отложением иммунных комплексов. Иногда наблюдается диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит, в тяжелых случаях сочетающийся с экстракапиллярными полулуниями.

С возрастом частота поражения почек повышается. Гломерулонефрит чаще присоединяется на первом году заболевания, реже — в период одного из рецидивов или после исчезновения внепочечных проявлений.

Ведущим симптомом является гематурия, сочетающаяся с умеренной протеинурией (менее 1 г/сут). У детей при остром циклическом течении в дебюте заболевания может наблюдаться макрогематурия, не имеющая прогностического значения. Иногда, чаще у взрослых, развивается нефротический синдром или быстро прогрессирующий нефрит.

Течение заболевания может быть острым и хроническим (рецидивирующим). В детском возрасте геморрагический васкулит может протекать крайне тяжело в виде молниеносной пурпуры. Наряду с рецидивирующими существуют легкие формы, заканчивающиеся выздоровлением.

Диагностика геморрагического васкулита основывается на выявлении типичных клинических признаков заболевания, в первую очередь двусторонних кожных геморрагических высыпаний. Наличие характерной пальпируемой пурпуры на нижних конечностях, при отсутствии других системных проявлений, вполне достаточное основание для установления диагноза пурпуры Шенлейна — Геноха при условии исключения вторичного характера геморрагической сыпи.

Лабораторная диагностика. Специфических лабораторных тестов при пурпуре Шенлейна — Геноха не существует. Стандартное

обследование включает клинический анализ крови с обязательной оценкой количества тромбоцитов; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; электрофорез белков сыворотки крови; коагулограмму с оценкой функции тромбоцитов.

Изменения в клиническом анализе крови могут отражать воспалительную активность болезни (СОЭ), а также выраженность осложнений (анемия при кишечном кровотечении). Наличие тромбоцитопении — критерий исключения пурпуры Шенлейна — Геноха.

К диагностическим критериям геморрагического васкулита (Американская коллегия ревматологов, 1995) относятся:

- наличие IgA-депозитов в сосудах кожи;
- возраст больного менее 20 лет;
- наличие абдоминального поражения (абдоминальная боль или кишечное кровотечение);
- наличие респираторной инфекции в дебюте болезни;
- демонстрация IgA-депозитов в мезангиальном матриксе почечных клубочков.

Для установления определенного диагноза пурпуры Шенлейна — Геноха необходимо наличие как минимум трех из вышеуказанных критериев.

Иммунологическое исследование должно включать определение: антистрептолизина О, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, антител к нативной (двухспиральной) ДНК, комплемента, криоглобулинов, криофибриногена, антинейтрофильных цитоплазматических антител, анти-Ro(SS-A), антител к кардиолипину. Большая часть указанных показателей необходима для исключения других заболеваний, протекающих с кожной пурпурой.

Исследование маркеров вирусов гепатита В и С показано всем больным с кожными геморрагическими высыпаниями для исключения кожного васкулита, ассоциированного с хроническими вирусными заболеваниями печени. Проводится анализ кала на дисбактериоз.

Ключевую роль в подтверждении клинического диагноза играет биопсия кожи и/или почек, реже других органов, с обязательным проведением иммуногистохимического исследования: типичной находкой в биоптате кожи при световой микроскопии является картина лейкоцитокластического васкулита: фибриноидный некроз сосудистой стенки и периваскулярная инфильтрация нейтрофилами с их распадом и образованием лейкоцитарного детрита.

Морфологическая картина поражения почек при пурпуре Шенлейна — Геноха идентична таковой при болезни Берже (первичной IgA-нефропатии).

Тяжелый абдоминальный синдром может потребовать проведения эндоскопических исследований, в том числе лапароскопии, для исключения перфорации стенки тонкой или толстой кишки.

Ультразвуковое исследование брюшной полости, позволяющее обнаружить отек кишечной стенки, гематому, дилатацию различных отделов кишечника, а также оценить протяженность указанных изменений.

Информативным методом диагностики абдоминального поражения является контрастная рентгенография, выявляющая в различных отделах преимущественно тонкой кишки утолщение складок слизистой оболочки, моторную дисфункцию в виде дилатации или спазма, а также дефекты наполнения («пальцевые вдавления»), вследствие четкообразной деформации внутреннего контура кишки, возникающей на фоне резкого отека и кровоизлияний в кишечную стенку.

Дифференциальную диагностику следует проводить с заболеваниями, которым свойственна геморрагическая пурпура: инфекциями (инфекционный эндокардит, менингококцемия), другими системными васкулитами, хроническим активным гепатитом, опухолями, лимфопролиферативными заболеваниями, лимфомами, макроглобулинемической пурпурой Вальденстрема, эти болезни протекают с поражением суставов и почек.

Абдоминальный синдром следует отличать от заболеваний, сопровождающихся картиной острого живота: острый аппендицит, непроходимость кишечника, прободная язва желудка, неспецифический язвенный колит. В пользу васкулита свидетельствуют схваткообразные боли, на высоте которых появляются кровавая рвота и мелена, сопутствующие изменения кожи, суставной синдром.

Почечные формы болезни следует дифференцировать с IgA-нефропатией, протекающей с рецидивами макрогематурии или микрогематурией.

Лечение. Тактика ведения: все больные в стадии обострения нуждаются в госпитализации, следует избегать охлаждения, длительного стояния и ходьбы. Необходимо исключить вероятные аллергические воздействия (лекарственные вещества, пищевые аллергены, введение сывороток и вакцин).

ГКС эффективны у подавляющего числа больных, особенно в высоких дозах, однако их длительное применение у больных пурпурой Шенлейна — Геноха без вовлечения внутренних органов является ошибкой, поскольку тяжесть побочных эффектов в такой ситуации может превосходить тяжесть самой болезни.

При поражении кожи могут быть эффективны такие лекарственные средства, как колхицин, дапсон, димоцифон, сульфасалазин, комбинация дапсона с пентоксифиллином.

При поражении почек используют ГКС и цитостатики (циклофосфамид). При быстро прогрессирующем гломерулонефрите оправдано применение сверхвысоких доз цитостатиков, глюкокортикостероидов (пульс-терапия), плазмафереза.

Коррекция нарушений гемостаза, ранее считавшаяся первоочередной задачей в лечении пурпуры Шенлейна — Геноха, в настоящее время рассматривается лишь в качестве вспомогательного метода терапии.

Профилактика обострений и рецидивов — в предупреждении обострений очагов инфекций, отказе от приема антибиотиков (рациональная антибиотикотерапия по строгим показаниям), устранении контакта с аллергенами, провоцирующими факторами (охлаждение, физические нагрузки, стрессовые ситуации).

Прогноз при кожно-суставной форме благоприятный: не влияет на продолжительность жизни. Серьезные осложнения возможны при абдоминальном синдроме. Инвагинация, перфорация кишечника заканчиваются смертью 50 % больных. Неблагоприятен прогноз и при развитии гломерулонефрита, 10-летняя выживаемость таких больных составляет 50 %. Прогноз тяжелее у лиц старшей возрастной группы, у больных с нефротическим синдромом и артериальной гипертензией, а также при тяжелых морфологических вариантах гломерулонефрита.

Болезнь Рандю — Ослера — Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) — наследственная мальформация* кровеносных сосудов, передается по аутосомно-доминантному типу, проявляется как у мужчин, так и у женщин.

Диагноз ставят при осмотре по характерному признаку заболевания — мелким красно-фиолетовым телеангиэктазиям на лице, губах, слизистой ротовой и носовой полости, на кончиках пальцев рук и ног. Сходные поражения могут распространяться на слизистые оболочки всех органов желудочно-кишечного тракта и приводить к возникновению тяжелых желудочно-кишечных кровотечений. Характерны рецидивирующие профузные носовые кровотечения. Возможно развитие артерио-венозных анастомозов в легких.

Лабораторные исследования в пределах нормы, возможно наличие железодефицитной анемии. Лечение симптоматическое. На доступные источники кровотечения воздействуют давлением и гемостатиками общего или местного действия. При остром кровотечении могут потребоваться гемотрансфузии. При рецидивирующих кровотечениях пациенты нуждаются в постоянном приеме препаратов железа для компенсации его потерь.

* Мальформация — наличие в слизистой или подслизистой оболочке аномальных небольших кровеносных сосудов.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Определение. Гемобластозы представляют собой опухолевые заболевания кроветворной ткани. Их подразделяют на две большие группы — лейкозы и гематосаркомы.

Лейкозы — опухоли из кроветворной ткани с первичной локализацией в костном мозге. Опухолевые клетки легко выходят в периферическую кровь, обуславливая характерную гематологическую картину. Наиболее частым общим признаком лейкозов является угнетение кроветворения, причем преимущественно того ростка, к которому относятся опухолевые клетки.

Гематосаркомы — опухоли из кроветворной ткани с первичной костномозговой локализацией и выраженным местным опухолевым ростом.

Классификация. Все лейкозы, исходя из морфологических особенностей опухолевых клеток, составляющих субстрат лейкоза, делятся на **острые** и **хронические**. При острых лейкозах субстратом опухоли являются бластные клетки, при хронических лейкозах — созревающие и зрелые клетки.

Этиология. Причины гемобластозов окончательно не ясны. Мужчины болеют чаще, чем женщины (3 : 2), у детей и лиц пожилого (старческого) возраста гемобластозы встречаются чаще, чем у лиц зрелого возраста.

Установлен ряд факторов, влияющих на частоту заболевания гемобластозами:

— радиационный фактор: ионизирующая радиация, облучение по поводу различных заболеваний, применение радиоактивных изотопов;

— химический фактор — бензол и другие токсические вещества;

— ятрогенный лекарственный фактор — прием лекарственных препаратов цитостатического действия (метотрексат, циклофосфан, азатиоприн, хлорбутин и др.);

— генетический фактор — нарушения состава и структуры хромосомного аппарата, наследственно обусловленные или приобретенные под влиянием мутагенных факторов;

— вирусный фактор (в частности, вирус Эпштейна — Барр);

— метаболический фактор — обменные нарушения, например изменение обмена триптофана (метаболиты триптофана обладают лейкозогенным действием).

Все указанные факторы имеют значение при определенных формах гемобластозов, однако несомненное участие их в происхождении заболевания в каждом конкретном случае не установлено.

Известны факты острого миелобластного лейкоза, острого эритромиелоза на фоне длительной химиотерапии хронического лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема, миеломной болезни, лимфогранулематоза.

Показана роль наследственных дефектов: доминантное или рецессивное наследование хронического лимфолейкоза, низкая заболеваемость в одних этнических группах и повышенная — в других. Наследуется не сам лейкоз, а повышенная изменчивость, нестабильность хромосом, предрасполагающая родоначальные клетки кроветворения к лейкозной трансформации.

Патогенез. Предполагается, что этиологический фактор повреждает ДНК кроветворной клетки, нарушает генетический код и приводит к безостановочному размножению и нарушению дифференциации той или иной разновидности клеток. В соответствии с этим представлением в настоящее время общепризнанной является клоновая теория патогенеза гемобластозов, как и опухолевых заболеваний вообще. Лейкозные клетки представляют собой клон, потомство одной мутировавшей клетки. Полагают, что мутации клеток в организме происходят непрерывно, но измененные клетки уничтожаются иммунной системой. В связи с этим для развития опухолей, вероятно, необходимым условием является ослабление иммунной защиты макроорганизма.

Дальнейшее распространение опухоли осуществляется путем метастазирования этих клеток по кроветворной системе.

Другой патогенетической особенностью является постепенное озлокачествление опухолевого процесса, обозначаемое термином «опухолевая прогрессия». Опухолевая прогрессия выражается следующими явлениями: угнетением нормального кроветворения, наступлением «бластного криза», появлением способности лейкозных клеток расти вне органов кроветворения.

Нестабильность геномина злокачественных клеток обуславливает появление в первоначальном опухолевом клоне новых клонов, среди которых в процессе жизнедеятельности, под воздействием лечебных средств «отбираются» наиболее автономные клоны. Этим феноменом объясняются прогрессирующая течения лейкозов и их возможное «ускользание» из-под контроля цитостатиков.

Острые лейкозы

Классификация. В основе выделения острого лейкоза лежит не временной фактор (длительность течения болезни), а морфологические особенности опухолевого субстрата, значительное увеличение содержания бластных клеток в костном мозге и появление их в периферической крови. Таким образом, диагноз острого лей-

коза может быть поставлен только на основании гематологического исследования.

Выделяют следующие **варианты острого лейкоза** в соответствии со схемой кроветворения:

1. Миелоидные:
 - миелобластные;
 - миеломонобластные;
 - монобластные;
 - промиелоцитарный острый лейкоз.
2. Эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо).
3. Мегакариобластные и т. д.
4. Лимфобластные: В- и Т-клеточные.

Приведенная классификация основана на морфологических, главным образом цитохимических свойствах бластных клеток. Следует подчеркнуть, что надежных клинических критериев, позволяющих дифференцировать различные формы острых лейкозов, не существует, хотя ряд симптомов может чаще встречаться при определенных формах острого лейкоза.

Минимальный набор цитохимических исследований бластных клеток включает гликоген (ШИК-реакция), пероксидазу, неспецифическую альфа-эстеразу, кислые мукополисахариды.

Необходимость выделения форм острого лейкоза обусловлена наличием специальных терапевтических программ для лечения разных форм у детей и взрослых.

Классификация стадий острого лейкоза включает:

1. Начальная стадия.
2. Развернутый период (первая атака, рецидив).
3. Ремиссия. Полная клинико-гематологическая ремиссия характеризуется нормализацией общего состояния больного, отсутствием признаков лейкозной инфильтрации лимфоузлов и внутренних органов, наличием в миелограмме костного мозга не более 5 % бластных клеток, лимфоидных клеток менее 30 %, отсутствием в периферической крови бластных клеток, количества лейкоцитов не менее $3,0 \times 10^3$ в 1 мкл и тромбоцитов не менее $1,0 \times 10^5$ в 1 мкл периферической крови.
4. Выздоровление — полная клинико-гематологическая ремиссия на протяжении 5 лет и более.
5. Рецидив острого лейкоза.
6. Терминальная стадия — отсутствие эффекта от цитостатической терапии, резкое угнетение нормального кроветворения.

Выделяют алейкемическую (без выхода бластных клеток в кровь) и лейкемическую (с выходом бластных клеток в периферическую кровь) фазы острого лейкоза.

Клиника. Проявления острого лейкоза могут быть весьма многообразными, в связи с чем их можно представить в виде следующих синдромов:

— синдром лейкемической пролиферации — увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки и поражение других органов (легкие, миокард, желудок, кишечник, почки, мозговые оболочки, кожа и др.);

— анемический (гипоксически-циркуляторный) синдром — слабость, бледность, одышка, сердцебиение, сонливость, головокружение, головная боль;

— геморрагический синдром — характерны петехиальные геморрагические высыпания на коже и слизистых; носовые, десневые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения, а также внутриорганные и полостные кровоизлияния (гемоторакс, кровоизлияние в головной мозг и т. д.);

— иммунодефицитный синдром — повышенная склонность к инфекциям;

— синдром общей опухолевой интоксикации (слабость, потливость, лихорадка, анорексия, снижение массы тела);

— паранеопластический синдром — выраженные оссалгии, артралгии и другие проявления.

Одним из частых осложнений острого лейкоза является **нейролейкемия** — лейкемическое поражение (инфльтрация) нервной системы. Часто встречается при остром лимфобластном лейкозе детей. Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга (это более тяжелый прогностически тип опухолевого роста). Клиника нейролейкемии складывается из менингеального и гипертензионного синдромов: стойкая головная боль, повторная рвота, вялость, раздражительность, отек дисков зрительных нервов, нистагм, косоглазие и другие признаки поражения черепных нервов и менингеальные знаки. Обнаружение высокого цитоза и бластных клеток в спинномозговой жидкости является более ранним признаком нейролейкемии, чем описанная клиническая картина. При внутримозговых метастазах — картина опухоли мозга без цитоза.

Клинические особенности различных вариантов острого лейкоза. При большинстве лейкозов в дебюте заболевания отмечается нарастающая «беспричинная» слабость, недомогание, иногда одышка, головокружение, обусловленные анемией. Повышение температуры тела, интоксикация — частые симптомы нелимфобластных острых лейкозов. Увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки в развернутой стадии встречается не при всех острых лейкозах, но может развиваться в терминальной стадии

любого лейкоза. Геморрагический синдром обусловлен тромбоцитопенией: кровоточивость слизистых оболочек, петехиальная сыпь на коже, особенно голеней. В легких, миокарде могут появляться лейкозные бластные инфильтраты.

Миелобластный и миеломонобластный лейкозы — наиболее частые формы острого лейкоза у взрослых. В начале заболевания при этих формах печень и селезенка обычно нормальных размеров, лимфатические узлы не увеличены. Часто отмечаются глубокая гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения. Нередко у пациентов выражена интоксикация, повышена температура тела.

Острый лимфобластный лейкоз чаще встречается у детей. Как правило, с самого начала протекает с лимфоаденопатией, увеличением селезенки, оссалгиями. В крови в дебюте болезни могут отмечаться лишь умеренная нормохромная анемия и лейкопения, при этом в костном мозге — тотальный бластоз.

Острый промиелоцитарный лейкоз встречается довольно редко, характеризуется быстротой течения. В клинической картине отмечается выраженная интоксикация, кровоточивость и гипофибриногенемия, обусловленные ДВС-синдромом. Лимфатические узлы, печень и селезенка обычно не увеличены. В гемограмме анемия, выраженная тромбоцитопения, в костном мозге — большой процент бластов. Непосредственной причиной смерти чаще всего бывает кровоизлияние в мозг.

Острый монобластный лейкоз встречается относительно редко. Типичное начало этой формы мало отличается от миелобластной, но более выражены интоксикация и повышение температуры тела до фебрильных цифр. К частым симптомам относятся гингивит и гиперплазия слизистой оболочки десен из-за наличия в них лейкоэмических пролифератов. В крови в дебюте болезни может быть относительно долго сохранен гранулоцитарный росток, и наряду с бластными обнаруживается много зрелых, «уродливых» моноцитов.

Острый плазмобластный лейкоз характеризуется появлением в костном мозге и крови плазмобластов и плазмочитов с чертами клеточного атипизма, недифференцируемых бластов. Характерные цитохимические признаки этой формы острого лейкоза неизвестны; ее особенностью является обнаружение парапротеина в сыворотке. Нередко выражены экстрамедуллярные лейкоэмические очаги — увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, лейкемиды в коже, яичках.

Острый мегакариобластный лейкоз встречается очень редко. В костном мозге и крови — мегакариобласты и недифференцированные бласты. Нередко в крови и костном мозге встречаются

уродливые мегакариоциты и осколки их ядер. Характерен тромбоцитоз (более 1×10^7 /мкл).

Острый эритромиелоз встречается сравнительно редко. Характеризуется гиперплазией клеток красного ряда без признаков резкого гемолиза. Клинические симптомы: прогрессирование нормо- или гиперхромной анемии без ретикулоцитоза (обычно до 2%), желтушность из-за распада эритрокариоцитов, нарастающие лейкопения и тромбоцитопения. В костном мозге повышено содержание клеток красного ряда с наличием многоядерных эритробластов и недифференцированных бластных клеток. В отличие от других форм острого лейкоза опухолевые клетки красного ряда нередко дифференцируются до стадии оксифильного нормоцита или до эритроцита. Острый эритромиелоз часто трансформируется в острый миелобластный лейкоз.

Диагностика. Наиболее частые признаки всех лейкозов — немотивированная слабость, быстрая утомляемость, позже — анемический синдром и цитопения. Иногда на ранних стадиях наблюдают лейкоцитоз и изменения в формуле крови или костного мозга. Диагноз острого лейкоза можно предположить при наличии необъяснимой цитопении (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

При цитопении даже одного ростка кроветворения всегда необходимо исследовать костный мозг (пункция костного мозга) и оценить его формулу. Диагностика острых лейкозов строится на данных цитологического исследования крови и костного мозга, обнаруживающих высокий процент бластных клеток.

Программа обследования включает:

— общий анализ крови с определением количества тромбоцитов и ретикулоцитов, определением времени свертывания и кровотечения;

— стерильную пункцию с изучением миелограммы и цитохимическим исследованием для установления морфологического варианта.

При необходимости для уточнения диагноза проводится трепанобиопсия и пункция лимфоузла.

Изменения лабораторных показателей при остром лейкозе: 1) в общем анализе крови признаки анемии, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, количество лейкоцитов нормальное или пониженное (алейкемическая фаза) и повышенное (лейкемическая фаза), бласты, отсутствие эозинофилов и базофилов, лейкокемический провал (в лейкоцитарной формуле представлены самые молодые и зрелые формы гранулоцитов с отсутствием переходных форм); 2) в миелограмме — угнетение красного и тромбоцитарного ростков кроветворения, бластные клетки составляют от 20 до 90 %.

Высокое содержание бластов в костном мозге отмечается при всех острых лейкозах, за исключением острого малопроцентного лейкоза, при котором в течение многих месяцев в крови и костном мозге процент бластных клеток может быть менее 15–20 % (в костном мозге при этой форме процент бластов может быть меньше, чем в крови). Форму острого лейкоза устанавливают с помощью цито- и гистохимических методик.

Лечение. Установив диагноз острого лейкоза, необходимо немедленно направить больного в специализированный стационар (гематологическое отделение), где будет уточнен вариант заболевания и назначено соответствующее ему лечение. Ни в коем случае нельзя назначать общие программы лечения, их не существует. Для каждого лейкоза предусмотрены свои программы. Большинство лейкозов излечимы (от 30 до 80 %), но только при условии программного лечения, отсутствия предварительной терапии, когда по поводу опухоли проводят неполноценную терапию (в частности, преднизолоном), стимулирующую рост в опухолевом клоне клеток субклонов, устойчивых к терапии. В этом случае быстро наступает рецидив, устойчивый ко всем программам лечения.

Для лечения острых лейкозов часто необходимы донорские тромбоциты, поэтому без них нельзя начинать лечение.

Полихимиотерапия. Основная задача лечения — эрадикация (искоренение) лейкемических (лейкозных) клеток. Что достигается применением большого количества химиопрепаратов с различным механизмом действия. Антिलейкемические препараты наиболее активны по отношению к делящимся клеткам, причем некоторые из них активны в определенный период митоза (фазово- и циклоспецифические — 6-меркаптопурин, цитозар, метотрексат), другие препараты в течение всего митотического цикла (циклонеспецифические — циклофосфан, винкристин, преднизолон). При лечении пациента необходимо сочетание фазово- и циклоспецифических препаратов с циклонеспецифическими. Комбинация препаратов составляет в зависимости от варианта острого лейкоза и возраста пациента.

Полихимиотерапия острых лейкозов подразделяется на три основных этапа: индукция (вызывание) ремиссии, консолидация (закрепление) ремиссии, противорецидивная терапия. Во время лечения осуществляется контроль за показателями периферической крови и, в зависимости от количества лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, проводится коррекция доз вводимых препаратов.

Индукция ремиссии проводится в течение 4–6 нед. различными комбинациями цитостатических препаратов. Консолидация ремиссии — 2–3 курса теми же препаратами, которые вызвали ремиссию.

Противорецидивная терапия проводится до 3–5 лет. Поддерживающую терапию при установленном диагнозе и наличии ремиссии можно проводить и в амбулаторных условиях.

Наиболее известные комбинации цитостатических препаратов: VAMP (винкристин + метотрексат (аметоптерин) + 6-меркаптопурин + преднизолон), POMP (6-меркаптопурин + винкристин + метотрексат + преднизолон), COAP (циклофосфан + цитозар + винкристин + преднизолон), TRAMPOL (тиогуанин + рубомицин + цитозар + метотрексат + преднизолон + циклофосфан + винкристин + L-аспарагиназа), AVAMP (цитозинарабинозид + винкристин + метотрексат + 6-меркаптопурин + преднизолон).

Концепции как специфической, так и поддерживающей терапии постоянно пересматриваются и совершенствуются.

Всем больным острым лимфобластным лейкозом проводят профилактику нейрорлейкемии: первую люмбальную пункцию с введением метотрексата производят при всех формах острого лейкоза во всех возрастных группах в первые дни после установления диагноза острого лейкоза. У детей с острым лимфобластным лейкозом в период индукции ремиссии каждые 2 нед. повторно вводят метотрексат. Профилактика нейрорлейкемии может включать облучение головы, эндолумбальное введение цитозара наряду с метотрексатом.

При локализации очагов лейкоэмической инфильтрации в средостении, глотке, яичке и некоторых других проводится рентгенотерапия этих областей.

Если у пациента в начале лечения происходит быстрый лизис лейкозных клеток, то могут возникнуть нарушения метаболизма, в том числе гиперурикемия, гиперфосфатемия и гиперкалиемия. В предвидении подобной ситуации следует обеспечить достаточную гидратацию больного, поддерживать электролитное равновесие и щелочную реакцию мочи. Гиперурикемию можно свести к минимуму, назначая перед началом химиотерапии **аллопуринол**, замедляющий превращение ксантина в мочевую кислоту.

Трансплантация костного мозга. В начале периода ремиссии можно рекомендовать пересадку молодым пациентам костного мозга от родных братьев или сестер, совместимых с большим по антигенам системы HLA.

Гемотрансфузии. В процессе лечения возникает необходимость в переливании компонентов крови с заместительной целью – тромбоцитов (тромбоцитарная масса), эритроцитов (эритромаасса), значительно реже цельной крови.

Дезинтоксикационная терапия.

Средства, стимулирующие гемопоэз. Стимуляторы лейкопоэза – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы – пэгфилгра-

стим (неуластим), филграстим (нейпоген, грасальва), ленограстим (граноцит). Препараты, стимулирующие эритропоэз, — рекомбинантные эритропоэтины человека и их аналоги: эпоэтин бета (рекормон), эпоэтин альфа (эпокомб, эпокрин, эпрекс), дарбэпоэтин альфа (аранесп).

Антибактериальная терапия. Инфекционные осложнения при острых лейкозах являются весьма грозными, в связи с чем активная терапия антибиотиками широкого спектра действия должна проводиться своевременно и в достаточных дозах. Особую опасность для пациента представляют оппортунистические и госпитальные инфекции.

Прогноз. В процессе лечения могут быть достигнуты полная клиничко-гематологическая ремиссия, частичная клиничко-гематологическая ремиссия, выздоровление — состояние полной клиничко-гематологической ремиссии с безрецидивным течением на протяжении 5 лет и более.

Хронические лейкозы

Классификация. Хронические лейкозы — опухоли кроветворной ткани, основной субстрат которых составляют созревающие и зрелые клетки. Для всех хронических лейкозов характерна длительно текущая стадия моноклоновой доброкачественной опухоли, поэтому они и называются по зрелым и созревающим клеткам, составляющим субстрат опухоли.

Выделяют два основных вида хронических лейкозов:

- хронический миелоидный лейкоз (миелолейкоз);
- хронический лимфатический лейкоз (лимфолейкоз).

В каждой форме выделяют ряд подформ.

Из других хронических лейкозов следует отметить эритремию и группу парапротеинемических гемобластозов, к которым относятся миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема.

Эритремия — миелопролиферативное заболевание, хронический, доброкачественно текущий лейкоз, при котором наблюдается повышенное содержание эритроцитов, а также нейтрофильных лейкоцитов и тромбоцитов, увеличено количество циркулирующей крови.

Клиническая картина эритремии проявляется двумя большими синдромами — плеторическим и миелопролиферативным.

Плеторический* синдром обусловлен увеличенным содержанием эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов.

* Плетора — полнокровие.

Плеторический синдром складывается из: 1) субъективных симптомов; 2) изменений со стороны ССС; 3) изменений лабораторных показателей.

К субъективным симптомам относятся: головная боль, головокружение, нарушения зрения, стенокардические боли, кожный зуд, эритромелалгия (внезапное возникновение гиперемии с цианотичным оттенком кожи пальцев рук, сопровождающееся резкими болями), чувство онемения и зябкость конечностей. Нарушения со стороны ССС проявляются в изменении окраски кожных покровов и видимых слизистых оболочек по типу эритроцианоза, особенно окраски слизистой оболочки в месте перехода мягкого нёба в твердое (симптом Купермана), артериальной гипертензии, развитии тромбозов, реже кровоточивости, возможны отеки голеней и стоп с локальной гиперемией и резким жжением (эритромелалгия).

Нарушения ССС могут приводить к серьезным осложнениям: острому инфаркту миокарда, инсульту, тромбозу почечных артерий, нарушению зрения. Сдвиги в лабораторных показателях отмечаются главным образом в общем анализе крови — увеличение количества эритроцитов и содержания гемоглобина, повышение вязкости крови и гематокрита, тромбоцитоз, умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, резкое замедление СОЭ.

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией всех трех ростков кроветворения в костном мозге и экстрамедуллярно, и включает субъективные симптомы, гепатомегалию и/или спленомегалию, изменения в лабораторных показателях. К субъективным симптомам относятся слабость, потливость, повышение температуры тела, боли в костях, чувство тяжести в правом и левом подреберьях. Увеличение селезенки объясняется миелоидной метаплазией органа (появление очагов экстрамедуллярного кроветворения) и застоем в ней крови. В периферической крови панцитоз, в костном мозге трехростковая гиперплазия, в пунктате селезенки очаги миелоидной метаплазии органа.

К осложнениям заболевания, кроме указанных выше, относятся сосудистые тромбозы (мозговых, коронарных, периферических артерий), геморрагический синдром (кровотечения после малых оперативных вмешательств, например экстракция зуба, из сосудов желудочно-кишечного тракта), эндогенная урикемия и урикозурия, что может проявляться симптомами мочекаменной болезни и подагрического артрита.

Диагностика. Эритремию диагностируют на основании гематологических сдвигов, сочетающихся с плеторическим и миелопролиферативным синдромами. Предполагение об эритремии возникает, если содержание эритроцитов выше $5,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобина

выше 177 г/л и показателя гематокрита 52 % у мужчин и соответственно $5,0 \times 10^{12}/л$, 157 г/л и 47 % у женщин.

Лечение. В развернутой стадии болезни при наличии плеторического синдрома, но без лейко- и тромбоцитоза применяют кровопускания как самостоятельный метод терапии. Извлекают по 300–500 мл крови за 1 раз через день (в условиях стационара) и через 2 дня (в условиях поликлиники). При неэффективности кровопусканий и формах болезни с панцитозом и спленомегалией назначают цитостатическую терапию (имифос, миелосан и др.).

При наличии признаков тромбоза назначают антикоагулянтную и антиагрегантную терапию. Лечение артериальной гипертензии и стенокардии проводят в соответствии со стандартами лечения этих заболеваний. При приступах эритромелалгии применяют ацетилсалициловую кислоту, неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (ибупрофен, диклофенак), возможно применение этих препаратов для наружного применения – 5 % крем или 5 % гель ибупрофена (в РФ зарегистрирован под торговым наименованием долгит) или 1 % гель диклофенака. Селективные ингибиторы ЦОГ-2: целекоксиб (целебрекс), эторикокиб (аркоксиа), нимесулид (найз, нимесил), мелоксикам (мовалис, артрозан) противопоказаны, поскольку, ингибируя ЦОГ-2, они увеличивают риск тромботических осложнений и повышают сердечно-сосудистый риск.

Исходы эритремии (миелофиброз, острый лейкоз, хронический миелолейкоз) лечат в соответствии с правилами лечения этих заболеваний.

Хронический миелоидный лейкоз (миелолейкоз) – хронически протекающее миелопролиферативное заболевание, развивающееся из клеток-предшественников миелопоэза, которые сохраняют способность дифференцироваться до зрелых форм.

Этиология. Причиной патологического роста клеток считается мутация клетки-предшественницы миелопоэза, что подтверждается обнаружением у больных патологической Ph-хромосомы (филадельфийской) в клетках миелоидного, эритроидного, моноцитарного и тромбоцитарного рядов.

Заболевание возможно у людей любого возраста и пола, но редко бывает у детей до 10 лет, а чаще встречается в возрасте около 45 лет.

Опухолевым процессом поражается как гранулоцитарный, так и тромбоцитарный и эритроцитарный ростки костного мозга. В развернутой стадии наблюдается безграничный рост, как правило, только одного ростка – гранулоцитарного. Существенно повышается продукция и мегакариоцитов (тромбоцитов).

Клиника. В начальной стадии у больного отсутствуют жалобы, не увеличена или незначительно увеличена селезенка, отсутствуют

симптомы интоксикации, отмечаются изменения в периферической крови и миелоидная пролиферация костного мозга. В развернутой стадии отмечаются выраженные клинико-гематологические проявления. В терминальной стадии отмечаются рефрактерность к цитостатической терапии, истощение, значительное увеличение селезенки и печени, дистрофические изменения внутренних органов.

Миелопролиферативный синдром, обусловленный миелоидной пролиферацией костного мозга, включает увеличение печени и селезенки, лейкоэмические инфильтраты на коже в виде папулезных высыпаний, общие симптомы (слабость, потливость, снижение массы тела, повышение температуры) и характерные изменения в костном мозге и периферической крови.

Синдром геморрагического диатеза проявляется геморрагиями и тромбозами, вследствие нарушения прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

Синдром инфекционных осложнений — пневмония, плеврит, гнойные поражения кожи и подкожной клетчатки, обусловленные резким угнетением иммунной системы.

Синдром мочекишечного диатеза, обусловленный гиперурикемией вследствие повышенного распада гранулоцитов.

Терминальная стадия сопровождается бластным кризом и напоминает клинику острого лейкоза — резко усиливаются симптомы развернутой стадии, нарастает интоксикация, возникают явления сердечной недостаточности, тяжелые кровотечения, высокая температура тела с ознобами. Гематологическим признаком терминальной стадии является **бластный криз** — увеличение содержания бластных клеток в костном мозге и крови (сначала миелобластов, затем недифференцируемых бластов). Для этой стадии характерны быстрое нарастание признаков подавления нормальных ростков кроветворения — анемия, тромбоцитопения (с геморрагическим синдромом), гранулоцитопения, осложняющаяся инфекцией, некрозами слизистых оболочек.

Диагностика. В начальной стадии диагноз можно установить путем анализа «немотивированной» природы нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом в формуле до миелоцитов и промиелоцитов.

Для развернутой стадии заболевания характерны:

1. Лейкоцитоз более 20×10^3 в 1 мкл крови, сдвиг влево до промиелоцитов, эозинофильно-базофильная ассоциация.

2. Появление в лейкоцитарной формуле пролиферирующих форм (миелобласты и промиелоциты) и созревающих гранулоцитов (миелоциты, метамиелоциты).

3. Миелоидная пролиферация костного мозга по данным миелограммы и трепанобиопсии: увеличение общего количества миелокариоцитов, главным образом за счет незрелых форм грануло-

цитарного ряда (миелоцитов, промиелоцитов), повышается количество бластов, эозинофилов, базофилов, мегакариоцитов, редуцируется эритропоэз, почти вся жировая ткань заменена миелоидной.

4. Обнаружение Ph-хромосомы в кровяных клетках.

5. Снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов (менее 25 ед.), нарушена их способность к фагоцитозу.

6. Расширение плацдарма кроветворения по данным остеосцинтиграфии.

7. В общем анализе крови — анемия, увеличение СОЭ.

8. Увеличение селезенки и печени.

Во время бластного криза отмечается нарастание количества бластов в костном мозге и периферической крови — более 20 %, вне криза не превышает 10–15 %.

Лечение проводят с момента установления диагноза. В развернутой стадии эффективна терапия миелосаном. При неэффективности миелосана назначают миелобромол. При значительной спленомегалии можно провести облучение селезенки.

С введением в гематологическую практику иматиниба терапия хронического миелолейкоза стала в основном амбулаторной. Иматиниб (гливек) является ингибитором протеинтирозинкиназы — аномального фермента, продуцируемого Ph-хромосомой. На фоне приема иматиниба в большинстве случаев развивается полная гематологическая и молекулярная ремиссия, контроль за которой необходим на хромосомном уровне — в крови и в костном мозге должна исчезнуть Ph-хромосома. Наиболее точным методом является молекулярный анализ (ПЦР).

В последнее время при лечении стали использовать интерфероны: интерферон альфа-2b (реальдирон) и интерферон альфа-2a (роферон А).

Из других препаратов следует отметить антимаболит алкилирующего действия гидроксикарбамид (гидреа, гидроксуреа), часто в сочетании с аллопуринолом.

При переходе процесса в терминальную стадию может быть использована комбинация цитостатических препаратов, применяемых для лечения острых лейкозов: винкристин и преднизолон, VAMP, цитозар и рубомицин.

При гнойно-воспалительных осложнениях необходимо проводить антибиотикотерапию в полном объеме. Гемотрансфузии показаны при выраженном анемическом синдроме, не купирующемся цитостатической терапией.

Прогноз. Продолжительность жизни составляет 3–5 лет, у отдельных пациентов может достигать 10 лет.

Хронический лимфатический лейкоз (лимфолейкоз) — хронически протекающее лимфопролиферативное заболевание, при котором наблюдается повышенное образование морфологически зрелых лимфоцитов, являющихся субстратом опухоли. Однако эти лимфоциты функционально неполноценны, что проявляется повышенной склонностью к инфекционно-септическим заболеваниям и к аутоиммунным реакциям.

Этиология. Болеют преимущественно пожилые люди (средний возраст 60 лет). У мужчин встречается в 2—3 раза чаще. Несомненную роль играют наследственность и нарушения иммунологической реактивности, значение внешних факторов не установлено. Встречаются случаи с рецессивным и доминантным типом наследования. Иногда наблюдаются хронический лимфолейкоз и лимфосаркома у нескольких членов одной семьи, отмечена высокая частота заболевания среди лиц с различными дисплазиями и дефектами соединительной ткани, а также наследственными нарушениями иммунитета. Хронический лимфолейкоз редок в Японии и Китае.

Источник опухоли — клетка-предшественница лимфопоэза. В настоящее время показан клональный характер как В-, так и Т-клеточных форм хронического лимфолейкоза. При В-клеточной форме, составляющей большинство (94 %) случаев хронического лимфолейкоза, могут выявляться нарушения хромосом.

Клиническая картина. Симптомы болезни связаны с инфильтрацией лейкозными лимфоцитами костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и печени. В начальной стадии заболевания отмечаются умеренная лимфоаденопатия, умеренное увеличение селезенки, характерные изменения периферической крови и лимфоидная пролиферация костного мозга. Для развернутой стадии характерны выраженные клинико-гематологические проявления. В терминальной стадии — истощение, тяжелая интоксикация, рефрактерность к проводимой терапии, выраженная анемия, значительное увеличение лимфатических узлов и селезенки, геморрагический синдром, дистрофические изменения внутренних органов. Бластный криз в терминальной стадии встречается редко (3—4 %), чаще развивается лимфосаркома — интенсивное увеличение лимфоузлов, появление каменистой плотности, инфильтрация и сдавление окружающих тканей.

Ведущим в клинической картине является лимфопролиферативный синдром, включающий:

- увеличение лимфатических узлов и симптомы, связанные с увеличением регионарных лимфатических узлов (медиастинальных, мезентеральных);
- лейкоэмические инфильтраты в коже (лейкемиды);
- спленомегалия и гепатомегалия;

-
- общие симптомы (кожный зуд, лихорадка, потливость, боли в костях, в области правого и левого подреберий), обусловленные разрастанием лейкозных клеток в костном мозге и селезенке;
 - характерные изменения в периферической крови и костном мозге.

Для хронического лимфолейкоза характерна определенная последовательность поражения лимфатических узлов: в первую очередь увеличиваются шейные лимфатические узлы, затем подмышечные и после этого другие группы лимфатических узлов (средостения, брюшные, паховые). При увеличении брыжеечных и забрюшинных лимфатических узлов могут возникать симптомы, напоминающие таковые при поражении желудочно-кишечного и мочевого трактов.

Прогрессирующее увеличение лимфатических узлов существенно опережает увеличение селезенки, однако спленомегалия, как и лимфаденопатия, наблюдается у большинства больных. Размеры селезенки могут быть значительными, но инфаркты селезенки редки.

При редкой Т-клеточной форме хронического лимфолейкоза отмечается выраженная спленомегалия и гепатомегалия без существенной лимфаденопатии и инфильтративное поражение кожи с расположением лейкозных пролифератов в глубоких слоях дермы и подкожной жировой клетчатке.

В клинической картине можно выделить еще ряд синдромов: синдром иммунодефицита, проявляющийся гнойно-воспалительными осложнениями, синдром аутоиммунных нарушений (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения), геморрагический синдром (десневые, носовые кровотечения, подкожные геморрагии).

Диагностика. Заболевание часто может быть диагностировано по картине периферической крови, особенно при наличии генерализованной лимфаденопатии. Подтверждением диагноза служит обнаружение в пунктате костного мозга более 30 % лимфоцитов, в трепанате — диффузной лимфоцитарной гиперплазии.

В начальном периоде в общем анализе крови может наблюдаться лишь лимфоцитоз, иногда без значительного лейкоцитоза. В развернутой стадии в крови отмечается лейкоцитоз разной степени выраженности, содержание лимфоцитов в развернутой стадии болезни достигает 80—90 %. Большинство клеток представлены зрелыми лимфоцитами, часто их микро- и мезогенерациями. Характерно присутствие в мазках крови клеточных теней (тени Боткина — Гумпрехта); нередко встречаются также клетки Ридера (лимфоциты, имеющие почкообразное или двудольчатое ядро). При цитохимическом исследовании выявляется повышение содержания в лейкозных лим-

фоцитах гликогена (часто в виде гранул), что наряду с описанными морфологическими особенностями помогает в диагностике атипичных вариантов хронического лимфолейкоза. По иммунологическим маркерам эти лимфоциты представляют собой единственный клон В-клеток. При Т-клеточном варианте лимфоциты образуют розетки с эритроцитами барана и имеют Т-клеточные поверхностные маркеры.

Эритроцитарный росток в начальной стадии болезни страдает мало, однако с течением времени развивается анемия. Значительная роль в патогенезе анемии принадлежит гемолизу. Аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса наблюдается у 20 % больных.

Тромбоцитопения обычно появляется при наличии массивной лимфоидной инфильтрации костного мозга. Однако в ряде случаев тромбоцитопения возникает рано и обусловлена иммунологическим нарушением.

Отмечается увеличение СОЭ, снижается содержание сывороточных иммуноглобулинов. Почти у половины больных развивается гипогаммаглобулинемия, которая с течением времени усугубляется.

Ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование, радиоизотопная лимфография позволяют выявить увеличение парааортальных, медиастинальных, мезентеральных и других групп лимфатических узлов.

Стерильная пункция: в пунктате костного мозга преобладают лимфоциты; в тяжелых случаях уже с самого начала болезни имеется до 50–60 % лимфоцитов, в более поздних стадиях обнаруживают тотальную лимфоидную метаплазию костного мозга (95–98 %). По диагностической ценности стерильная пункция превосходит биопсию и пункцию лимфатического узла, при которой характер гиперплазии лимфоидной ткани не всегда можно установить. В трепанате костного мозга выявляют диффузную лимфоцитарную инфильтрацию.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальную диагностику проводят с неходжкинскими лимфомами, в первую очередь лимфомой из малых лимфоцитарных клеток, которая имеет большое сходство с хроническим лимфолейкозом по клиническому течению и морфологическому субстрату. Критериями отличия лимфомы служит отсутствие диффузной лимфоцитарной инфильтрации костного мозга.

Волосатоклеточный лейкоз. Особая форма хронического лимфолейкоза, при котором лимфоциты имеют гомогенное ядро, напоминающее ядро бласта, ворсинчатые выросты цитоплазмы. Клиническая картина характеризуется увеличением селезенки, незначительным увеличением периферических лимфатических узлов

и выраженной цитопенией. В 75 % случаев волосатоклеточного лейкоза, протекающего с увеличением селезенки, эффективной оказывается спленэктомия. Если цитопения не связана с увеличением селезенки или есть какие-либо иные органные изменения или лимфаденопатия, терапией выбора являются интерферон альфа-2b (реальдирон) и интерферон альфа-2a (роферон А) в течение длительного периода с учетом динамики крови.

Лечение. Показаниями для начала лечения цитостатиками являются быстрое увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени, нарастание уровня лейкоцитов крови до 50×10^9 /л. Препаратами выбора являются алкилирующие агенты — хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран) и циклофосфамид (циклофосфан). К хлорамбуцилу чувствительно 50–70 % больных, препарат принимают внутрь в дозе 0,1–0,2 мг/кг в сутки по длительной интермиттирующей схеме, поддерживающая доза составляет 10–15 мг 1–2 раза в неделю. Циклофосфамид назначают при отсутствии эффекта от хлорамбуцила, продолжающемся увеличении лейкоцитоза, лимфаденопатии или спленомегалии, а также тенденции к тромбоцитопении.

Поддерживающая терапия требует индивидуального подхода в зависимости от активности болезни. На фоне приема этих препаратов могут уменьшиться лимфатические узлы и селезенка, инфльтрация костного мозга, в результате чего корригируются анемия и тромбоцитопения. Полной ремиссии хронического лимфолейкоза в результате химиотерапии удается добиться редко. Больные требуют тщательного наблюдения, поскольку в процессе химиотерапии может произойти чрезмерное угнетение костного мозга.

При большом увеличении лимфатических узлов, значительных размерах селезенки, особенно в условиях цитопении, проводят локальное облучение, при этом часто уменьшаются системные проявления болезни, в частности снижается уровень лимфоцитов в периферической крови.

Новые препараты, используемые для лечения хронического лимфолейкоза: доксорубин (синдроксоцин) — противоопухолевый антибиотик; флударабина фосфат (флудара) — противоопухолевый препарат, относящийся к антиметаболитам; иммунодепрессант тимодепрессин; алемтузумаб (кэмпас) — представляет собой генно-инженерные гуманизированные IgG₁ каппа-моноклональные антитела, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов крови.

Глюкокортикостероидные гормоны показаны для лечения аутоиммунных цитопений (аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса, аутоиммунная тромбоцитопения).

При рефрактерности к ГКС средством выбора может быть спленэктомия. Показанием к спленэктомии является и быстрый рост селезенки, если он не контролируется цитостатиками. При высоком лейкоцитозе прибегают к лейкаферезу. При лимфосаркомном росте проводят лечение по схемам, применяемым при терапии гематосарком.

Прогноз. Существуют доброкачественные и быстро прогрессирующие формы хронического лимфолейкоза. Прогноз зависит от степени инфильтрации органов в момент постановки диагноза. Средняя продолжительность жизни больных после установления диагноза около 10 лет.



ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите правильные ответы:

1. Наиболее частым возбудителем неосложненных инфекций мочевыводящих путей является:
 - 1) *Staphylococcus saprophyticus*;
 - 2) *Klebsiella spp.*;
 - 3) *Proteus mirabilis*;
 - 4) *Proteus vulgaris*;
 - 5) *Escherichia coli*.
2. Ключевыми предрасполагающими факторами развития острого цистита у женщин являются:
 - 1) анатомо-физиологические особенности женского организма;
 - 2) активная половая жизнь;
 - 3) сопутствующие гинекологические заболевания;
 - 4) использование контрацептивов, содержащих спермициды;
 - 5) использование заместительной гормональной терапии в менопаузе.
3. К факторам, которые могут играть важную осложняющую роль в возникновении цистита и неудаче его терапии, относятся:
 - 1) пожилой возраст;
 - 2) госпитальная инфекция;
 - 3) беременность;
 - 4) сахарный диабет;
 - 5) использование заместительной гормональной терапии в менопаузе.
4. К развитию цистита во время беременности предрасполагают:
 - 1) расширение мочевых путей;
 - 2) смещение мочевого пузыря вперед и вверх за счет увеличенной матки;
 - 3) повышение почечного кровотока и гломерулярной фильтрации;
 - 4) неполное опорожнение мочевого пузыря;
 - 5) гиперурикемия.
5. Основным проявлением острого цистита является:
 - 1) частое, малыми порциями, болезненное, с ощущением рези и жжения мочеиспускание;
 - 2) лихорадка;
 - 3) симптомы интоксикации;
 - 4) боль в поясничной области;
 - 5) недержание мочи.

-
6. К препаратам выбора лечения небеременных пациенток с неосложненным циститом относятся:
 - 1) норфлоксацин, ципрофлоксацин;
 - 2) неграм, невигамон;
 - 3) 5-нок, 5-нитрокс;
 - 4) дорипенем, эртапенем;
 - 5) фурадонин, фуразолидон.
 7. Нефропатогенность бактерий при пиелонефрите обусловлена:
 - 1) феноменом адгезии, препятствующей вымыванию микробов из чашечно-лоханочной системы;
 - 2) феноменом физиологической обструкции, обусловленным выделением этими возбудителями эндотоксина, снижающего нормальный тонус и перистальтику мочевых путей.
 8. Острый осложненный пиелонефрит позволяет заподозрить наличие у пациента следующих симптомов:
 - 1) неоформленный стул;
 - 2) лихорадка с ознобом, проливным потом;
 - 3) боль в поясничной области;
 - 4) тошнота, рвота;
 - 5) гипергликемия.
 9. К характерным изменениям мочи при обострении пиелонефрита относятся:
 - 1) лейкоцитурия;
 - 2) бактериурия;
 - 3) щелочная реакция мочи;
 - 4) минимальная или умеренная протеинурия;
 - 5) выраженная протеинурия.
 10. Уменьшение размеров почек, повышение эхогенности, деформация и расширение чашечно-лоханочной системы, бугристость контуров почки, асимметрия размеров и контуров при УЗИ характерны для:
 - 1) острого пиелонефрита;
 - 2) хронического пиелонефрита;
 - 3) хронического гломерулонефрита;
 - 4) смешанного недержания мочи;
 - 5) обструкции мочевых путей.
 11. К препаратам выбора для лечения пиелонефрита в настоящее время относятся:
 - 1) аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин);
 - 2) цефалоспорины I поколения (цефалексин, цефазолин);
 - 3) норфлоксацин, ципрофлоксацин;
 - 4) нитроксолин;
 - 5) эртапенем, меропенем.

-
12. В основе образования мочевых камней лежат метаболические нарушения:
- 1) гиперурикемия;
 - 2) гипероксалурия;
 - 3) гиперурикурия;
 - 4) изменения рН мочи;
 - 5) гипергликемия.
13. Дифференциальная диагностика МКБ включает следующие заболевания и состояния:
- 1) уротуберкулез;
 - 2) желчнокаменная болезнь и острый холецистит;
 - 3) острый аппендицит;
 - 4) острый панкреатит.
14. Временная нетрудоспособность при острой неосложненной почечной колике составляет:
- 1) 3–5 дней;
 - 2) 5–7 дней;
 - 3) 10–14 дней;
 - 4) 4–6 недель;
 - 5) 21 день.
15. Укажите показания к госпитализации при почечной колике:
- 1) в случае некупирующейся почечной колики;
 - 2) при наличии клинических признаков осложнений;
 - 3) при двусторонней почечной колике или при наличии единственной почки.
16. В патогенезе ОГН основную роль играет:
- 1) образование циркулирующих иммунных комплексов;
 - 2) феномен физиологической обструкции, обусловленный выделением бактериями эндотоксина;
 - 3) патогенность и нефротропность грамотрицательных бактерий;
 - 4) анатомо-морфологические изменения со стороны почек и мочевыводящих путей.
17. В понятие «острый нефритический синдром» входят:
- 1) гематурия;
 - 2) артериальная гипертензия;
 - 3) отеки;
 - 4) триада симптомов: гематурия, артериальная гипертензия, отеки.
18. К осложнениям ОГН относятся:
- 1) гипертонический криз;
 - 2) острая почечная недостаточность по типу сосудистой обструкции;

-
- 3) острая почечная гипертензивная энцефалопатия;
 - 4) острое нарушение зрения;
 - 5) анатомо-морфологические изменения со стороны почек и мочевыводящих путей.
19. Антибактериальное лечение при ОГН проводят:
- 1) обязательно всем пациентам;
 - 2) при наличии очага инфекции или острого инфекционного заболевания;
 - 3) СОЭ более 30 мм/ч;
 - 4) при отсутствии указаний в анамнезе на аллергию к бета-лактамым антибиотикам;
 - 5) при нормальном артериальном давлении.
20. Первичная профилактика ОГН заключается:
- 1) в предупреждении и лечении инфекционных заболеваний, которые могут стать причиной ОГН;
 - 2) в ранней диагностике и лечении ОГН;
 - 3) в устранении переохлаждений, стрессов, физических перегрузок.
21. Для характеристики хронической почечной недостаточности в настоящее время целесообразно использовать:
- 1) классификацию МКБ-10;
 - 2) классификацию стадий ХПН;
 - 3) классификацию стадий хронической болезни почек.
22. К факторам, ускоряющим прогрессирование ХПН, относятся:
- 1) артериальная гипертензия;
 - 2) высокая протеинурия;
 - 3) диета с большим содержанием белка и фосфора;
 - 4) гиперпаратиреоз;
 - 5) указания в анамнезе на аллергию к бета-лактамым антибиотикам.
23. Трансплантация почки показана:
- 1) до начала гемодиализа;
 - 2) в начальной стадии ХПН;
 - 3) при сопутствующей артериальной гипертензии;
 - 4) в терминальной стадии ХПН.
24. Медленные темпы прогрессирования почечной недостаточности отмечаются:
- 1) при хроническом пиелонефрите;
 - 2) подагрической и анальгетической нефропатии;
 - 3) поликистозе почек;
 - 4) амилоидозе почек;
 - 5) системной красной волчанке.

-
25. К факторам риска ГАМП относятся:
- 1) пол;
 - 2) возраст;
 - 3) неврологический статус;
 - 4) мочевая инфекция;
 - 5) повышенное потребление с пищей витаминов А и С.
26. К клиническим симптомам ГАМП относятся:
- 1) субфебрилитет;
 - 2) urgentное (повелительное) мочеиспускание;
 - 3) учащенное дневное и ночное мочеиспускание;
 - 4) urgentное недержание мочи;
 - 5) боль в поясничной области.
27. Недержание мочи является:
- 1) необязательным симптом ГАМП;
 - 2) обязательным симптомом ГАМП.
28. К четвертичным аммониевым соединениям относится препарат:
- 1) оксibuтинин (дриптан);
 - 2) солифенацин (везикар);
 - 3) тропсия хлорид (спазмекс);
 - 4) толтеродин (детрузитол);
 - 5) дарифенацин.
29. «Золотым» стандартом лечения ГАМП являются:
- 1) трициклические антидепрессанты;
 - 2) М-холинолитики;
 - 3) альфа-адреноблокаторы;
 - 4) блокаторы кальциевых каналов;
 - 5) эндоскопические хирургические методики.
30. Кашлевой тест положителен при:
- 1) ГАМП;
 - 2) стрессовом недержании мочи;
 - 3) цистите;
 - 4) мочекаменной болезни;
 - 5) пиелонефрите.
31. Вторичная профилактика недержания мочи заключается:
- 1) в формировании необходимости обращения пациента к врачу при наличии симптомов;
 - 2) в ограничении физической активности;
 - 3) в воздействии на возможные факторы риска;
 - 4) в ограничении жидкости и запрещении газированных напитков;
 - 5) в использовании средств личной гигиены.

-
32. Значение цинка для нормального функционирования половой системы заключается в его участии:
- 1) в синтезе тестостерона;
 - 2) в сперматогенезе;
 - 3) в регуляции клеточного иммунитета.
33. Ацетилсалициловая кислота с глицином входит в состав препарата:
- 1) кардиомагнил;
 - 2) аспирин;
 - 3) годасал;
 - 4) тромбо АСС;
 - 5) аспинат.
34. Первичное выявление ОГН является задачей врача:
- 1) терапевта;
 - 2) нефролога;
 - 3) уролога;
 - 4) гинеколога;
 - 5) оториноларинголога.
35. При лечении ОГН показаны:
- 1) эpsilon-аминокапроновая кислота;
 - 2) рутин;
 - 3) витамин С в больших дозах;
 - 4) препараты кальция;
 - 5) антагониты альдостерона.
36. К морфологическим вариантам ХГН относятся:
- 1) диффузный пролиферативный гломерулонефрит;
 - 2) мезангиопротиферативный гломерулонефрит;
 - 3) мембранозный гломерулонефрит;
 - 4) мембранонестабильный гломерулонефрит;
 - 5) фибропластический гломерулонефрит.
37. К иммуносупрессорной терапии ХГН относятся:
- 1) метилпреднизолон (метипред);
 - 2) циклофосфамид (циклофосфан);
 - 3) бикалутамид (касодекс);
 - 4) циклоспорин;
 - 5) микофенолата мофетил (СеллСепт).
38. В комплексную терапию ХГН входят:
- 1) селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы);
 - 2) антикоагулянты и антиагреганты;
 - 3) диуретики;
 - 4) статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы);
 - 5) средства, улучшающие микроциркуляцию (реополиглюкин).

-
39. При гиперкалиемии в диете ограничиваются следующие продукты:
- 1) урюк, курага;
 - 2) изюм, виноград;
 - 3) картофель;
 - 4) яблоки.
40. К характерным клиническим проявлениям ОГН относятся:
- 1) признаки левожелудочковой сердечной недостаточности — ортопноэ, тахипноэ, тахикардия, расширение границ сердца;
 - 2) тошнота, рвота, головная боль;
 - 3) олигурия, анурия, боль в животе, боль в пояснице;
 - 4) признаки наличия очаговой инфекции;
 - 5) признаки правожелудочковой сердечной недостаточности — цианоз, набухание шейных вен, увеличение печени.
41. Частота сердечных сокращений не более 100 уд./мин относится к клиническим критериям тиреотоксикоза:
- 1) легкой формы;
 - 2) формы средней тяжести;
 - 3) тяжелой формы.
42. Снижение массы тела на 15—30 % от исходной относится к клиническим критериям тиреотоксикоза:
- 1) легкой формы;
 - 2) формы средней тяжести;
 - 3) тяжелой формы.
43. Наличие у пациента мерцательной аритмии относится к клиническим критериям тиреотоксикоза:
- 1) легкой формы;
 - 2) формы средней тяжести;
 - 3) тяжелой формы.
44. Если при осмотре зоб пальпируется и виден на глаз, то это соответствует увеличению щитовидной железы:
- 1) 0-й степени;
 - 2) 1-й степени;
 - 3) 2-й степени.
45. Диффузный токсический зоб чаще развивается:
- 1) у женщин;
 - 2) у мужчин;
 - 3) с одинаковой частотой у мужчин и женщин.
46. Диффузный токсический зоб рассматривается в настоящее время:
- 1) как осложнение бактериальной или вирусной инфекции;
 - 2) как наследственно обусловленное органоспецифическое аутоиммунное заболевание;

-
- 3) как системное аутоиммунное заболевание;
4) как обменно-метаболическое заболевание.
47. К кардинальным симптомам ДТЗ относятся:
- 1) зоб;
 - 2) пучеглазие;
 - 3) тахикардия;
 - 4) брадикардия;
 - 5) признаки наличия очаговой инфекции.
48. Причиной развития «симптома подкашивания ног» является:
- 1) снижение толерантности к физической нагрузке;
 - 2) микседематозный отек;
 - 3) стойкий субфебрилитет;
 - 4) мышечная слабость;
 - 5) брадикардия.
49. К клиническим критериям диагностики ДТЗ относятся:
- 1) тремор тела и конечностей, повышенная потливость;
 - 2) диарея и гипердефекация;
 - 3) нарушения сердечного ритма;
 - 4) глазные симптомы;
 - 5) брадикардия.
50. Тиреотоксический криз:
- 1) встречается исключительно у женщин;
 - 2) чаще в летнее время;
 - 3) в 70 % случаев развивается остро;
 - 4) провоцирующими факторами являются грубая пальпация железы, эмоциональный стресс, инфекция, беременность, роды и др.;
 - 5) чаще встречается у мужчин в зимнее время.
51. Наибольшая распространенность частоты гипотиреоза отмечена среди:
- 1) молодых женщин;
 - 2) женщин старшей возрастной группы;
 - 3) детей и подростков;
 - 4) мужчин старшей возрастной группы;
 - 5) лиц пожилого возраста, вне зависимости от пола.
52. В подавляющем большинстве случаев гипотиреоз является:
- 1) третичным;
 - 2) вторичным;
 - 3) первичным.
53. Дефицит тиреоидных гормонов влияет на:
- 1) нарушение метаболизма белка;
 - 2) нарушение метаболизма липидов;

-
- 3) нарушение метаболизма углеводов;
 - 4) накопление в тканях гликопротеина муцина, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот;
 - 5) синтез тестостерона.
54. Гипотиреоидная кома:
- 1) чаще развивается у пожилых пациентов;
 - 2) чаще развивается в холодных климатических регионах;
 - 3) может провоцироваться терапией барбитуратами, наркозом, приемом нейролептиков, интеркуррентными заболеваниями;
 - 4) проявляется гипотермией, гиповентиляцией с гиперкапнией, гипотонией и брадикардией;
 - 5) проявляется гипертермией, гипервентиляцией с гипокапнией, тахикардией.
55. Для вторичного гипотиреоза характерно:
- 1) отсутствие гипохолестеринемии;
 - 2) наличие недостаточности кровообращения;
 - 3) гипотиреоидный полисерозит;
 - 4) гепатомегалия;
 - 5) анемический синдром.
56. Для гипотиреоза характерно:
- 1) удлинение рефлекса ахиллова сухожилия более 300 мс;
 - 2) укорочение времени рефлекса ахиллова сухожилия менее 240 мс;
 - 3) время рефлекса ахиллова сухожилия в норме $270 + 30$ мс.
57. «Стоматологическая маска» гипотиреоза может проявляться:
- 1) увеличением языка (макроглоссия);
 - 2) множественным кариесом зубов с локализацией в пришеечной области;
 - 3) задержкой прорезывания зубов и незаращением небного шва в детском возрасте;
 - 4) хейлитом;
 - 5) гингивитом.
58. К большим диагностическим признакам аутоиммунного тиреоидита относятся:
- 1) первичный гипотиреоз;
 - 2) увеличение объема щитовидной железы;
 - 3) наличие антител к ткани щитовидной железы в диагностически значимых титрах и/или ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.
59. Содержание йода в 1 таблетке кордарона (амиодарон 1) эквивалентно:
- 1) дневной физиологической потребности в этом микроэлементе;

-
- 2) недельной физиологической потребности в этом микроэлементе;
 - 3) месячной физиологической потребности в этом микроэлементе;
 - 4) годовой физиологической потребности в этом микроэлементе;
 - 5) 5-летней физиологической потребности в этом микроэлементе.
60. При проведении групповой профилактики для подростков достаточно в сутки:
- 1) 150 мкг йода;
 - 2) 500 мкг йода;
 - 3) 1000 мкг йода;
 - 4) 2000 мкг йода.
61. К факторам риска сахарного диабета I типа относятся:
- 1) генетическая предрасположенность;
 - 2) инфицирование вирусами краснухи, герпеса, Коксаки, ЦМВ;
 - 3) иммунологическая некомпетентность;
 - 4) молодой возраст;
 - 5) ожирение.
62. К основным клиническим проявлениям сахарного диабета I типа относятся:
- 1) полидипсия;
 - 2) полиурия;
 - 3) полифагия со снижением массы тела;
 - 4) быстрое увеличение массы тела.
63. К дополнительным методам обследования при сахарном диабете I типа относятся:
- 1) определение уровня мочевой кислоты;
 - 2) определение С-пептида;
 - 3) исследование антител к глутамат декарбоксилазе и островковым клеткам поджелудочной железы;
 - 4) исследование гликозилированного гемоглобина;
 - 5) исследование мочи.
64. Повышение уровня глюкозы не является диагностически достоверным признаком сахарного диабета при:
- 1) острых заболеваниях, травмах и хирургических вмешательствах;
 - 2) на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гипергликемии (глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов, тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов);
 - 3) у больных с циррозом печени.



-
65. Суточная энергетическая потребность, составляющая 25—30 ХЕ, показана больным сахарным диабетом:
- 1) с дефицитом массы тела, занимающимся тяжелым физическим трудом;
 - 2) с нормальным весом, выполняющим работу средней тяжести;
 - 3) малоподвижным пациентам с нормальным весом;
 - 4) малоподвижным пациентам с умеренно избыточным весом;
 - 5) пациентам с избыточным весом;
 - 6) пациентам с ожирением.
66. Суточная энергетическая потребность, составляющая 6—8 ХЕ, показана больным сахарным диабетом:
- 1) с дефицитом массы тела, занимающимся тяжелым физическим трудом;
 - 2) с нормальным весом, выполняющим работу средней тяжести;
 - 3) малоподвижным пациентам с нормальным весом;
 - 4) малоподвижным пациентам с умеренно избыточным весом;
 - 5) пациентам с избыточным весом;
 - 6) пациентам с ожирением.
67. Суточная потребность в инсулине, составляющая 0,5—0,6 ед/кг массы, характерна:
- 1) в дебюте СД;
 - 2) при длительном течении СД;
 - 3) при декомпенсации СД;
 - 4) в пубертатном периоде.
68. К возможным осложнениям инсулинотерапии относятся:
- 1) гипогликемия;
 - 2) местные и системные аллергические реакции;
 - 3) постинъекционные инсулиновые липодистрофии;
 - 4) феномен Сомоджи;
 - 5) увеличение массы тела.
69. Укажите основной признак метаболического синдрома:
- 1) центральное (абдоминальное) ожирение;
 - 2) гипергликемия натощак — глюкоза в плазме крови более 6,1 ммоль/л;
 - 3) артериальная гипертензия — АД более 140/90 мм рт. ст.;
 - 4) повышение содержания ХС ЛНП более 3,0 ммоль/л;
 - 5) жировой гепатоз.
70. К основным причинам, приводящим к декомпенсации сахарного диабета II типа, относятся:
- 1) ограничение физической активности;
 - 2) несоблюдение режима приема лекарственных препаратов, частые изменения программы лечения;

-
- 3) сенильные нарушения;
 - 4) декомпенсация сочетанных хронических заболеваний;
 - 5) инфекции.
71. Укажите допустимые комбинации пероральных сахароснижающих средств:
- 1) меглитиниды + бигуаниды;
 - 2) производные сульфанилмочевины + бигуаниды;
 - 3) производные сульфанилмочевины + тиазолидиндионы;
 - 4) производные сульфанилмочевины + меглитиниды;
 - 5) меглитиниды + тиазолидиндионы.
72. Показания к инсулинотерапии при сахарном диабете II типа:
- 1) неэффективность диеты и максимальной дозы ССП;
 - 2) кетоацидоз;
 - 3) необходимость оперативного вмешательства;
 - 4) желание пациента.
73. Добавление урсодезоксихолевой кислоты к гиполипидемической терапии статинами при сахарном диабете и метаболическом синдроме:
- 1) потенцирует гипохолестеринемический эффект статинов;
 - 2) оказывает гепатопротективное действие;
 - 3) позволяет снизить дозу статина.
74. Укажите эффекты цинка при сахарном диабете:
- 1) цинк помогает поджелудочной железе вырабатывать инсулин;
 - 2) цинк защищает участки связывания на клеточных мембранах, ответственных за поступление инсулина в клетки;
 - 3) цинк способствует снижению повышенного уровня холестерина у больных сахарным диабетом.
75. Укажите лекарственные препараты, зарегистрированные для лечения ожирения:
- 1) орлистат (ксеникал);
 - 2) сибутрамин (редуксин);
 - 3) дексфлурамин (изолипан);
 - 4) розувастатин (крестор);
 - 5) кветиапин (сероквель).
76. Повышенный риск развития сахарного диабета отмечен у препаратов:
- 1) оланзапин (зипрекса);
 - 2) сульпирид (просульпин);
 - 3) кветиапин (сероквель);
 - 4) розувастатин (крестор);
 - 5) тофизопам (грандаксин).

-
77. Укажите продукты и напитки для купирования гипогликемии:
- 1) диетические напитки;
 - 2) диетические сладкие блюда;
 - 3) пища, богатая белком и жиром;
 - 4) шоколад;
 - 5) кока-кола.
78. Обученные родственники могут вывести больного из комы еще до приезда «скорой помощи»:
- 1) быстрым внутривенным введением 40–60 мл 40 % раствора глюкозы (декстрозы);
 - 2) внутримышечным введением 1 мг глюкагона (глюкаген 1 мг гипокит);
 - 3) пероральным введением 40 % раствора глюкозы.
79. При анемии легкой степени тяжести уровень гемоглобина составляет:
- 1) выше 90 г/л;
 - 2) 70–89 г/л;
 - 3) менее 70 г/л.
80. О неадекватном ответе костного мозга на развившуюся анемию можно говорить при величине ретикулоцитарного индекса:
- 1) менее 2;
 - 2) менее 5;
 - 3) менее 10.
81. Об адекватном ответе костного мозга на развившуюся анемию можно говорить при величине ретикулоцитарного индекса:
- 1) менее 2;
 - 2) более 3;
 - 3) более 10.
82. Сидеропенический синдром характерен для:
- 1) V_{12} -дефицитной анемии;
 - 2) фолиево-дефицитной анемии;
 - 3) хронической железodefицитной анемии;
 - 4) приобретенной гемолитической анемии;
 - 5) анемии при костно-мозговой недостаточности.
83. Неврологический синдром характерен для:
- 1) V_{12} -дефицитной анемии;
 - 2) фолиево-дефицитной анемии;
 - 3) хронической железodefицитной анемии;
 - 4) наследственной гемолитической анемии;
 - 5) анемии при костно-мозговой недостаточности.

-
84. Наличие у пациента с анемией нарушений прикуса, высокого неба, низкой переносицы («седловидный нос») позволяет предполагать наличие у пациента:
- 1) В₁₂-дефицитной анемии;
 - 2) фолиево-дефицитной анемии;
 - 3) хронической железодефицитной анемии;
 - 4) наследственной гемолитической анемии;
 - 5) анемии при костно-мозговой недостаточности.
85. При болезни Верльгофа:
- 1) нарушено тромбоцитарное звено гемостаза;
 - 2) нарушено коагуляционное звено гемостаза;
 - 3) нарушено сосудистое звено гемостаза.
86. При гемофилии:
- 1) нарушено тромбоцитарное звено гемостаза;
 - 2) нарушено коагуляционное звено гемостаза;
 - 3) нарушено сосудистое звено гемостаза.
87. При геморрагическом васкулите:
- 1) нарушено тромбоцитарное звено гемостаза;
 - 2) нарушено коагуляционное звено гемостаза;
 - 3) нарушено сосудистое звено гемостаза.
88. Для гемофилии характерен следующий тип кровоточивости:
- 1) гематомный;
 - 2) петехиально-пятнистый;
 - 3) синячково-гематомный;
 - 4) васкулитно-пурпурный;
 - 5) ангиоматозный.
89. Наиболее частым клиническим проявлением пурпуры Шенлейна–Геноха является:
- 1) кожная геморрагическая сыпь;
 - 2) суставной синдром;
 - 3) абдоминальный синдром;
 - 4) поражение почек.
90. Диагноз острого лейкоза может быть поставлен:
- 1) на основании характерной клинической картины;
 - 2) только на основании гематологического исследования;
 - 3) при наличии в клинике лихорадки и геморрагического синдрома;
 - 4) анамнестически.
91. Минимальный набор цитохимических исследований бластных клеток включает:
- 1) пероксидазу и неспецифическую альфа-эстеразу;

-
- 2) гликоген (ШИК-реакция), пероксидазу и неспецифическую альфа-эстеразу;
- 3) гликоген (ШИК-реакция), пероксидазу, неспецифическую альфа-эстеразу, кислые мукополисахариды;
- 4) гликоген (ШИК-реакция), пероксидазу, неспецифическую альфа-эстеразу, кислые мукополисахариды, ИФА со специфическими антигенами.
92. К препаратам, стимулирующим гемопоэз, относятся:
- 1) пэгфилграстим;
 - 2) эпоэтин бета;
 - 3) дарбэпоэтин альфа;
 - 4) метотрексат;
 - 5) рубомицин;
 - 6) ремикейд.
93. Плеторический синдром характерен для:
- 1) хронического миелоидного лейкоза;
 - 2) эритремии;
 - 3) хронического лимфатического лейкоза;
 - 4) миеломной болезни.
94. Патологическая рh-хромосома (филадельфийская) в клетках миелоидного, эритроидного, моноцитарного и тромбоцитарного рядов определяется при:
- 1) хроническом миелоидном лейкозе;
 - 2) эритремии;
 - 3) хроническом лимфатическом лейкозе;
 - 4) миеломной болезни.
95. Эозинофильно-базофильная ассоциация характерна для:
- 1) хронического миелоидного лейкоза;
 - 2) эритремии;
 - 3) хронического лимфатического лейкоза;
 - 4) миеломной болезни.
96. Синдром вторичного иммунодефицита характерен для:
- 1) хронического миелоидного лейкоза;
 - 2) эритремии;
 - 3) хронического лимфатического лейкоза;
 - 4) миеломной болезни.
97. Побочным эффектом статинов при совместном применении с фибратами является:
- 1) повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений;
 - 2) рабдомиолиз;
 - 3) тератогенный эффект;
 - 4) НПВП-гастропатия;
 - 5) повышенный риск развития сахарного диабета.

98. Цель лечения у пациента молодого возраста без тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии сахарного диабета по уровню HbA1c:

- 1) < 6,5 %;
- 2) < 6,0 %;
- 3) < 7,5 %;
- 4) < 7,0 %;
- 5) < 8,0 %.



99. В качестве диагностического критерия сахарного диабета выбран уровень HbA1c:

- 1) > 6,5 %;
- 2) > 6,0 %;
- 3) > 7,5 %;
- 4) > 7,0 %;
- 5) > 8,0 %.

100. Длительное применение гидрохлортиазида (гипотиазида) при лечении АГ может привести к:

- 1) повышению уровня холестерина;
- 2) повышению уровня глюкозы;
- 3) повышению уровня мочевой кислоты;
- 4) гипокалиемии;
- 5) гиперкалиемии;
- 6) снижению уровня глюкозы.



СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Пациентка, 29 лет, госпитализирована с жалобами на головную боль, тупую боль в пояснице, уменьшение количества мочи, отеки на лице, кистях, голенях, стопах.

Из анамнеза: считает себя больной около 3 дней. Вышеуказанные жалобы появились через 2 нед. после перенесенной ангины. Работает штукатуром-маляром, часто в холодных помещениях, на сквозняке, о своем заболевании ничего не знает, беспокоится о том, сможет ли она вернуться на работу, сможет ли рожать.

При осмотре: состояние средней тяжести, лицо бледное, одутловатое, веки отечны. Мягкие, бледные отеки стоп, голеней, крестца, кистей. АД 180/110 мм рт. ст., пульс 68 уд/мин.

Вопросы. Предварительный диагноз? Назначьте лечение. Ответьте на вопросы пациентки.

Задача № 2

Пациент, 63 года, пенсионер, поступил в стационар с жалобами на тупую постоянную боль в пояснице, частое затрудненное мочеиспускание, познабливание по вечерам, потливость, слабость, снижение аппетита.

Из анамнеза: в течение последнего года мочеиспускание затруднено, учащено. Обследовался и лечится по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы у уролога, без особого эффекта. Ухудшение наступило после переохлаждения. В рационе преобладает острая, соленая пища.

При осмотре: состояние относительно удовлетворительное, патозность голеней, АД 150/90 мм рт. ст., пульс 72 уд/мин.

Вопросы. Предположительный диагноз? Между какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз? Назначьте обследование.

Задача № 3

Пациентка, 45 лет, предъявляет жалобы на учащенное дневное и ночное мочеиспускание, отмечает нарушения ночного сна, прерываемого (2–3 раза за ночь) позывами к мочеиспусканию. После эпизода неудержания мочи появилось чувство неуверенности в себе, страх перед возможным повторением неудержания мочи, стала постоянно пользоваться памперсами для взрослых. Ограничение количества употребляемой жидкости до 600–700 мл/сут привело к появлению запоров.

В течение двух лет отмечается повышение артериального давления, последний год постоянно принимает антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ). В анамнезе острый вирусный гепа-

тит В (10 лет назад), маркеры вирусного гепатита отрицательные, УЗ-признаки жирового гепатоза.

Вопросы. Предварительный диагноз? Назначьте обследование и лечение.

Задача № 4

Больной К., 23 года, охранник, обратился к терапевту с жалобами на повышенную утомляемость, жажду, похудание на 10 кг за месяц, частое мочеиспускание.

Анамнез заболевания. Считает себя больным в течение последних 2 нед., после перенесенной ОРВИ. 3 дня назад состояние ухудшилось: усилилась жажда, появилась тошнота, анорексия, участилось мочеиспускание (суточный диурез достигает 5–6 л).

Анамнез жизни. Работа связана с дежурствами в ночную смену.

Объективно: состояние средней тяжести, пониженного питания. Язык сухой, зев гиперемирован. Одышка 24/мин. В легких — дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, учащены. Пульс 92 уд/мин. АД 110/70 мм рт. ст. Живот болезненный при пальпации в эпигастральной области. Печень пальпируется на 1 см ниже реберной дуги, мягкая, безболезненная.

Вопросы. Предварительный диагноз? Какие дополнительные лабораторные обследования необходимо назначить больному для уточнения диагноза? Нуждается ли больной в срочной госпитализации, в какое отделение?

Задача № 5

Больная Н., 33 года, обратилась к врачу с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, отечность лица, нерегулярные месячные, выпадение волос, ухудшение памяти, снижение интереса к жизни.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение последнего года. Заболевание ни с чем не связывает. Состояние постепенно ухудшалось, прибавила в весе 10 кг за год.

Объективно: состояние удовлетворительное, повышенного питания (рост 159 см, вес 92 кг). Больная медлительная. Голос грубый. Кожа бледная, сухая, на голенях выражено шелушение кожи, имеется отечность лица, конечностей. Щитовидная железа не пальпируется. Глухие ритмичные тоны сердца. В легких дыхание везикулярное. Пульс 60 уд/мин. АД 100/70 мм рт. ст. Живот умеренно вздут, запоры.

Вопросы. Предварительный диагноз? Какие дополнительные исследования нужно назначить больной?

Задача № 6

Больная Ф., 26 лет, работает поваром. Обратилась к терапевту с жалобами на общую слабость, жажду, повышенный аппетит, по-

худание на 10 кг за 2 мес., сердцебиение, раздражительность, дрожание всего тела, слезливость.

Объективно: состояние удовлетворительное. Больная суетлива, излишне разговорчива и эмоциональна, отмечается мелкий тремор пальцев вытянутых рук, блеск глаз. Пальпируется слегка увеличенная щитовидная железа, мягкая. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, усилены, учащены. Пульс 124 уд/мин. АД 150/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул жидкий до 5 раз в сутки. Месячные отсутствуют в течение последних 2 мес.

Вопросы. Предварительный диагноз? Какие дополнительные обследования нужно назначить больной?

Задача № 7

Больной Б., 63 года, пенсионер, жалуется на слабость, потливость, увеличение лимфоузлов, гнойничковые высыпания на коже. Увеличение лимфоузлов впервые отметил год тому назад, но не придавал этому значения. В последнее время состояние ухудшилось, появились потливость, гнойничковые высыпания на коже.

Объективно: состояние удовлетворительное. Нормостеник, удовлетворительного питания. Кожа бледно-розовая, на туловище и конечностях много гнойничковых элементов. Лимфоузлы – шейные, подмышечные, паховые, размером до 3–4 см, мягкие, подвижные, безболезненные. При перкуссии над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, аускультативно ослабленное везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс 80 уд/мин. Живот мягкий. Печень не увеличена. Селезенка выступает на 4 см из-под края реберной дуги, плотная.

Общий анализ крови: гемоглобин 100 г/л, эритроциты – $3,0 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,85, тромбоциты – 125×10^9 /л, лейкоциты – 45×10^9 /л. СОЭ – 52 мм/ч. Лейкоцитарная формула: эозинофилы – 1 %, палочкоядерные – 1 %, сегментоядерные – 8 %, лимфоциты – 87 %, пролимфоциты – 1 %, моноциты – 3 %. В общем анализе мочи патологии не выявлено.

Вопросы. Предварительный диагноз? Какие дополнительные обследования нужно назначить больному?

Задача № 8

Больной П., 23 года, доставлен в ЛОР-отделение в связи с повторным сильным носовым кровотечением. При осмотре состояние удовлетворительное. Кожа с мелкоточечными геморрагическими высыпаниями. Пальпируются увеличенные эластичные лимфоузлы всех групп, безболезненные при пальпации. Печень не увеличена. Селезенка на 2 см выступает из-под реберной дуги.

Общий анализ крови: лейкоциты – 24×10^9 /л, эритроциты – $3,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 100 г/л, ЦП – 0,8, СОЭ – 44 мм/ч. Лейкоцитарная формула: недифференцированные клетки типа бла-

стов — 65 %, палочкоядерные — 12 %, сегментоядерные — 10 %, лимфоциты — 13 %, тромбоциты 140×10^9 /л.

Вопросы. Предварительный диагноз? Назначить план обследования больного.

Задача № 9

Женщина, 39 лет, жалуется на общую слабость, головокружение при наклонах, сухость кожи и выпадение волос.

Из анамнеза: вышеуказанные симптомы появились около года назад, тогда при обследовании было выявлено снижение гемоглобина. Назначенный лекарственный препарат принимала 3 нед. Имеет троих детей, у всех грудное вскармливание до 1,5 года. Страдает геморроем с частым выделением крови. Любит есть сырое тесто, мясной фарш, мел. Нравится запах бензина. Последние 2 мес. не может удерживать мочу при чихании, кашле, смехе.

При осмотре: кожа и слизистые бледные, волосы тусклые, секутся. Ногти вогнутой формы (ложкообразные). АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС 90 в минуту.

Вопросы. Предварительный диагноз? Какие дополнительные обследования нужно назначить больной?



Ответы к тестовым заданиям



1. 5	2. 1, 2, 3, 4	3. 1, 2, 3, 4	4. 1, 2, 3, 4
5. 1	6. 1	7. 1, 2	8. 2, 3, 4, 5
9. 1, 2, 3, 4	10. 2	11. 3	12. 1, 2, 3, 4
13. 1, 2, 3, 4	14. 3	15. 1, 2, 3	16. 1
17. 4	18. 1, 2, 3, 4	19. 2	20. 1
21. 2, 3	22. 1, 2, 3, 4	23. 4	24. 1, 2, 3
25. 1, 2, 3, 4	26. 2, 3, 4	27. 1	28. 3
29. 2	30. 2	31. 1	32. 1, 2, 3
33. 3	34. 1	35. 5	36. 1, 2, 3, 5
37. 1, 2, 4, 5	38. 2, 3, 4, 5	39. 1, 2, 3	40. 1, 2, 3, 4
41. 1	42. 2	43. 3	44. 3
45. 1	46. 2	47. 1, 2, 3	48. 4
49. 1, 2, 3, 4	50. 1, 2, 3, 4	51. 2	52. 3
53. 1, 2, 3, 4	54. 1, 2, 3, 4	55. 1	56. 1
57. 1, 2, 3	58. 1, 2, 3	59. 4	60. 1
61. 1, 2, 3, 4	62. 1, 2, 3	63. 2, 3, 4, 5	64. 1, 2, 3
65. 1	66. 6	67. 1	68. 1, 2, 3, 4
69. 1	70. 2, 3, 4, 5	71. 1, 2, 3, 5	72. 1, 2, 3
73. 1, 2, 3	74. 1, 2, 3	75. 1, 2	76. 1, 3
77. 5	78. 2	79. 1	80. 1
81. 2	82. 3	83. 1	84. 4
85. 1	86. 2	87. 3	88. 1
89. 1	90. 2	91. 2	92. 1, 2, 3
93. 2	94. 1	95. 1	96. 3
97. 2	98. 1	99. 1	100. 1, 2, 3, 4

Ответы к задачам

Ответы к задаче № 1

Предварительный диагноз. Острый постстрептококковый гломерулонефрит.

Лечение. Немедикаментозное лечение: режим постельный, затем полупостельный в течение 1–3 нед., при исчезновении отеков и нормализации АД — расширение режима. Необходимо ограничение поваренной соли до 1–2 г/сут, жидкости (объем получаемой жидкости рассчитывают с учетом диуреза за предыдущий день + 300 мл), белка до 0,5–1 г/(кг · сут).

После подтверждения постстрептококковой этиологии ОГН исследуют мазок из зева, титр антистрептококковых антител. При положительном результате назначают антибактериальное лечение амоксициллином по 500–750 мг 3 раза в сутки 10 дней. При отеках — диуретики (тиазиды, тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики, антагонисты альдостерона). Антигипертензивные препараты: ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны) или блокаторы кальциевых каналов (недигидропиридинового ряда).

Ответы на вопросы пациентки.

Выздоровление при ОГН в 85–90 % случаев. Беременность следует планировать спустя 3 года после острого гломерулонефрита.

Следует решить вопрос о смене работы, так как работает в холодных помещениях, на сквозняке, возможен контакт с токсическими веществами.

Ответы к задаче № 2

Предположительный диагноз. У пациента с наличием в анамнезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы имеются признаки инфекционного процесса со стороны органов мочеполовой системы. Наиболее вероятным является обострение хронического пиелонефрита.

Дифференциальный диагноз следует проводить между следующими заболеваниями: хронический пиелонефрит (обострение), острый осложненный цистит, хронический цистит (обострение).

Обследование. Общий анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи, биохимическое исследование крови (мочевина, креатинин, электролиты и глюкоза крови, СРБ), УЗИ почек, органов мочевой и половой системы; консультация и лечение ДППЖ у врача-уролога, определение уровня ПСА в сыворотке крови.

Ответы к задаче № 3

Предварительный диагноз. Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП).

Обследование. Необходимо оценить частоту мочеиспусканий на основании дневника мочеиспусканий (этому предшествует сбор анамнеза и физикальное обследование), общий анализ и микробиологическое исследование мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря с определением остаточной мочи.

Лечение. При выявлении ГАМП можно сразу начинать лечение для ликвидации учащенного и ургентного мочеиспускания. «Золотым» стандартом фармакотерапии инконтиненции, обусловленной гиперактивным детрузором, на сегодняшний день являются М-холинолитики.

Препаратом выбора является спазмекс (троспия хлорид). Спазмекс — единственный М-холинолитик, не метаболизирующийся в печени и не влияющий на ее функции (отсутствует участие в метаболизме ферментов из группы цитохрома Р-450). Для спазмекса характерно отсутствие конкуренции с другими лекарственными препаратами и изменений в действии других препаратов при совместном приеме, что предполагает возможность безопасного применения с другими лекарственными препаратами.

Ответы к задаче № 4

Предварительный диагноз. Наиболее вероятным диагнозом является дебют сахарного диабета I типа.

Какие дополнительные лабораторные обследования необходимо назначить больному для уточнения диагноза? Диагноз СД I типа ставят при обязательном определении содержания глюкозы в плазме крови (гликемия), а также на основании типичной клинической симптоматики. Диагноз СД ставят при гликемии цельной крови натощак 6,1 ммоль/л и более (в двух определениях, а при соответствующей клинической картине — после однократного определения) или при гликемии 11 ммоль/л в цельной капиллярной крови в любое время суток.

В дебюте сахарного диабета I типа, до начала инсулинотерапии, характерны гипергликемия (обычно более 12—15 ммоль/л), кетонурия, компенсированный или некомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,36 и ниже, уровень бикарбоната ниже 20,5 мЭкв/л), нормальные значения калия сыворотки крови (3,8—5,4 ммоль/л). Для подтверждения диагноза можно использовать определение секреции инсулина (С-пептид) и/или АТ к инсулин-продуцирующим клеткам.

Нуждается ли больной в срочной госпитализации, в какое отделение? Пациент нуждается в неотложной госпитализации в эндокринологическое отделение.

Ответы к задаче № 5

Предварительный диагноз. Синдром гипотиреоза.

Какие дополнительные исследования нужно назначить больной? Современная диагностика синдрома гипотиреоза базируется на определении уровня ТТГ и свободного Т₄.

Лабораторная диагностика: общий анализ крови (анемия, тенденция к лейкопении, лимфоцитоз, увеличение СОЭ), общий анализ мочи (возможна протеинурия и снижение диуреза), биохимический анализ крови (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипер-бета-липопротеидемия, повышение КФК и ЛДГ, гипопротеинемия, диспротеинемия).

Инструментальные исследования: УЗИ щитовидной железы (уменьшение размеров при первичном гипотиреозе) (атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита, струмэктомия), рефлексометрия (удлинение рефлекса ахиллова сухожилия более 300 мс).

Ответы к задаче № 6

Предварительный диагноз. Синдром тиреотоксикоза.

Какие дополнительные обследования нужно назначить больной? Лабораторно-инструментальная диагностика в качестве исследований первого уровня включает гормональное исследование крови и УЗИ щитовидной железы.

Гормональное исследование крови — характерно снижение ТТГ, повышение уровней Т₃, Т₄. УЗИ щитовидной железы с определением объема и положения железы. К косвенным методам оценки функции ЩЖ относится рефлексометрия (время рефлекса укорачивается менее 240 мс).

Ответы к задаче № 7

Предварительный диагноз. Хронический лимфатический лейкоз (лимфолейкоз).

Какие дополнительные обследования нужно назначить больному? Стернальная пункция: в пунктате костного мозга преобладают лимфоциты; в тяжелых случаях уже с самого начала болезни имеется до 50—60 % лимфоцитов, в более поздних стадиях обнаруживают тотальную лимфоидную метаплазию костного мозга (95—98 %). По диагностической ценности стернальная пункция превосходит биопсию и пункцию лимфатического узла, при которой характер гиперплазии лимфоидной ткани не всегда можно установить. В трепанате костного мозга выявляют диффузную лимфоцитарную инфильтрацию.

Ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование, радиоизотопная лимфография позволяют выявить увеличение параортальных, медиастинальных, мезентеральных и других групп лимфатических узлов.

Ответы к задаче № 8

Предварительный диагноз. Острый лейкоз.

Назначить план обследования больного. Программа обследования включает: общий анализ крови с определением количества тромбоцитов и ретикулоцитов, определением времени свертывания и кровотечения; стерильную пункцию с изучением миелограммы и цитохимическим исследованием для установления морфологического варианта.

При необходимости для уточнения диагноза проводится трепанобиопсия и пункция лимфоузла.

Ответы к задаче № 9

Предварительный диагноз. Хроническая железодефицитная анемия.

Какие дополнительные обследования нужно назначить больной?

Необходимо исследовать показатели: гемоглобин, количество, величина и форма эритроцитов, количество ретикулоцитов, тромбоциты, гематокрит, цветовой показатель, среднее содержание Нб в одном эритроците.

Биохимическое исследование крови: сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, десфераловый тест, ферритин.



ЛИТЕРАТУРА

Основная

Внутренние болезни : учебник для вузов / в 2 т. / под ред. Н. А. Мушина, В. С. Моисеева, А. И. Мартынова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1264 с.

Дополнительная

Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М. : Медицина, 1988. — 528 с.

Болезни крови в амбулаторной практике / И. Л. Давыдкин, И. В. Куртов, Р. К. Хайретдинов [и др.] ; под ред. И. Л. Давыдкина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 192 с.

Болезни органов эндокринной системы : руководство для врачей / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Е. И. Марова [и др.] ; под ред. акад. РАМН И. И. Дедова. — М. : Медицина, 2000. — 568 с.

Болезни почек и мочевых путей / Д. И. Трухан, И. А. Викторова. — М. : Практическая медицина, 2011. — 176 с.

Дифференциальный диагноз внутренних болезней : справочное руководство для врачей / А. В. Виноградов. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицинское информационное агентство, 2001. — 606 с.

Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний : руководство / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. — М. : Медицина, 2002. — 752 с.

Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний / Д. И. Трухан, С. Н. Филимонов. — Новокузнецк : Полиграфист, 2015. — 119 с.

Мкртумян А. М., Неладва А. А. Неотложная эндокринология. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 128 с.

Мухин Н. А., Тареева И. Е., Шилов Е. М. Диагностика и лечение болезней почек. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 384 с.

Нефрология : руководство для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 2000. — 688 с.

Рациональная фармакотерапия в урологии : руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой. — М. : Литтерра, 2006. — 824 с.

Трухан Д. И., Филимонов С. Н. Внутренние болезни : учебник для послевузовского профессионального образования по специальности терапия. — Новокузнецк : Полиграфист, 2015 — Т. 2. — 239 с.

Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней : пер с нем. / Р. Хэгглин. — М. : Триада-Х, 1997. — 796 с.

Интернет-ресурсы: www.con-med.ru, www.klinrek.ru, www.vidal.ru, www.rmj.ru, www.med-sovet.pro, www.remedium.ru, www.internist.ru, www.medvestnik.ru.

Дмитрий Иванович **Трухан**,
Инна Анатольевна **Викторова**

**НЕФРОЛОГИЯ.
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ.
ГЕМАТОЛОГИЯ**

*Учебное пособие
для студентов медицинских вузов*

Редактор *Ларионова О. В.*
Корректор *Борисенкова А. А.*
Компьютерная верстка *Саватеевой Е. В.*

Подписано в печать 22.03.2017. Формат 60 × 88¹/₁₆.
Печ. л. 16,0. Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит”».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15.
Тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано в ГП ПО
«Псковская областная типография»,
180004, г. Псков, ул. Ротная, д. 34



ДЛЯ ЗАМЕТОК



ДЛЯ ЗАМЕТОК

