

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом гематологии

И. И. МИСТЮКЕВИЧ, Н. Ф. БАКАЛЕЦ, С. А. ХОДУЛЕВА

**КРАТКИЙ КУРС ЛЕКЦИЙ
ПО ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ,
ГЕМАТОЛОГИИ, ВОЕННО-
ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 5 курса лечебного факультета,
факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран**

Гомель 2008

УДК 616.15 (042.3/.4)

ББК 54.1

М 65

Авторы:

И. И. Мистюкевич, Н. Ф. Бакалец, с. А. Ходулева

Рецензент:

доктор медицинских наук, профессор

кафедры внутренних болезней № 1 с курсом гематологии

Гомельского государственного медицинского университета *А. Л. Калинин*

Мистюкевич, И. И.

М 65 Краткий курс лекций по внутренним болезням и гематологии: учеб.-метод. пособие для студентов 5 курса лечебного факультета, факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран / И. И. Мистюкевич, Н. Ф. Бакалец, С. А. Ходулева. — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2008. — 128 с.

ISBN 978-985-506-178-7

Курс лекций предназначен для студентов 5 курса.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 6 марта 2008 г., протокол № 3.

УДК 616.15 (042.3/.4)

ББК 54.1

ISBN 978-985-506-178-7

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	4
Лекция 1. Врожденные пороки сердца у взрослых	6
Лекция 2. Приобретенные пороки сердца	15
Лекция 3. Некоронарогенные заболевания миокарда	33
Лекция 4. Острая лучевая болезнь	48
Лекция 5. Подагра. Остеоартроз.....	55
Лекция 6. Системная красная волчанка.....	67
Лекция 7. Ревматоидный артрит	80
Лекция 8. Анемии	87
Лекция 9. Гемобластозы	100
Лекция 10. Геморрагические диатезы.....	115
Литература	125

СОКРАЩЕНИЯ

АД	— артериальное давление
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза
АИГА	— аутоиммунные гемолитические анемии
АЧТВ	— активированное тромбопластиновое время
БАК	— биохимический анализ крови
ВВИГ	— внутривенный иммуноглобулин
ВПС	— врожденные пороки сердца
ГВ	— геморрагический васкулит
ГКМП	— гипертрофическая кардиомиопатия
ГКС	— глюкокортикостероиды
ДКМП	— дилатационная кардиомиопатия
Er	— эритроциты
ЖДА	— железодефицитная анемия
ИТП	— идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
КМП	— кардиомиопатия
КМ	— костный мозг
КДД	— конечное диастолическое давление
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛСС	— легочное сосудистое сопротивление
ЛГМ	— лимфогранулематоз
МВ-КФК	— МВ фракция креатининфосфокиназы
МДС	— миелодиспластический синдром
МОС	— минутный объем сердца
МКД	— миокардиодистрофия
МСV	— средний объем Er
МСН	— среднее содержание Hb в Er
МСНС	— средняя концентрация Hb в Er
Hb	— гемоглобин
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НУНА	— Ньюйорская ассоциация кардиологов
ОАК	— общий анализ крови
ОЖСС	— общая железосвязывающая способность сыворотки

ОПСС	— общее сосудистое периферическое сопротивление
ОЛ	— острый лейкоз
ОЛБ	— острая лучевая болезнь
ОЛЛ	— острый лимфобластный лейкоз
РИГА	— реакция иммуногеммагглютинации
РСК	— реакция свертывания комплемента
РА	— ревматоидный артрит
РФ	— ревматоидный фактор
СЖ	— сывороточное железо
СН	— сердечная недостаточность
СКВ	— системная красная волчанка
ТП	— тромбоцитопении
ТЭВЛА	— тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии
Tr	— тромбоциты
УОС	— ударный объем сердца
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФКГ	— фонокардиография
Fe	— железо
ХМЛ	— хронический миелолейкоз
ХЛЛ	— хронический лимфолейкоз
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЦП	— цветовой показатель
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭхоКГ	— эхокардиограмма

ЛЕКЦИЯ № 1

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ

Определение. Врожденные пороки сердца представляют собой аномалии структуры и (или) функции сердечно-сосудистой системы, возникающие в результате нарушения ее эмбрионального развития.

Классификация ВПС. Разнообразие ВПС огромно. Описано несколько сотен различных вариантов и сочетаний сужений, патологических сообщений между большим и малым кругами кровообращения, атипичных расположений клапанов, впадений или отхождений сосудов и других сложных аномалий. Большинство из них встречается крайне редко и несовместимо с жизнью. Наиболее распространены примерно 10–12 основных пороков, которые позволяют пережить хотя бы грудной возраст и доступны коррекции.

Анатомические классификации ВПС очень громоздки и не пригодны для практического применения. Практически удобно распределять больных с ВПС в зависимости от легочного кровотока на 3 группы:

1) с неизмененным легочным кровотоком (стеноз устья аорты, коарктация аорты и др.);

2) с увеличенным кровотоком (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток и др.)

3) с уменьшенным легочным кровотоком (стеноз устья легочной артерии, тетрада и триада Фалло и др.).

В клиническом отношении важно разделять ВПС на «белые», ацианотичные, и «синие», сопровождающиеся цианозом.

Удельный вес отдельных ВПС у взрослых и детей различен, что в значительной степени обусловлено особенностями их естественного течения. Так, у детей наиболее распространены сложные пороки, при которых отмечается высокая летальность. У взрослых наиболее часто встречаются дефект межпредсердной перегородки, который обычно имеет относительно доброкачественное течение, некоторые варианты дефекта межжелудочковой перегородки и стеноз устья легочной артерии, реже — открытый артериальный проток, коарктация аорты и пороки группы Фалло.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА БЕЗ ЦИАНОЗА

ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект межпредсердной перегородки — это патологическое сообщение между двумя предсердиями. Наиболее распространенный ВПС у взрослых. Болеют чаще женщины.

Основными **анатомическими вариантами** дефекта межпредсердной перегородки являются:

1) вторичные дефекты, которые располагаются в центральной части межпредсердной перегородки в области овальной ямки;

2) первичные дефекты, локализующиеся в нижней части перегородки.

Наиболее тяжелым вариантом дефекта межпредсердной перегородки является продолжение дефекта на межжелудочковую перегородку, в результате чего возникает общее предсердно-желудочковое сообщение — так называемая атриовентрикулярная коммуникация с расщеплением и недостаточностью митрального клапана.

Дефект межпредсердной перегородки нередко сочетается с другими пороками. Его комбинация с ревматическим митральным стенозом носит название синдрома Лютамбаше.

Механизмы нарушения гемодинамики. Первичное нарушение гемодинамики связано с шунтированием крови через дефект слева направо, в результате чего артериальная кровь из левого предсердия подмешивается к венозной крови в правом предсердии. Такое направление сброса обусловлено:

1) большей диастолической податливостью правого желудочка по сравнению с левым и меньшим сопротивлением сосудов малого круга кровообращения по сравнению с большим;

2) различием давления в предсердиях.

При небольших дефектах давление в правом предсердии на 3–5 мм рт. ст. ниже, чем в левом. Однако этот фактор имеет второстепенное значение, так как при больших размерах дефекта среднее давление в предсердиях практически одинаковое.

Величина шунта зависит от размеров дефекта, различий диастолической податливости желудочков и величин ОПСС и ЛСС.

Шунтирование крови происходит главным образом в конце систолы и начале диастолы желудочков и возрастает во время систолы предсердий. Оно приводит к:

а) диастолической перегрузке (перегрузке объемом) правого желудочка и правого предсердия;

б) увеличению легочного кровотока, который может в несколько раз превышать кровоток в большом круге кровообращения;

в) уменьшению поступления крови в левые отделы сердца и аорту.

Несмотря на значительное увеличение легочного кровотока, выраженная гипертензия в малом круге кровообращения в первые 20 лет возникает очень редко, не более чем у 2% больных.

Клиника зависит от величины сброса крови и легочной артериальной гипертензии. При небольших размерах шунта длительное время жалоб нет, трудоспособность не ограничена, и порок выявляется при случайном обследовании. Такие больные подвержены респираторным инфекциям. В боль-

шинстве случаев жалобы появляются в возрасте после 30 лет. Больных беспокоят одышка при физической нагрузке, а затем и в покое, прогрессирующая слабость и утомляемость, реже сердцебиение и перебои.

При осмотре и пальпации определяют усиленный правожелудочковый сердечный толчок и в ряде случаев пульсацию легочной артерии. При аускультации сердца выслушиваются:

- 1) незвучный мезосистолический шум (шум изгнания) во втором межреберье слева у края грудины, обусловленный увеличением кровотока через клапаны легочной артерии;

- 2) акцент на легочной артерии и расщепление II тона, фиксированное на вдохе, что является важным диагностическим признаком порока.

Может определяться также тихий мезодиастолический шум у левого края грудины с эпицентром в четвертом межреберье слева, связанный с относительным стенозом трехстворчатого клапана вследствие увеличения кровотока через него.

Диагностика. Для ЭКГ при дефекте межпредсердной перегородки характерны:

- 1) отклонение электрической оси сердца вправо при вторичном дефекте и влево — при первичном;

- 2) признаки гипертрофии правого желудочка и блокады правой ножки пучка Гиса вследствие замедления возбуждения задне-базальной части межжелудочковой перегородки в виде появления rSR' в правых грудных отведениях (наиболее важный диагностический признак);

- 3) признаки гипертрофии правого предсердия.

Рентгенологические исследования позволяют выявить дилатацию правого предсердия и правого желудочка, дилатацию ствола легочной артерии и двух ее ветвей, симптом «пляски корней легких» (усиление пульсации в результате усиленного лёгочного кровотока вследствие сброса крови).

У ряда больных с первичным дефектом межпредсердной перегородки отмечается также дилатация левого предсердия.

На ЭхоКГ определяются дилатация легочной артерии и правого желудочка с систолическим движением кпереди межжелудочковой перегородки (так называемое парадоксальное движение) вследствие его объемной перегрузки. К инвазивному обследованию прибегают в неясных случаях, при наличии признаков высокой легочной гипертензии и при подозрении на сопутствующие аномалии.

При катетеризации сердца для дефекта межпредсердной перегородки характерно:

- 1) проведение катетера из правого предсердия в левое;

- 2) более высокое насыщение гемоглобина кислородом в крови правого предсердия по сравнению с пробами из полых вен;

- 3) повышение давления в легочной артерии.

Диагноз ставят на основании:

- 1) характерной мелодии сердца по данным аускультации;
- 2) наличие rSR' в правых грудных отведениях ЭКГ;
- 3) характерной конфигурации тени сердца при рентгенологическом исследовании.

Подтверждают диагноз с помощью двухмерной эхокардиографии с доплеровским исследованием, а в неясных случаях — путем катетеризации сердца.

Основными **осложнениями** и причинами смерти являются:

- 1) нарушения ритма, чаще всего — мерцательная аритмия, вначале пароксизмальная, а затем постоянная форма. Встречаются также пароксизмы суправентрикулярной тахикардии;
- 2) застойная сердечная недостаточность (право- и левожелудочковая);
- 3) легочная гипертензия и синдром Эйзенменгера, который при этом пороке развивается редко — примерно у 8% больных;
- 4) инфекционный эндокардит (крайне редкое осложнение).

Лечение. Для предотвращения осложнений — легочной гипертензии и сердечной недостаточности, которые, как правило, развиваются после 40 лет, а при первичном дефекте межпредсердной перегородки — раньше, рекомендуется хирургическая коррекция. *Оперативное лечение* показано всем больным с неосложненным заболеванием, даже бессимптомным, при наличии значительного объема лево-правого шунта, когда минутный объем малого круга кровообращения в 1,5 раза и более больше, чем большого, или имеется дилатация правых отделов сердца. Оптимальным возрастом для операции считается от 3 до 6 лет. Хирургическое вмешательство *противопоказано* в следующих случаях:

- 1) при высокой легочной гипертензии с минимальным сбросом или с изменением направления сброса и цианозом (синдроме Эйзенменгера). В таких случаях закрытие дефекта, через который «разгружается» правый желудочек, приводит к увеличению его перегрузки и нарастанию недостаточности;
- 2) при значительной левожелудочковой недостаточности.

При умеренной легочной гипертензии она может вызывать увеличение шунта. При этом закрытие дефекта влечет за собой увеличение притока крови к левому желудочку, что может значительно усугубить его недостаточность.

Медикаментозная терапия включает:

- 1) активное лечение респираторных инфекций;
- 2) антиаритмическую терапию при мерцательной аритмии и пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии;
- 3) лечение застойной сердечной недостаточности.

Хотя риск инфекционного эндокардита у таких больных очень мал, перед проведением хирургических манипуляций показана антибиотикопрофилактика.

ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект межжелудочковой перегородки — это патологическое сообщение между двумя желудочками.

Дефект межжелудочковой перегородки является одним из наиболее распространенных ВПС у детей. У взрослых он встречается значительно реже в связи со спонтанным закрытием.

Механизм нарушений гемодинамики. Нарушения гемодинамики зависят от величины сброса крови, которая определяется размерами дефекта и сопротивлением сосудов малого и большого круга кровообращения. Первичным нарушением гемодинамики является сброс крови через дефект из левого желудочка в правый по градиенту давления. Это вызывает увеличение легочного кровотока и, следовательно, притока к левым отделам сердца и объемную перегрузку левого желудочка и предсердия.

Клиника порока определяется величиной сброса крови и легочной гипертензии. Небольшие дефекты (болезнь Толочинова-Роже) проявляются лишь типичным грубым систолическим шумом с эпицентром в третьем — четвертом межреберье у левого края грудины. Жалоб нет, данные ЭКГ и рентгенологического исследования без изменений. Следует подчеркнуть, что звучность шума не коррелирует с величиной дефекта и объемом сброса крови («много шума из ничего»).

При дефекте больших размеров появляются симптомы нарушений гемодинамики. При отсутствии легочной гипертензии или ее умеренной выраженности больные жалуются на одышку при физической нагрузке и утомляемость. В анамнезе — частые бронхолегочные инфекции. При физическом исследовании отмечаются бледность кожи и усиленный верхушечный толчок, который часто смещается влево. При аускультации и фонокардиографии характерны:

- 1) грубый пансистолический шум с эпицентром в третьем-четвертом межреберье слева у края грудины и широкой иррадиацией, который сопровождается систолическим дрожанием;
- 2) акцент II тона над легочной артерией (P_2);
- 3) появление III тона. Может отмечаться также тихий мезодиастолический шум относительного митрального стеноза.

При развитии синдрома Эйзенменгера у больных нарастают одышка и слабость, вначале при нагрузке, а затем и в покое, которые из-за сниженного миокардиального резерва сопровождаются сердцебиением, изредка ангинозной болью. Часто отмечается кровохарканье, обусловленное либо тромбозом мелких ветвей легочной артерии *in situ* с развитием инфаркта легкого, либо разрывом мелких капилляров при физическом и эмоциональном напряжении. При разрыве артериол может развиваться легочное кровотечение с летальным исходом. Нарастают признаки правожелудочно-

вой недостаточности. При физическом обследовании обращают на себя внимание стойкий центральный цианоз кожи в покое (результат правого левого шунта) и «барабанные палочки». Появляются набухание шейных вен и периферические отеки. Важно помнить, что с уменьшением сброса крови звучность шума и его пальпаторного эквивалента — дрожания — резко ослабевает, что является грозным и неблагоприятным признаком.

Диагностика. На ЭКГ отмечаются признаки гипертрофии левых желудочка и предсердия, а при развитии легочной гипертензии — также правого желудочка. При рентгенологическом исследовании большой сброс крови слева направо при отсутствии существенной легочной гипертензии проявляется:

- 1) увеличением левого желудочка;
- 2) увеличением левого предсердия;
- 3) увеличением легочной артерии;
- 4) усилением легочного сосудистого рисунка;
- 5) уменьшением дуги аорты.

При нарастании прекапиллярной легочной гипертензии происходит обеднение сосудистого рисунка на периферии легочных полей, в то время как ствол легочной артерии еще больше выбухает и появляется дилатация правых отделов сердца.

Двухмерная эхокардиография, особенно с доплеровским исследованием, в большинстве случаев верифицирует диагноз, позволяя точно определить локализацию и размеры дефекта, наличие и направление шунта. К катетеризации сердца и ангиокардиографии обычно прибегают для уточнения величины и направления сброса крови, состояния сосудов легких и наличия сопутствующих пороков.

Предварительный диагноз ставят на основании сопоставления характерной мелодии сердца с эхокардиографическими и рентгенологическими данными о том, какие отделы сердца гипертрофированы и дилатированы. **Уточненный диагноз** позволяют поставить эхокардиография и катетеризация сердца с ангиокардиографией.

Осложнения дефекта межжелудочковой перегородки включают:

1) осложнения, связанные с прогрессированием легочной гипертензии и развитием синдрома Эйзенменгера — тромбозы различной локализации, в том числе легочной артерии с инфарктами легких, легочное кровотечение, эмболии в большой круг кровообращения, правожелудочковую недостаточность, внезапную смерть;

2) инфекционный эндокардит с локализацией вегетаций чаще в правом желудочке в месте удара струи крови;

3) аортальную недостаточность вследствие пролапса створки клапана в дефект, которая способствует прогрессированию левожелудочковой недостаточности;

4) левожелудочковую недостаточность при наличии больших шунтов.

Основными факторами, определяющими **течение и прогноз**, в том числе эффект хирургического лечения, являются величина давления в легочной артерии и ЛСС. **Лечение хирургическое.** Оно показано во всех случаях наличия значительного лево-правого шунта, когда легочный кровоток превышает системный в 2 раза и более.

Медикаментозная терапия неоперабельных больных с синдромом Эйзенменгера симптоматическая. Помимо лечения сердечной недостаточности, она включает антикоагулянты для предотвращения тромбозов легочной артерии и других органов и кровопускания при выраженной полицитемии. Больным противопоказаны диагностическая катетеризация сердца и ангиокардиография.

Прогноз при неосложненном дефекте хороший.

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК

Открытый артериальный проток представляет собой аномальное сообщение между аортой и легочной артерией, которое стойко сохраняется в постнатальный период.

Артериальный (Боталлов) проток соединяет аорту дистальнее места отхождения левой подключичной артерии с легочной артерией в месте ее бифуркации.

Открытый артериальный проток встречается у девочек в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Может сочетаться с дефектами межпредсердной, межжелудочковой перегородок, коарктацией аорты и другими ВПС.

Клиника зависит от величины протока, уровня давления в легочной артерии и соотношения ЛСС и ОПСС.

Больные жалоб не предъявляют или отмечают одышку при физической нагрузке, слабость и утомляемость, которые нарастают с усугублением легочной гипертензии. В анамнезе частые бронхолегочные инфекции. В случаях отсутствия или невыраженной легочной гипертензии при осмотре выявляют бледность кожи, высокий быстрый, «скачущий» пульс, усиленную пульсацию сонных артерий, увеличение пульсового АД вследствие снижения диастолического давления. Снижение ОПСС, как и при аортальной недостаточности, является компенсаторным механизмом, облегчающим поступление крови на периферию при уменьшении минутного объема большого круга кровообращения из-за значительного сброса в легочную артерию. При пальпации определяются усиленный верхушечный толчок, иногда II тон над легочной артерией. Важное диагностическое значение имеет аускультация, при которой обращают на себя внимание:

1) грубый непрерывный, так называемый машинный, систоло-диастолический шум с эпицентром в первом-втором межреберье слева у края грудины. Он сопровождается систоло-диастолическим дрожанием, усиливается на выдохе и проводится на сосуды шеи. Максимум шума отмечается к началу II тона;

- 2) акцент II тона над легочной артерией;
- 3) частый, но непостоянный признак – систолический тон изгнания в легочную артерию.

Диагностика. На ЭКГ определяются признаки гипертрофии левого желудочка и левого предсердия, а при нарастании легочной гипертензии — также правого желудочка. При *рентгенологическом исследовании* выявляют:

- 1) увеличение левого желудочка;
- 2) увеличение левого предсердия, степень которого зависит от величины их объемной перегрузки;
- 3) увеличение ствола легочной артерии;
- 4) усиление легочного сосудистого рисунка;
- 5) в отличие от дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок — расширение дуги аорты.

По мере развития синдрома Эйзенменгера рентгенологическая картина соответствующим образом меняется.

На ЭхоКГ отмечаются признаки увеличения левых отделов сердца и легочной гипертензии. Довольно часто удается рассмотреть проток и с помощью доплеровского исследования, определить ток крови через него. *Катетеризацию сердца* обычно используют для диагностики только при развитии синдрома Эйзенменгера.

Осложнения включают:

- 1) легочную гипертензию;
- 2) сердечную недостаточность: левожелудочковую при больших лево-правых шунтах и правожелудочковую при изменении направления шунта;
- 3) инфекционный эндартериит (в большинстве случаев поражается интима легочной артерии напротив отверстия протока);
- 4) кальциноз и аневризму открытого артериального протока с разрывом (редко).

Течение и прогноз зависят главным образом от развития легочной гипертензии.

Лечение открытого артериального протока *хирургическое*. Оно показано во всех случаях, кроме «синих» форм со сбросом крови справа налево.

КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

Коарктация аорты — врожденное сужение просвета аорты в области перешейка или проксимальнее. Ее следует отличать от сужения нисходящей или брюшной части аорты, которое обусловлено приобретенным заболеванием — аортитом. У мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин.

Клиника определяется артериальной гипертензией верхней половины туловища и гипотензией – нижней, а также выраженностью коллатералей.

Больные длительное время не предъявляют жалоб и порок может обнаружиться лишь при поиске генеза артериальной гипертензии. *Жалобы* появляются обычно в возрасте 20–30 лет. Больных беспокоят:

- 1) одышка при физической нагрузке;
- 2) головная боль, головокружение, появление мушек перед глазами;
- 3) быстрая утомляемость нижних конечностей, иногда боль в них при физической нагрузке по типу перемежающей хромоты. В анамнезе повышение АД с детства.

При объективном исследовании обращает на себя внимание выраженное развитие мышц плечевого пояса по сравнению с нижними конечностями. Важнейшим диагностическим признаком является усиление пульсации сонных артерий и повышение АД, преимущественно систолического, на верхних конечностях при резком ослаблении или отсутствии пульсации на бедренных артериях и дистальнее. При этом АД на нижних конечностях снижено или не определяется.

Данные аускультации в отличие от таковых при других ВПС, не специфичны и не имеют существенного диагностического значения. К ним относятся:

- 1) мезосистолический шум изгнания. Он не интенсивный, не имеет определенного места выслушивания и определяется то в межлопаточном пространстве на уровне T_{3-4} , то над ключицами, на сосудах шеи или вдоль левого края грудины. При значительном сужении просвета аорты шум становится непрерывным, систоло-диастолическим;

- 2) акцент II тона во втором межреберье справа у края грудины вследствие повышения давления в восходящей части аорты;

- 3) непостоянный признак — систолический или систоло-диастолический шум по ходу межреберных сосудов.

Диагностика. На ЭКГ определяются признаки гипертрофии левого желудочка. При рентгенологическом исследовании отмечается аортальная форма сердца с увеличением левого желудочка и значительным расширением восходящей части аорты и ее дуги. Конфигурация левого контура тени аорты в передне-задней проекции нередко приобретает форму цифры 3. Ее верхняя половинка образована началом левой подключичной артерии, а нижняя — постстенотическим расширением аорты ниже места сужения. Специфичным, но не всегда заметным признаком является узурация нижних краев ребер извилистыми расширенными межреберными коллатеральными артериями.

Диагноз верифицируют с помощью двухмерной эхокардиографии, а также ядерно-магнитного резонанса, которые позволяют определить наличие, локализацию и протяженность сужения, а доплеровское исследование — определить градиент давления. Инвазивную аортографию используют лишь в спорных случаях.

Лечение хирургическое. Операция показана практически всем больным при отсутствии серьезных осложнений — злокачественной артериальной гипертензии, тяжелой почечной и сердечной недостаточности. Оптимальный возраст 8–10 лет.

ЛЕКЦИЯ 2

ПРИБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Приобретенными пороками сердца страдает примерно 0,5–1% населения умеренного пояса, причем они составляют 20–25% всех органических заболеваний сердца и по частоте занимают третье место после системной эссенциальной артериальной гипертензии и ИБС.

Изолированное поражение левого атриовентрикулярного клапана составляет 71,5%, клапана аорты — 8,7%, сочетанное поражение митрального и аортального клапанов — 12,3%. Около 7,4% составляют поражения трехстворчатого клапана в сочетании с другими пороками.

МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Митральный стеноз представляет собой сужение левого предсердно-желудочкового отверстия, которое препятствует току крови из левого предсердия в желудочек во время диастолы желудочков.

К этиологическим факторам митрального стеноза относятся:

- 1) острая ревматическая лихорадка;
- 2) врожденный порок;
- 3) кальциноз митрального клапана;
- 4) опухоли левого предсердия.

Основной причиной является ревматизм. Очень редко порок может быть врожденным.

Клиника. Жалобы.

1. Одышка является основной жалобой. Она возникает вначале только при физической нагрузке, а затем, по мере усугубления стеноза, и в покое, сопровождаясь кашлем. Одышка усиливается в положении лежа, из-за чего больной вынужден занимать положение полусидя или сидя (ортопноэ). Она обусловлена увеличением работы дыхания вследствие уменьшения податливости легких из-за: а) венозного застоя с транссудацией жидкой части плазмы крови из легочных капилляров в интерстициальную ткань и альвеолы; б) прогрессирующего фиброза стенок альвеол.

2. Приступы удушья появляются при выраженном митральном стенозе и сопровождаются кашлем. В тяжелых случаях выделяется розовая пенная мокрота — развивается отек легких.

3. Кровохарканье. Рецидивирующее кровохарканье после одышки является самым частым первым признаком заболевания. Обусловлено разрывом анастомозов между легочными и бронхиальными венами вследствие легочной венозной гипертензии. Кровохарканье может вызываться также инфарктом легкого, отеком легких и острым бронхитом.

4. Слабость и утомляемость обычно резко выражены и обусловлены сниженным и фиксированным МОС.

5. Перебои и сердцебиение вначале эпизодические, приступообразные, затем постоянные. Они связаны в основном с суправентрикулярными аритмиями, главным образом мерцательной. Вызывают одышку, которая беспокоит больных значительно больше, чем перебои, из-за чего они часто остаются незамеченными больными. Возникновение постоянной формы мерцания предсердий приводит к резкому ухудшению общего состояния и является поворотным пунктом в течении митрального стеноза.

6. Жалобы, характерные для правожелудочковой недостаточности. Больные отмечают периферические отеки, вначале только к вечеру, затем постоянные, и чувство тяжести в надчревной области и правом подреберье.

Физическое исследование. При осмотре больные занимают вынужденное положение (ортопноэ). Отмечаются акроцианоз и цианоз лица с характерным синюшным румянцем в области скул. При высокой легочной гипертензии может определяться усиленная пресистолическая пульсация шейных вен (волны «а»), которая при мерцательной аритмии и особенно развитии относительной недостаточности трехстворчатого клапана исчезает и сменяется систолической (положительный венный пульс, волны «с + v»).

Характерен *pulsus differens* вследствие сдавления левой подключичной артерии растянутым левым предсердием. Часто пульс малый из-за низкого МОС и аритмичный при развитии мерцательной аритмии.

При осмотре и пальпации грудной клетки верхушечный толчок резко ослаблен или не определяется. Характерно диастолическое дрожание — «кошачье мурлыканье» — в области верхушки, которое лучше определяется в положении на левом боку после физической нагрузки при задержке дыхания на выдохе. Оно возникает вследствие низкоамплитудных колебаний крови при прохождении через суженное митральное отверстие.

Аускультация сердца:

1) усиленный, хлопающий I тон. Он обусловлен ограниченным наполнением кровью левого желудочка, вследствие чего находящиеся на значительном расстоянии друг от друга к началу систолы створки митрального клапана проходят больший путь при смыкании и вследствие гиперкинетического сокращения желудочка движутся быстрее. Непременным условием усиления I тона является достаточная подвижность створок клапана; если из-за грубого фиброза и кальциноза она утрачивается, I тон теряет свою звучность;

2) щелчок открытия митрального клапана. Лучше всего выслушивается над верхушкой сердца или в четвертом межреберье слева у края грудины в положении лежа на левом боку на выдохе. Как и хлопающий I тон, исчезает при утрате подвижности створок клапана;

3) акцент II тона над легочной артерией. Возникает вследствие легочной гипертензии. При этом из-за удлинения систолы правого желудочка II тон часто расщеплен. При высокой легочной гипертензии и дилатации ствола легочной артерии может определяться систолический тон изгнания крови в легочную артерию;

4) диастолический шум. Вначале выслушивается изолированный пресистолический шум, а при более выраженном стенозе — мезодиастолический с пресистолическим усилением. Мезодиастолический шум следует за щелчком открытия митрального клапана и по мере уменьшения градиента диастолического давления при опорожнении левого предсердия стихает («декрешцендо»).

Мелодия сердца при сопутствующих митральному стенозу поражениях включает:

1) пансистолический шум относительной недостаточности трехстворчатого клапана с эпицентром в четвертом межреберье слева у края грудины. Обусловлен дилатацией правого желудочка у больных с высокой легочной гипертензией. Шум усиливается на вдохе (симптом Риверо-Корвальо) и уменьшается при форсированном выдохе или пробе Вальсальвы;

2) протодиастолический шум относительной недостаточности клапанов легочной артерии — шум Грэхэма Стилла. Обусловлен дилатацией клапанного кольца вследствие высокой легочной артериальной гипертензии. Это высокий дующий шум «декрешцендо» вдоль левого края грудины. Необходимо отличать от шума недостаточности аортальных клапанов.

Диагностика. На ЭКГ определяются:

- 1) признаки гипертрофии левого предсердия — P-mitrale;
- 2) при развитии легочной гипертензии — признаки гипертрофии правых желудочка и предсердия;
- 3) частое осложнение — мерцательная аритмия.

При рентгенологическом исследовании при небольшом и умеренном митральном стенозе размеры сердца не увеличены. Оно приобретает характерную митральную конфигурацию со сглаженной «талией» вследствие:

- 1) увеличения левого предсердия, которое лучше всего определяется в боковой проекции, где вызывает отклонение контрастированного пищевода по дуге малого, а затем большого радиуса;
- 2) выбухания ствола легочной артерии в связи с легочной гипертензией. При этом определяются усиление легочного сосудистого рисунка и другие признаки легочной венозной гипертензии, включая характерные линии Керли.

Диагноз митрального стеноза устанавливают **на основании**:

- 1) характерной мелодии сердца (хлопающий I тон, щелчок открытия митрального клапана, акцент II тона над легочной артерией, мезодиастолический шум с пресистолическим усилением) в сочетании с:
- 2) гипертрофии левого предсердия и правого желудочка на ЭКГ;
- 3) митральной конфигурацией сердца с увеличением левого предсердия и ствола легочной артерии при рентгенологическом исследовании. Диагноз **верифицируют** с помощью эхокардиографии.

Основными **осложнениями** митрального стеноза являются:

- 1) Отек легких. Как результат острой левопредсердной недостаточности развивается при резком повышении гидростатического давления в легочных капиллярах в случаях выраженной легочной венозной гипертензии.

2) Мерцательная аритмия. Основным фактором, вызывающим ее закономерное возникновение на определенном этапе течения заболевания, является значительная дилатация левого предсердия с морфологическими изменениями в его миокарде (гибель кардиомиоцитов, фиброз). Мерцание предсердий вначале носит характер пароксизмального, затем становится постоянным. Его возникновение сопровождается резким усугублением одышки, вплоть до возникновения отека легких, слабости и правожелудочковой недостаточности, иногда обмороком.

3) Активная легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность.

4) Тромбоэмболии большого круга кровообращения. Их источником являются тромбы, образующиеся в дилатированном левом предсердии, особенно в его ушке.

5) ТЭЛА. Отмечается в основном в далеко зашедших стадиях заболевания, при правожелудочковой недостаточности и часто рецидивирует.

6) Бронхолегочные инфекции. Подверженность больных с митральным стенозом бронхитам и пневмониям обусловлена застоем крови в малом круге кровообращения. Они проявляются усугублением одышки, кашлем с гнойной мокротой, иногда с прожилками крови, повышением температуры тела и могут провоцировать отек легких.

7) Инфекционный эндокардит. Встречается чаще при комбинированном митральном пороке, чем при «чистом» стенозе.

Лечение. Медикаментозная терапия при отсутствии симптомов заболевания предусматривает профилактику инфекционного эндокардита.

Из общих мероприятий рекомендуют также избегать значительной физической нагрузки.

При наличии симптомов рекомендуют ограничение соли и прием мочегонных средств. При их назначении следует, однако, соблюдать осторожность во избежание гиповолемии и снижения МОС. Сердечные гликозиды показаны при мерцательной аритмии для уменьшения ЧСС, а при синусовом ритме — только в случаях выраженной правожелудочковой недостаточности.

При кровохарканье проводят мероприятия, направленные на снижение давления в легочных венах: покой, положение полусидя, ограничение соли и мочегонные средства.

Поскольку митральный стеноз представляет собой механическое препятствие кровообращению, наиболее эффективным является *хирургическое лечение*.

Показаниями для оперативного лечения считают выраженные клинические проявления стеноза митрального отверстия, легочную гипертензию, сердечную астму, отек легких, тромбоэмболии, критический стеноз митрального отверстия (менее 1 см²).

- Катетерная чрезкожная баллонная вальвулопластика (расширение суженного отверстия специальным баллоном под высоким давлением) показана при изолированном стенозе митрального отверстия молодым паци-

ентам без кальцификации митрального клапана и его недостаточности. Особое значение этот метод имеет при беременности.

- Комиссуротомия (вальвулотомия) — рассечение сросшихся створок митрального клапана.

- Протезирование митрального клапана проводят при сопутствующей недостаточности митрального клапана или невозможности восстановления нормальной функции митрального клапана другими методами.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Недостаточность митрального клапана, или митральная недостаточность представляет собой регургитацию крови из левого желудочка в левое предсердие во время систолы желудочков вследствие нарушения смыкания створок митрального клапана.

Основными этиологическими и способствующими факторами органической митральной недостаточности, обусловленной первичным поражением клапанного аппарата, являются:

- 1) хроническая ревматическая болезнь;
- 2) инфекционный эндокардит;
- 3) врожденный порок;
- 4) ИБС (хронические формы и острый инфаркт миокарда);
- 5) травма сердца;
- 6) системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия и др.);
- 7) дегенеративное поражение клапанного аппарата неизвестной этиологии.

Механизм нарушений гемодинамики. Поскольку давление в левом предсердии ниже, чем в аорте, оно представляет меньшее сопротивление для изгнания, что создает благоприятные условия для регургитации значительного объема крови из левого желудочка в левое предсердие. При этом общий ударный объем левого желудочка резко возрастает и может значительно (до 3 раз) превышать норму. Изгнание начинается сразу после начала сокращения левого желудочка, и ко времени открытия аортального клапана до $\frac{1}{4}$ УОС поступает в левое предсердие.

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Клиника. Начало заболевания обычно постепенное. Хотя митральная регургитация часто развивается при остром ревмокардите, в большинстве таких случаев она вначале небольшая, и больные обычно не предъявляют жалоб на протяжении многих лет, иногда всю жизнь. Как при митральном стенозе, заболевание начинается с пароксизма мерцательной аритмии или острой левожелудочковой недостаточности после повышенной физической нагрузки.

Основными жалобами являются:

- 1) одышка, обусловленная венозным застоем в легких;
- 2) слабость и утомляемость вследствие снижения МОС. Выраженность одышки варьирует от незначительной, отмечающейся при повышенной физической нагрузке, до нехватки воздуха в состоянии покоя. В отличие от митрального стеноза приступы сердечной астмы и отека легких бывают очень редко. Мало характерны также кровохарканье и системные тромбоэмболии.

При объективном исследовании в поздних стадиях наблюдается акроцианоз. Артериальный пульс обычно не изменен или отмечаются признаки мерцательной аритмии. В далеко зашедших случаях при развитии дилатации правого желудочка и относительной недостаточности трехстворчатого клапана определяется положительный венный пульс за счет систолической волны «v». Обращает на себя внимание усиленный и разлитой верхушечный толчок, который при дилатации левого желудочка смещается кнаружи и книзу. При выраженном увеличении левого предсердия последнее смещается вперед, и его наполнение кровью пальпаторно ощущается у левого края грудины в конце систолы желудочков, когда сократившийся левый желудочек перемещается назад. При этом образуется характерное качательное движение грудной клетки в прекардиальной области. Над верхушкой сердца часто пальпируется систолическое дрожание. У больных с высокой легочной гипертензией может определяться пульсация правого желудочка в третьем-четвертом межреберье у левого края грудины и в надчревной области.

При аускультации сердца выявляются характерные признаки порока. К ним относятся:

- 1) pansистолический шум. Служит наиболее ярким проявлением митральной недостаточности. Шум имеет эпицентр над верхушкой сердца и проводится обычно в левую подмышечную область и на спину. Шум обычно громкий, усиливается в положении лежа на левом боку и часто сопровождается систолическим дрожанием. Чем громче шум, тем больше выраженность регургитации;
- 2) ослабление I тона, вплоть до отсутствия. Он часто маскируется шумом;
- 3) III тон. Обусловлен резким напряжением аппарата митрального клапана и стенок левого желудочка в конце периода быстрого наполнения;
- 4) акцент II тона над легочной артерией. Свидетельствует о легочной гипертензии, а расщепление II тона — о раннем захлопывании аортального клапана при значительном объеме регургитации.

Правожелудочковая недостаточность, проявляющаяся соответствующими признаками, развивается относительно поздно.

Диагностика. На ЭКГ выраженной митральной недостаточности определяются:

- 1) признаки гипертрофии левого предсердия — P-mitrale;
- 2) признаки гипертрофии левого желудочка. Они обычно умеренные и у ряда больных могут отсутствовать;

3) при выраженной легочной гипертензии отмечается также гипертрофия правого желудочка и предсердия.

При *рентгенологическом исследовании* выявляют характерные признаки — увеличение сердца от небольшого до значительного и его митральную конфигурацию.

Катетеризация полостей сердца — точный метод оценки степени митральной регургитации, дающий возможность определить объем регургитирующей крови в левом предсердии (выраженный в процентах от ударного объема левого желудочка). Различают четыре степени митральной регургитации по данным катетеризации:

- I степень — менее 15% от ударного объема левого желудочка.
- II степень — 15–30%.
- III степень — 30–50%.
- IV степень — более 50% от ударного объема.

Осложнениями ревматической митральной недостаточности являются:

- 1) бивентрикулярная застойная сердечная недостаточность;
- 2) мерцательная аритмия, вначале пароксизмальная, затем постоянная.

Как и при митральном стенозе, она закономерно развивается при значительной дилатации левого предсердия;

3) системные тромбоэмболии, особенно при мерцательной аритмии и инфекционном эндокардите. Их частота достигает 20%;

4) инфекционный эндокардит. Является частым осложнением митральной недостаточности, встречается у 20% больных;

5) легочная артериальная гипертензия. При хронической митральной недостаточности повышение ЛСС встречается редко и лишь в далеко зашедших случаях.

Течение невыраженной митральной недостаточности благоприятное.

Лечение. *Консервативное лечение* состоит в ограничении физической нагрузки, антибиотикопрофилактике рецидивов ревматизма по показаниям и инфекционного эндокардита во всех случаях, а также в медикаментозной терапии сердечной недостаточности при наличии симптомов. Она включает ограничение соли и применение мочегонных, сосудорасширяющих средств и сердечных гликозидов. Артериоларные вазодилататоры (гидралазин, ингибиторы АПФ и др.), снижая ОПСС, уменьшают объем регургитации и увеличивают эффективный МОС. Лечение мерцательной аритмии и антикоагулянтную терапию проводят по тем же принципам, что и при митральном стенозе.

Хирургическая коррекция является лечением выбора при выраженной митральной регургитации.

Хирургическое лечение показано в следующих ситуациях:

- Выраженная недостаточность митрального клапана (III–IV степень), даже при удовлетворительном самочувствии.

- Признаки дисфункции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка менее 60%, конечный систолический размер более 45 мм).

Применяют два метода хирургического лечения: реконструкцию митрального клапана и его протезирование.

КОМБИНИРОВАННЫЙ МИТРАЛЬНЫЙ ПОРОК

Комбинированный митральный порок сердца, т. е. сочетание митральных стеноза и недостаточности, практически всегда имеет ревматическое происхождение. **Нарушения внутрисердечной гемодинамики** особенно неблагоприятны, так как во время систолы часть крови выбрасывается в левое предсердие, откуда она должна вновь попасть в желудочек через суженное отверстие. Вследствие этого митральная регургитация редко достигает значительной величины, а МОС заметно снижен. Рано присоединяются мерцательная аритмия и правожелудочковая недостаточность.

Клиника. Как и при изолированном митральном стенозе, основной жалобой больных является нарастающее снижение переносимости физической нагрузки из-за одышки, слабости и сердцебиения. Ухудшение состояния может вызываться бронхолегочной инфекцией или задержкой жидкости.

При *объективном исследовании* в стадии развернутых клинических проявлений отмечаются мерцательная аритмия, набухание шейных вен вследствие правожелудочковой недостаточности и при наличии относительной недостаточности трехстворчатого клапана — положительный венный пульс. При пальпации прекардиальной области, как при «чистом» митральном стенозе, часто определяется правожелудочковая пульсация под мечевидным отростком и у левого края грудины. Верхушечный толчок в большинстве случаев не усилен, так как митральная регургитация и связанная с ней гипертрофия левого желудочка редко бывают значительными. Более надежным признаком преобладающей митральной регургитации является громкий пансистолический шум, который хорошо проводится в подмышечную область. При этом увеличение ударного выброса левого желудочка может вызывать образование довольно звучного мезодиастолического шума. У значительной части больных отмечаются признаки правожелудочковой недостаточности.

Диагностика. *Изменения на ЭКГ* зависят от того, какой порок преобладает. При превалирующей недостаточности часто отмечаются признаки гипертрофии левого желудочка, обычно умеренно выраженные, которые иногда, однако, отсутствуют. При резко выраженной гипертрофии левого желудочка следует искать другую причину — например, поражение аортального клапана, системную артериальную гипертензию. При синусовом ритме регистрируется R-mitrale. Признаки гипертрофии правого желудочка отмечаются редко.

На *рентгенограмме грудной клетки* определяются увеличенное сердце митральной формы. Обращает на себя внимание резкая дилатация лево-

го предсердия, которое может достигать гигантских размеров, в отличие от других изолированных пороков. При преобладании недостаточности расширяется также левый желудочек. Изменения в легких сходны с таковыми при «чистом» митральном стенозе.

Эхокардиография позволяет верифицировать диагноз и определить преобладающий порок. Характерны патогномоничные для митрального стеноза замедление раннего диастолического прикрытия передней створки митрального клапана, движение которой приближается к П-образному, и смещение кпереди его задней створки параллельно движению передней. Створки утолщаются, и амплитуда диастолического открытия клапана уменьшается. Полость левого желудочка может увеличиваться в размерах в зависимости от выраженности регургитации и миокардиальной недостаточности. Допплерэхокардиография позволяет оценить диастолический градиент давления на митральном клапане и величину обратного тока. В неясных случаях выраженность стеноза и регургитации уточняют при катетеризации сердца и ангиокардиографии.

Диагноз комбинированного митрального порока, как и изолированных, ставят на **основании** характерной мелодии сердца, данных ЭКГ и рентгенологического исследования грудной клетки и обычно подтверждают с помощью доплерэхокардиографии.

Осложнения такие же, как при изолированных пороках:

1) мерцательная аритмия. Развивается настолько часто, что может рассматриваться скорее как проявление заболевания. Сроки ее возникновения зависят от выраженности порока и ревматического поражения миокарда;

2) системные эмболии тромбами из левого предсердия. Диагностируют примерно у 20% больных, но их истинная частота значительно больше в связи с частым бессимптомным или малосимптомным течением;

3) легочная артериальная гипертензия. Развивается реже, чем при митральном стенозе, так как среднее давление в левом предсердии у таких больных обычно ниже.

Лечение сходно с лечением изолированных пороков.

СТЕНОЗ УСТЬЯ АОРТЫ

Стеноз устья аорты представляет собой препятствие изгнанию крови из левого желудочка во время систолы.

Этиологическими факторами являются:

1) врожденная патология;

2) острая ревматическая лихорадка;

3) кальциноз створок аортального клапана неизвестной этиологии.

Механизм нарушений гемодинамики. Первичное нарушение гемодинамики обусловлено сужением устья аорты, что создает препятствие изгнанию крови, для преодоления которого левый желудочек должен развивать более

высокое систолическое давление. Стеноз прогрессирует относительно медленно, и адекватный МОС обеспечивается за счет постепенного увеличения систолического градиента давления на аортальном клапане. При умеренном стенозе он находится в пределах 20–50 мм рт. ст., а при выраженном достигает 50–100 мм рт. ст. и более в покое и до 200 мм рт. ст. при физической нагрузке.

Вследствие хронической перегрузки сопротивлением и повышения систолического стеночного напряжения развивается гипертрофия левого желудочка. Она является важнейшим механизмом стойкой компенсации нарушений гемодинамики и приводит к нормализации стеночного напряжения. Определенное адаптационное значение имеет и удлинение систолы желудочка.

Клиника. Аортальный стеноз становится гемодинамически значимым при сужении клапанного отверстия примерно на 1/3 нормальной величины. Даже выраженный стеноз на протяжении многих лет протекает бессимптомно благодаря способности гипертрофированного левого желудочка генерировать повышенное внутрижелудочковое давление. У многих таких больных жалобы появляются после 40 и даже 60 лет.

Начало заболевания постепенное. Наиболее характерна триада симптомов:

- 1) одышка, вначале при физической нагрузке, а затем и в покое;
- 2) ангинозная боль;
- 3) головокружение и обмороки.

Все они являются относительно поздними симптомами, свидетельствующими о развитии декомпенсации.

1. Одышка обусловлена повышением давления в легочных капиллярах.

2. Стенокардическая боль появляется несколько позже и обусловлена ишемией миокарда в результате несоответствия между повышенной потребностью миокарда в кислороде и уменьшением его доставки.

3. Головокружение и обмороки возникают обычно при физическом напряжении и могут сочетаться с ангинозной болью. Они иногда проявляются в виде приступов резкой слабости с потемнением в глазах. В их основе лежит острая ишемия мозга вследствие снижения АД при дилатации сосудов работающих мышц.

Объективное исследование. Изменения кожи (выраженная бледность, акроцианоз) появляются лишь в очень поздних стадиях заболевания. Обращает на себя внимание медленный, малый и платообразный артериальный пульс.

При пальпации определяется медленно приподнимающийся, высокий, резистентный верхушечный толчок, который постепенно смещается влево и книзу. В положении больного лежа на левом боку ему может предшествовать толчок левого предсердия при его усиленном сокращении и изгнании крови в неподатливый левый желудочек. В области основания сердца, яремной вырезки и над сонными артериями определяется систолическое дрожание («кошачье мурлыканье») с эпицентром во втором межреберье справа у края грудины.

Аускультация сердца:

1. Систолический шум. Характерный для стеноза устья аорты систолический шум грубый и имеет эпицентр во втором межреберье справа у края грудины. Он хорошо проводится по току крови в область яремной вырезки и на сонные артерии, а также к верхушке сердца. Шум отличается характерным скребущим оттенком и лучше слышен в положении больного сидя с наклоном туловища кпереди.

2. Добавочный тон в период систолы — щелчок открытия аортального клапана.

3. Слияние II тона на аорте со II тоном на легочной аорте или, при резко выраженном стенозе, парадоксальное расщепление II тона (P_2A_2) в зависимости от степени удлинения систолы левого желудочка.

4. Ослабление II тона на аорте, вплоть до его отсутствия. Обусловлено тугоподвижностью фибротизированных и обызвествленных створок клапана.

5. IV тон. Связан с гипертрофией левого желудочка и повышением его КДД. При дилатации желудочка и развитии левожелудочковой недостаточности появляются III тон и акцент II тона над легочной артерией.

Диагностика. На ЭКГ выражены признаки гипертрофии левого желудочка и его перегрузки в виде депрессии сегмента ST и появления глубоких отрицательных зубцов T в левых грудных отведениях, I и aVL.

Рентгенография грудной клетки. Вследствие концентрического характера гипертрофии левого желудочка на протяжении многих лет изменения размеров и формы сердца не происходит. Может отмечаться лишь закругление гипертрофированной верхушки. При выраженном стенозе развивается постстенотическое расширение восходящей части аорты. Важное диагностическое значение имеет выявление кальциноза аортального клапана. Его отсутствие у взрослых практически исключает значительное сужение устья аорты. В поздних стадиях при декомпенсации либо присоединении недостаточности аортальных клапанов левый желудочек расширяется, и сердце приобретает характерную аортальную форму. Появляются признаки венозного застоя в легких, увеличение левого предсердия, легочной артерии и правых отделов сердца.

При *эхокардиографии* определяются признаки выраженной гипертрофии левого желудочка — увеличение толщины его задней стенки и межжелудочковой перегородки.

Катетеризация сердца и ангиокардиография показаны всем больным, у которых по данным клинического и неинвазивного обследования диагностирован выраженный стеноз устья аорты, для окончательного решения вопроса о целесообразности хирургического лечения.

Диагноз клапанного стеноза устья аорты ставят на основании:

1) характерного систолического шума изгнания с эпицентром во втором межреберье справа, который проводится на сосуды шеи и сопровождается дрожанием, ослаблением II тона на аорте;

- 2) выраженной гипертрофией левого желудочка на ЭКГ;
- 3) замедления подъема и зазубренности восходящей части кривой артериального пульса;
- 4) кальциноза аортального клапана при рентгенологическом исследовании (у взрослых);
- 5) фиброза и кальциноза аортального клапана и выраженной гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии.

Он **подтверждается** с помощью доплерэхокардиографии (градиент давления на аортальном клапане) и при катетеризации сердца.

Осложнениями заболевания являются:

- 1) нарушения ритма и внезапная сердечная смерть;
- 2) острая и хроническая левожелудочковая недостаточность. Развивается на относительно поздней стадии заболевания и является самым важным показанием к хирургическому лечению;
- 3) инфаркт миокарда. Даже при наличии неизмененных коронарных артерий длительная ишемия миокарда может вызывать субэндокардиальный инфаркт. При сопутствующем коронарном атеросклерозе может возникать инфаркт миокарда с зубцом Q;
- 4) атриовентрикулярная блокада. Возникает сравнительно редко, но может быть причиной внезапной смерти;
- 5) инфекционный эндокардит. Встречается значительно реже, чем при недостаточности митрального клапана, — примерно у 2% больных;
- 6) системные эмболии кусочками кальция с клапана. Отмечаются нечасто. Могут вызывать инсульты и нарушения зрения.

Лечение. При значительном стенозе даже при бессимптомном течении заболевания необходимо исключить тяжелую физическую нагрузку. Роль *медикаментозной терапии* в лечении этого заболевания относительно невелика, так как в легких случаях она не требуется, а в тяжелых неэффективна. Терапия симптоматическая.

Показаниями к хирургическому лечению стеноза устья аорты являются:

- выраженная симптоматика;
- бессимптомное течение при площади аортального отверстия менее $0,75 \text{ см}^2$;
- средний градиент давления более 50 мм рт.ст.;
- площадь аортального отверстия менее $0,5 \text{ см}^2$ на 1 м^2 поверхности тела.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

В основе **недостаточности аортального клапана** лежит регургитация крови из аорты в левый желудочек во время его диастолы вследствие нарушения смыкания створок аортального клапана.

Механизм нарушений гемодинамики. Из-за нарушения смыкания аортального клапана в период диастолы желудочков под действием гради-

ента давления между аортой, где оно выше, и левым желудочком часть крови из аорты возвращается обратно в желудочек. Вследствие этого для обеспечения адекватного эффективного (поступательного) ударного выброса в большой круг кровообращения левый желудочек увеличивает свой общий УОС на величину обратного тока. Объем регургитации у таких больных может быть равен эффективному УОС, а при выраженной аортальной недостаточности общий УОС в 3 или даже 4 раза превышает норму.

Для выраженной аортальной недостаточности характерно развитие ишемии миокарда. Она обусловлена несколькими причинами:

1) увеличением потребности миокарда в кислороде вследствие дилатации левого желудочка и повышения систолического стеночного напряжения;

2) снижением доставки кислорода из-за: а) уменьшения перфузионного давления в коронарных артериях при низком диастолическом давлении в аорте, и (реже) б) при распространении патологического процесса — воспалительного или дегенеративного (кальциноза) — на устья коронарных артерий с их сужением либо сдавлением при расслаивающей аневризме аорты. Определенное значение имеет также увеличение массы миокарда.

Клиника. Даже выраженный порок длительное время — до 20–40 лет — может оставаться компенсированным, и у больных при самом активном образе жизни симптоматика долго отсутствует.

Основными жалобами являются:

1) неприятное ощущение сокращений сердца в виде толчков, сердцебиения или пульсации в голове, особенно в положении лежа на левом боку или при физической нагрузке. Оно является самым ранним симптомом болезни, который, однако, не зависит от выраженности порока и не принимается во внимание при определении показаний к хирургическому лечению;

2) одышка при физической нагрузке. Является наиболее постоянным, но более поздним симптомом и свидетельствует о наступлении декомпенсации. Вскоре присоединяются и удушье в положении лежа и приступы острой левожелудочковой недостаточности. Одышка сопровождается резкой слабостью и потливостью вследствие снижения МОС;

3) стенокардическая боль в области сердца вначале при нагрузке, а затем и в покое, особенно по ночам. Особенно характерна для сифилитического порока и пожилых больных с сопутствующей ИБС.

При осмотре выявляют характерные клинические признаки, связанные с резким наполнением и коллапсом аорты и артерий крупного, среднего и мелкого калибров:

а) усиленную пульсацию дуги аорты в области яремной вырезки и брюшной части аорты в надчревной области;

б) выраженную пульсацию сонных артерий на шее («пляска каротид»), а также подключичных и подмышечных артерий соответственно в области надключичной ямки и латерально и книзу от ключицы;

в) ритмичное покачивание головы с ее отклонением кзади в период систолы. Этот признак, так называемый признак Мюссе, представляет в основном исторический интерес;

г) пульсацию язычка и миндалин (признак Мюллера);

д) систолическое сужение и диастолическое расширение зрачков (признак Ландольфи);

е) псевдокапиллярный пульс Квинке вследствие патологической пульсации артериол, которые в норме не пульсируют. Он определяется в виде чередующихся гиперемии и побледнения кожи у основания ногтя при надавливании на его кончик, а также слизистой оболочки губы при надавливании на нее предметным стеклом. Обусловлен увеличением УОС и периферической вазодилатацией. Конечности теплые и влажные на ощупь.

При осмотре также необходимо обращать внимание на признаки заболеваний, которые могут быть причиной аортальной недостаточности: инфекционного эндокардита, синдрома Марфана, анкилозирующего спондилоартрита, сифилиса и др.

Весьма показательны изменения пульса. Он быстрый, большой (высокий) и короткий. Такой пульс, обусловленный резкими колебаниями давления в аорте, носит название пульса Корригана. Часто наблюдается склонность к тахикардии. Как и при стенозе устья аорты, мерцательная аритмия не характерна.

Визуально и пальпаторно определяются колебания всей левой половины грудной клетки (сердечный толчок). Верхушечный толчок смещен влево и книзу до шестого-седьмого межреберья.

Весьма показательны данные аускультации сердца, в частности:

1) протодиастолический шум «декрещендо». Он имеет дующий характер и начинается сразу же за II тоном с эпицентром обычно в третьем – четвертом межреберье слева у края грудины. Он хорошо проводится по току крови на верхушку, где изредка определяется его эпицентр. Продолжительность шума зависит от выраженности порока и податливости левого желудочка;

2) другие сердечные шумы:

а) мезосистолический шум изгнания над аортой с проведением на сонные артерии. Обусловлен ее относительным стенозом при резком увеличении кровотока через клапан;

б) короткий мезодиастолический или пресистолический шум Флинта над верхушкой. Образуется при ударе обратного тока крови о стенку желудочка и створки митрального клапана;

в) пансистолический шум относительной митральной недостаточности. Возникает при значительной дилатации левого желудочка и проводится в подмышечную область. Свидетельствует о так называемой митрализации аортального порока;

3) изменения тонов сердца:

а) ослабление II тона над аортой. Обусловлено нарушением смыкания аортального клапана;

б) появление III тона. Тон «раздачи» левого желудочка при одновременном поступлении крови предсердия и аорты. Иногда определяется и IV тон;

в) непостоянный добавочный систолический тон изгнания крови в аорту при ее дилатации.

Мелодия аортальной недостаточности становится более отчетливой при изометрической нагрузке или фармакологических воздействиях, повышающих ОПСС.

При аускультации над бедренной артерией выслушиваются:

1) громкий хлопающий систолический тон («звук пистолетного выстрела») вследствие резкого растяжения ее стенки при внезапном повышении внутрисосудистого давления;

2) систоло-диастолический шум Дюрозье при легком сдавлении артерии стетоскопом.

Диагностика. При хронической аортальной недостаточности на ЭКГ определяются признаки гипертрофии левого желудочка и левого предсердия, в ряде случаев, при диффузном поражении миокарда, — блокада левой ножки пучка Гиса. Характерны также признаки «перегрузки» левого желудочка в виде депрессии сегмента ST и отрицательного зубца T в левых грудных отведениях, I и aVL.

При *рентгенографии* грудной клетки в случае гемодинамически значимой аортальной недостаточности отмечается увеличение тени сердца и его аортальной конфигурации за счет дилатации левого желудочка и восходящей части аорты. Верхушка сердца может смещаться книзу под диафрагму.

При *эхокардиографии* заметна дилатация левого желудочка с увеличением систолической экскурсии его стенок, которая сохраняется до наступления декомпенсации. Специфическим признаком аортальной регургитации является диастолическое дрожание передней створки митрального клапана.

Диагноз аортальной регургитации ставят **на основании:**

1) выраженной артериальной пульсации и увеличения пульсового АД;
2) протодиастолического шума вдоль левого края грудины особенно в сочетании с резким ослаблением II тона;

3) признаков гипертрофии левого желудочка на ЭКГ;

4) аортальной формы сердца с дилатацией активно сокращающегося левого желудочка и восходящей части аорты при рентгенологическом исследовании и эхокардиографии;

5) дрожания передней створки митрального клапана.

Диагноз **верифицируют** с помощью доплерэхокардио- и аортографии.

Осложнения:

1. Левожелудочковая недостаточность. Является основным осложнением порока. В отличие от пороков митрального клапана возникает относительно поздно и внезапно, возможно, вследствие резкого перехода от периферической вазодилатации к вазоконстрикции. Она протекает при со-

храненном синусовом ритме и плохо поддается лечению в стадии развернутых клинических проявлений.

2. Инфекционный эндокардит. Резко усугубляет аортальную регургитацию и имеет особенно тяжелое течение.

3. Нарушения атриовентрикулярной проводимости. Встречаются редко и при воспалительном генезе порока.

Лечение. Умеренная аортальная регургитация и бессимптомное течение заболевания не требуют лечения. Рекомендуют исключить тяжелую физическую нагрузку во избежание усугубления дилатации левого желудочка и проводить профилактику инфекционного эндокардита.

Медикаментозное лечение проводят в основном по поводу застойной сердечной недостаточности по общим принципам, и в начальных ее стадиях оно довольно эффективно. Ограничивают употребление соли, назначают мочегонные средства, сердечные гликозиды и периферические вазодилататоры, среди которых особенно эффективны ингибиторы АПФ, способствующие уменьшению регургитации. При ангинозной боли применяют нитраты. При сифилитическом аортите показана антибиотикотерапия препаратами пенициллинового ряда.

Основной метод лечения — *хирургический*.

Показания для хирургического лечения недостаточности аортального клапана (протезирования):

- наличие симптомов недостаточности аортального клапана независимо от функции левого желудочка;
- бессимптомное течение с дисфункцией левого желудочка;
- бессимптомное течение с нормальной функцией левого желудочка при выраженной сопутствующей ИБС, наличии других клапанных поражений, увеличении конечного диастолического размера левого желудочка по данным эхокардиографии более 70 мм, увеличении конечного систолического размера левого желудочка более 50 мм, увеличении конечного диастолического объемного индекса левого желудочка более 150 мл/м².

КОМБИНИРОВАННЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ ПОРОК

Комбинированный аортальный порок в большинстве случаев имеет ревматическое происхождение. Реже он обусловлен врожденной патологией клапана, его дегенеративным поражением — кальцинозом у пожилых лиц, а также развитием инфекционного эндокардита на исходно стенозированном клапане.

Особенности клинических проявлений комбинированного аортального порока в отличие от изолированных:

- 1) большая выраженность одышки и признаков венозного застоя в легких;

2) относительно меньшая выраженность периферических признаков аортальной регургитации, даже при ее существенной величине, вплоть до их исчезновения при развитии сердечной недостаточности;

3) характерный признак — *pulsus bisferiens*.

Вопрос о преобладании того или иного порока, однако, представляет скорее академический интерес, так как единственно эффективным способом лечения в обоих случаях является протезирование аортального клапана. Показания к нему аналогичны таковым при «чистом» стенозе устья аорты.

СЛОЖНЫЕ ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Для сложных, т. е. многоклапанных, приобретенных пороков сердца, в отличие от изолированных, характерны более выраженные нарушения гемодинамики и снижение МОС, что приводит к более ранней декомпенсации.

Наиболее распространенным является **митрально-аортальный стеноз**, который в большинстве случаев протекает с преобладанием митрального стеноза. При этом сужение левого атриовентрикулярного отверстия, создавая препятствие притоку крови в левый желудочек, уменьшает его нагрузку и тем самым «смягчает» проявления аортального стеноза. В результате характерные для стеноза устья аорты патофизиологические изменения (гипертрофия и последующая дилатация левого желудочка) и клинические проявления (ангинозная боль, обмороки) выражены значительно слабее и развиваются относительно медленно. В поздних стадиях левожелудочковая недостаточность, протекающая с повышением конечного диастолического давления в желудочке, значительно отягощает течение порока.

Диагностика стеноза устья аорты приобретает большое значение при направлении больных на операцию, т. к. резкое повышение притока крови к левому желудочку после изолированной митральной комиссуротомии может привести к тяжелой левожелудочковой недостаточности с некупирующимся отеком легких. По этой причине на операционном столе вначале устраняют аортальный порок и только затем митральный.

При преобладании стеноза устья аорты течение порока более благоприятное. Порок дольше остается компенсированным и при отсутствии хирургического лечения больные умирают в более старшем возрасте.

С одной стороны, при **сочетании митрального стеноза с выраженной аортальной недостаточностью** вызываемое ею повышение конечного диастолического давления в левом желудочке приводит к нарушению опорожнения левого предсердия, что усугубляет митральный стеноз. С другой стороны, сужение левого атриовентрикулярного отверстия до некоторой степени уменьшает отрицательное влияние аортальной регургитации на левый желудочек. Это, однако, достигается «ценой», перегрузки слабых левого предсердия и правого желудочка.

При преобладании митрального стеноза единственным признаком аортальной недостаточности является дующий протодиастолический шум вдоль левого края грудины, который сопровождается ослаблением II тона над аортой.

При преобладании аортальной недостаточности на первый план выступают ее проявления — характерные жалобы, периферические признаки и данные аускультации. При этом диастолический шум органического митрального стеноза следует дифференцировать с шумом Флинта.

При сложном **митрально-аортальном пороке с преобладанием недостаточности обоих клапанов** неблагоприятное влияние обоих пороков на функцию левого желудочка суммируется. Это приводит к возрастанию его перегрузки объемом и усугублению выраженности гипертрофии и дилатации. При клиническом обследовании отмечается значительное смещение разлитого верхушечного толчка влево и книзу, а при рентгено- и эхокардиографии — резкое расширение полости левых желудочка и предсердия. В зависимости от степени аортальной регургитации определяются более или менее выраженные сосудистые проявления. Мелодию аортомитральной недостаточности необходимо отличать от «чистой» аортальной регургитации с митрализацией.

При выраженной митральной недостаточности со значительной дилатацией сердца проявления умеренного аортального порока могут скрадываться.

ЛЕКЦИЯ 3

НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА

Некоронарогенные заболевания миокарда — группа различных по этиологии и патогенезу болезней сердечной мышцы воспалительного, дистрофического или дегенеративного характера, не обусловленных поражением коронарных сосудов, артериальной гипертензией и хронической ревматической болезнью. Кроме миокардитов, дистрофий миокарда и кардиомиопатий, к этой группе относятся редкие болезни различного происхождения: опухоли сердца, амилоидоз сердца, гемохроматоз, глистная инвазия и некоторые другие.

НЕРЕВМАТИЧЕСКИЕ МИОКАРДИТЫ

Это воспалительные заболевания миокарда, различной этиологии, не связанные с β -гемолитическим стрептококком группы А, заболеваниями соединительной ткани и другими системными заболеваниями, патоморфологическая картина которых характеризуется очаговой или диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, различной степенью дистрофии и деструкции мышечных волокон и интерстициальным отеком, а при хроническом течении заболевания заместительным и интерстициальным фиброзом и гипертрофией миоцитов.

Этиология. Наиболее частой причиной миокардитов, очевидно, являются вирусы (Коксаки, гриппа, парагриппа, аденовирусы). Особое значение придается вирусу Коксаки В; реже миокардиты имеют бактериальное происхождение (стрептококковые, стафилококковые). Этиологическим фактором миокардитов могут быть эндо- и экзотоксины и аллергены различного происхождения. Приблизительно в четверти наблюдений этиология миокардитов остается невыясненной.

По патогенетическому признаку различают миокардиты:

- 1) инфекционные или инфекционно-токсические;
- 2) аллергические (иммунные);
- 3) токсико-аллергические (в том числе лекарственные).

Самым распространенным является инфекционно-токсический миокардит, в патогенезе которого наряду с повреждающим действием самого возбудителя участвуют иммунные реакции (преимущественно замедленного типа) с фиксацией иммунных комплексов на стенках сосудов и в строме миокарда.

В диагностике миокардитов, собственно и в диагнозе, согласно современным классификациям, следует отражать этиологию, ведущий патогенетический механизм, распространенность (очаговый, диффузный), течение (острое, подострое, абортное, рецидивирующее, латентно-хроническое).

Течение миокардитов. Большинство миокардитов протекает доброкачественно и заканчивается выздоровлением (клиническим и морфологи-

ческим) или развитием очагового миокардитического кардиосклероза. Особое положение занимает миокардит Абрамова-Фидлера, который во многих случаях не имеет установленной этиологии, т. е. является идиопатическим, хотя существует мнение о его вирусном происхождении. Миокардит Абрамова-Фидлера отличается глубокими деструктивными изменениями миокарда и прогрессирующим течением с частым летальным исходом в первые месяцы заболевания.

Клиника. Больные миокардитом предъявляют жалобы на боли в области сердца, которые чаще бывают тупые, ноющие, неинтенсивные или воспринимаются как чувство дискомфорта и редко носят характер острых, напоминающих стенокардию.

Беспокоят больных сердцебиения, одышка при ходьбе и подъеме на лестницу, также общая слабость, недомогание и снижение трудоспособности. Так как эти проявления встречаются при многих органических и функциональных заболеваниях и, кроме того, выражены весьма умеренно, диагноз миокардита нередко бывает затруднен. Особое значение имеют следующие критерии диагностики миокардита (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация):

1) указание на перенесенную за 7–10 дней до появления кардиальных симптомов инфекцию, особенно если есть подтверждение вирусной инфекции (положительная реакция нейтрализации, РИГА и РСК);

2) синусовая тахикардия или брадикардия;

3) ослабленный I тон;

4) нарушение ритма, ритм «галопа»;

5) увеличение размеров сердца;

6) застойная сердечная недостаточность;

7) патологические изменения ЭКГ;

8) повышение активности сывороточных ферментов и изоферментов, в первую очередь — ЛДГ и ЛДГ, КФК и МВ-КФК.

Меньшую значимость имеют ускорение СОЭ, лейкоцитоз, С-реактивный белок, сиаловые кислоты, увеличение α_1 и α_2 -глобулинов, так как они могут отражать воспалительные процессы иного происхождения, в том числе обусловленные инфекцией, ставшей причиной миокардита. Следует отметить, что за последнее десятилетие изменилось представление о миокардите как об изолированном процессе, у ряда больных он может сопровождаться перикардитом, артралгиями и даже поражением эндокарда, что весьма затрудняет дифференциальный диагноз инфекционно-аллергического миокардита и ревматизма.

Варианты клинического течения инфекционно-аллергического миокардита

— Миокардит доброкачественного течения (обычно очаговая форма процесса).

— Острый миокардит тяжелого течения.

— Миокардит рецидивирующего течения с повторяющимися обострениями.

— Миокардит с нарастающей дилатацией полостей сердца и в меньшей степени гипертрофией миокарда (обычно диффузная форма процесса).

— Хронический миокардит.

Схема клинической диагностики миокардита по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1964, 1973)

Постановка диагноза:

1. Наличие предшествующей инфекции, доказанной клиническими и лабораторными данными: выделение возбудителя, результаты реакции нейтрализации, реакция связывания комплемента, реакция гемагглютинации, ускорение СОЭ, появление С-реактивного белка.

2. Признаки поражения миокарда. **Большие признаки:** изменения ЭКГ, повышение активности саркоплазматических энзимов в сыворотке крови — лактатдегидрогеназы, креатининкиназы, кардиомегалия, застойная недостаточность кровообращения, кардиогенный шок. **Малые признаки:** тахикардия, ослабление 1 тона, ритм галопа. Диагноз миокардита считается достоверным при сочетании предшествующей инфекции с одним большим и двумя малыми признаками.

На тяжесть миокардита в первую очередь указывает бурное развитие сердечной декомпенсации, кардиогенный шок, приступы Морганьи-Адамса-Стокса или большие патологические изменения ЭКГ, высокая гиперферментемия, значительное увеличение камер сердца (по данным ЭхоКГ).

Прогноз: при доброкачественном течении миокардита в течение года у большинства больных наступает полное выздоровление или сохраняются остаточные изменения в виде легкой одышки или патологических знаков на ЭКГ, указывающих на развитие очагового миокардиосклероза.

Дифференциальный диагноз проводится с хронической ревматической болезнью, дистрофией миокарда, при отсутствии четких признаков миокардиального поражения — с нейроциркуляторной дистонией.

Лечение

Лечебная программа:

1. Этиологическая терапия.

2. Режим.

3. Лечебное питание.

4. Медикаментозное (патогенетическое лечение):

— нестероидные противовоспалительные;

— глюкокортикоиды;

— средства, улучшающие обмен в миокарде;

— антиоксиданты;

— симптоматическая терапия.

6. ЛФК.

7. Санаторно-курортное лечение.

Этиологическое лечение.

Необходимо, но не всегда осуществимо. При вирусных можно противовирусные препараты (но эффект слабый):

- интерферон;
- противогриппозные — глобулин;
- Т-активин.

При токсоплазменном миокардите:

- хлоридин;
- сульфаниламиды.

При миоплазменном, риккетсиозном:

- тетрациклин;
- доксициклин;
- морфоциклин.

При бактериальном: соответствующие антибиотики: геницилин и его группа, цефалоспорины.

При грибковом: нистатин, леварин, гризеофульвин.

При аллергическом: устранить аллерген.

Режим больного: зависит от степени тяжести.

Легкой степени тяжести — постельный 1 неделя, 3–4 недели расширенный.

Средней степени тяжести — строгий постельный режим 2 недели, расширенный 4 недели.

Тяжелый — строгий постельный режим в палате интенсивной терапии до 4 недель.

Лечебное питание: стол № 10

Медикаментозное лечение:

А) НПВС

Нет единой точки зрения на их применение.

При легком миокардите некоторые не назначают. Применяют при средней тяжести, особенно при миоперикардитах.

Дозы соответствуют дозам при острой ревматической лихорадке. Назначают до улучшения состояния, нормализация ЭКГ 4–6 недель. Если есть возможность лучше вольтарен, метиндол-ретард, бруфен.

- Индометацин 150 мг в сутки по 2 табл. × 3 р. в день;
- Вольтарен в той же дозе;
- Бруфен 1–1,6 г в сутки 0,2 по 2 т. × 4 р в день;
- Аспирин 4–5 г в сутки 0,5 по 2 т. × 4 р в день.

Б) Глюкокортикоиды

Показания — тяжелое течение миокардита:

— миокардит средней степени тяжести в сочетании с перикардитом при отсутствии эффекта от НПВС.

Преднизолон 60–90 мг/сут. Дозу делят на 2 приема. Дают утром и в обед постепенно уменьшают дозу до 20 мг в сутки. Курс лечения 4–5 недель.

При снижении доз преднизолона надо подключать аминохинолиновые препараты. Делагил 1–2 т. в течение 2-х месяцев.

В) Ангиопротекторы

Они укрепляют сосудистую стенку, т. к. блокируют кининовую систему, брадикини:

- продектин 1 т. × 2 р. в день;
- пармидин 1 т. × 2–3 р. в день;
- ангинин 0,25 1–2 т. × 3р. в сутки;
- теоникол (компламин, ксантинола никотинат) 0,15 по 1 т. × 3 раза в сутки.

Антиагреганты:

- трентал 1 т. × 3 р. в день
- агопурин 0,1 по 2 т. × 3 р. в день.

Можно курантил 25 мг по 2 т. × 3р. в день, аспирин 50 мг в сутки.

При тяжелых миокардитах: антикоагулянты: гепарин, стрептодеказа.

Г) Метаболическая терапия

- препараты калия (оротат калия, панангин, аспаркам) по 2 т. × 3р. в день;
- кардиомагнил 75 мг в день;
- липоевая кислота по 0,05 по 1т. × 3р. в день;
- поливитаминные комплексы.

Такие препараты, как рибоксин, АТФ, фосфофен применяют после уменьшения клинических проявлений и начало нормализации ЭКГ. Это связано с тем, что для проникновения АТФ через клеточные мембраны требуется большое количество энергии, которой недостаточно в воспаленном миокарде:

— Рибоксин 0,2 по 2 т. × 3р. в день или 2% — 10,0 в/вено струйно 1 раз в день;

- АТФ 1% — 1 мл;
- Фосфоден 2% — 1 мл или 0,05 по 1 т. × 3р. в день;
- Цитохром С 4–8 мл в/мышечно.

Улучшает тканевое дыхание.

Д) Антиоксиданты

Вит. Е подавляет перекисное окисление липидов. По 1 капсуле × 3 р. в течение 1 месяца 1–2 мло в/м 1 р. в день.

Е) Симптоматическое лечение

- антиаритмические препараты;
- периферические вазодилататоры;
- мочегонные;
- сердечные гликозиды (осторожно, т. к. могут вызвать гликозидную интоксикацию).

ЛФК

Временная нетрудоспособность:

- если неосложненное течение диффузного миокардита — 1,5–2 месяца.
- если длительное, рецидивирующее течение 3–4 месяца, потом ВТЭК.
- легкий миокардит 3–4 нед.
- средней степени тяжести около 1 мес.

КАРДИОМИОПАТИИ

Кардиомиопатия — первичное поражение миокарда, вызывающее нарушение функций сердца и не являющееся следствием заболеваний венечных артерий, клапанного аппарата, перикарда, артериальной гипертензии или воспаления.

Классификация кардиомиопатий (ВОЗ, 1995)

Функциональная классификация

- Дилатационная кардиомиопатия.
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Рестриктивная кардиомиопатия.
- Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка.

Специфические кардиомиопатии

- Ишемическая кардиомиопатия (вследствие ИБС).
- Кардиомиопатия в результате клапанных пороков сердца.
- Гипертоническая кардиомиопатия.
- Воспалительная кардиомиопатия.
- Метаболические кардиомиопатии (эндокринные, семейные «болезни накопления» и инфильтрации, дефициты витаминов, амилоидоз).
- Генерализованные системные заболевания (патология соединительной ткани, инфильтрация и гранулемы).
- Мышечные дистрофии.
- Нейромышечные нарушения.
- Аллергические и токсические реакции.
- Перипортальная кардиомиопатия (во время беременности и после родов).

Неклассифицируемые кардиомиопатии (причины неизвестны)

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка — замена участка миокарда правого желудочка на жировую или фиброзную ткань, проявляется желудочковой тахикардией из правого желудочка.

В клинической практике более широко используется функциональная классификация кардиомиопатий, подразделяющая патологические изменения в сердце на три типа: дилатация, гипертрофия, рестрикция.

- Дилатация характеризуется преобладанием расширения полостей над гипертрофией и преобладанием систолической сердечной недостаточности.
- Гипертрофия характеризуется утолщением стенок сердца (как с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, так и без нее) и возможностью развития диастолической сердечной недостаточности.
- Рестрикция проявляется неадекватным расслаблением миокарда левого желудочка, вызывающим ограничение диастолического наполнения левого желудочка.

Дилатационная кардиомиопатия

Дилатационная кардиомиопатия — первичное поражение сердца, характеризующееся расширением его полостей и нарушением сократительной функции.

ЭТИОЛОГИЯ

Возникновение дилатационной кардиомиопатии связывают с взаимодействием нескольких факторов: генетических нарушений, экзогенных влияний, аутоиммунных механизмов.

ПАТОГЕНЕЗ

Под действием экзогенных факторов уменьшается количество полноценно функционирующих кардиомиоцитов, что приводит к расширению камер сердца и нарушению сократительной функции миокарда. Полости сердца расширяются, что приводит к развитию систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков. Развивается и хроническая сердечная недостаточность.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Проявления дилатационной кардиомиопатии включают застойную сердечную недостаточность, нарушения ритма и тромбоэмболии (возможно наличие как одного, так и всех трех признаков). Заболевание развивается постепенно, но при отсутствии лечения (а часто даже и на фоне лечения) неуклонно прогрессирует. Жалобы длительное время могут отсутствовать.

- При снижении сократительной способности миокарда постепенно возникают жалобы, характерные для хронической сердечной недостаточности: одышка, слабость, утомляемость, сердцебиение, периферические отеки.

- При декомпенсации отмечают признаки застоя в малом (одышка, хрипы в легких, ортапноэ, приступы сердечной астмы, «ритм галопа») и большом (периферические отеки, асцит, гепатомегалия) круге кровообращения, снижение сердечного выброса (снижение периферической перфузии в виде цианоза и холодной влажной кожи, низкое систолическое АД) и нейро-эндокринной активации (тахикардия, периферическая вазоконстрикция).

Одним из ранних проявлений дилатационной кардиомиопатии может быть пароксизмальная мерцательная аритмия, которая, как правило, быстро переходит в постоянную форму. Однако даже при наличии тахисистолии больной часто долгое время не ощущает мерцательную аритмию.

При перкуссии сердца можно выявить расширение границ относительной сердечной тупости в обе стороны (кардиомегалия), при аускультации — систолические шумы относительной недостаточности трехстворчатого и митрального клапанов. Характерно нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий. Возможны тромбоэмболические осложнения в виде поражения мелких ветвей легочной артерии, окклюзии артерий большого круга кровообращения при наличии пристеночных внутрисердечных тромбов. К частым осложнениям дилатационной кардиомиопатии относятся тромбоэмболии, возникающие более чем у трети больных. Риск тромбоэмболических осложнений наиболее высок у больных с постоянной формой мерцательной аритмии и выраженной сердечной недостаточностью. Однако тромбоэмболии возникают и при стабильном состоянии больных, не внушающем каких-либо опасений. Тромбоэмболии в мозговые артерии и крупные ветви легочной артерии могут стать причиной внезапной смерти больных. Однако некоторые тромбоэмболии (например, в сосуды почек) протекают бессимптомно и иногда обнаруживаются лишь на секции.

На ЭКГ при дилатационной кардиомиопатии можно обнаружить признаки гипертрофии и перегрузки левого желудочка (депрессия сегмента ST и отрицательные зубцы T в I, aVL, V₅, V₆), левого предсердия. У 20% больных дилатационной кардиомиопатией обнаруживают фибрилляцию предсердий. Возможны нарушения проводимости, в частности блокада левой ножки пучка Гиса (до 80% больных), наличие которой коррелирует с высоким риском внезапной сердечной смерти (появление блокады левой ножки пучка Гиса связывают с развитием фиброзного процесса в миокарде). Характерны удлинение интервала Q – T и его дисперсия. Реже возникает АВ-блокада.

Эхокардиография позволяет выявить основной признак дилатационной кардиомиопатии — дилатацию полостей сердца с уменьшением фракции выброса левого желудочка. В доплеровском режиме можно обнаружить относительную недостаточность аортального клапана, нарушения диастолической функции левого желудочка. Кроме того, при эхокардиографии можно провести дифференциальную диагностику, выявить вероятную причину сердечной недостаточности (пороки сердца, постинфарктный кардиосклероз), оценить риск тромбоэмболии при наличии пристеночных тромбов.

Рентгенологическое исследование помогает выявить увеличение размеров сердца, признаки легочной гипертензии, гидроперикарда.

Основным методом диагностики дилатационной кардиомиопатии служит эхокардиография, позволяющая выявить дилатацию камер сердца и снижение сократимости левого желудочка, а также исключить пораже-

ние клапанов сердца и перикардиальный выпот. Обнаруживают увеличение конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка, уменьшение его фракции выброса, иногда умеренную гипертрофию миокарда. Позднее развивается дилатация правого желудочка.

У дилатационной кардиомиопатии нет каких-либо патогномоничных клинических или морфологических маркеров, что затрудняет дифференциальную диагностику ее с вторичными поражениями миокарда известной природы (при ИБС, артериальной гипертензии, микседеме, некоторых системных заболеваниях и т. д.). Последние при наличии дилатации камер сердца называют вторичными кардиомиопатиями. Особенно трудной иногда бывает дифференциальная диагностика дилатационной кардиомиопатии с тяжелыми ишемическими поражениями миокарда у относительно пожилых людей при отсутствии характерного болевого синдрома в виде стенокардии. При этом следует обращать внимание на наличие факторов риска атеросклероза, наличие атеросклеротического поражения аорты и других сосудов, но решающими могут быть данные коронарографии, позволяющей исключить стенозирующее поражение коронарных артерий.

Наиболее частые осложнения дилатационной кардиомиопатии: артериальной и легочной тромбоэмболии (20% больных), нарушения ритма и проводимости сердца (30% больных), внезапная сердечная смерть, прогрессирующая сердечная недостаточность.

Лечение дилатационной кардиомиопатии заключается в адекватной коррекции проявлений сердечной недостаточности.

- В первую очередь необходимо ограничить физическую нагрузку и количество потребляемой жидкости и соли.

- Всем больным дилатационной кардиомиопатией при отсутствии противопоказаний необходимо назначать ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.), в том числе даже при отсутствии застойной сердечной недостаточности. Препараты этой группы не только дают симптоматический эффект, но и предупреждают развитие и прогрессирование сердечной недостаточности. При появлении задержки жидкости ингибиторы АПФ комбинируют с диуретиками, в основном с фуросемидом.

- При тяжелой сердечной недостаточности показано применение спиронолактона в дозе 25 мг/сут.

- Кроме того, может использоваться дигоксин, особенно при наличии мерцательной аритмии.

Значительные трудности в лечении больных дилатационной кардиомиопатией возникают при наличии стойкой тахикардии и тяжелых нарушений ритма сердца. Терапия дигоксином в дозах более 0,25–0,375 мг/сут у таких больных быстро приводит к развитию гликозидной интоксикации даже при нормальной концентрации калия в сыворотке крови. В таких случаях целесообразно использование β -адреноблокаторов (бисопролола,

карведилола, метапролола). Применение β -адреноблокаторов особенно показано при постоянной форме мерцательной аритмии. О благоприятном действии β -адреноблокаторов при дилатационной кардиомиопатии свидетельствуют результаты ряда клинических испытаний, которые подтвердили увеличение выживаемости больных под влиянием препаратов этой группы.

В связи с склонностью к тромбообразованию целесообразно длительное применение антиагрегантов, в частности ацетилсалициловой кислоты по 0,25–0,3 г/сут.

Как первичная дилатационная кардиомиопатия, так иногда и вторичная при ИБС — одно из главных показаний к трансплантации сердца.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия — первичное поражение сердца, характеризующееся утолщением стенок левого желудочка и развитием сердечной недостаточности, преимущественно диастолической. Гипертрофия стенки левого более 15 мм неясного генеза считается диагностическим критерием гипертрофической кардиомиопатии. Различают обструктивную (сужающую выносящий тракт левого желудочка) и необструктивную гипертрофические кардиомиопатии. Гипертрофия может быть симметричной (увеличение с вовлечением всех стенок левого желудочка) и ассиметричной (увеличение с вовлечением одной из стенок). Гипертрофия может охватывать изолированно лишь верхушку сердца (апикальная гипертрофическая кардиомиопатия). При гипертрофии верхней части межжелудочковой перегородки непосредственно под фиброзным кольцом аортального клапана говорят о субаортальном стенозе.

Важными общими особенностями гипертрофической кардиомиопатии (как с обструкцией, так и без нее) выступают высокая частота нарушений ритма сердца, нарушение диастолического наполнения левого желудочка, что может приводить к сердечной недостаточности. С аритмиями связывают внезапную смерть, наступающую у 50% больных гипертрофической кардиомиопатией.

ЭТИОЛОГИЯ

Гипертрофическую кардиомиопатию считают наследственным заболеванием. Она возникает в результате мутаций одного из четырех генов, кодирующих белки сердца (β -миозин тяжелых цепей, ген локализован в хромосоме 14; тропонин Т сердца, ген локализован в хромосоме 1; α -тропомиозин, ген расположен в хромосоме 15; миозинсвязывающий белок С, ген расположен в хромосоме 11).

Гипертрофическая кардиомиопатия часто носит семейный характер. Выявлено по крайней мере 6 генетических локусов, ответственных за возникновение заболевания. Причинами гипертрофической кардиомиопатии могут быть различные мутации одного из пяти генов, кодирующих синтез белков

сердечного саркомера (тропонина Т, тропонина I, α -тропомиозина, β -миозина и миозинсвязывающего белка С). В этих генах обнаружено около 70 мутаций, вызывающих гипертрофическую кардиомиопатию. Выживаемость больных гипертрофической кардиомиопатией, возникшей в результате особо клинической злокачественной мутации гена тяжелой цепи β -миозина, существенно ниже чем при мутации гена сердечного тропонина Т, причем в последнем случае клинические проявления возникают в более позднем возрасте.

В патогенезе гипертрофической кардиомиопатии имеет значение увеличение содержания ионов кальция в кардиомиоцитах. В возникновении гипертрофической кардиомиопатии имеет значение и патологическая стимуляция симпатической нервной системы. Кроме того, аномально утолщенные интрамуральные артерии не обладают способностью к адекватной дилатации, что ведет к ишемии, фиброзу миокарда и его патологической гипертрофии.

Основное морфологическое проявление гипертрофической кардиомиопатии — утолщение стенок левого желудочка более 30 мм (иногда до 60 мм) в сочетании с нормальными или уменьшенными размерами его полости. Наряду с этим имеется дилатация левого предсердия (возникает из-за увеличенного конечного диастолического давления в левом желудочке). У большинства больных гипертрофированы межжелудочковая перегородка и большая часть боковой стенки левого желудочка, в то время как задняя стенка вовлекается в процесс реже. У других пациентов гипертрофируется только межжелудочковая перегородка. У 30% больных может быть локальная гипертрофия стенки левого желудочка небольших размеров: верхушки левого желудочка (апикальная), только задней стенки, переднебоковой стенки. У 30% больных в гипертрофический процесс вовлекаются правый желудочек, сосочковые мышцы или верхушка сердца.

Клинические проявления гипертрофической кардиомиопатии обусловлены обструкцией выносящего тракта левого желудочка, его диастолической дисфункцией, ишемией миокарда и нарушениями сердечного ритма. При гипертрофической кардиомиопатии возможна внезапная сердечная смерть. В большинстве случаев (80%) она возникает в результате фибрилляции желудочков. Другими причинами внезапной сердечной смерти могут быть фибрилляция предсердий с высокой частотой сокращения желудочков, наджелудочковая тахикардия и резкое снижение сердечного выброса с развитием шока. К факторам риска внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии относятся следующие:

- Остановка сердца в анамнезе.
- Стойкая желудочковая тахикардия.
- Резко выраженная гипертрофия левого желудочка.
- Особенности генотипа или семейный анамнез внезапной сердечной смерти.
- Частые пароксизмы желудочковой тахикардии, выявляемые при суточном мониторингировании ЭКГ.

- Раннее появление симптомов гипертрофической кардиомиопатии (в детском возрасте).

- Частые обмороки.

- Ненормальная реакция АД (снижение) на физическую нагрузку.

Заболевание длительное время может протекать бессимптомно, и его случайно выявляют при обследовании по другому поводу. Наиболее часто больных беспокоят одышка при физической нагрузке, боли за грудиной (различного, в том числе ангинозного, характера), сердцебиение, головокружения, обмороки.

- Одышка возникает в результате увеличения диастолического давления наполнения левого желудочка и пассивного ретроградного увеличения давления в легочных венах, что приводит к нарушению газообмена. Увеличение давления наполнения левого желудочка обусловлено ухудшением диастолического расслабления вследствие выраженной гипертрофии.

- Головокружение и обмороки возникают при физических нагрузках в результате ухудшения мозгового кровообращения вследствие усугубления обструкции выносящего тракта левого желудочка. Также эпизоды потери сознания могут быть обусловлены аритмиями.

- Боли за грудиной появляются вследствие ухудшения диастолического расслабления и увеличения потребности миокарда в кислороде в результате гипертрофии. Могут возникать типичные приступы стенокардии, причинами которых выступают несоответствие между коронарным кровотоком и возросшей потребностью в кислороде гипертрофированного миокарда, сдавление интрамуральных ветвей коронарных артерий, субэндокардиальная ишемия в результате нарушения диастолического расслабления.

- Сердцебиение может быть проявлением наджелудочковой или желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий.

Изменения на ЭКГ при гипертрофической кардиомиопатии обнаруживают у 90% больных. К основным ЭКГ-признакам заболевания относят: гипертрофию левого желудочка, изменения сегмента ST и зубца T, наличие патологических зубцов Q (в отведениях II, III, aVF, грудных отведениях), фибрилляцию и трепетание предсердий, желудочковую экстрасистолию, укорочение интервала P-R (P-Q), неполную блокаду ножек пучка Гиса. Причины появления патологических зубцов Q неизвестны. Его связывают с ишемией миокарда, ненормальной активацией межжелудочковой перегородки и стенки правого желудочка.

Эхокардиография — основной метод диагностики данного заболевания. Определяют локализацию гипертрофированных участков миокарда, степень выраженности гипертрофии, наличие обструкции выносящего тракта левого желудочка. В 60% выявляют асимметричную гипертрофию, в 30% — симметричную, в 10% — апикальную. В доплеровском режиме определяют выраженность митральной регургитации, степень градиента давления между левым желудочком и аортой (градиент давления более 50 мм рт. ст.

считается выраженным). Кроме того, в доплеровском режиме можно также выявить сопутствующую незначительную или умеренную аортальную регургитацию у 30% больных гипертрофической кардиомиопатией. У 80% больных можно выявить признаки диастолической дисфункции левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка может быть увеличена.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

При гипертрофической кардиомиопатии (особенно при обструктивной форме) рекомендуют избегать значительных физических нагрузок, поскольку при этом могут увеличиваться градиент давления между левым желудочком и аортой, возникать аритмии сердца и обморочные состояния.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- **При бессимптомном течении** гипертрофической кардиомиопатии возможно назначение β -адреноблокаторов (от 40 до 240 мг/сут пропранолола, 100–200 мг/сут атенолола или метопролола) или блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамила в дозе 120–360 мг/сут), хотя данный вопрос до сих пор остается спорным.

- **При умеренно выраженных симптомах** назначают либо β -адреноблокаторы (пропранолол в дозе от 40 до 240 мг/сут, атенолол или метопролол в дозе 100–200 мг/сут), либо блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил в дозе 120–360 мг/сут). Они уменьшают ЧСС и удлиняют диастолу, увеличивают пассивное наполнение левого желудочка и уменьшают давление наполнения. Подобная терапия также показана при возникновении фибрилляции предсердий. Кроме того, в связи с высоким риском развития тромбоемболий при фибрилляции предсердий больным следует назначать антикоагулянты.

- **При значительно выраженных симптомах** гипертрофической кардиомиопатии, помимо β -адреноблокаторов или верапамила, назначают диуретики (например, гидрохлортиазид в дозе 25–30 мг/сут).

- *При обструктивной гипертрофической кардиомиопатии следует избегать применения сердечных гликозидов, нитратов, адреномиметиков.*

- **При обструктивной гипертрофической кардиомиопатии** необходимо проводить профилактику инфекционного эндокардита, поскольку на передней створке митрального клапана могут появляться вегетации в результате ее постоянной травматизации.

- Оперативное лечение проводят при обструктивной форме гипертрофической кардиомиопатии с выраженными симптомами и рефрактерностью к лекарственной терапии. При этом осуществляется септальная миотомия — миоэктомия (операция Морроу). При наличии частых пароксизмов желудочковой тахикардии прибегают к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Рестриктивная кардиомиопатия — первичное или вторичное поражение сердца, характеризующееся нарушением диастолической функции желудочков.

Рестриктивная кардиомиопатия характеризуется преимущественным нарушением диастолической функции и повышением давления наполнения желудочков при нормальной или малоизмененной сократительной функции миокарда и отсутствии его значимой гипертрофии и дилатации. Рестриктивное поражение миокарда наблюдается при большой и неоднородной группе заболеваний, отличающихся по этиологии и патогенезу.

Характерно повышение жесткости (или снижение податливости) стенки желудочков, которое может быть следствием фиброза эндо- или миокарда различной этиологии (эндомиокардиальный фиброз, системная склеродермия) и инфильтративных заболеваний (амилоидоза, наследственного гемохроматоза, опухолей). Одной из распространенных причин рестриктивного поражения миокарда выступает гиперэозинофилия, вызывающая повреждение сердца в 95% случаев. К эозинофильному поражению сердца близок эндомиокардиальный фиброз.

Основным моментом в патогенезе рестриктивной кардиомиопатии считают нарушение наполнения левого желудочка из-за утолщения и увеличенной ригидности эндокарда и миокарда в результате инфильтрации амилоидом или фиброза. Возникают значительное повышение диастолического давления в левом и правом желудочках и легочная гипертензия. В последующем развивается диастолическая сердечная недостаточность. Систолическая функция левого желудочка длительное время не ухудшается.

Развитие сердечной недостаточности у таких больных не сопровождается увеличением объема левого желудочка — наоборот, он может уменьшиться. Сходные гемодинамические изменения наблюдают при констриктивном перикардите.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Подозревать рестриктивное поражение миокарда необходимо у больных с застойной сердечной недостаточностью при отсутствии дилатации и резко выраженных нарушений сократительной функции левого желудочка по данным эхокардиографии; при этом размеры левого предсердия и часто правого желудочка увеличены.

При рестриктивной кардиомиопатии больные обычно жалуются на одышку при физической нагрузке, боли в сердце при физической нагрузке, периферические отеки, боли в правом подреберье и увеличение живота. При осмотре можно выявить набухшие шейные вены. Характерен симптом Куссмауля — увеличение набухания шейных вен на вдохе. При аускультации можно выслушать «ритм галопа», систолический шум недостаточности

трехстворчатого и митрального клапанов. При легочной гипертензии определяют ее характерные аускультативные признаки. В легких при значительном застое крови выслушиваются хрипы. Характерны увеличение печени и асцит.

При рестриктивной кардиомиопатии на ЭКГ можно обнаружить признаки блокады левой ножки пучка Гиса (редко — правой), сниженный вольтаж комплекса QRS (более характерен для амилоидоза сердца), неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, различные аритмии, признаки перегрузки левого предсердия.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

При рестриктивной кардиомиопатии размеры полостей сердца не изменены. В ряде случаев можно выявить утолщение эндокарда. Характерным проявлением рестриктивной кардиомиопатии считают нарушения диастолической функции левого желудочка: укорочение времени изоволюмического расслабления, при доплеровской эхокардиографии увеличение пика раннего наполнения, уменьшение пика позднего предсердного наполнения желудочков и увеличение отношения раннего наполнения к позднему.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение, как правило, симптоматическое и направлено на уменьшение застоя в большом и малом круге кровообращения, снижение конечного диастолического давления в левом желудочке и уменьшение риска тромбозов. Поэтому при рестриктивной кардиомиопатии используют диуретики (гидрохлоротиазид в дозе 50 мг/сут), вазодилататоры (например, изосорбид динитрат и изосорбид мононитрат 20–60 мг/сут), непрямые антикоагулянты. Диуретики и периферические вазодилататоры в больших дозах могут ухудшить состояние больных, снижая сердечный выброс (из-за уменьшения преднагрузки) и провоцируя артериальную гипотензию. Сердечные гликозиды обычно не назначают, так как систолическая функция сердца сохранена (их можно применять только при значительном нарушении систолической функции). Следует помнить, что при амилоидозе у больных имеется повышенная чувствительность к сердечным гликозидам в результате связывания дигоксина амилоидом.

При вторичной рестриктивной кардиомиопатии проводят лечение основного заболевания (например, в острой фазе болезни Лёффлера применяют глюкокортикоиды, цитостатические средства).

При гемохроматозе могут быть эффективны повторные кровопускания, при которых выделение из организма избытка железа сопровождается его извлечением из депо в разных тканях, в том числе и из сердца.

Хирургическое лечение при фибропластическом эндокардите состоит в иссечении утолщенного эндокарда и освобождении сухожильных хорд и ткани клапанов. При тяжелой недостаточности предсердно-желудочковых клапанов производят их протезирование.

ЛЕКЦИЯ 4

ОСТРАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Острая лучевая болезнь — это состояние, которое возникает при однократном, повторном или длительном (на протяжении нескольких часов или дней) облучении всего тела или его части проникающими излучениями (гамма-лучи, рентгеновские лучи и нейтроны) в дозе обычно превышающей 1 Гр. Это заболевание характеризуется определенной периодичностью течения: фазовостью и полисиндромностью клинических проявлений, среди которых ведущие — синдромы поражения гемопоэтической системы, желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

В типичных случаях заболевания, вызванного относительно равномерным облучением, наблюдается четыре периода:

- 1) начальный или период общей первичной реакции;
- 2) скрытый или период относительного клинического благополучия;
- 3) период разгара;
- 4) период восстановления.

Выраженность симптомов заболевания в том или ином периоде и продолжительность отдельных периодов определяются степенью тяжести лучевой болезни. Различают лучевую болезнь первой (легкая), второй (средняя), третьей (тяжелая) и четвертой (крайне тяжелая).

Лучевая болезнь I степени развивается при облучении в дозе 100–200 рад (1–2 Гр).

Лучевая болезнь II степени (средняя) развивается при облучении в дозе 200–400 рад (2–4 Гр).

Лучевая болезнь III степени (тяжелая) развивается при облучении в дозе от 400 до 600 рад (4–6 Гр).

Лучевая болезнь IV степени (крайне тяжелая) развивается при облучении в дозе свыше 600 рад (6 Гр).

При облучении в дозе свыше 1000 рад (10 Гр) возникают такие формы острой лучевой болезни, как кишечная (10–20 Гр), сосудисто-токсемическая (20–80 Гр) и церебральная (свыше 80–100 Гр), протекающие в виде острой лучевой болезни.

В течение острой лучевой болезни выделяют ряд характерных синдромов:

Гематологический синдром

Радиационное поражение сопровождается возникновением характерных изменений костного мозга, селезенки, лимфатических узлов и состава форменных элементов периферической крови. Они развиваются непосредственно после облучения, занимают основное место в развитии костномозговой формы ОЛБ и определяют ее исход.

Решающее значение в нарушении кроветворения имеет поражение стволовых клеток в органах кроветворения и циркулирующих в крови. Тем самым нарушается продукция клеток, дифференцирующихся далее по стадиям кроветворения. Радиация повреждает не только пул стволовых клеток, но и размножающиеся, дифференцированные клетки (миелобласты, промиелоциты, миелоциты), а также пул созревающих и зрелых клеток (метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы).

Геморрагический синдром

Повышенная кровоточивость при ОЛБ имеет сложный генез. Она обусловлена:

- изменением состояния сосудистой стенки;
- нарушениями в свертывающей, фибринолитической и кининовой системах;
- снижением числа тромбоцитов.

Главная причина — тромбоцитопения и изменение качественных свойств кровяных пластинок.

Клинические проявления кровоточивости возникают на 2–3 неделе в период разгара заболевания и совпадают с развитием выраженной тромбоцитопении. Наиболее характерные симптомы — кровоизлияния, макро- и микроцитурия, кровавая рвота, понос, кровохарканье. Сохраняются эти проявления на протяжении всего периода глубокой (ниже $30 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопении.

Синдром инфекционных осложнений

Обусловлен развитием вторичного иммунодефицитного состояния. На этом фоне резко снижается устойчивость к различным видам ацидоза, активизируется аутофлора. Клинические проявления инфекционных осложнений регистрируются обычно с момента развития глубокой лейкопении со снижением числа лейкоцитов до 1000. К ним относятся: лихорадка, некротический тонзиллит, стоматит, гингивит, пневмония, токсико-септический энтероколит, лучевой сепсис. Инфекционные процессы на фоне отсутствия гранулоцитов протекают без типичного нагноения с обширным некрозом тканей. С началом восстановления гранулоцитопоза обычно наступает перелом в течении инфекционных процессов и быстрое обратное их развитие.

Гастроинтестинальный синдром

Желудочно-кишечные расстройства характерны для всех форм ОЛБ. По механизму их развития, выраженности и времени клинических проявлений можно выделить 3 вида гастроинтестинального синдрома:

- гастроинтестинальный синдром как проявление первичной реакции на облучение;
- гастроинтестинальный синдром как проявление радиационного гастронтерита;

— гастроинтестинальный синдром ее проявление токсико-септического и геморрагического гастроэнтероколита.

Гастроинтестинальный синдром как проявление первичной реакции на облучение возникает при раздражении хеморецептивной триггерной зоны и расположенного рядом с ней рвотного центра в результате воздействия образовавшихся при облучении токсических веществ. Рвота как основной симптом, в данном случае, по выраженности и длительности коррелирует с дозой облучения.

Гастроинтестинальный синдром как проявление радиационного гастроэнтерита наблюдается при кишечной форме ОЛБ. Он обусловлен дистрофическими и некротическими изменениями эпителия кишечника. Проявляется неукротимой рвотой, слизисто-кровяными поносами, паралитическим расширением желудка, динамической непроходимостью кишечника.

Гастроинтестинальный синдром как проявление токсико-септического гастроэнтероколита характерен для тяжелой степени костно-мозговой формы ОЛБ. Он возникает в период разгара на фоне агранулоцитоза, сепсиса, кровоточивости. В его развитии несомненна роль активизации измененной микрофлоры кишечника.

Астеногиподинамический синдром

На ранних этапах развития ОЛБ важное место занимают симптомы функциональных и органических нарушений нервной и эндокринной систем. Они опосредуют большинство патологических изменений гомеостаза при действии ионизирующего излучения. Значение этих нарушений особенно велико при воздействии относительно небольших доз облучения. При этом развиваются астенические состояния, нарушения нейровисцеральной регуляции, вегетативные расстройства.

Остро возникающие функциональные расстройства ЦНС и эндокринной системы — основные патологические факторы развития проявлений общей первичной реакции на облучение. К ним относятся прежде всего синдром желудочной и кишечной диспепсии, НЦД, как проявления нарушений нейровисцеральной регуляции. Как проявление острых нейроэндокринных расстройств со снижением и истощением компенсаторных возможностей нервной системы следует рассматривать и развитие пострadiaционной астении и гиподинамии, на фоне которых возникают разнообразные симптомы нарушения вегетативной регуляции разных органов и систем (неустойчивость кожной вазомоторной реакции, брадикардия, гипотония, потливость и др.).

В тесной связи с поражением нервной системы находятся эндокринные расстройства. Особой чувствительностью к ионизирующему излучению обладает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Ее нарушения функционального состояния имеют непосредственное отношение к развитию после облучения некоторых изменений в кроветворении, обме-

не белков и электролитов. В частности, высокие концентрации глюкокортикоидов, катехоламинов в тканях, снижение соматотропной активности гипофиза способствуют гибели лимфоидных клеток, угнетению клеточной пролиферации и миграции стволовых клеток.

Синдром общей токсемии

Различают первичную и вторичную токсемию. К первичным радиотоксинам относятся продукты первичных радиохимических биохимических изменений. К вторичным токсинам относятся метаболиты белковой природы, бактериальные эндотоксины, вещества, появляющиеся при дистрофических изменениях различных тканей. Действие токсинов на клетки непосредственное, а также через нервную и гуморальную системы. Они - источник аутосенсibilизации организма и нарушений нейроэндокринной регуляции различных функций организма. Синдром токсемии наблюдается во все периоды ОЛБ, проявляется лихорадкой, адинамией, головной болью, болями в мышцах и суставах. В период разгара ОЛБ развитие токсемии связано с возникновением токсико-септического энтероколита, сепсиса и прогрессирующих нарушений всех видов обмена веществ. Доказательством патогенетической значимости токсемии при радиационных поражениях служит эффективность применения методов детоксикации в терапии ОЛБ.

При рассмотрении непосредственно клинической картины костно-мозговой формы ОЛБ необходимо еще раз вспомнить, что она зависит от степени тяжести и периода течения (в соответствии с рассмотренной ранее классификацией). **Наиболее отчетливой периодизацией течения характеризуется ОЛБ средней и тяжелой степени.** При лучевой болезни легкой степени, а также при крайне тяжелой степени костно-мозговой формы лучевой болезни периоды выражены недостаточно четко.

Первый период ОЛБ, который развивается в ответ на радиационное воздействие, называется периодом общей первичной реакции. Его наиболее характерными проявлениями являются симптомы острых функциональных расстройств ЦНС, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, дыхания и терморегуляции. Время появления отдельных симптомов, их выраженность, длительность сохранения зависит от степени тяжести лучевого поражения.

Наиболее характерно появление тошноты, рвоты и адинамии. Она в наибольшей степени коррелирует с дозой облучения.

Продолжительность первичной реакции при ОЛБ I степени до нескольких часов, при ОЛБ II степени до 1 суток, при ОЛБ III степени до 2 суток, при ОЛБ IV степени тяжести более 2–3 суток.

В течение 3–4 суток проявления периода первичной реакции уменьшаются и исчезают, и наступает следующий период ОЛБ — **период относительного клинического благополучия или скрытый период.** Он может от-

существовать при крайне тяжелых формах поражения, т. к. на симптомы первичной реакции наслаиваются симптомы разгара болезни. В скрытом периоде, несмотря на улучшение самочувствия больных, при специальном обследовании выявляются признаки прогрессирующих нарушений функционального состояния ряда важнейших физиологических систем и, в первую очередь, системы крови, нервной и эндокринной систем, а также обмена веществ.

Длительность скрытого периода различна: до 30 суток при ОЛБ I степени, 15–25 суток при ОЛБ II степени, до 8–17 суток при ОЛБ III степени, отсутствует или менее 6 суток — при ОЛБ IV степени тяжести.

Период разгара. Клиническая картина этого периода в основном является следствием депрессии костномозгового кровообращения. Панцитопения имеет своим следствием резкое снижение иммунореактивных защитных сил организма. Вследствие этого развиваются все основные рассмотренные ранее синдромы и, прежде всего, инфекционных осложнений. Наиболее характерны — некротические ангины, стоматиты, пневмонии, агранулоцитарные энтероколиты. В тяжелых случаях развивается резистентность сосудистой стенки, нарушения системы коагуляции ведут к нарушению гемостаза и развитию геморрагического синдрома. Кровоточивость обнаруживается раньше всего на слизистых полости рта, кожи паховых областей, часто присоединяются носовые и кишечные кровотечения, кровоизлияния в сетчатку глаз, гематурия.

У больных нарушается сон, появляется резкая слабость, адинамия, головные боли, головокружение, астенизация. При неврологическом обследовании выявляются симптомы раздражения мозговых оболочек, анизорефлексия.

На ЭКГ регистрируются признаки ухудшения функционального состояния миокарда.

Общее содержание белка в сыворотке крови уменьшено за счет альбуминов.

При бактериологическом исследовании выявляются признаки активации инфекции. Из крови и костного мозга высеивается чаще всего кишечная палочка, стафилококк и стрептококк.

Период восстановления. Начинается с признаков оживления кроветворения. В периферической крови обнаруживаются единичные миелобласты, промиелоциты, миелоциты, ретикулоциты, в дальнейшем быстро (в течение нескольких дней) нарастает число лейкоцитов. В костном мозге картина бурной регенерации с большим числом митозов, прогрессирующим увеличением общего числа миелокариотов.

Одновременно с началом восстановления кроветворения происходит критическое падение температуры тела, улучшение общего самочувствия, исчезновение признаков кровоточивости. У больных восстанавливается двигательная активность и аппетит.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Основу комплексной терапии составляет:

- раннее лечение с целью уменьшения тяжести клинических проявлений и предупреждения осложнений;
- госпитализация пораженных и обеспечение гигиенических условий их содержания, направленных на предупреждение вторичных инфекций, особенно в период развития агранулоцитоза;
- проведение медикаментозной терапии, направленной на предупреждение и смягчение гематологических нарушений, инфекционных осложнений, кровоточивости, обменных и трофических расстройств;
- организация рационального питания.

Основные направления в лечении ОЛБ в диапазоне доз облучения 1–0 Гр следующие:

- купирование первичной реакции на облучение;
- профилактика и лечение осложнений, вызванных острой лучевой депрессией кроветворения, поражениями органов пищеварения;
- уменьшение и компенсация выраженности интоксикации, гемодинамических и водно-электролитных нарушений;
- придание физиологической направленности процессам репарации, улучшения деятельности систем регуляции и приспособления.

Основные направления в купировании первичной реакции:

- нормализация деятельности центральной нервной системы;
- уменьшение и прекращение диспептических расстройств;
- поддержание функции сердечно-сосудистой системы;
- коррекция нарушений водно-электролитного состояния и борьба с токсемией.

Для профилактики и купирования рвоты назначается этаперазин (0,006 г) или дитметкарб (диметпрамид + сиднокарб) повторно. Можно применять диметпрамид 0,02 г отдельно.

В другие периоды ОЛБ лечебную тактику определяет тяжесть депрессии костномозгового кроветворения. Тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз и снижение иммунитета обуславливают развитие геморрагического синдрома и анемии, а также инфекционных осложнений, сопровождающихся попаданием в кровь токсических продуктов и микробов. Эти особенности проявления острой лучевой болезни, а также интоксикация, обусловленная накоплением в крови перекисей, аномальных пептидов непосредственно после облучения, предопределяют содержание трансфузионно-инфузионной терапии.

Для купирования геморрагического синдрома показано введение комплекса средств с учетом механизма нарушения гемостаза, в том числе: гистосовместимого тромбоцитного концентрата ($2,5\text{--}4,5 \times 10^9$ /л клеток) одноименной групповой и резусной принадлежности 2–4 раза в неделю, свеже-

замороженной или антигемофильной плазмы (0,25 л через день, эpsilon-аминокапроновой кислоты 3–5 г, 4–5 раз в сутки, трасилола (300–500 тыс. ед).

Для повышения иммунитета показаны повторные введения иммуноглобулинов направленного действия (антистафилококкового, антиколи и др.) или соответствующей иммунной плазмы. При выраженной лейко (нейтро)пении ($0,5 \times 10^9/\text{л}$) и наличии инфекционных осложнений с септическим течением целесообразно использовать повторные трансфузии лейкоцитного концентрата (до $20 \times 10^9/\text{л}$ клеток), совместимого по системам АВО, резус, а также в реакции лейкоагглютинации или по лимфоцитотоксическому тесту, а при многократных трансфузиях, кроме того, по антигенам HLA.

При развитии анемии показаны повторные трансфузии (1–3 раза в неделю) эритроцитного концентрата, эритроцитарной массы (взвеси) или отмытых эритроцитов.

С целью дезинтоксикации применяют повторные инфузии гемодеза (по 0,2–0,4 л через день).

Лечение кишечного синдрома проводится по тем же принципам, что и обезвоживания. При развитии энтеропатии проводится деконтаминация кишечника с использованием неабсорбируемых антибиотиков (гентамицин, линкомицин) в сочетании с бисептолом и метронидазолом.

ЛЕКЦИЯ 5

ПОДАГРА. ОСТЕОАРТРОЗ

Подагра — хроническое заболевание, возникающее вследствие нарушения пуринового обмена, характеризующееся повышенным содержанием в крови мочевой кислоты и отложением в тканях ее кристаллов, что клинически проявляется образованием тофусов, рецидивирующим острым артритом и поражением внутренних органов.

Источником образования мочевой кислоты в организме являются пуриновые основания, которые поступают с пищей, а также образуются в организме в процессе обмена нуклеотидов. Синтез пуринов начинается с того, что из молекулы фосфорибозилпирофосфата и глутамина под влиянием аминотрансферазы образуется фосфорибозиламин. Из этого соединения образуется первый пуриновый нуклеид — инозиновая кислота, значительная часть которой превращается в пуриновые нуклеотиды нуклеиновых кислот — адениловую и гуаниловую кислоты, которые идут на построение нуклеиновых кислот. Однако часть адениловой и гуаниловой кислот метаболизируется, превращаясь в простые пурины: гуанин, ксантин и другие, которые под влиянием фермента ксантиноксидазы превращаются в мочевую кислоту, большая же их часть при участии ГГФТ вновь образует гуаниловую кислоту. Таким образом, непосредственными предшественниками мочевой кислоты являются пурины — гуанин и ксантин.

Метаболизм мочевой кислоты в организме: Фосфорибозиламин — Инозиновая кислота — Гуаниловая кислота — Гипоксантин, Ксантин, Гуанин, Фосфорибозилпирофосфат — Мочевая кислота (рисунок 1).

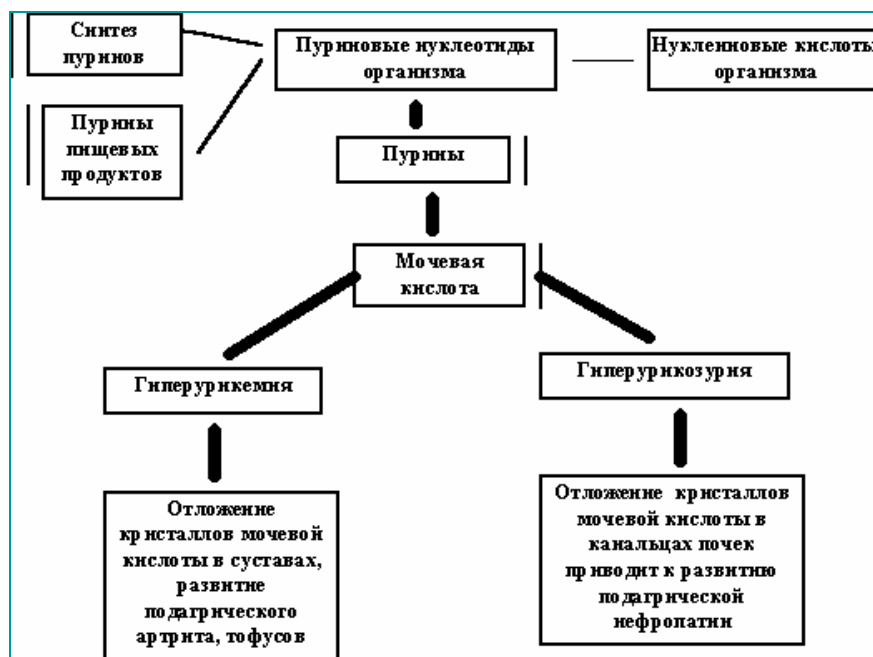


Рисунок 1 — Метаболизм мочевой кислоты в организме

В плазме крови моче́вая кислота находится в виде свободного урата натрия. Нормальное содержание урата натрия в сыворотке, определяемого с помощью калориметрического метода составляет для мужчин 0,30 ммоль/л, для женщин 0,24 ммоль/л. Верхняя граница нормы для мужчин 0,42 ммоль/л, для женщин 0,36 ммоль/л.

Патогенез подагры:

- ✓ Увеличение синтеза мочевой кислоты в крови.
- ✓ Снижение содержания в плазме уратсвязывающего белка.
- ✓ Замедленное выведение с мочой.

Первичная гиперурикемия — это конституциональный диспуринизм, т. е. семейно-генетическая аномалия пуринового обмена, детерминированная несколькими генами.

Причины:

1) увеличение синтеза эндогенных пуринов, так называемый метаболический тип гиперурикемии, характеризующийся высокой урикозурией и нормальным клиренсом мочевой кислоты;

2) нарушение выведения мочевой кислоты почками (почечный тип гиперурикемии), обусловленный низким клиренсом мочевой кислоты;

3) сочетание обеих причин (смешанный тип первичной гиперурикемии, проявлением которого является нормальная или пониженная уратурия при нормальном клиренсе мочевой кислоты).

Факторы риска гиперурикемии: переедание, неумеренное употребление алкоголя, гипертензия, гипертриглицеридемия, стрессовые ситуации, дегидратация.

Энзим-дефекты при подаге:

1. Повышение активности фосфорибозилпирофосфат — синтетазы.
2. Частичный дефицит гипоксантингуанинфосфорибозил — трансферазы.

Пул мочевой кислоты в организме:

- Мужчины — 866–1659 мг.
- Женщины — 541–636 мг.

Фазы патогенеза:

1. Гиперурикемия и накопление уратов в тканях.
2. Отложение уратов в тканях.
3. Острое подагрическое воспаление.

Причины вторичных нарушений пуринового обмена:

- Пища с высоким содержанием пуринов.
- Алкоголь.
- НПВС, диуретики, цитостатики, салицилаты, никотиновая кислота.
- ХПН.
- Голодание.
- Метаболический кетоацидоз.
- Заболевания с повышенным распадом клеток.
- Свинец.

Клинические проявления подагры:

- Острый подагрический артрит.
- Подагрическая нефропатия.
- Тофусы.

Первым клиническим проявлением подагры является приступ острого артрита, развивающегося внезапно, как бы среди полного здоровья, хотя за 1–2 дня могут наблюдаться продромальные явления: общее недомогание, нервозность, диспепсия, лихорадка, бессонница, озноб.

Факторы, провоцирующие острый приступ подагры: переизбыток пищи, особенно употребление пищи, богатой пуринами, злоупотребление алкоголем, травмы и микротравмы, физическая перегрузка, инфекции, изменение погоды, прием диуретиков. Клиническая картина острого подагрического приступа состоит во внезапном появлении (обычно ночью) резчайших болей, чаще всего в 1 плюснефаланговом суставе, с его припухлостью, яркой гиперемией кожи и последующим шелушением. Эти явления быстро нарастают, достигая максимума за несколько часов и сопровождаются лихорадкой, ознобом, лейкоцитозом, увеличением СОЭ. Мучительные боли, усиливающиеся даже при соприкосновении больного сустава с одеялом, обуславливают полную неподвижность больной конечности. Через 5–6 дней признаки воспаления постепенно стихают и в течение последующих 5–10 дней у большинства больных полностью исчезают.

Атипичные формы подагрического артрита:

- Ревматоидоподобная.
- Псевдофлегманозная.
- По типу ревматического.
- Подострая.
- Астеническая.
- Периартритическая.

Вторым характерным проявлением подагры является отложение уратов под кожей с образованием плотных, довольно четко отграниченных и возвышающихся над поверхностью кожи подагрических узлов или тофусов. Они развиваются в среднем за 6 лет после первого приступа. Размеры различные — от булавочной головки до небольшого яблока. Они локализуются на ушных раковинах, в области суставов, чаще всего локтевых, коленных, на стопах, кистях, в области пяточного сухожилия, сухожилий тыла кисти. При поверхностных отложениях уратов сквозь покрывающую их кожу просвечивает содержание тофусов белого цвета. При изъязвлении тофуса образуются свищи.

Подагрическая нефропатия:

- Мочекислый нефролитиаз.
- Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит.
- Мочекислая блокада канальцев почек.
- Иммунный гломерулонефрит.

Лабораторные данные при подагре:

- ОАК — во время приступа нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ.
- БАК — повышение содержания серомукоиды, гапгlobsина, сиаловых кислот, альфа 2 и гамма-глобулинов, мочевой кислоты.
- Синовиальная жидкость — цвет прозрачный, вязкость не изменена или снижена, лейкоциты $1-15 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов 25–75%, кристаллы урата натрия.

Для выяснения гиперурикемии определяют содержание мочевой кислоты в суточной моче после недельного пребывания больного на диете с низким содержанием пуринов. Если за 24 часа выделяется более 3,6 ммоль/л мочевой кислоты, гиперурикемия обусловлена повышенным образованием пуринов; если менее 1,8 ммоль/л — недостаточным выделением уратов почками. Если 1,8–3,6 ммоль/л, гиперурикемия обусловлена обоими механизмами.

Рентгенография суставов:

- «Штампованные» дефекты в эпифизах.
- Симптом вздутия костного края.
- Полное разрушение эпифизов.

Рентгенологические стадии хронического подагрического артрита:

1 — крупные кисты (тофусы) в субхондральной кости и в более глубоких слоях, иногда уплотнение мягких тканей;

2 — крупные кисты вблизи сустава и мелкие эрозии на суставных поверхностях; постоянное уплотнение околоуставных мягких тканей, иногда с кальцификатами;

3 — большие эрозии не менее чем на 1/3 суставной поверхности; остеолиз эпифиза, значительное уплотнение мягких тканей с отложением извести.

Диагностические критерии Американской ревматологической ассоциации:

- 1) более одной атаки острого артрита;
- 2) воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни;
- 3) моноартикулярный характер артрита;
- 4) покраснение кожи над суставом во время атаки;
- 5) припухание и боль в 1 плюснефаланговом суставе;
- 6) одностороннее поражение 1 плюснефалангового сустава; одностороннее поражение суставов стопы;
- 7) подозрение на тофусы;
- 8) гиперурикемия;
- 9) асимметричные изменения суставов на рентгенограмме;
- 10) субкортикальные кисты без эрозий на рентгенограмме;
- 11) отсутствие флоры при посеве синовиальной жидкости.

Диагностические критерии подагры (Рим, 1966)

1. Повышение мочевой кислоты в крови (более 0,42 ммоль/л у мужчин и у женщин более 0,36 ммоль/л).
2. Тофусы.
3. Кристаллы урата натрия в синовиальной жидкости или в тканях, выявленные при микроскопическом или химическом исследовании.
4. Острые приступы артрита, возникающие внезапно с полной клинической ремиссией в течение 1–2 нед.

Лечение подагры:

- Купирование острого подагрического артрита.
- Базисная терапия.

Лечение острого подагрического артрита:

- Колхицин 0,6–1,2 мг однократно, затем по 0,6 мг каждый час, но не более 6 мг.
- Колхицин 2,0 мг в/венно, затем по 1 мг в/венно 2 раза через 6 часов.
- Индометацин 100 мг внутрь и через 2 ч. 75 мг, затем 50 мг 3р.д. — 1–2 дня.
- Нимесулид 400 мг в первые двое суток, затем 200 мг/сутки 7–10 дней.
- Преднизолон 20–30 мг 1–2 дня со снижением дозы в течение 10–12 дней.

Диета при подагре:

Исключают: кофе, крепкий чай, консервы, бульоны, бобовые, жирные сорта сыра, мяса, копчености, виноград, изюм, алкоголь, шоколад

Ограничивают: животный жир, мучные изделия, яйца, нежирные сорта мяса, манную крупу, помидоры, баклажаны

Рекомендуют: растительное масло, нежирные сорта рыбы, овощи, кисломолочные продукты, гречневую, овсяную крупу, рис, арбуз, дыню, бруснику.

Базисные препараты при подагре:

1. Урикодепрессивные препараты:

- а) Аллопуринол 200–400 мг/сут.
- б) Гепатокаталаза 10000–25000ед в/м.
- в) Оротовая кислота 2–5 мг/сут.

2. Урикозурические препараты:

- а) Антуран 0,5 г/сут.
- б) Этамид 0,7 г 3–4 раза в день.

3. Комбинированный препарат: Алломарон

ПЕРВИЧНЫЙ ОСТЕОАРТРОЗ:

Болезненный процесс, характеризующийся нарушением нормального баланса процессов деградаци и восстановления в суставном хряще и подхрящевой кости и сопровождающийся фиброзом суставной капсулы, формированием краевых остеофитов и небольшим воспалением.

МКБ 10: М 15 – М 19 Артрозы.

Заболеваемость 8,2 на 100000 населения.

Распространенность: 20% населения земного шара.

Преобладающий возраст 40–60 лет

Преобладающий пол: для остеоартроза коленных суставов — женский, для остеоартроза тазобедренных суставов — мужской.

Факторы общей предрасположенности:

- Возраст.
- Тучность.
- Наследственность.
- Гормональные изменения.
- Гипермобильность суставов.
- Сахарный диабет, гиперуркемия.

Механические факторы

Экзогенные

- Микротравматизация.
- Перегрузки.
- Гипермобильность.
- Не полноценное питание.
- Интоксикация.
- Избыточная масса тела.

Эндогенные

- Эндокринные заболевания.
- Генетические.
- Нарушение статики, аномалии развития.
- Сосудистые.

Суставной хрящ вместе с подхрящевой костью, капсулой сустава и мышцами поглощает энергию давления массы тела. В норме суставной хрящ эластичен и способен сжиматься, поверхности сустава при высоких нагрузках давления покрываются особой смазкой, что обеспечивает плавное движение почти без трения. За эти свойства хряща ответственны коллаген, протеогликаны и гиалуроновая кислота. Форма и прочность хряща при растяжении обеспечиваются коллагеном типа II, который характерен только для суставов. Молекула протеогликана состоит из гликозаминогликанов, хондроитинсульфата и кератинсульфата, которые выступают из сердцевины белка, придавая этой молекуле конфигурацию щетки для чистки бутылок. Отдельные молекулы протеогликана связаны длинной цепью гиалуроновой кислоты. Крупные агрегаты протеогликанов чрезвычайно гидрофильны и связывают большую часть воды, содержащейся в хряще (70% хряща — вода). Крупные гидрофильные агрегаты протеогли-

канов переплетены друг с другом и стянуты сетью волокон коллагена, придавая хрящу эластичность. Нормальный суставной хрящ претерпевает непрерывное внутреннее обновление своей структуры. Хондроциты секретируют коллаген и протеогликаны также, как и ферменты, которые вызывают деградацию матрикса. К числу этих ферментов относятся катепсин D, нейтральные протеазы и коллагеназа. Вещество, называемое катаболин, которое высвобождается из моноклеарных клеток синовиальной оболочки, стимулирует выработку хондроцитами ферментов, вызывающих деградацию матрикса хряща. Процесс деградации контролируется белками, угнетающими эти ферменты, секретируемыми клетками синовиальной оболочки. Пусковой механизм, ведущий к стимулированию хондроцитов и изменениям хряща неизвестен. Таким иницирующим фактором могут быть микропереломы подхрящевой кости, которые происходят при повторных ударных нагрузках. Заживление таких переломов делает подхрящевую кость жесткой и утолщенной, плохо поглощающей энергию давления массы тела. Поэтому на хондроцит суставного хряща начинает действовать повышенное давление, которое стимулирует деление клеток и синтез ДНК, коллагена и протеогликанов, а также ферментов, вызывающих деградацию хряща (металлопротеиназ, лизосомальных ферментов). В конечном итоге процесс деградации начинает преобладать. Продукты распада хряща стимулируют высвобождение коллагеназы и других гидролитических ферментов из клеток синовиальной оболочки. Дегенеративные изменения в хрящевой ткани проявляются деполимеризацией и убылью компонентов протеогликанов. Содержание протеогликанов в артрозном хряще уменьшается главным образом за счет хондроитинсульфата. Одновременно происходит снижение функции и гибель хондроцитов в поверхностных слоях хряща при пролиферации этих клеток в более глубоких слоях. Хрящ теряет свою эластичность, разволокняется, в нем появляются трещины, в дальнейшем хрящ может полностью исчезнуть. Отсутствие амортизации при давлении на суставную поверхность приводит к субхондальному остеосклерозу с образованием участков склероза, ишемии и кист. По краям суставных поверхностей хрящ компенсаторно разрастается, а затем происходит окостенение — образуются краевые остеофиты. Отломки хряща фагоцитируются лейкоцитами, высвобождаются лизосомальные ферменты, что приводит периодически к синовиту, а при рецидивах — к фиброзным изменениям синовиальной оболочки и капсулы. В последнее время показана роль повышения функции Т-хелперов в развитии аутоиммунных процессов, в результате которых появляются специфические аутоантигены хряща, синовиальной оболочки, аутоантитела и иммунные комплексы, повреждающие хрящ.

Причины болей при остеоартрозе:

- Микропереломы трабекул.
- Синовит.
- Блокада суставов.

- Растяжение капсулы.
- Мышечные боли.
- Повышение внутрикостного давления.
- Остлойка периоста.

Клинические формы остеоартроза:

Типы болей при остеоартрозе:

- Механические.
- «Сосудистые».
- «Стартовые».
- «Блокадная».

Механический характер болей — при нагрузке на больной сустав при ходьбе, боли тупые, наиболее интенсивны по вечерам, после дневной нагрузки.

Стартовые боли - возникают при первых шагах больного, затем быстро исчезают. Стартовые боли могут возникать при трении друг о друга пораженных хрящей, на поверхности которых оседает хрящевой детрит. При первых движениях в суставе этот детрит выталкивается в суставную полость и боли прекращаются.

Постоянные боли обусловлены синовитом, тендобурситом и рефлекторным спазмом близлежащих мышц. Прогрессирующий фиброз капсулы сустава ведет к сдавлению нервных окончаний, результатом чего являются боли, связанные с растяжением капсулы при движении в суставе.

Венозная гиперемия и стаз в субхондральной кости вызывают непрерывные ночные боли, исчезающие при ходьбе.

«Суставной блок» — внезапная острая боль, лишаящая больного возможности сделать малейшее движение в данном суставе, вследствие ущемления «суставной мышцы» между суставными поверхностями.

Клиническая классификация

- Первичный (идиопатический) остеоартроз
 - локализованный: суставы кистей, суставы стоп, коленные суставы, тазобедренные суставы, позвоночник, другие суставы;
 - генерализованный: поражение трех и более различных суставных групп.
- Вторичный остеоартроз. Развивается вследствие ряда причин.
 - посттравматический;
 - врожденные, приобретенные или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и др.);
 - метаболические болезни: охроноз, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Гоше;
 - эндокринопатии: сахарный диабет, акромегалия, гиперпаратиреоз, гипотиреоз;
 - болезнь отложения кальция (фосфат кальция, гидроксипатит кальция).

— невропатии (болезнь Шарко);
— другие заболевания: аваскулярный некроз, ревматоидный артрит, болезнь Педжета.

Клинические формы остеоартроза:

1. Коксартроз — поражение тазобедренных суставов в 40% случаев.
2. Гонартроз — поражение коленных суставов — в 30% случаев.
3. Артроз дистальных и проксимальных межфаланговых суставов — до 20%.
4. Деформирующий спондиллез — 5–6%.
5. Межпозвоночный остеохондроз — 5–6%.
6. Полиостеоартроз.

Стадии остеоартроза по Kellgren:

1. Остеофиты у края сухожильных поверхностей или прикрепления сухожилий.
2. Периартикулярная оссификация дистальных и проксимальных межфаланговых суставов.
3. Сужение суставной щели и субхондральный остеосклероз.
4. Кистовидные просветления в эпифизах.
5. Изменения формы суставов.

Клинико-рентгенологические стадии ОА:

1. Ограничение движений, небольшое неравномерное сужение суставной щели, начальные остеофиты.
2. Ограничение подвижности, грубый хруст при движениях, умеренная амиотрофия, выраженное сужение суставной щели в 2–3 раза по сравнению с нормой, значительные остеофиты, субхондральный остеосклероз, кистовидные просветления в эпифизах.
3. Деформация сустава, ограничение его подвижности, полное отсутствие суставной щели, деформация суставных поверхностей эпифизов, обширные остеофиты, суставные «мышцы», субхондральные кисты.

Коксартроз — наиболее тяжелая форма болезни. Чаще является следствием дисплазии сустава, травмы, перенесенного артрита.

Клиника: «утиная» походка, боли в бедрах, ягодицах, паху. Вначале ограничиваются ротационные движения, а затем сгибательные. Развиваются хромота, гипотрофия мышц бедра и ягодицы, отмечается локальная болезненность при пальпации в области головки бедра.

Гонартроз. Манифестация часто связана с травмой. Начало постепенное, боли носят нарастающий характер. В начальной стадии боль появляется лишь при особых ситуациях (спуск по лестнице, в начале движений). Пассивные и активные движения могут сопровождаться хрустом. Постепенно боль приобретает более выраженный характер, иногда развивается синовит. При выраженном артрозе может наблюдаться симптом блокады.

Остеоартроз дистальных межфаланговых суставов кисти (узелки Гебердена). Узелки Гебердена возникают главным образом у женщин в период менопаузы. Они обычно множественные, но в первую очередь возникают на 1 и 3 пальцах кисти. Через несколько месяцев или лет обычно происходит симметричное поражение и других дистальных межфаланговых суставов. Узелки располагаются на тыльно-боковой поверхности суставов.

Остеоартроз проксимальных межфаланговых суставов кистей (узелки Бушара). По форме они отличаются тем, что располагаются на боковой поверхности сустава, вызывая боковое увеличение сустава, отчего палец приобретает веретенообразную форму.

Деформирующий спондиллез. Характеризуется наличием краевых костных разрастаний в области позвонков. Остеофиты растут в данном случае непосредственно из костей (в других случаях возможен рост остеофитов из соединительной оболочки сустава). Заболевание начинается примерно с 20 лет. Дегенерация межпозвонковых дисков преимущественно выражена на периферии. Костная ткань представлена в виде губчатых наслоений с дефектами. Остеофиты выглядят как выбухание, возникает отек из-за сдавления сосудов. Отмечается тугоподвижность позвоночника, иногда бывают неврологические расстройства (корешковый синдром).

Межпозвонковый остеохондроз. Иногда сочетается с деформирующим спондиллезом, искривлением позвоночника. Происходит дегенерация диска, выпячивание ядра в различные стороны, что приводит к травматизации. Костные поверхности имеют узурации, склерозирование. Одновременно происходит разрастание остеофитов и увеличивается поверхность сустава. Страдает сосудистая оболочка сустава, возникает васкулит. Болевой синдром выражен и является ведущим. При этом отмечается внезапное развитие корешкового синдрома, связанное с тяжелой физической нагрузкой и переохлаждением. На фоне этих изменений возникают грыжи Шморля, что более типично для травмы.

Исследование синовиальной жидкости:

— прозрачная либо слабомутная, высокой или средней вязкости, муциновый сгусток плотный. Количество клеток в 1 мкл от 500 до 5000, нейтрофилы менее 50%, фрагменты хрящевой ткани.

Биоптат синовиальной оболочки — покровные клетки расположены в один ряд, ворсины атрофичны, сосудов мало, значительные поля фиброза, жирового перерождения.

Нефармакологические методы управления ОА:

- Реализация образовательных программ.
- Нормализация массы тела.
- Использование трости при ходьбе.
- Ношение надколенников, супинаторов.

- Физические методы лечения.
- Кинезотерапия.
- Массаж.
- Санаторно-курортное лечение.
- Средства народной медицины.

Лекарственная терапия ОА:

- Симптоматические препараты немедленного действия.
- Симптоматические препараты медленного действия.
- Структурно-модифицирующие препараты.

Симптоматические препараты быстрого действия:

- Простые анальгетики (парацетамол, ацетоминофен). Парацетамол не более 2 г/сутки.
- Нестероидные противовоспалительные препараты:
 - традиционные (диклофенак, ибупрофен); ибупрофен 400–600 мг 3 раза в сутки, диклофенак 50 мг 2 раза в день;
 - селективные (мовалис, целебрекс); мелоксикам 7,5 мг/сут, нимесулид 100 мг 2 раза в день, целекоксиб 100 мг 1–2 раза в сутки.
- Опиоидный анальгетик трамадол в первые дни по 50мг/сутки с постепенным повышением дозы до 200–300 мг/сут.
- Глюкокортикостероиды (в/суст. дипроспан, депо-медрол).

Симптоматические препараты медленного действия:

- Хондроитинсульфат (структурм, хондросульф, хондролон, хонсурид) 750 мг 2 раза в сутки — первые 3 недели, затем по 500 мг внутрь 2 раза в сутки, длительность курса — 6 месяцев.
- Глюкозамин сульфат (ДОНА, артрил) назначают внутрь по 1500 мг/сут (однократно) или в/м 2–3 раза в неделю, общий курс 4–12 недель, курсы повторяют 2–3 раза в год.
- Глюкозамингидрохлорид.
- Диасереин (арт-50).
- Соединения сои и авокадо (пискледин).

Для внутрисуставного введения

- Гиалуроновая кислота (галган, синвиск, остенил).
- Алфлутоп.

Комбинированные препараты:

- Артра.
- Хондра.
- Терафлекс.

Физиотерапия:

- местное применение поверхностного холода или тепла способствует обезболивающему эффекту;
- магнитотерапия — в период обострения, при наличии синовита;
- УВЧ;
- дециметровые или сантиметровые волны;
- озокерит в сочетании электрофорез с калия иодидом или лидазой;
- ультразвуковая терапия;
- луч лазера.

Хирургическое лечение:

- эндопротезирование (показано при наличии серьезного нарушения функций крупных суставов);
- артродез и артропластика (показана при неэффективности консервативной терапии и третьей стадии остеоартроза мелких и средних суставов).
- остеотомия;
- удаление «суставной мышцы»;
- лаваж коленных суставов (показан при остеоартрозе коленных суставов, резистентном к консервативному лечению и внутрисуставному введению глюкокортикостероидов).

Прогноз

Прогноз в отношении жизни благоприятный. Но остеоартроз занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к инвалидности, что определяет социальную значимость заболевания.

ЛЕКЦИЯ 6

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) — заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем.

МКБ-10: M32 Системная красная волчанка

Эпидемиология

Распространенность — 50 больных на 100 тыс. населения.

Пик заболевания наблюдается в возрасте от 15 до 40 лет.

Соотношение мужчин и женщин составляет от 1 : 5 до 1:10.

Этиология:

- вирусы (РНК-содержащие, ретровирусы).
- генетические факторы.
- эндокринные факторы.
- факторы окружающей среды

Этиология СКВ остается неясной. Имеется ряд косвенных подтверждений пусковой роли РНК-содержащих и так называемых медленных вирусов (ретровирусов) в развитии патологического процесса. Косвенными доказательствами роли хронической вирусной инфекции при СКВ являются образование множества антител к ДНК- и РНК-содержащим вирусам, присутствие парамиксовирусных цитоплазматических включений, обнаруженных с помощью электронной микроскопии, так называемых тубулоретикулярных структур в сосудах эндотелия и внутри лимфоцитов, выявление включений типа СМ-онкорнавируса в биоптате почек и кожи. Дополнительным доказательством возможного вирусного воздействия служат лимфоцитотоксические антитела у некоторых родственников и членов семьи больных СКВ, обслуживающего медицинского персонала. Однако попытки выделить вирус из тканей, включая плаценту рожениц, больных СКВ, не увенчались успехом, несмотря на применение методов гибридизации, кокультивации и др. В последние годы вновь поставлен вопрос о роли вируса при СКВ в связи с обнаружением сходства иммунных нарушений при СКВ и СПИДе.

Вместе с тем, в возникновении СКВ имеют значение генетические, эндокринные факторы, а также факторы окружающей среды.

Влияние генетического фактора на развитие СКВ подтверждается эпидемиологическими исследованиями. Показано не только увеличение частоты СКВ в семьях больных этим заболеванием, но и повышение час-

тоты других болезней соединительной ткани, а также различных иммунных нарушений у родственников. Более того, гипергаммаглобулинемия, антинуклеарные и лимфоцитотоксические антитела, ложноположительные тесты на сифилис встречаются обычно у лиц I степени родства без клинических симптомов. При СКВ чаще, чем в популяции, встречаются HLA-антигены В8, DR3, а также селективные В-клеточные аллоантигены.

Согласно последним исследованиям, риск заболевания СКВ обуславливается по крайней мере 4 независимыми сегрегирующими генами, часть из которых непосредственно связана с определенными иммунными функциями. Генетическая гетерогенность, возможно, объясняет и клинический полиморфизм СКВ.

Значение гормонального фактора в развитии СКВ подчеркивается большей частотой заболевания у женщин, чем у мужчин. Известно отрицательное влияние эстрогенов на течение СКВ, что проявляется значительным ухудшением состояния больных в период беременности и непосредственно после родов. Имеется подтверждение протективной роли андрогенов.

Из факторов окружающей среды, способствующих возникновению СКВ, следует особо отметить ультрафиолетовое облучение, бактериальную и уже упомянутую вирусную инфекцию, через различные звенья иммунной системы. В эксперименте показано значительное изменение антигенности ДНК под воздействием ультрафиолетового облучения.

Патогенез



При СКВ происходит неконтролируемая продукция антител, образующих иммунные комплексы, обуславливающие различные признаки болезни, особенно поражение почек и ЦНС. Совершенно очевидно, что в основе патологического процесса лежат дисфункция как Т-, так и В-лимфоцитов, нарушение процессов их взаимодействия. Выявлено снижение естественной киллерной активности Т-лимфоцитов при СКВ в среднем в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, обострению СКВ всегда сопутствуют большое количество активированных поликлональных В-лимфоцитов, появление множества антител и аутоантител. У больных СКВ в костном мозге возрастает число клеток, секретирующих различные иммуноглобулины,

причем при активной СКВ в 10 раз больше клеток, спонтанно секретирующих IgG и IgA, чем у здоровых и больных в неактивную фазу болезни. Среди множества антител при СКВ основная роль принадлежит антителам к ДНК, образующим с антигенами циркулирующие иммунные комплексы, которые повреждают органы и ткани. Именно ДНК-содержащие иммунные комплексы выявляют в элюатах их гломерул при активном люпус-нефрите. Реже при СКВ обнаруживают иммунные комплексы, содержащие антитела РНК. Содержат ревматоидный фактор (РФ), сконцентрированный в криопротеинах, антирибосомальные и/или антилимфоцитарные антитела.

Циркулирующие иммунные комплексы откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов многих органов. Место фиксации депозитов (кожа, почки, хориоидальное сплетение, серозные оболочки) определяется такими параметрами антигена или антитела, как размер, заряд, молекулярная конфигурация, класс иммуноглобулинов, комплементфиксирующие свойства. Отложившиеся в тканях иммунные комплексы вызывают воспалительную реакцию, активируя комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождая кинины, простагландины и другие повреждающие вещества.

Характерные аутоиммунные признаки:

- Гиперглобулинемия.
- Угнетение Т-супрессоров.
- Лимфаденопатия.
- Антитела:
 - ✓ антиядерные;
 - ✓ против факторов свертывания крови (чаще VIII);
 - ✓ против антигенов эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов;
 - ✓ ревматоидный фактор.

В таблице 1 представлена классификация системной красной волчанки.

Таблица 1 — Классификация системной красной волчанки
(В. А.Насонова, 1972 г.)

Характер течения	Активность	Клинико-морфологическая характеристика
Острое Подострое Хроническое	Минимальная Средняя Высокая	✓ Кожи ✓ Суставов ✓ Серозных оболочек ✓ Сердца ✓ Легких ✓ Почек ✓ Нервной системы

Клиническая картина СКВ полисиндромна. Болезнь нередко начинается слабостью, похуданием, нарушением трофики, повышением температуры тела. В последующем развиваются системные проявления с типичными признаками каждого синдрома.

Поражение кожи

Поражение кожи при СКВ весьма разнообразно и нередко имеет первостепенное диагностическое значение. Лишь у 10–15% больных кожные изменения могут отсутствовать. У 20–25% кожный синдром бывает начальным признаком болезни, у 60–70% больных он появляется на разных этапах заболевания. Выделяют до 28 вариантов кожных изменений при СКВ от эритематозного пятна до тяжелых буллезных высыпаний.

- Сосудистая «бабочка».
- «Бабочка» типа центробежной эритемы.
- Неспецифическая экссудативная эритема.
- Капилляриты.
- Люпус-хейлит.
- Волчанка-ознобыш.
- Общая сухость кожи, диффузное выпадение волос, деформация и ломкость ногтей.

Поражение слизистых оболочек — довольно частый симптом при СКВ. На слизистой оболочке носа и рта могут быть белесоватые бляшки неправильных очертаний или серебристо-белые рубцовые очаги. Нередко наблюдаются эрозивные и/или язвенные очаги с беловатым ороговевшим ободком и интенсивной эритемой. Возможна перфорация носовой перегородки вследствие васкулита.

При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата из очага поражения обычно обнаруживают депозиты иммуноглобулинов и/или комплемента в дермоэпидермальном соединении, а иногда в стенке сосудов. При гистологическом исследовании выявляют классический лейкоцитокластический ангиит.

Поражение суставов

Артралгии встречаются почти у всех больных СКВ. Боль в одном или нескольких суставах может продолжаться от нескольких минут до нескольких дней. При высокой активности болезни могут быть более стойкими, с развитием воспалительных явлений, чаще в проксимальных межфаланговых суставах кистей, пястно-фаланговых, запястно-пястных, коленных суставах; могут поражаться другие суставы. Процесс обычно симметричный. Утренняя скованность и нарушение функции суставов в острую фазу болезни значительно выражены, но быстро уменьшаются при снижении активности процесса под влиянием адекватной терапии. Состав синовиальной жидкости при остром и подостром артрите у больных СКВ значительно отличается от такового при ревматоидном артрите. Синовиальная жидкость обычно прозрачная, вязкая, с небольшим числом лейкоцитов и преобладанием мононуклеарных клеток.

Миалгия наблюдается у 35–45% больных. При миастеническом синдроме, связанном с СКВ, как правило, не повышена активность АлАТ, АсАТ, креатинфосфокиназы.

Формы поражения суставов, сухожилий при СКВ:

- Артралгии.
- Артриты (чаще проксимальных межфаланговых суставах кистей, пястно-фаланговых, запястно-пястных, коленных).
- Тендиты, тендовагиниты.
- Асептические некрозы костей.

Отличия хронического полиартрита при СКВ

- Мигрирующий характер поражения.
- Утренняя скованность не характерна.
- Характерны преходящие сгибательные контрактуры.
- Деформация суставов минимальная поздняя, связана с преимущественным поражением сухожильно-связочного аппарата и мышц.
- Эрозии костей, анкилозы не характерны.
- Нарушение функций незначительное.
- Подострый синовит с патологией ядер при биопсии.

Поражение легких

- Сухой или выпотной плеврит.
- Люпус-пневмонит.
- Васкулит сосудов легких.

В 50–80% случаев наблюдается сухой или выпотной плеврит. Больных беспокоят боль в грудной клетке, небольшой сухой кашель, одышка. При небольшом количестве выпота плеврит может протекать незаметно и лишь при рентгенологическом исследовании выявляют утолщение плевры или жидкость в плевральных полостях, обычно с обеих сторон, приподнятость диафрагмы. Наблюдается и довольно массивный выпот, достигающий 2 л. Плеврит при волчанке — важный диагностический признак, так же как и подтянутая спайками диафрагма. В выпоте можно обнаружить волчаночные клетки, низкий уровень комплемента и высокое содержание иммуноглобулинов. В выпоте содержится более 3% белка, 0,55% глюкозы. Микроскопически в плевре выявляют скопления макрофагов и лимфоцитов. В отдельных случаях возможен периваскулярный фибриноидный некроз с нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрацией. Поражение собственно легких при СКВ как проявление классического васкулита — довольно редкая патология; оно обычно наблюдается при высокой общей активности болезни, сопровождается одышкой, сухим кашлем, иногда кровохарканьем. Люпус-пневмонит развивается обычно в период обострения СКВ с вовлечением в процесс других органов и систем. В этом случае он имитирует пневмонию с лихорадкой, одышкой, кашлем, иногда образованием инфильтратов в легких. Хронические формы люпус-пневмонита характеризуются интерстициальным поражением легких (рентгенологически

определяют диффузное усиление легочного рисунка), покашливанием, тянущими болями и напряжением в боку. Патоморфологическое исследование при обеих формах пневмонита выявляет отложение иммунных комплексов в стенках сосудов и альвеолах с васкулитом или без такового. При сканировании нередко выявляются кистовидные образования в нижних отделах легких. Патология легких при СКВ нередко обуславливает синдром легочной гипертензии. Больные жалуются на сильную одышку, но рентгенологическая картина не изменена. Жизненная емкость у этих больных значительно снижена, довольно остро развивается гипоксемия. Доплеровское исследование выявляет легочную гипертензию. Имеется опасность множественной легочной эмболии. Для детальной диагностики сосудистой патологии в легких необходима ангиография. При высокой лихорадке, кашле с мокротой необходимо проводить дифференциальную диагностику с разнообразной вторичной инфекционной патологией (бактериальная, вирусная, грибковая). Наиболее затруднительна дифференциальная диагностика с туберкулезом, особенно у больных, длительно леченых кортикостероидами. В ряде случаев приходится проводить чрезбронхиальную биопсию. В диагностике могут помочь кожные тесты, исследование плеврального экссудата.

Поражение сердца

- Миокардит (диффузный, очаговый).
- Эндокардит Либмана-Сакса.
- Перикардит.
- Коронариит.
- Аортит.
- Тромбозы магистральных сосудов.
- Тромбофлебиты.
- Поражаются все оболочки сердца, но чаще перикард. Возникает сухой перикардит, но в отдельных случаях возможен значительный выпот вплоть до тампонады сердца.

Рецидивирующий перикардит приводит к массивным спайкам. В таких случаях даже вне обострения СКВ отмечается стойкая боль за грудиной, в боку, усиливающаяся при смехе, чиханье.

Миокардит обычно наблюдается у больных с высокой активностью СКВ. Клиническая картина диффузного миокардита, данные ЭКГ и ФКГ не имеют специфических черт и соответствуют критериям этой патологии.

При патологоанатомическом исследовании поражение миокарда выявляют довольно часто: находят очаговые инфильтраты из лимфоцитов и плазматических клеток, могут быть очаговые некрозы, рубцовые изменения. В сосудах миокарда обнаруживают отложения фибрина. Поражается проводящая система сердца.

Эндокард изолированно не поражается. Как правило, вовлекаются все оболочки сердца и обязательно перикард. Классический эндокардит Либмана-

Сакса — в основном патоморфологический признак СКВ. Клинически выявляют нерезко выраженные пороки сердца. Чаще поражается митральный клапан, хотя могут вовлекаться также аортальный и трикуспидальный клапаны.

Выраженность поражения сосудов различна. Поражаются в основном артерии среднего и мелкого калибра. Полагают, что различия в клинической патологии сосудов обусловлены составом иммунных комплексов. Вовлечение коронарных сосудов с их окклюзией является причиной инфаркта миокарда у молодых женщин.

Возможны поражение аорты и ее ветвей, подключичной артерии и коронарных сосудов, тромбозы магистральных сосудов конечностей с гангреной. Нередко наблюдаются тромбофлебиты поверхностных вен плеча и передней поверхности груди.

Поражение желудочно-кишечного тракта при СКВ наблюдается почти в половине случаев. В острый период болезни характерны жалобы на отсутствие аппетита, отвращение к пище, тошноту, рвоту, изжогу, боль в различных отделах живота. При рентгенологическом исследовании вовлечение пищевода в процесс отмечают у 10–15%.

Больных, наблюдают дилатацию пищевода, нарушение его моторики. При морфологическом исследовании нередко выявляют изъязвление слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, дегенерацию коллагеновых волокон, распространенный артериит. Описана ишемия стенки желудка или кишечника с перфорацией. Поражение кишечника тесно связано с вовлечением серозных оболочек и непосредственным поражением сосудов брыжейки и кишечного эпителия. Артериит, поражающий мезентериальные сосуды, является основной причиной абдоминального криза при СКВ. Как правило, абдоминальные кризы возникают в период высокой активности СКВ и совпадают с другими признаками васкулита — поражением ЦНС, обострением нефрита, тяжелым синдромом Рейно. Причин абдоминального криза достаточно много, в частности это серозит (первичный перитонит), язвенное поражение желудка и кишечника, панкреатит.

Патология печени при СКВ проявляется от ее незначительного увеличения до картины довольно тяжелого гепатита. Гепатомегалия выявлена в 25–50% случаев по данным разных авторов, при этом желтуха наблюдалась у 3–7%; нередко повышаются уровни АсАТ и АлАТ. При гистологическом исследовании биоптата печени отмечают полнокрое и застой в сосудах, жировую инфильтрацию и некрозы в портальной системе.

Поражение почек. Волчаночный нефрит — классическое иммунокомплексное заболевание.

С 1982 года за рубежом используется в основном морфологическая классификация люпус-нефрита, предложенная ВОЗ.

I — отсутствие изменений в биоптате;

II — мезангиальный нефрит;

III — очаговый пролиферативный гломерулонефрит;

- IV — диффузный пролиферативный гломерулонефрит;
V — мембранозный гломерулонефрит;
VI — склерозирующий гломерулонефрит.

Морфологическая классификация люпус-нефрита (В. В. Серов и др., Россия)

- Очаговый волчаночный пролиферативный.
- Диффузный волчаночный пролиферативный.
- Мембранозный.
- Мезангиомембранозный.
- Мезангиопролиферативный.
- Мезангиокапиллярный.
- Фибропластический.

Патогномоничным признаком нефрита волчаночной природы являются внутриэндотелиальные вирусоподобные включения в капиллярах клубочка, напоминающие миксовирусы.

Клиническая классификация люпус-нефрита (И. Е. Тареев)

- Быстро-прогрессирующий волчаночный нефрит (10–12%).
- Нефрит с нефротическим синдромом (30–40%).
- Активный волчаночный нефрит с выраженным мочевым синдромом (30–35%).
- Нефрит с минимальным мочевым синдромом.

Быстро прогрессирующий волчаночный нефрит характеризуется нефротическим синдромом, гипертензией (иногда злокачественной), ранним (в первые месяцы) развитием почечной недостаточности и крайне неблагоприятным прогнозом. Морфологически обычно обнаруживают диффузный пролиферативный волчаночный нефрит, часто с полулуниями, сходством клинической картины и течения с другими быстро прогрессирующими нефритами. Частота данного нефрита составляет 10–12%.

Нефрит с нефротическим синдромом развивается у 30–40% больных люпус нефритом. Особенности волчаночного нефротического синдрома: редкость резко выраженной протеинурии, частое сочетание с гипертензией, гематурией, меньшая выраженность диспротеинемии, чем при нефрите Брайта, более низкое содержание холестерина.

Активный волчаночный нефрит с выраженным мочевым синдромом наблюдается примерно у 1/3 больных. Клиническая картина характеризуется протеинурией выше 0,5 г/сут, эритроцитурией, лейкоцитурией. Эритроцитурия постоянна, обычно наблюдается в сочетании с протеинурией; изолированная гематурия (гематурический нефрит) редка. Лейкоцитурия может быть следствием как волчаночного воспалительного процесса в почках, так и нередкого присоединения вторичной инфекции мочевых путей. Исследование осадка мочи помогает дифференцировать обострение люпус-нефрита (в осадке мочи преобладают нейтрофилы). Очень высокая лейкоцитурия (выше 50×10^3 /сут) всегда является следствием вторичной инфекции.

Как отдельный вариант выделяют нефрит с минимальным мочевым синдромом — протеинурия ниже 0,5 г/сут, иногда небольшая лейкоцитурия и эритроцитурия (единичные элементы в поле зрения). Артериальное давление нормальное, функция почек сохранена. В этом случае из экстра-ренальных проявлений в картине болезни преобладают суставной синдром, серозиты, миокардит, иногда поражение ЦНС.

Поражение нервной системы

- Васкулопатия с гиалинизацией сосудов, периваскулярным лимфоцитозом и эндотелиальной пролиферацией.

- Тромбозы и истинные васкулиты.

- Инфаркты и геморрагии.

Антинейрональные антитела воздействуют на мембраны нейронов, вызывая тем самым нарушение функции ЦНС.

В цереброспинальной жидкости обнаруживаются лимфоцитотоксические антинейрональные и другие антитела. Весьма широк спектр неврологических нарушений, связанный с наличием антифосфолипидных антител (инсульты, тромбозы сетчатки и др.).

С помощью ЯМР или компьютерной томографии выявляют небольшие зоны инфаркта и геморрагий в головном мозге (которые, как полагают, лежат в основе церебральной атрофии), расширение борозд у большинства обследуемых больных, гидроцефалию.

Поражение черепных нервов наблюдается почти у 1/3 больных.

Преходящие нарушения мозгового кровообращения наблюдаются в 31,5% случаев и сопровождаются общемозговой, очаговой или смешанной симптоматикой, сохраняющейся не более 24 часов.

Хорея обычно развивается в начале заболевания.

Исследование спинномозговой жидкости при СКВ:

- Белок 0,5 – 1 г/литр;

- 50–100 мононуклеаров;

- Повышение уровня альбумина;

- Низкий уровень комплемента C4;

- Антитела к ДНК;

- Иммунные комплексы ДНК — антиДНК.

Клиника поражения нервной системы

- Судорожные припадки (большие, малые, височная эпилепсия).

- Головная боль.

- Психические расстройства (депрессия, мания, дезориентация, снижение интеллекта, памяти, шизофреноподобный).

- Поражение черепных нервов.

- Гемипарез, гемиплегия, параплегия.

- Хорея.

- Острый поперечный миелит.

Лабораторная диагностика СКВ:

- Волчаночные (LE) клетки.
- Антитела к двуспиральной ДНК (50%).
- Антитела к односпиральной ДНК (60–70%).
- Антитела к гистону (70%).
- Антинуклеарный фактор (антитела к цельному ядру клетки).
- Криопреципитины.
- Циркулирующие иммунные комплексы.
- Ревматоидный фактор.
- Антитела к лейкоцитам.
- Антитела к тромбоцитам.
- Положительная реакция Кумбса.
- Гипергаммаглобулинемия.
- Снижен уровень комплемента СН50 и С3.
- Анемия нормоцитарная нормохромная.
- Лейкопения, лимфоцитопения.
- Тромбоцитопения.
- Антитела к факторам свертывания крови (VIII, IX, XII).
- Антифосфолипидные антитела.
- Повышение СОЭ.

Диагностические критерии СКВ (АРА, 1982 г)

- Эритема на щеках, над скуловыми дугами.
- Дискоидные очаги волчанки.
- Фотосенсибилизация.
- Язвы в полости рта или носа.
- Неэрозивный артрит.
- Плеврит или перикардит.
- Персистирующая протеинурия более 0,5 г/сут или изменения мочевogo осадка.
- Судороги или психозы.
- Гемолитическая анемия или лейкопения или тромбоцитопения.
- Волчаночные клетки или антитела к ДНК или Sm-антитела либа ложно-положительная реакция Вассермана.
- Наличие антинуклеарного фактора.

Проведение дифференциального диагноза

Дифференциальный диагноз СКВ нужно проводить с:

- Туберкулез.
- Болезни крови: лимфогранулематоз, миеломная болезнь, гемолитические анемии, тромбоцитопении, лейкоз.
- Лимфома.
- Бактериальный эндокардит.
- Менингит.

- Саркоидоз.
- Сывороточная болезнь.
- СПИД.
- Болезнь Лайма.
- Изолированный антифосфолипидный синдром.

Антифосфолипидный синдром — симптомокомплекс, характеризующийся рецидивирующими венозными и/или артериальными тромбозами и потерей плода, а также тромбоцитопенией, развивающейся на фоне гиперпродукции антифосфолипидных антител.

Критерии антифосфолипидного синдрома:

- Сосудистый тромбоз: эпизоды артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань.
- Акушерская патология: необъяснимая гибель морфологически нормального плода до 10 нед гестации либо преждевременная гибель морфологически нормального плода до 34 нед гестации либо необъяснимые спонтанные аборт до 10 нед гестации.
- Антитела к кардиолипину IgG или IgM в сыворотке в средних или высоких титрах по крайней мере 2 раза в течение 6 недель.
- Удлинение зависимого от фосфолипидов свертывания крови.

ЛЕЧЕНИЕ СКВ

- Кортикостероиды.
- Цитостатические иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, хлорамбуцил).
- 4 – аминохинолиновые производные (плаквенил, делагил).
- Плазмафарез, лимфафарез, иммуносорбция.

Кортикостероиды

✓ Абсолютные показания: острая, подострая форма и обострение хронической СКВ.

✓ Препарат выбора — **метилпреднизолон**.

В таблице 2 представлена схема лечения СКВ при различных показаниях.

Таблица 2 — Схема лечения СКВ

Показания	Доза
Нефротический синдром, менингоэнцефалит, гемолитический криз	1 мг/кг/сут (в расчете на преднизолон)
Острое, подострое течение 3 ст. активности	40–50 мг/сут (32–40мг/ сут метилпреднизолон)
Подострое течение 2 ст. акт. и хрон. течение 2–3 ст. акт	30–40 мг/сут (24–32мг/ сут метилпреднизолон)
1 ст. активности	15–25 мг/сут (12–20мг/сут метилпреднизолон)

При снижении клинико-лабораторных признаков активности до 1–2 степени активности (обязательно исчезновение полиартрита, полисерозита, миокардита) суточную дозу снижают до минимальной поддерживающей (4–8 мг метилпреднизолона или 5–10 мг преднизолона).

Пульс-терапия

Показания:

- Прогрессирующий гломерулонефрит.
- Нейролюпус.
- Гемолитический криз.
- Тромбоцитоперическая пурпура.
- Полисерозит.
- Высокая активность болезни на фоне острого или подострого течения.

Внутривенно капельно **метилпреднизолон** по 1000 мг в 250 мл физиологического раствора в течение 35–45 минут (60 капель в минуту) 1 раз в день на протяжении 3 суток подряд. Одновременно по 5000 ЕД гепарина внутривенно капельно ежедневно.

Мини-пульс-терапия: метилпреднизолон 250–500 мг/сутки внутривенно капельно 3–6 дней ежедневно.

Показания:

- ✓ Пожилой возраст.
- ✓ Артериальная гипертензия.
- ✓ Выраженное поражение миокарда.

Комбинированная пульс-терапия: внутривенно капельно **метилпреднизолон** по 1000 мг в 250 мл физиологического раствора в течение 35–45 минут (60 капель в минуту) 1 раз в день на протяжении 3 суток подряд. Одновременно по 5000 ЕД гепарина внутривенно капельно ежедневно.

Цитостатики при СКВ:

Показания:

- Высокая активность и быстро — прогрессирующее течение.
- Активный нефротический и нефритические синдромы.
- Недостаточная эффективность ГКС.
- Кортикостероидозависимость.
- Необходимость быстро уменьшить подавляющую дозу ГКС.
- **Циклофосфамид** 500 мг 1 раз в неделю (4 введения), затем ежемесячно по 1000 мг в течение 6 месяцев, затем каждые 3 месяца по 1000 мг до 24 мес.
- **Азатиоприн** 100–200 мг/сут 2–2,5 месяца, затем 50–100 мг/сут (месяцы, годы).
- **Метотрексат** 7,5–15 мг в неделю внутрь; при тяжелом поражении ЦНС 10 мг вместе с 20 мг дексаметазона под спинномозговую оболочку 1 раз в неделю 2–7 недель.

Аминохинолиновые производные при СКВ:

Показаны при лечении кожных проявлений СКВ и в период снижения доз глюкокортикостероидов и цитостатиков.

- Плаквенил 0,2–0,6 г/сут (годы).
- Делагил 0,25–0,5 г/сут (годы).

Лечение люпус-нефрита:

- ✓ Метилпреднизолон (дозы см. выше).
- ✓ Циклофосфамид (дозы см. выше).
- ✓ Гепарин 5000–20000 ед/сут 3 недели.
- ✓ Курантил 150–300 мг сут 3–6 недель.
- ✓ Плазмафарез.
- ✓ Гемосорбция.

Дополнительные препараты при лечении СКВ:

- Циклоспорин А 3–6 мг/день.
- Иммуноглобулины 400 мг/кг/сут в течение 5 дней с интервалом 3 недели (всего 3 цикла).
- Альфа- и гамма-интерфероны по различным схемам (ежедневные инъекции в течение 3 недель, а затем 2 раза в неделю в течение 3 месяцев).
- Моноклональные анти-CD4-антитела.
- Иммуномодулирующие препараты (левамизол, френтизол, леакадин). Леакадин в/венно 100 мг/день — 10 дней.
- Дапсон — применяют при лечении кожных проявлений 50–150 мг/день.
- Даназол — слабый андрогенный препарат, применяют в комплексной терапии тромбоцитопении.

Профилактика обострений СКВ:

- Диспансерное наблюдение.
- Принимать гормональные препараты в строго назначенной дозе.
- Не загорать, не переохлаждаться. Применять фотозащитные мази.
- Избегать различных оперативных вмешательств, прививок, вакцин и введения сывороток.
- Соблюдать охранительный режим.
- Адекватное лечение очаговой и интеркуррентной инфекции.

Прогноз при СКВ:

- Прогностически неблагоприятные факторы:
 - ✓ Нейролюпус и люпус-нефрит на ранних стадиях.
 - ✓ Гематологические кризы с тромбоцитопенией.
 - ✓ Начало заболевания 14–24 года.

При раннем распознавании и адекватном лечении удастся добиться ремиссии у 90% больных СКВ.

ЛЕКЦИЯ 7

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой воспалительное хроническое системное заболевание. Рассмотрены механизмы, лежащие в основе этого хронического воспалительного процесса. РА прежде всего поражает синовиальную оболочку сустава. Прогрессирующий воспалительный процесс ведет к потере хряща, эрозии кости и во многих случаях к необратимому разрушению сустава. Новая парадигма лечения предусматривает раннее начало антиревматической терапии. Указаны препараты, используемые при лечении больных РА.

МКБ 10: M05 Серопозитивный ревматоидный артрит; M06 Другие ревматоидные артриты; M05.0 Синдром Фелти; M05.1 Ревматоидная болезнь легких; M05.2 Ревматоидный васкулит; M05.3 Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем; M06.0 Серонегативный ревматоидный артрит; M06.1 Болезнь Стилла у взрослых; M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный.

Подсчитано, что во всем мире РА страдают 58 млн. человек. Чаще всего болезнь начинается в возрасте от 20 до 60 лет, пик заболеваемости приходится на возраст от 35 до 45 лет. Заболеваемость увеличивается с возрастом и у мужчин, и у женщин; РА — совсем не редкость у пожилых и престарелых. Женщин это заболевание поражает в 2–3 раза чаще, чем мужчин.

Прежде всего РА поражает синовиальную оболочку сустава, хотя может затрагивать и другие органы, включая легкие, сердце, глаза, почки, кожу и сосудистую систему. В результате продолжающегося воспаления синовиальной оболочки суставов синовиальный слой заметно разрастается, синовиальная оболочка утолщается и образуются ворсинки. Синовиальная ткань, контактирующая с хрящом, может разрастаться, срастаться с его поверхностью и в конце концов разрушить поверхность сустава.

Гиперплазия выстилающего слоя синовиальной оболочки — признак РА.

Воспалительный процесс ведет к потере хряща, эрозии кости и во многих случаях к необратимому разрушению сустава, что наносит ущерб функции сустава и приводит к значительной потере трудоспособности. Определены генетические факторы, связанные с предрасположенностью к РА. Считается, что определенные стимулы (пока что не идентифицированные) приводят в действие пусковой механизм начала болезни у генетически восприимчивых людей. Хотя РА иногда классифицируют как аутоиммунное заболевание, недостаточно свидетельств наличия в организме иммунных реакций, направленных против себя, не считая выработки ревматоидного фактора и антиколлагеновых антител.

Патология

Синовиальная оболочка является основной мишенью воспалительного процесса при РА. Эта влажная, гладкая оболочка защищает волокнистую оболочку суставов и образуется из клеток в эмбриональном мезенхимном слое. В нормальном суставе синовиальная оболочка и волокнистая капсула сустава прикрепляются к тканям скелета в области соединения хряща и кости. Синовиальная оболочка в нормальном состоянии не выходит на поверхность сустава. Синовиальную оболочку, или синовиальную интиму, выстилает слой клеток, наиболее близко расположенных к полости сустава, в нормальном состоянии его толщина составляет от одной до трех клеток. Клетки, выстилающие синовиальную оболочку, свободно соединены с более глубокими тканями синовиальной оболочки, или субинтимой, и образуют прерывистый слой без тесных соединений. Характерными особенностями являются повышенная насыщенность клетками (гиперплазия) слоя, выстилающего синовиальную оболочку, отложение фибрина на поверхности синовиальной оболочки, пролиферация кровеносных сосудов, а также инфильтрация синовиальной оболочки воспалительными клетками, включая лимфоциты, плазмочиты, макрофаги и дендритные клетки. Гиперплазия слоя, выстилающего синовиальную оболочку, является признаком РА. Главным механизмом гиперплазии слоя, выстилающего синовиальную оболочку, очевидно, является привлечение моноцитов-макрофагов из костного мозга. Глубоко в гиперпластическом выстилающем слое лимфоциты скапливаются в районе расположения сосудов, в «переходных зонах» и в лимфоидных массах.

Патогенез. Современная концепция развития РА такова: в основе заболевания лежит индукция выработки противовоспалительных цитокинов и хемокинов экзогенными факторами, что способствует размещению молекул адгезии на поверхности эндотелия и стимулирует приток циркулирующих в кровяном русле лейкоцитов в воспаленное синовиальное пространство. Взаимодействие антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, В-клеток, дендрических клеток) с Т-клетками и антигенами главного комплекса гистосовместимости ведет к образованию трехмолекулярного комплекса. Взаимодействие образовавшегося конгломерата с молекулами адгезии и ко-стимуляции способствует освобождению провоспалительных цитокинов. Цитокины, в свою очередь, стимулируют образование паннуса-гиперплазию синовиальных клеток и активацию остеокластов с последующей инвазией грануляционной ткани в хрящ и кость, с одновременным их разрушением протеолитическими ферментами.

Принимая во внимание описанное развитие событий, а также то, что в прогрессировании заболевания решающий фактор — многообразие патогенетических элементов, мишенями терапевтического воздействия являются: 1) молекулы адгезии, 2) хемокины. 3) клетки воспаления: Т-, В-лимфоциты, денд-

рические клетки; макрофаги, синовиальные фибробласты, 4) ко-стимулирующие клетки, 5) цитокины, 6) факторы ангиогенеза, 7) протеолитические ферменты, 8) каскад внутриклеточной сигнальной трансдукции, генерирующий провоспалительные молекулы. Несмотря на перспективу разработки препаратов, влияющих на указанные компоненты воспалительного процесса, лишь три из них являются реальными мишенями: ко-стимулирующие молекулы, В-клетки и цитокин ИЛ-6.

Сначала клиническая картина напоминает банальный воспалительный процесс (повышение кожной температуры, припухлость, болезненность сустава). В течение длительного времени болезнь проявляется микросимптомами (у 70–80% больных): преходящие артралгии, артриты, проходящие бесследно после лечения, незначительная утренняя скованность.

Поражаются проксимальные межфаланговые суставы, 2–3 пястно-фаланговые суставы, обычно симметрично. Реже могут поражаться коленные суставы, плечевые, лучезапястные, суставы стоп, но тоже отмечается симметричность поражения.

Для начала заболевания характерна припухлость, деформация сустава, боли, утренняя скованность, появляются подвывихи и вывихи в суставах, обусловленные разрушением сустава и возникает характерная ревматоидная кисть, напоминающая лапу моржа, пальцы в боковой проекции напоминают лебединую шею. Пораженная зона сустава способствует нарушению кровообращения и развивается амиотрофия, кисть как бы истощена.

Рентгенологические признаки:

1. Остеопороз вблизи пораженного сустава.
2. Эрозии, кистовидные просветления, узурсы суставных поверхностей.
3. Равномерное сужение суставной щели.
4. Деструкция сустава с явлениями фиброзного, а затем и костного анкилоза.

Выделяют 2 **иммунологические формы** РА:

- серопозитивный (в сыворотке крови больного есть РФ в титре не менее 1:40);
- серонегативный (РФ не обнаруживается).

Внесуставные проявления РА

Конституциональные: генерализованная слабость, похудание, лихорадка, потеря мышечной массы.

Сердце: перикардит (чаще фибринозный) часто сочетается с плевритом, васкулит → миокардит, гранулематозное поражение клапанов (редко исход в аортальный порок или митральный), раннее развитие атеросклероза.

Легкие: плеврит, интерстициальное заболевание легких (диффузный альвеолит, облитерирующий бронхиолит, ревматоидные узелки (может быть милиартная картина, синдром Каплана), васкулит.

Кожа: ревматоидные узелки, утолщение и гипертрофия кожи, васкулит, дигитальный артериит, сетчатое ливедо, микроинфаркты в области ногтевого ложа, синдром Рейно.

Нервная система (запугивает vasa nervorum): компрессионная нейропатия, симметричная сенсомоторная нейропатия, множественный мононеврит (васкулит), цервикальный миелит. Могут быть подвывихи I, II шейных позвонков и развиваются вторичные неврологические изменения.

Глаза: сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, склеромалиция (редко), периферическая язвенная кератопатия.

Почки: амилоидоз, васкулит (редко гломерулонефрит), чаще медикаментозное поражение почек. Амилоидоз чаще является исходом у пациентов с высокой активностью с серонегативным РА, может развиваться через 10-летия заболевания. Для подтверждения амилоидоза необходима биопсия п/кожной клетчатки в области пупка или почек на амилоид.

Гематология: анемия (в основе лежит изменение транспорта железа — ферритин), тромбоцитоз (фактор риска тяжелого прогноза и осложнений), лимфоденопатия, гепатоспленомегалия (синдром Фелти).

С-м Фелти — вариант серопозитивного РА чаще у женщин, мерило высокой активности, его можно объяснить появлением антител к периферическим нейтрофилам с вторичным ответом в селезенке, появляется циркулирующий ингибитор гранулоцитов, что приводит к нейтропении (лейкопении). Титр РФ высокий, IgG, IgM много. Часто сопровождается язвенно-некротическим васкулитом. Характерным симптомом — некротические язвы голени. Может быть полинейропатия, эписклерит, суставной синдром с быстрым прогрессированием. Требуется агрессивной терапии. Необходимо дифференцировать с медикаментозным агранулоцитозом.

Диагностические критерии РА (Американская ассоциация ревматологов, 1987 г):

1. Утренняя скованность более 1 часа.
2. Артрит 3-х и более суставов.
3. Типичное поражение проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов.
4. Симметричность поражения.
5. Ревматоидные узелки.
6. Ревматоидный фактор.
7. Рентгенологические изменения.

Для постановки диагноза необходимо иметь 4 критерия и они должны наблюдаться у больного не менее 6 недель.

Рабочая классификация (1979):

I. Клинико-анатомические формы:

- Моноартрит;
- олигоартрит;
- полиартрит;
- РА с системными проявлениями;
- отдельные синдромы.

II. Варианты течения:

серопозитивный;
серонегативный.

III. Варианты течения

- длительная спонтанная клиническая ремиссия;
- интермиттирующее течение;
- прогрессирующее течение;
- быстро прогрессирующее течение.

IV. По степени активности:

- нулевая — ремиссия;
- I — минимальная;
- II — умеренная;
- III — максимальная.

V. R-логическая стадия по Штейнброкеру:

- околосуставной остеопороз;
- сужение суставной щели и единичные эрозии;
- множественные узур;
- фиброзные или костные анкилозы.

VI. Функциональные классы:

I — полная сохранность нормальной ежедневной нагрузки

II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки (несмотря на определённые трудности);

III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки;

IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

Лечение РА включает:

- базисную терапию;
- противовоспалительную терапию.

Цели терапии:

- 1) уменьшение симптомов;
- 2) предотвращение деструкции, нарушения функции и деформации суставов;
- 3) сохранение качества жизни;
- 4) достижение клинической ремиссии;
- 5) увеличение продолжительности жизни.

Базисная терапия основана на применении препаратов длительного действия. Это мощная терапия в первые 3–5 лет заболевания, а иногда и всю жизнь.

Принципы базисной терапии:

1. Базисные препараты назначают в первые 3 месяца с момента установления диагноза.

2. Основные базисные средства: сульфасалазин, метотрексат, лефлюнамид, плаквенил, соли золота

3. При неэффективности на протяжении 1,5–2 месяцев до 3 месяцев лечение должно быть изменено: заменить базисный препарат, использовать комбинацию базисных средств, назначить низкие дозы ГКС.

4. Эффективные базисные препараты не отменяются, а используются в поддерживающей дозе неопределенно долго.

Комбинация базисных препаратов используют при высокой активности, плохом прогнозе, недостаточном эффекте или непереносимости отдельных базисных препаратов.

Прогрессирование поражения суставов тормозят сульфасалазин, метотрексат, лефлюнамид, кризанол, инфликсимаб, etanercept (ингибитор фактора некроза опухолей). Азотиоприн, Д-пеницилламин сейчас входят в группу симптом-модифицирующих препаратов, т. к. они не влияют на прогрессирование и время развития эффекта 2–6 мес. Соли золота сейчас на 2-м плане, так как лечебный эффект развивается через 3–6 месяцев.

БАЗИСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Препарат	Время развития эффекта	Доза
Сульфасалазин	1–2 мес	1000 мг 2р/день
Метотрексат	1–2 мес	7,5–20 мг в неделю
Лефлюнамид	1–3 мес	10–20 мг/день
Гидроксихлорохин	2–6 мес	200 мг/день
Соли золота	3–6 мес	25–50 мг/нед
Инflixсимаб — от нескольких дней до 4 мес 3–10 мг/кг каждые 8 недель.		
Etanercept — от нескольких дней до 12 нед. — 25 мг п/кожно 2 р/неделю.		
Anakinra — от нескольких дней до 10 нед. — 100 мг п/кожно 1 р/день.		
Ритуксимаб (Мабтера) — 4 нед — 100–500 мг на м ² .		

Метотрексат

- Препарат выбора при серопозитивной РА.
- Обладает наилучшим соотношением эффективность / токсичность.
- Основной препарат при проведении комбинированной терапии.
- Лечение метотрексатом ассоциируется со снижением риска летальности.

Сульфасалазин

- По эффективности не уступает другим базисным препаратам.
- Можно использовать у пациентов, которым противопоказано лечение метотрексатом.

Лефлуномид

- По эффективности не уступает сульфасалазину и метотрексату.
- Превосходит метотрексат и сульфасалазин по влиянию на качество жизни пациентов.
- Частота побочных эффектов ниже, чем у других базисных препаратов.

Препараты золота для парентерального приема

- Не уступают по эффективности метотрексату и сульфасалазину.
- Более токсичны, чем большинство базисных препаратов. Побочные эффекты могут развиваться в любой период терапии и даже после завершения терапии.
- Препараты второго ряда: рекомендуется использовать только при неэффективности и противопоказаниях для назначения метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина.

Производные 4 – аминохинолина

- Уступают по клинической эффективности другим базисным препаратам.
- Не замедляют прогрессирование деструкции суставов.
- Положительно влияют на липидный спектр крови.

Обычно назначают один из препаратов базисной группы, но при тяжелом течении их можно комбинировать:

- Д-пенициламины с салазопиридазином;
- кризанол с метотрексатом;
- кризанол с Д-пенициламинами;
- комбинации цитостатиков как при лейкозах;
- метотрексат с инфликсимабом.

Противовоспалительная терапия: НПВС и кортикостероиды.

НПВС: индаметацин, вольтарен, препараты пирозолонового ряда: реопирин, менее эффективны: флугалин, напроксен, аспирин, хлотазол, ибупрофен.

Кортикостероиды следует применять только в комбинации с базисными препаратами, при отсутствии особых показаний доза не должна превышать 10 мг/сут. Ни в коем случае не начинать с них, так как будет быстрый и кратковременный эффект, но картина стирается и угнетается пролиферация сохранившегося хряща.

Может использоваться пульс-терапия: солюмедрол, бетаметазон, целестон. Лучше применять ГКС в/суставно: депо-медрол, кеналог, но не чаще 4 раз в год в разные суставы.

Хирургическое лечение: синовэктомия, пластика суставов, протезирование суставов, артродез. Показания к операции: сдавление нерва вследствие синовита и тендосиновита; разрыв сухожилия; атлантоосевой подвывих; тяжелые деформации; тяжелые анкилозы

Экстракорпоральные методы: гемосорбция, плазмаферез и другие.

ЛЕКЦИЯ 8

АНЕМИИ

Анемия — снижение концентрации гемоглобина (Hb) в единице объема крови, нередко сопровождающееся снижением числа эритроцитов (Er) в единице объема крови. По данным ВОЗ (2001), анемия имеется у 1987300 тыс. жителей планеты. При этом железодефицитная анемия составляет 90% от всех анемий.

Патогенетическая классификация анемий.

1. Постгеморрагические (острые и хронические).
2. Железодефицитные.
3. Железоперераспределительные (анемии при инфекции и при хронических воспалительных заболеваниях).
4. Связанные с нарушением синтеза гема (сидероахрестические).
5. Связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные).
6. Обусловленные повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические).
7. Связанные с костномозговой недостаточностью (апластические).
8. Смешенного генеза (при гепатитах, опухолях, уремии, заболеваниях щитовидной железы).

Клинические проявления анемии:

1. *Анемический синдром:* бледность кожных покровов и видимых слизистых, снижение аппетита, утомляемость, снижение работоспособности, одышка, сердечно-сосудистые нарушения (головокружение, шум в ушах, приглушенность тонов, систолический шум при аускультации сердца).

2. *Дополнительные клинические проявления, характерные конкретному варианту анемии:* гипосидероз, желтушность, спленомегалия и др.

3. *Признаки декомпенсации имеющихся сопутствующих заболеваний на фоне развития анемии:* обострение ИБС, усугубление сердечной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии и др.

4. *Симптомы заболевания, лежащего в основе анемии:* азотемия при ХПН, сепсис при инфекционном эндокардите, геморрагический синдром при остром лейкозе.

Этапы диагностического поиска при наличии анемии у больного:

I. Синдромная диагностика: определение патогенетического варианта анемии.

II. Нозологическая диагностика: выявление заболевания или патологического процесса, лежащего в основе данной анемии.

Лабораторные исследования, необходимые для определения патогенетического варианта анемии:

■ **Гематологические:** Hb, Er, гематокрит (Htc), цветовой показатель (ЦП), средний объем Er (MCV), средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC),

среднее содержание Hb в эритроците (MCH), ретикулоциты (Rtc), лейкоциты (Le) + формула, тромбоциты (Tr), СОЭ, просмотр мазков крови для определения аномальных форм клеток, определение групп крови и резус-фактора.

■ **Сыворотка и плазма:** концентрация железа, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), ферритин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубин, белки, мочевины, креатинин.

■ **Анализ мочи:** цвет, pH, прозрачность, удельный вес, белок, уробилин, эритроциты, микроскопическое исследование осадка.

■ **Стул:** цвет, консистенция, оккультные кровотечения, исследования на яйца глист.

Основные показатели красной крови в норме

- Hb — 130–160 г/л (муж);
- Hb — 115–145 г/л (жен);
- Гематокрит (Ht) — 40–48% (муж);
- Ht — 36–42% (жен);
- Er — $4,0\text{--}5,1 \times 10^{12}/\text{л}$ (муж);
- Er — $3,7\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$ (жен).

Другие лабораторные показатели (Wintrobess, 1999):

- ЦП = $\text{Hb} \times 3 / \text{Er}$ 0,85–1,05;
- MCHC = $\text{Hb (г/дл)} / \text{Htc (\%)} \times 100$ 33–36 г/дл;
- MCV = $\text{Htc (\%)} \times 10 / \text{Er (млн.кл./мм}^3\text{)}$ 80–96 мкм³, фемтолитров (fl);
- MCH = $\text{Hb (г/л)} / \text{Er (млн./мкл)}$ (ЦП $\times 33,3$) 27–33 пикограмм (пг);
- ОЖСС = 30 – 72 (53; 62; 85) мкмоль/л (250–435 мк 100 мл);
- Латентно железосвязывающая способность сыворотки = 32–46 мкмоль/л;
- Коэффициент насыщения трансферрина железом = $(\text{Сывороточное железо} / \text{ОЖСС}) \times 100\%$; ж — 15–50%; м — 20–50%;
- Сывороточное железо (СЖ): м — 14,9–26 мкмоль/л; ж — 10,7–21,5 мкмоль/л (по Лахему); 9,5–29,9; 8,8–27 (по Кармею) (60–15 — к 100 мл);
- Ферритин = м — 20–250 нг/мл; ж — 10–120 нг/мл;
- Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW) = 11,5–14,5%.

Разделение анемий

по признаку цветового показателя эритроцитов

Нормохромные анемии (ЦП-0,85-1):

- Гемолитические.
- Апластические.
- Анемии хронических заболеваний.

Гипохромные анемии (ЦП меньше 0,85):

- Железодефицитные.
- Сидероахрестические.

- Талассемия.
- Анемии хронических заболеваний.

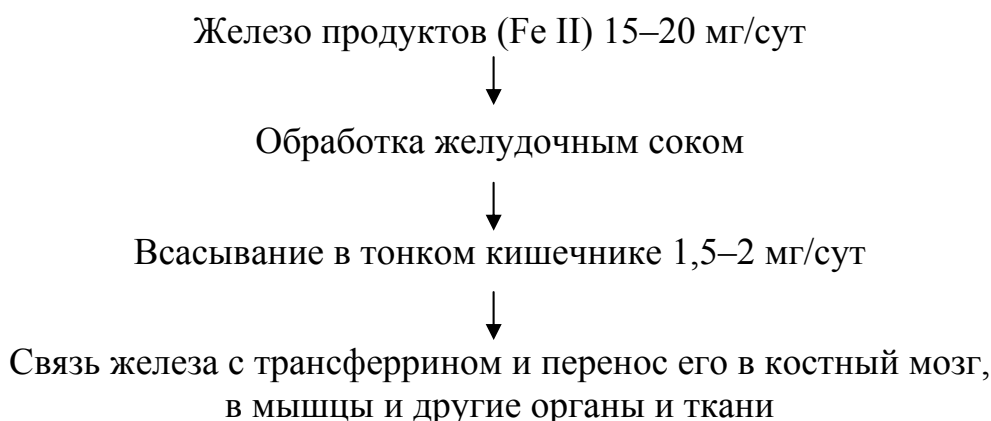
Гиперхромные анемии (ЦП больше 1):

- В₁₂-дефицитные анемии.
- Фолиеводефицитные анемии.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — полиэтиологическое состояние, в генезе которого лежит дефицит железа (Fe) в организме из-за нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь, характеризующееся прогрессирующим микроцитозом и гипохромией эритроцитов.

Обмен железа в организме



Распределение железа в организме:

- 57–65% — Hb;
- 27–30% — железо запасов (ферритин, гемосидерин);
- 8–9% — миоглобин;
- 0,1% — транспортное железо;
- 0,5% — железо ферментов.

Причины развития ЖДА

1. Хронические кровопотери

Желудочно-кишечные кровотечения:

- гастроэзофагальный рефлюкс;
- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки;
- терминальный илеит;
- неспецифический язвенный колит;
- дивертикул и полипоз толстой кишки;

- кровоточащий геморрой;
- прием аспирина, индометацина, антикоагулянтов;
- нематодоз.

Маточные кровотечения:

- меноррагии;
- эндометриоз;
- опухоли;
- фибромиоматоз;
- дисфункция яичников;
- внутриматочные контрацептивы.

Опухоли:

- рак прямой и толстой кишки;
- рак пищевода, желудка, тонкой кишки;
- гипернефрома;
- рак мочевого пузыря;

Другие причины:

- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- гемосидероз легкого;
- геморрагические диатезы.

2. Повышенная потребность в железе:

- беременность и период лактации;
- младенчество;
- подростковый возраст (ювенильный хлороз).

3. Недостаточное поступление железа:

- гастродуоденит;
- гастрэктомия;
- алиментарная недостаточность железа, вегетарианство, голодание;
- инфекционное поражение кишечника.

4. Нарушение транспорта железа:

- при недостаточном количестве или низкой функциональной активности трансферрина.

Классификация ЖДА

Типы:

- Постгеморрагическая
- Алиментарная
- ЖДА при повышенной потребности в Fe
- ЖДА при резорбционной недостаточности
- ЖДА при нарушении транспорта Fe

Степени тяжести:

- Легкая
Hb — 120–90 г/л
- Средняя
Hb — 90–70 г/л
- Тяжелая
Hb — менее 70 г/л

Клинико-лабораторные диагностические критерии ЖДА

- **Анемический синдром.**
- **Сидеропенический синдром:** дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость кожи, ломкость и слоистость ногтей, койлонихии, выпадение волос), ангулярный хейлит, стоматит, извращение вкуса и обоняния, мышечные боли и мышечная гипотония (дизурия и недержание мочи при кашле, смехе).
- **Периферическая кровь:** анемия гипохромная (снижение ЦП, МСН, МСНС), микроцитарная (снижение MCV), в мазке — анизоцитоз Eг, гипохромный овалоцитоз, наличие мишеневидных клеток.
- **Показатели обмена железа:** снижение уровня СЖ, повышение ОЖСС, снижение процента насыщения железом трансферрина, снижение содержания сывороточного ферритина в крови, повышение свободного эритроцитарного протопорфирина (норма — 2,7–9,0 мкмоль/л) — очень специфично для диагностики ЖДА.
- **Костный мозг (КМ):** расширение эритроидного ростка, снижение количества и индекса созревания эритробластов.

Алгоритм диагностического поиска при ЖДА

Определение гипохромности анемии.

2. Исключение редких, нежелезодефицитных причин гипохромии (анемии при хронических заболеваниях, сидероахрестические анемии, талассемии).

В таблице 3 представлены дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий.

Таблица 3 — Лабораторные дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий

Параметры	ЖДА	Инфекционные анемии	Малые талассемии	Сидероахрестические анемии
МСН МСНС MCV	Все показатели снижены в зависимости от степени тяжести анемии	Все показатели на нижней границе нормы или легкое снижение	Значительное снижение в зависимости от степени тяжести анемии	Значительно снижены. При приобретенных формах может быть повышение MCV
СЖ ОЖСС СФ	Снижение Повышение Снижение	Снижение Норма Норма или повышение	Норма Норма Норма или повышение	Повышение Норма Повышение
Запасы Fe в КМ	Отсутствуют	Имеются	Имеются	Имеются
Включения Fe в эритроблестах	Отсутствуют	Отсутствуют	Имеются	В кольцевидной форме
Электрофорез Hb	Норма	Норма	Повышение Hb A ₂ при бэта-формах	Норма

3. Определение причины дефицита железа (анамнез, исследование кала на скрытую кровь, колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, анализ мочи по Нечипоренко и др.).

Следует помнить, что ЖДА не самостоятельное заболевание, и при формулировке диагноза необходимо обязательно указывать этиологию этой анемии.

Пример формулировки диагноза: ЖДА, средней степени тяжести, алиментарного генеза.

ЖДА, тяжелой степени тяжести, постгеморрагическая. Кровотокающий геморрой.

Принципы лечения ЖДА (Л. И. Идельсон, 1981 г.):

1. Возместить дефицит железа невозможно без железосодержащих препаратов.

2. Терапия должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема.

3. Терапия не должна прекращаться после нормализации Нб.

4. Гемотрансфузии проводить строго по жизненным показаниям (кома, прекома).

Терапевтическая доза препаратов железа составляет от 100 до 300 мг по элементарному железу (это может быть как FeII, так и FeIII). Длительность приема терапевтической дозы — до нормализации Нб, что в среднем занимает от 4 до 8 нед. Затем продолжается поддерживающая доза (50% от терапевтической) — 1,5–3 месяца, в зависимости от степени тяжести анемии (таблица 4).

Таблица 4 — Основные лекарственные препараты железа для приема внутрь

Препараты Fe II				
Название	Общее кол-во Fe, мг	Кол-во элементарного Fe, мг	Лекарственная форма	Фирма-производитель
Гемофер	325	105	Драже	Ciech-Polfa
Ферро-градумент	—	105	Таблетки	Galenika
Сорбифер-Дурулес	320	100	Таблетки	Egis
Актиферрин	114	35	Капсулы, сироп	Merckle, GmbH
Ферроплекс	50	10	Драже	Biogal
Тардиферон	256	80	Таблетки	Pierre Fabre Medicament
Фенюльс	—	45	Капсулы	Ranbaxy
Препараты FeIII (полимальтозный комплекс)				
Ферро III	150	100 5 мл — 50 мг	Таблетки, сироп	СиЭнЭс Импекс Pvt. Ltd.
Мальтофер	—	100	—	Vifor

Показание для парентерального введения препаратов железа — нарушение всасывания при патологии кишечника (энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника и др.).

Рассчитывается курсовая доза препарата для парентерального введения по формуле:

$$A = K \times (100 - 6 \times Hb) \times 0,0066,$$

где А — число ампул препарата, содержащего 100 мг железа на курс лечения, К — масса тела больного, кг, Hb — содержание гемоглобина, г%.

Не следует применять в сутки более 100 мг железа, дающего полное насыщение трансферрина.

Профилактика ЖДА

Первичная профилактика проводится в группах риска по развитию ЖДА и включает прием препаратов железа из расчета 50 мг в сутки по элементарному железу в течение 1 месяца 2 раза в год, либо 10 дней каждого месяца.

Вторичная профилактика проводится после лечения ЖДА при сохранении причин развития данной анемии. Курсы вторичной профилактики подбираются индивидуально (за 3 дня до и 5–7 дней после менструации и проводятся 1–2 раза в год по 6 недель непрерывного приема внутрь профилактической дозы препаратов железа; 2 раза в год прерывистыми курсами по 2 месяца и т. п.).

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии (ГА) — анемии, возникающие в результате преждевременного разрушения эритроцитов вследствие различных причин.

Классификация гемолитических анемий

I. Наследственные

1. Мембранопатии:

— связанные с нарушением белковых компонентов: микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара) — частота встречаемости — 2,2/10000, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, пиропойкилоцитоз;

— связанные с нарушением липидного бислоя: акантоцитоз.

2. Ферментопатии: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) — частота встречаемости — 0,8/10000, дефицит пируваткиназы.

3. Нарушение синтеза гемоглобина:

— нарушение синтеза гема: врожденная сидеробластная анемия, врожденная эритропоэтическая порфирия;

— нарушение синтеза глобина: качественные гемоглобинопатии (аномальные гемоглобины), количественные гемоглобинопатии (талассемии).

II. Приобретенные

1. ГА, обусловленные механическим повреждением эритроцитов:

- маршевая гемоглобинурия;
- разрушение эритроцитов протезами клапанов, сосудов;
- синдром полиагглютинабельности эритроцитов.

2. ГА, обусловленные нарушением структуры мембраны эритроцитов в результате приобретенной соматической мутации:

— пароксизмальная ночная гемоглобинурия / болезнь Маркиафавы-Микели — частота встречаемости — 0,44/1млн).

3. ГА, обусловленные химическим повреждением эритроцитов (соли тяжелых металлов, гемолитические яды).

4. ГА, обусловленные недостатком витамина E.

5. ГА, обусловленные разрушением эритроцитов внутриклеточными паразитами.

II а. Иммунные

1. Аутоиммунные.

2. Гетероиммунные: лекарственные (антибиотики, сульфаниламиды, НПВ, противотуберкулезные, противоглистные, антигистаминные), вирусные (вирус Эпштейн-Барра, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирусы гепатита, вирус кори, краснухи, гриппа типа А, ВИЧ), бактериальные (стрептококки, брюшной тиф, *Escherichia coli* (септицемия), *Mycoplasma pneumoniae*).

3. Изоиммунные (аллоиммунные):

- гемолитическая болезнь новорожденных;
- посттрансфузионные;
- посталлотрансплантационные.

4. Трансиммунные (развиваются, когда антитела матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией, проникают через гематоэнцефалический барьер к плоду и направлены против общего антигена матери и ребенка).

Классификация аутоиммунных гемолитических анемий (АИГА)

По характеру антител:

- с неполными тепловыми агглютинидами;
- с тепловыми гемолизинами;
- с полными холодовыми агглютинидами;
- пароксизмальная холодовая гемоглобинурия с двухфазными гемолизинами Доната-Ландштейнера.

По этиологии:

- первичная (идиопатическая) АИГА.
- вторичная (симптоматическая) АИГА, возникающая на фоне другого основного заболевания.

По течению:

- Острая — до 6 мес.;
- Хроническая — более 6 месяцев.

Заболевания, ассоциированные с АИГА: иммунные (волчаночный нефрит, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит, склеродермия, дерматомиозит); иммунодефицитные синдромы; малигнизация (Ходжкинская и неходжкинская лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз, карцинома, тимома, опухоли яичников, матки, дермоидные опухоли).

Гемолиз эритроцитов при гемолитических анемиях может происходить по двум типам:

I тип — внутрисосудистый: несовместимые гемотрансфузии (особенно по АВО-системе), дефицит Г-6-ФДГ, анемия Доната-Ландштейнера, гемолизированные АИГА, гетероиммунная гемолитическая анемия, болезнь Маркиафавы-Микели, механическое повреждение эритроцитов, нестабильные гемоглобинопатии.

II тип — внутриклеточный: наследственные мембранопатии, агглютининовые АИГА.

Острота гемолитического процесса прямопропорциональна концентрации антител на поверхности эритроцита, выраженности дефицита и активности компонента эритроцитарной мембраны и фермента, дефектам структуры и синтеза гема и белка глобина. Выраженность степени гемолиза зависит от активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов.

Клинико-лабораторные диагностические критерии гемолитических анемий:

- ***Анемический синдром.***
- ***Желтушность кожи и склер.***
- ***Спленомегалия (при внутриклеточном гемолизе).***
- ***Лихорадка или субфебрилитет (в период криза).***
- ***Врожденные аномалии костной системы (при наследственных ГА):*** башенный череп, высокое готической небо, широкая переносица, неправильное окостенение швов основания черепа, синдром короткого мизинца.
- ***Желчнокаменная болезнь (при микросфероцитарной ГА).***
- ***Тромботические нарушения органов (при серповидноклеточной анемии).***
- ***Появление мочи черного цвета (при ГА с внутрисосудистым гемолизом).***
- ***Периферическая кровь:*** анемия нормохромная, нормоцитарная (реже-гиперхромная), исключение — талассемия (гипохромная), ретикулоци-

тоз, наличие ядросодержащих эритроидных клеток (нормоцитов), может быть лейкоцитоз со сдвигом влево до молодых клеток, реже — лейкопения, увеличение СОЭ.

- **Морфология эритроцитов:** шизоциты и фрагментированные эритроциты (при приобретенных ГА), мишеневидные и серповидные эритроциты (при гемоглобинопатиях), микросфероциты (при наследственном микросфероцитозе).

- **Биохимические показатели:** повышение билирубина за счет непрямой его фракции, повышенное содержание сывороточного железа, увеличение ЛДГ, снижение гаптоглобина, наличие в моче гемосидерина с выделением мочи темного цвета (при внутрисосудистом гемолизе).

- **Костный мозг:** увеличение числа эритроидных клеток (более 25%)

- **Дополнительные методы исследования гемолитических анемий:**
— Определение активности некоторых ферментов в эритроцитах при диагностике ферментопатий.

- Электрофорез гемоглобинов (увеличение фетального гемоглобина при талассемии).

- Выявление антител, фиксированных на эритроцитах с помощью пробы Кумбса и определение количества иммуноглобулинов на поверхности эритроцитарных мембран с помощью иммуноферментного метода: при диагностике АИГА.

- Исследование осмотической резистентности эритроцитов (снижается при микросфероцитарной анемии; повышается при талассемии).

- Проба Хема и сахарозный тест (положительные при пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

- Рентгенологическое исследование черепа при диагностике талассемий (утолщение губчатого слоя костей свода, поперечная исчерченность на пластинке лобной и теменной костей).

Пример формулировки диагноза: наследственная микросфероцитарная анемия средней степени тяжести, гемолитический криз.

Первичная аутоиммунная гемолитическая анемия средней степени тяжести, острое течение.

Лечение гемолитических анемий

В период гемолитического криза: дезинтоксикационная терапия, трансфузии эритроцитарной массы/трижды отмытых эритроцитов, глюкокортикостероиды (внутривенно), фенobarбитал, мембраностабилизаторы, гепарин (с целью профилактики ДВС), профилактика острой почечной недостаточности при внутрисосудистом гемолизе.

Основными методами патогенетической терапии при наследственном микросфероцитозе являются спленэктомия и ренгенэндоваскулярная окклюзия селезенки.

В лечении гемоглобинопатий используется в качестве консервативной терапии десферал, гемотрансфузии, витаминотерапия, в качестве хирургического лечения: трансплантация костного мозга, спленэктомия. Кроме того, в лечении серповидноклеточной анемии особое место занимает анти-тромботическая терапия, гипербарическая оксигенация (для повышения концентрации кислорода, что способствует снижению серповидности эритроцитов), препараты-модификаторы молекул патологического гемоглобина (цианат натрия, цианат калия с целью карбометилирования валина с разрывом гидрофобных его связей; аспирин с целью ацетилирования HbS и уменьшения образования гидрофобных связей и преципитации гемоглобина).

Лечение аутоиммунных гемолитических анемий

- Глюкокортикостероиды — 60–100 мг/сут (1–2 мг/кг) по преднизолону в течение 3–4-х недель с постепенной отменой; солюмедрол 15 мг/кг (но не более 2 г в сутки) в/венно в качестве пульс-терапии 3–5–7 дней;
- плазмаферез;
- спленэктомия (при хроническом непрерывно рецидивирующем течении и резистентности к гормонотерапии);
- иммуносупрессивная терапия: антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин-А;
- цитостатическая терапия: циклофосфан, винкристин.

АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Апластическая анемия (АА) — заболевание кроветворной системы, характеризующееся истощением кроветворения и жировым перерождением костного мозга, панцитопенией или анемией в периферической крови. Частота встречаемости от 1 до 13 на 1 млн.

Классификация апластических анемий

I. Наследственные:

1. С угнетением 3-клеточных линий гемопоэза: анемия Фанкони, анемия Эстрена-Дамешека (конституционная, вызванная поломкой хромосом).
2. С изолированным угнетением эритропоэза: анемия Блэкфана-Даймонда.

II. Приобретенные

1. Идиопатическая.
2. Вторичная, обусловленная одним из возможных этиологических факторов.

Этиология апластических анемий

Экзогенные факторы:

- физические: радиация, токи высокой частоты, вибрация;
- химические: миелотоксические вещества, медикаменты (левомецитин, салициловая кислота, анальгетики, транквилизаторы, НПВ, противоту-

беркулезные, противодиабетические, противотиреоидные), препараты золота, производные бензола, соли тяжелых металлов, лаки, краски, пестициды);

— инфекционные: вирусы (цитомегалии, герпеса, гепатита, Эпштейна-Барра, эпидпаротита, кори, скарлатины, парвовирусы), бактерии, грибы;

— биологические: вакцины, гамма-глобулины и др.

Эндогенные факторы:

— нарушение функции желез внутренней секреции (щитовидная железа, яичники, вилочковая железа);

— системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена);

— беременность;

— стрессы;

— травмы;

— пароксизмальная ночная гемоглобинурия;

— нарушения питания (квашиоркор, маразм).

Механизмы патогенеза апластических анемий

Первичный дефект полипотентной стволовой клетки.

Патология микроокружения.

Иммунологические нарушения.

В основе генеза приобретенной АА лежит подавление функции костного мозга опосредованно иммунными механизмами.

Клинико-лабораторные диагностические критерии апластической анемии

• **Анемический синдром.**

• **Геморрагический синдром:** микроциркуляторный тип кровоточивости, обусловленный тромбоцитопенией.

• **Инфекционный синдром:** при наличии нейтропении — понижение устойчивости к инфекционным агентам.

• **Врожденные пороки развития и различные аномалии органов и систем при врожденных апластических анемиях** (косоглазие, нистагм, крипторхизм, полидактилия, стигмы дизэмбриогенеза).

• **Периферическая кровь:** анемия нормохромная нормоцитарная (реже гиперхромная), ретикулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, относительный лимфоцитоз, повышение СОЭ.

• **Биохимический анализ крови:** увеличение сывороточного железа, сывороточного ферритина, гаптоглобина, С-протеина, уровня фетального гемоглобина, снижение ОЖСС, общего белка.

• **Цитогенетическое исследование костного мозга и периферической крови** — положительный тест на ломкость хромосом при АА Фанкони.

• **Иммунологическое исследование костного мозга и периферической крови:** уменьшение числа клеток CD34 (полипотентная стволовая клетка).

• **Костный мозг:** по данным миелограммы: повышение немиелоидных элементов, снижение миелокариоцитов и мегакариоцитов; по данным трепанобиопсии: замещение деятельного костного мозга жировой тканью.

В таблице 5 представлены международные критерии степени тяжести апластической анемии

Таблица 5 — Международные критерии степени тяжести апластической анемии (Camitta B. M. et. al., 1979)

Степени тяжести	Кровь	Костный мозг
Нетяжелая	Нейтрофилы менее 38% (менее $2,5 \times 10^9$ /л)	Различная степень уменьшения клеточного состава костного мозга
Тяжелая	Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ /л Тромбоциты менее 20×10^9 /л Ретикулоциты менее 1%	Выраженная гипоклеточность состава костного мозга, содержание миелоидных клеток менее 30%

Пример формулировки диагноза: Нетяжелая наследственная апластическая анемия Фанкони.

Тяжелая приобретенная идиопатическая апластическая анемия.

Терапия апластических анемий

Поддерживающая терапия: эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса, концентрат гранулоцитов, колоний-стимулирующие факторы, внутривенный иммуноглобулин, антибактериальная терапия, десфералотерапия (для профилактики и лечения гемосидероза внутренних органов).

Специфическая терапия: трансплантация костного мозга (показана пациентам моложе 40 лет), кортикостероиды (преднизолон — 1–2 мг/кг, метилпреднизолон — 0,5–1 мг/кг), андрогены и анаболические стероиды, гемопоэтические ростовые факторы (для коррекции нейтропении), иммуносупрессивная терапия (циклоsporин-А 10–12 мг/кг, антилимфоцитарный глобулин в различных дозах — 1–5 мг/кг — малые дозы и 10–30 мг/кг — большие дозы), спленэктомия (при аутоиммунном патогенезе).

формированных клеток экспрессируются антигены, свойственные либо Т-клеткам, либо ни Т, ни В-клеткам. Выделены отдельные регионы, эндемичные по циркуляции вируса, и в них у многих здоровых людей обнаруживают антитела к белкам вируса. Такая область известна в Юго-Западной Японии. В Японии частота выявления антител к вирусу составляет 6–37%. Считается, что у лиц, серологически положительных на HTLV-вирус, опухолевые заболевания Т-клеточной природы встречаются с частотой 1 на 2000. Предполагается, что источником вируса являются обезьяны. Антитела к нему выявлены у японских макаков и у зеленых мартышек в Африке. Контагиозность вируса не высока. Подтверждается его передача человеку через женское молоко, при переливании крови или перенос его кровесосущими насекомыми, а также половым путем. Как и другие ретровирусы (HTLV-II, HTLV-III, HIV), вирус Т-клеточного лейкоза человека с помощью реверсивной транскриптазы способствует внедрению вирусного генома в ДНК клетки хозяина, в результате чего клетка получает новую генетическую информацию, вызывающую непрерывную пролиферацию клетки без дифференцировки. Однако не всякое присутствие вируса сопровождается присутствием лейкозогенного клона. Как и при радиационном воздействии, клон имеет свои генетические стигмы в виде качественных или количественных аномалий хромосом, при наличии которых всегда развивается ОЛ.

В настоящее время доказана роль вируса Эпштейн-Барра в возникновении лимфомы Беркитта — злокачественной лимфомы, выявляемой у детей в некоторых районах Африки. Там же этот вирус имеет отношение к этиологии злокачественных новообразований носоглотки. Появились сообщения о том, что у детей с иммунодефицитом и у стариков вирус также может вызывать лимфопролиферативные заболевания. В исследованиях *in vitro* выявлено митогенное действие вируса на В-лимфоциты; вовлечение Т-системы предполагается как ответ на стимуляцию В-системы. Механизмы онкогенного действия ретровирусов могут значительно различаться в зависимости от происхождения вируса и его структуры. Различают ретровирусы экзогенные и эндогенные. К онковирусам относят также: вирус Гросса (при развитии хронического миелолейкоза), вирус Граффи (вызывающий некоторые виды хронического лимфолейкоза и лимфосарком), вирус Мазовенко (при развитии хронического лимфолейкоза и острых лейкозов).

2. Генетические и наследственные факторы, хромосомные аномалии.

При некоторых генетических нарушениях и аномалиях развития (болезнь Дауна, синдром Кляйнфельтера, анемия Фанкони и др.) наблюдается высокий уровень заболеваемости ОЛ. При болезни Дауна возможность развития ОЛ возрастает в 20–30 раз. При наличии ОЛ у одного из монозиготных близнецов вероятность заболевания у другого составляет 25%, при развитии заболевания до 5 лет она увеличивается до 50%, а в возрасте до 1 года приближается к 100%. Роль генетических факторов ограничивается формированием предрасположенности к развитию ОЛ, которая затем реализу-

ется при воздействии различных факторов: лучевых, химических. К основным хромосомным мутациям относят: транслокацию, делецию (утрата участка хромосомы), дупликацию, инверсию (поворот участка на 180°), инсерцию (вставку участка хромосомы в новое место), амплификацию (умножение отдельных участков). Некоторые перестройки закономерно сопровождают определенные лейкозы и являются специфичными для этих форм. При нелимфобластных ОЛ чаще всего затрагиваются 8 и 21 пары хромосом, часто наблюдается трисомия 8-й и 9-й, моносомия 7-й хромосомы. Промиелоцитарный — транслокация (15;17), миеломонобластный — 11 пара, ОЛЛ (острый лимфобластный лейкоз) — транслокации (4;11), (9;22), (1;19), (8;14).

3. Ионизирующая радиация.

4. Химические мутагены: цитостатики, бензол, пестициды, гербициды, лаки, краски, нефтепродукты.

5. Предшествующие гематологические заболевания: анемия Фанкони, болезнь Маркиафавы-Миккели.

Патогенез острых лейкозов

В основе патогенеза ОЛ лежит теория спонтанной мутации в определенной хромосоме, в зоне гена, ответственного за пролиферацию и дифференцировку определенной клеточной линии. Спонтанная мутация возникает в период повышенной мутабельности нормальных клеток, которая может быть свойственна определенному клеточному пулу в особый период развития. Подсчитано, что одна пролиферирующая клетка, утратившая способность к дифференциации, но сохранившая потенциальные возможности к неконтролируемому числу клеточных делений, во много раз превышающему регламентированное число делений нормальной клетки (около 6), через 40 последовательных делений (в среднем за 3 мес.) дает огромное число клеток — 10^{12} , массой около 1 кг. Это число лейкозных клеток является тем рубежом, с которого начинаются клинические проявления.

Все лейкозы подчиняются законам опухолевой прогрессии.

Законы опухолевой прогрессии

1. Гемобластозы проходят две стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую — появление субклонов (злокачественную). Смена стадий происходит с неодинаковой частотой при разных формах гемобластозов и с неодинаковым интервалом.

2. Угнетение нормальных ростков кроветворения, в первую очередь, нормального гомолога опухолевых клеток.

3. Закономерна смена морфологически зрелых клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфомах, бластными, определяющих развитие бластного криза или лимфосаркомы.

4. Иммуноглобулинсекретирующая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее бластной трансформацией.

5. Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять ферментативную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически неидентифицируемыми.

6. Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпевает скачкообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной и большей по площади.

7. Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкемизироваться, т.е. метастазировать в костный мозг.

8. Метастазы гемобластозов вне органов костномозгового кроветворения отражают появление нового, адаптированного к данной ткани субклона, метастазы ведут себя в разных органах независимо, нередко они имеют разную чувствительность к разным цитостатическим комбинациям.

9. В условиях современной цитостатической терапии появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап ее развития; в рецидиве опухоль иногда вновь оказывается чувствительной к прежней цитостатической терапии, если пролиферируют клетки опухолевого клона, доминирующего до рецидива.

Классификация острых лейкозов (FAB, 1976–1980)

1. Нелимфобластные:

M0 — острый недифференцированный лейкоз (ОНЛ) — 5% случаев.

M1 — острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) без признаков вызревания клеток — 15%.

M2 — острый миелобластный лейкоз с признаками вызревания клеток — 25%.

M3 — острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — 10%.

M4 — острый миеломонобластный лейкоз (ОММЛ) — 25–30%.

M5 — острый монобластный лейкоз (ОмоЛ) — 10%.

M6 — острый эритромиелоз (эритролейкемия, эритролейкоз) — 5%.

M7 — острый мегакариобластный лейкоз — 1–3%.

2. Лимфобластные — 30% — у взрослых, 80–90% — у детей:

L1 — микролимфобластный.

L2 — лимфобластный.

L3 — макролимфобластный.

3. Миелодиспластический синдром (МДС) — заболевание клоновой природы, характеризующееся количественными, качественными и кинетическими диспластическими нарушениями 2–3 клеточных линий гемопоэза. Различают 5 вариантов МДС: рефрактерная анемия (РА); РА с избытком кольцевых сидеробластов или сидеробластная анемия с рингформами; РА с избытком бластов; РА с избытком бластов и бластной трансформацией; хронический миеломоноцитарный лейкоз.

Клинические проявления острых лейкозов

В клинике ОЛ выделяют четыре основных синдрома, которые обусловлены инфильтрацией бластных клеток в органах и тканях, а также угнетением нормальных ростков гемопоэза:

1. Гиперпластический. Характерно увеличение периферических (центральных) лимфоузлов, миндалин, появление лейкоидов на коже, гепато-, спленомегалия, инфильтрация бластными клетками почек, сердца, легких, костной ткани, ЦНС.

2. Анемический.

3. Геморрагический. Преимущественно пятнисто-петехиальный тип кровоточивости на фоне развившейся тромбоцитопении. При промиелоцитарном лейкозе уже на первых стадиях часто развивается ДВС-синдром.

4. Интоксикационно-инфекционные. Обусловлен, прежде всего, распадом бластных клеток и присоединением инфекционных осложнений на фоне иммунодефицита — повышение температуры, вялость, снижение аппетита, клиническая симптоматика возникшего инфекционного процесса.

Необходимо обращать внимание на самые ранние проявления заболевания. Острое начало наблюдается у 1/3 больных под видом ангины, гриппа, ОРЗ, атаки суставного ревматизма. У некоторых больных, помимо выраженной интоксикации и лихорадки, развивается тяжелый приступ боли в животе, сопровождающийся диспепсическими расстройствами. Заболевание может начинаться профузными кровотечениями, гиперпластическим гингивитом, язвенным стоматитом, изредка — тромбофлебитом глубоких вен голени, предплечья. У ряда больных с поражением медиастинальных лимфоузлов и плевры заболевание дебютирует под маской плевропневмонии с синдромом сдавления верхней полой вены. При остром начале заболевания период диагностических колебаний не превышает 2–3 недели. При медленном развитии начальных симптомов ОЛ от проявления первых признаков заболевания проходит 3–6 недель. Медленное начало характеризуется неспецифическим симптомокомплексом: нарастающая слабость, повышенная утомляемость, боли в костях, мышцах, суставах, незначительное увеличение лимфатических узлов и недомогание, умеренные геморрагические проявления. Боли в костях и суставах иногда носят упорный характер. Такие больные могут находиться под наблюдением врача с диагнозом ревматизма, неспецифического полиартрита, обменного артроза. У 5% больных явных изменений общего состояния не наступает, а заболевание обнаруживается при случайном исследовании крови.

Течение острого лейкоза может осложняться нейрорлейкемией (особенно при ОЛЛ) — инфильтрация лейкозными клетками нервной системы.

В зависимости от локализации и характера лейкозного поражения нервной системы выделяют 4 типа нейрорлейкемии:

1 — менингоэнцефалический синдром (в 69% случаев);

- 2 — локальное поражение вещества головного мозга — псевдотумор (4,5%);
- 3 — расстройство функции черепно-мозговых нервов (22%);
- 4 — поражение периферических нервов (4,5%).

**В клиническом течении острых лейкозов
принято выделять следующие стадии:**

1. Начальная (латентная) — 3–6 мес.
2. Развернутых клинических проявлений (период разгара).
3. Полная (частичная) клинико-гематологическая ремиссия.
4. Выздоровление (5 лет стойкой клинико-гематологической ремиссии).
5. Рецидив (ранний и поздний, изолированный и комбинированный, костномозговой и внекостно-мозговой).
6. Терминальная.

Первая атака заболевания (период разгара) — это стадия развернутых клинических проявлений, охватывающая время от первых клинических проявлений, установления диагноза, начала лечения до получения эффекта от проводимого лечения.

Ремиссия (ослабление) — это нивелирование патологических проявлений процесса под воздействием терапии индукции.

Полная клинико-гематологическая ремиссия — нормализация клинического статуса не менее 1 мес, нормализация гемограммы, бластных клеток в КМ не более 5%.

Неполная клинико-гематологическая ремиссия — бластов в КМ не более 20%.

Клинико-гематологическое улучшение — значительное клиническое улучшение (более 50%), Нв более 90 г/л, нейтрофильных гранулоцитов более 2000/мкл, Тг более $50 \cdot 10^9$ /л.

Рецидив обусловлен реверсией (возвратом) лейкозного процесса к прежним показателям в результате выхода остаточной лейкозной популяции из-под контролирующего действия проводимой в ремиссии поддерживающей и противорецидивной терапии.

Терминальная стадия — это завершающий этап опухолевой прогрессии при полном истощении нормального кроветворения, резистентности к цитостатической терапии и безперспективности терапевтических усилий.

Лабораторная диагностика острых лейкозов

Изменения в периферической крови: лейкоцитоз (лейкопения) нормальный уровень лейкоцитов; нормохромная нормоцитарная анемия арегенаторная, тромбоцитопения, лимфоцитоз, появление бластов (лейкемический вариант) или их отсутствие (алейкемический вариант), лейкемоидное зияние — отсутствие переходных форм между бластами и зрелыми клетками.

Основной диагностический критерий острого лейкоза — бластная метаплазия костного мозга — более 30% бластов по данным миелограммы (ВОЗ, 1999 г.).

Для уточнения варианта острого лейкоза и прогнозирования его течения:

Цитохимия бластных клеток: ШИК-реакция на гликоген (при ОЛЛ определяется гранулярный продукт в виде красных зерен в цитоплазме; при ОМЛ — диффузная или диффузно-гранулярная реакция), реакция на миелопероксидазу и реакция на липиды с суданом черным (положительные при ОМЛ), реакция на не специфическую эстеразу с оценкой чувствительности к ингибированию фторидом натрия (характерно для моноцитарного лейкоза).

Иммунофенотипирование бластных клеток позволяет определить иммунологический вариант при остром лимфобластном лейкозе:

Про-В (CD19, CD34, HLA-DR);

Common-В (CD34, HLA-DR, CD19, CD20, CD10);

Пре-В (HLA-DR, CD19, CD20, CD10, CyIgM);

В-клеточный (HLA-DR, CD19, CD20, CD22);

Пре-Т (CD34, HLA-DR, CD2, CD7);

Т-клеточный (CD2, CD5, CD7).

Цитогенетическое исследование костного мозга: t(9,22), t(4,11), t(8,21), t(15,17), inv(16) — встречаемые хромосомные аномалии значительно ухудшают прогноз выздоровления и ответа на химиотерапию.

Молекулярно-генетический анализ с целью диагностики минимальной резидуальной болезни.

Исследование ликвора — цитоз более 5/мм³ (диагностика нейролейкемии).

Лечение ОЛ

Цель современной терапии острых лейкозов — излечение. Наиболее эффективные программы цитостатической терапии последних лет позволили у 20–80% больных ОЛ добиться стойкой ремиссии более 5 лет (с колебаниями в зависимости от варианта заболевания и возраста больного).

Этапы терапии

I. Индукция ремиссии начинается сразу же после установления диагноза ОЛ по программе, соответствующей варианту лейкоза, и заканчивается подтверждением ремиссии с помощью костно-мозговой пункции, люмбальной пункции и клинического осмотра.

II. Консолидация (закрепление) ремиссии.

III. Поддерживающая терапия. Цитостатическое лечение в период ремиссии проводится в целях полного уничтожения остаточных бластных клеток и достижения выздоровления.

IV. Профилактика нейролейкемии. Проводится при лимфобластных вариантах ОЛ: интратекальное введение цитостатиков и облучение головного мозга.

Принципы цитостатической терапии:

1. Комбинация препаратов различной фазовоспецифичности с нециклоспецифическими средствами, чтобы охватить диапазон их совместного действия на лейкозные клетки во всех фазах клеточного цикла и состоянии покоя.

2. При сочетании препаратов одной фазовоспецифичности комбинировать по механизму действия, например антипурины и антипиримидины, цитозар (АРА-С) и 6-меркаптопурин или тиогуанин.

3. Комбинировать препараты, создающие блок в фазе G1/S, и препараты, активные в этом блоке, например преднизолон и винкристин сочетать с АРА-С и рубомицином.

4. Соблюдать цикличность и прерывистость в применении большинства препаратов.

Существует множество схем полихимиотерапии. Лечение лимфобластных и нелимфобластных лейкозов проводится по принципиально различным схемам.

■ **Острые нелимфобластные лейкозы: полихимиотерапия по схемам «7 + 3»; «5 + 2»** (цитозар 100 мг/м^2 + рубомицин 45 мг/м^2).

■ **Острый лимфобластный лейкоз — программа Hoelzer** (винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$, преднизолон 60 мг/м^2 , рубомицин 45 мг/м^2 , L-аспсрагиназа 5000 МЕ/м^2 , циклофосфан).

Особое место в лечении рецидивов ОЛ занимает алло- и аутогенная трансплантация костного мозга и периферической полипотентной стволовой клетки.

Вспомогательная терапия при ОЛ: профилактика синдрома массивного лизиса опухолевых клеток (инфузионная терапия 3 л/м^2 , аллопуринол), профилактика тошноты и рвоты (зофран), лечение и профилактика геморрагических осложнений (тромбоцитарная масса, свежезамороженная плазма), лечение и профилактика анемического синдрома, профилактика и лечение инфекционных осложнений.

Дифференциальный диагноз

Миелодиспластический синдром: в периферической крови обнаруживают макроформы тромбоцитов, гипогрануляция и гипосегментация нейтрофилов, моноцитоз; костный мозг гипогранулярный с признаками дизэритро-, дизгрануло- и дизмегакариоцитоза, имеются кольцевидные сидеробласты, количество бластных клеток до 30%, моноцитоз; цитогенетика — трисомия 8, моносомия 7 и 5.

Приобретенные апластические анемии: отсутствуют бластные клетки в периферической крови и КМ, увеличено содержание немиелоидных клеток; трепанобиопсия: замещение жировой тканью гемопоэтических островков.

Лимфомы: в КМ количество бластов до 30%; при гистологическом исследовании — наличие атипичных клеток лимфоидного ряда с характерной иммунологической принадлежностью.

Лейкемоидные реакции: представляют собой обратимые состояния кроветворной системы, при которых картина периферической крови напоминает лейкемическую. Различают две группы лейкемоидных реакций: 1) лейкемоидные реакции миелоидного типа — могут наблюдаться при различных инфекциях (сепсис, туберкулез, гнойные процессы, крупозная пневмония, скарлатина, дифтерия, дизентерия), интоксикациях (лекарственная, азотемическая уремия), лимфогранулематозе, метастазах опухолей в костный мозг, ионизирующей радиации (лучевая терапия). К ним относятся и эозинофильные лейкоцитозы, причиной которых нередко является глистная инвазия (аскаридоз, особенно в стадии миграции, описторхоз, трихинеллез и др.), аллергические состояния (лекарственная болезнь, коллагенозы, ревматизм); 2) лейкемоидные реакции лимфатического и моноцитарнолимфатического типа — могут отмечаться при коклюше, ветряной оспе, краснухе, скарлатине, туберкулезной интоксикации, инфекционном мононуклеозе. В происхождении лейкемоидных реакций, помимо специфического фактора (вирусы, токсины глистов, инфекционные агенты), большое значение имеет индивидуальная реактивность организма. В клинике преобладают симптомы основного заболевания. Лейкемоидные реакции миелоидного типа характеризуются умеренным лейкоцитозом — чаще $12-30 \times 10^9/\text{л}$ и сублейкемическим сдвигом в лейкограмме до миелоцитов, иногда до миелобластов (миелобластический тип). Может наблюдаться лейкемоидный сдвиг в формуле крови без выраженного лейкоцитоза и, наоборот, — небольшой сдвиг в лейкограмме до палочкоядерных и единичных метамиелоцитов при высоком лейкоцитозе ($40-50 \times 10^9/\text{л}$). При лейкемоидной реакции лимфатического типа — умеренный лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (до 70–90%). Остальные гематологические показатели существенно не изменены. Диагноз основывается на наличии клинической картины того или иного заболевания, при котором возможна лейкемоидная реакция, и отсутствии симптоматики лейкемического процесса. Отсутствие бластных форм в периферической крови при выраженном лейкоцитозе ($30-50 \times 10^9/\text{л}$ и выше) практически исключает предположение об остром лейкозе. В трудных для диагностики случаях необходимо исследование пунктатов костного мозга, лимфатических узлов, селезенки.

Пример формулировки диагноза ОЛ: острый лимфобластный лейкоз (L1), соттон-вариант, период разгара.

Острый миелобластный лейкоз (M2), период полной клинико-гематологической ремиссии I.

Острый промиелоцитарный лейкоз (M3), ранний костно-мозговой рецидив I.

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В группу миелопролиферативных заболеваний включают хронические лейкозы, возникающие на уровне ранних предшественников миелопоэза, все потомство которых (гранулоциты, моноциты, эритрокариоциты, мегакариоциты) принадлежат к опухолевому клону.

Классификация миелопролиферативных заболеваний

1. Хронический миелолейкоз — частота встречаемости — 1,0–1,5 на 100 тыс. чел.
2. Сублейкемический миелоз.
3. Эритремия — частота встречаемости — 0,6–1,6 на 100 тыс. чел.
4. Эссенциальная тромбоцитемия (хр. мегакариоцитарный лейкоз) — частота встречаемости — 0,4 на 100 тыс. чел.

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является миелопролиферативным заболеванием, характеризующийся гранулоцитарным лейкоцитозом, базофилией, тромбоцитозом и спленомегалией. Составляет около 15% среди всех лейкозов взрослых, средний возраст больных — 40–50 лет. Средняя продолжительность жизни — 44–51 месяцев. Заболевание закономерно проходит 2 стадии: доброкачественную (моноклональную) и злокачественную (поликлональную). Наиболее частой этиологической причиной ХМЛ является ионизирующая радиация, при этом латентный период может колебаться от 4 до 11 лет.

Клинико-лабораторные диагностические критерии ХМЛ

Симптомы лейкоцитоза: слабость, потливость, утомляемость, миалгии, артралгии.

Боли в левом подреберье в связи с увеличением селезенки.

Периферическая кровь: лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом до миело- и промиелоцитов, тромбоцитоз, сменяющийся тромбоцитопенией при прогрессировании заболевания, базофильно-эозинофильная ассоциация.

Костный мозг: гиперклеточный, представлен преимущественно нейтрофильными гранулоцитами.

Цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования: обнаружение Филадельфийской хромосомы (Ph-хромосомы) в эритроидных, гранулоцитарных и моноцитарных клетках-предшественниках. Эта хромосома характеризуется транслокацией между хромосомами 9 и 22, которая является результатом укорочения длинного плеча одной из 22 пары хромосом (t(9;22)(q34,q11)). Транслокация от хромосомы 9 на 22 ведет к образованию химерного гена BCR- ABL, в результате чего происходит синтез канцерогенной тирозинкиназы, которой постулируют ответственность за трансформацию в ХМЛ.

Фазы ХМЛ

1. Хроническая.
2. Акселерации (прогрессирования).
3. Бластного криза.

Пример формулировки диагноза: Хронический миелолейкоз, фаза акселерации.

Лечение ХМЛ

- Аллогенная (реже аутогенная) трансплантация костного мозга (у пациентов, моложе 55 лет при наличии гистосовместимого донора).
- Интерферонотерапия: интрон-альфа в суточной дозе от 3 до млн МЕ подкожно.
- Цитостатическая терапия (как монотерапия или в комбинации с интроном) — гидрея (гидроксимочевина) внутрь в дозе от 1 до 6 г/день в зависимости от количества лейкоцитов, цитозар (10 мг/м^2), миелосан (4–6 мг/сут), гливек (относительно новый препарат, успешно используемый в лечении ХМЛ, тормозит непосредственно синтез тирозинкиназы). Обычно дозу препаратов подбирают так, чтобы уровень лейкоцитов оставался в пределах $25 \times 10^9/\text{л}$.
- Дополнительно — лучевая терапия на область увеличенной селезенки, лейкоцитоз.

Эритремия (болезнь Вакеза-Ослера)

Эритремия (истинная полицитемия) — хронический лейкоз с поражением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки, сохранившей способность дифференцироваться по 4-м росткам, преимущественно по красному. Заболеваемость составляет от 0,6 до 1,6 на 100 тыс. населения. Медиана выживаемости — 10–15 лет.

В этиологии эритремии предполагают следующие патогенетические механизмы:

- нерегулируемая неопластическая пролиферация стволовых кроветворных клеток;
- присутствие у больных патологического миелопролиферативного фактора, активирующего нормальные стволовые клетки;
- повышение чувствительности стволовых клеток к эритропоэтину.

В клинической картине можно выделить два синдрома — плеторический и миелопролиферативный. Первый обусловлен увеличением содержания эритроцитов, тромбоцитов, увеличением вязкости крови. Он проявляется головными болями, головокружением, повышением артериального

давления. Характерны кожный зуд и эритромелалгии — жгучие приступообразные боли в кончиках пальцев, вызванные нарушениями микроциркуляции, боли сопровождаются покраснением кончиков пальцев. Отмечается склонность к тромбозам сосудов — коронарных, мозговых, периферических с соответствующей клиникой. Объективно выявляется типичная окраска крови, особенно на лице — красно-цианотичная, отмечается также краснота слизистых языка, конъюнктив, мягкого неба. Частым сопутствующим заболеванием является язвенная болезнь, возникающая вследствие повышения уровня гистамина. Может развиваться уратовый диатез, пиелонефрит. Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения в костном мозге — отмечается спленомегалия, гепатомегалия, боли в левом подреберье.

Стадии эритремии:

- стадия 1* — малосимптомная, продолжительность 5 лет и более;
- стадия 2А* — эритремическая развернутая стадия без миелоидной метаплазии селезенки, ее продолжительность достигает 10–20 лет и более;
- стадия 2Б* — эритремическая стадия с миелоидной метаплазией селезенки;
- стадия 3* — анемическая (постэритремическая). С миелоидной метаплазией селезенки с миелофиброзом или без него. Могут наблюдаться анемический и геморрагический синдромы.

Критерии диагноза

■ Категории А (главные критерии)

1. Масса циркулирующих эритроцитов более 36 мл/кг у мужчин и более 32 мл/кг у женщин.
2. Насыщение артериальной крови кислородом более 92%.
3. Спленомегалия.

■ Категория В (второстепенные критерии):

1. Тромбоцитоз более $400 \times 10^9/\text{л}$.
2. Лейкоцитоз более $12 \times 10^{12}/\text{л}$.
3. Повышение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов более 100 (при отсутствии инфекции).
4. Повышение ненасыщенной В12-связывающей способности сыворотки (более 2000 пг/мл).

Диагноз эритремии считается достоверным, если у больного обнаружены все три критерия категории А или два критерия категории А и два любых из категории В.

Пример формулировки диагноза: Эритремия, IIА стадия.

Дифференциальный диагноз истинной полицитемии необходимо проводить с вторичными эритроцитозами (таблица 6).

Таблица 6 — Классификация вторичных эритроцитозов

Симптоматические (псевдоэритроцитозы)	Абсолютные эритроцитозы
Гемоконцетранные ✓ Ожоги ✓ Шок ✓ Диарея ✓ Длительная рвота ✓ Дегидратация ✓ Кровопотеря ✓ «Стресс» — эритроцитоз	Вследствии тканевой гипоксии (гипоксические): ✓ с артериальной гипоксемией — высотная болезнь (острая и хроническая) — хронические обструктивные заболевания легких — врожденные «синие» пороки сердца — артериовенозные соустья — синдром Пиквика — карбоксигемоглобинемия (преимущественно у курильщиков) ✓ без артериальной гипоксемии: — гемоглобинопатии — дефицит 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах При локальной ишемии почек, эритропоэтические: — кисты почек (солитарные и множественные) — гипернефроз — гемангиома почек — ишемия почек — отторжение почечного трансплантата, стеноз почечных артерий При опухолях (паранеопластические, дисрегуляторные, эритропоэтические): — феохромоцитома — гипернефрома — гемангиобластома мозжечка — синдром Гиппеля-Линдау — гепатоцеллюлярная карцинома — лейомиосаркома матки — миома матки — опухоли Вилмса (редко) — рак (желудка, бронхов, простаты, яичников, молочной железы)

Лечение эритремии

■ **Эксфузии крови по 500 мл через день в стационаре и через 2 дня — при амбулаторном лечении.** Количество кровопусканий определяется достижением нормальных показателей крови. У больных с сердечно-сосудистой патологией, особенно с пороками сердца, однократно удаляют не более 350мл крови и удлиняют интервалы между кровопусканиями. Для облегчения проведения эксфузии в течение всего периода кровопусканий, а также 2 нед после окончания лечения назначается дезагрегантная терапия: аспирин, курантил, ибустрин, тиклопедин. Непосредственно перед кровопусканием рекомендуется введение 400 мл реополиглюкина. После — 500 мл физиологического раствора или 5%-ного раствора глюкозы с добавлением 5000 ЕД гепарина. Вместо кровопусканий можно использовать эритроцитозферез.

■ **Цитостатическая терапия (миелосупрессивные препараты):** миелосан (4–6 мг/сут), гидроксимочевина (гидрея) в начальной дозе 15–30 мг/кг/сут внутрь в течение 1-й нед, затем поддерживающая доза — 15 мг/кг/сут ежедневно, пока число лейкоцитов не превысит $3,5 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов — $100 \times 10^9/\text{л}$.

■ **Интерферонотерапия:** интрон-альфа 3–10 МЕ подкожно 3–5 раз в нед.

■ **Лечение и профилактика уратового диатеза:** аллопуринол.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В группу лимфопролиферативных заболеваний включают заболевания, возникающие в результате мутации ранней клетки-предшественницы лимфопоэза: хронический лимфоцитарный лейкоз; неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз (Ходжкинская лимфома).

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — доброкачественная опухоль кроветворной ткани, субстратом которой являются преимущественно морфологически зрелые лимфоциты. ХЛЛ — наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки. В этих странах на его долю приходится 30% от всех лейкозов. Частота встречаемости 3–3,5 на 100 тыс. чел, а для лиц старше 60 лет — до 20 на 100 тыс. чел. У представителей черной и желтой рас заболевание встречается редко независимо от места их рождения и проживания. Мужчины болеют чаще женщин в соотношении 2:1. Около 70% больных заболевают в возрасте между 50 и 70 годами. ХЛЛ является самой частой формой лейкоза у кровных родственников, как по горизонтальной, так и по вертикальной линии.

Клинико-лабораторные диагностические критерии ХЛЛ

Клиническая картина:

- генерализованная лимфаденопатия;
- симптомы лейкоцитоза (В-симптомы): выраженная слабость, повышенная утомляемость, «безпричинная» потеря веса, повышение температуры тела без инфекционных процессов;
- спленомегалия, реже — гепатомегалия;
- снижение слуха (за счет инфильтрации опухолевыми клетками VIII пары черепно-мозговых нервов);
- инфекционные осложнения (у 80% больных): плевриты, пневмонии, инфекции мочевых путей, herpes zoster;
- аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения.

Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови более $10 \times 10^9/\text{л}$.

Более 30% лимфоцитов в костном мозге.

Иммунологическое подтверждение: наличие В-клеточного клона лейкоэмических лимфоцитов (экспрессия антигена CD5, CD19, CD20, CD21 CD23, CD24, слабая экспрессия поверхностных иммуноглобулинов, розеткообразование с мышинными эритроцитами)

Дополнительный критерий — тени Гумпрехта-Боткина в мазках периферической крови и костного мозга.

Цитогенетика при ХЛЛ: трисомия хромосомы 12, транслокация t(11,14) — факторы плохого прогноза.

Классификация стадий ХЛЛ (J. Binet, 1989 г.)

А стадия — лимфоцитоз крови и в костном мозге, увеличение лимфоузлов в 1–2 областях при уровне гемоглобина более 100 г/л и числе тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, медиана выживаемости в этой стадии такая же, как в популяции.

В стадия — увеличение лимфоузлов в 3 областях и более, медиана выживаемости — 7 лет.

С стадия — независимо от количества зон с увеличением лимфоузлов и наличия увеличения органов имеется снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л и числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, медиана выживаемости — 2 года.

Пример формулировки диагноза: Хронический лимфолейкоз, С стадия.

Лечение ХЛЛ

Монохимиотерапия: хлорамбуцил (0,1–0,4 мг/кг один раз в две нед), циклофосфан (от 50 до 100 мг при приеме внутрь, при прерывистой терапии — $500\text{--}750 \text{ мг/м}^2$ перорально или внутривенно каждые 3–4 нед), флюдарабин (позволяет добиться ремиссии у 80% больных ХЛЛ — 25 мг/м^2 5 дней подряд каждые 28 дней — 6 курсов), кладрибин.

Полихимиотерапия:

- СОР (циклофосфан, винкристин, преднизолон);
- СНОР (+адриамицин);
- САР (циклофосфан, адриамицин, преднизолон);
- Моноклональные антитела против CD19, CD20 (Rituxan, Mabthera), CDw52 (Campath).

ЛЕКЦИЯ 10

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Система гемостаза — биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, а с другой, — предупреждение и купирование кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбообразования последних при повреждениях.

Основные компоненты (звенья) системы гемостаза:

1. Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз.
2. Вторичный (плазменный) гемостаз.

Первичный гемостаз представлен сосудистой стенкой и форменными элементами крови, в первую очередь тромбоцитами, и обеспечивает остановку кровотечений в микрососудах, диаметр которых не более 200 мкм.

Вторичный гемостаз — многоступенчатый каскадный ферментный процесс, в котором участвуют белки-протеазы, неферментные белковые акцелераторы процесса и конечный субстратный белок — фибриноген.

Основные фазы вторичного гемостаза:

1. Активация протромбина с превращением его в тромбин.
2. Превращение фибриногена в фибрин.
3. Посткоагуляционная фаза — стабилизация фибрина и ретракция кровяного сгустка.

Патология со стороны компонентов системы гемостаза приводит к развитию геморрагических диатезов. *Геморрагический диатез* — это синдром, основными клиническими признаками которого являются повышенная кровоточивость, склонность к повторным кровотечениям и кровоизлияниям, самопроизвольным или после незначительных травм.

Патогенетические группы геморрагических диатезов:

- *тромбоцитопении и тромбоцитопатии;*
- *коагулопатии;*
- *вазопатии.*

Типы кровоточивости

Петехиально-пятнистый (микроциркуляторный) — экхимозы, петехии, в тяжелых случаях — подкожные обширные гематомы; слизистые кровотечения: носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные и др. Характерен для тромбоцитопении, тромбоцитопатии, дефицита плазменных факторов VII, X, V, II, I.

Гематомный (макроциркуляторный) — болезненные гематомы в мягкие ткани, забрюшинную клетчатку и др.; гемартрозы (поражаются круп-

ные суставы), кровотечения при травмах и операциях из крупных сосудов. Характерен для гемофилии А и В, может быть при передозировке гепарина.

Смешанный — сочетание петехиально-пятнистой кровоточивости (экхимозы и кровоточивость слизистых) с появлением отдельных больших гематом при отсутствии поражений суставов. Наблюдается при тяжелом дефиците факторов протромбинового комплекса, фактора XIII, при передозировке антикоагулянтов и тромболитиков, б-ни Виллебранда, ДВС-синдроме, при появлении в крови ингибиторов VIII или IX.

Васкулитно-пурпурный — геморрагии в виде сыпи или эритемы (на воспалительной основе), возможно присоединение нефрита и кишечных кровотечений. Наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах, легко трансформируется в ДВС.

Ангиоматозный — упорные строго локализованные и привязанные к локальной сосудистой патологии геморрагии. Наблюдается при телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах.

Методы исследования первичного гемостаза:

- Пробы на резистентность, ломкость капилляров — манжеточная, баночная, щипка и др.
- Определение длительности кровотечения — по Дюке (до 4 минут), Айви (до 7 минут).
- Подсчет числа тромбоцитов — в норме — $150-450 \times 10^9/\text{л}$.
- Тромбоцитометрия — средний объем тромбоцитов (MPV) в норме составляет 8 fl. Возраст Tr обратно пропорционален их размеру, т. е., чем моложе Tr, тем больше его MCV.
- Исследование адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (агрегатограмма) с различными индукторами (используется для диагностики тромбоцитопатий): адреналин, АДФ, коллаген, ристомидин (нарушается при болезни Виллебранда), тромбин.

Методы исследований вторичного гемостаза:

- Время свертывания по Ли-Уайту — 5–11 мин.
- АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) — 25–35 сек.
- Протромбиновый тест Квика — 12–13 сек.
- Протромбиновый индекс — 80–100%.
- Тромбиновое время — 13–16 секунд.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопении (ТП) — группа заболеваний, при которых количество тромбоцитов (Tr) в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

Механизмы патогенеза тромбоцитопений:

1. Повышенное разрушение Тг в периферической крови.
2. Недостаточное образование Тг на уровне костного мозга.
3. Повышенное потребление Тг.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТП

I. Тромбоцитопении, обусловленные снижением продукции Тг

1. Наследственные: TAR-синдром (врожденная ТП с отсутствием лучевой кости); циклическая амегакариоцитарная тромбоцитопения; апластическая анемия Фанкони; синдром Бернара-Сулье; аномалия Мея-Хегглина; Синдром Мерфи; синдром Вискотта-Олдрича; синдром «серых» тромбоцитов.

2. Приобретенные: аплазии гемопоэза; замещение костного мозга опухолевой тканью; неэффективный гемопоэз (B_{12} , фолиево-дефицитные анемии).

II. Тромбоцитопении, обусловленные повышенной деструкцией Тг или их потерей

1. Иммунные: *изо- или аллоиммунные* (неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, посттрансфузионная тромбоцитопения); *трансиммунные* (у новорожденного при проникновении антитромбоцитарных антител от матери, страдающей аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой или другим аутоиммунным заболеванием); *гетероиммунные* (бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные инфекции); *аутоиммунные* (первичная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, вторичная (симптоматическая) аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура).

2. Неиммунные: *микроангиопатии* (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ДВС-синдром, гемолитико-уремический синдром); *механическое повреждение тромбоцитов* (катетеры, протезы клапанов сердца и сосудов, экстракорпоральное кровообращение); *смешанная группа* (ожоги, криопатии, синдром Казабаха-Меррита).

III. Тромбоцитопении, обусловленные секвестрацией Тг.

Синдром гиперспленизма: гистиоцитозы, болезни накопления, лейкозы, миелопролиферативные заболевания, туберкулез, саркоидоз.

Наиболее частая форма тромбоцитопении — первичная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (АИТП), традиционное название — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), старое название — болезнь Верльгофа.

Клинико-лабораторная диагностика ИТП

В широкой клинической практике диагноз ИТП верифицируется путем исключения других заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией.

При этом для ИТП характерно:

Клинически: микроциркуляторный тип кровоточивости (экхимозы, петехии, энантемы, носовые, десневые и др. кровотечения).

Общий анализ крови: изолированная тромбоцитопения (может быть постгеморрагическая анемия).

Костный мозг: нормальное или повышенное содержание мегакариоцитов.

Иммуноферментный анализ: наличие антител на поверхности тромбоцитов (чаще класса IgG).

Клинические формы ИТП: сухая (геморрагическая сыпь на коже и слизистых), влажная (наличие кровотечений).

Течение ИТП: острое — до 6 месяцев, хроническое — более 6 месяцев.

Дифференциальный диагноз

Гетероиммунная (гаптеновая) ТП возникает под влиянием вирусов, бактерий, медикаментов, вакцин и т. п., в результате изменения антигенной структуры Тг. Наиболее типичным примером гетероиммунной ТП является лекарственно-индуцированная ТП. В настоящее время известно около 50 лекарственных препаратов, прием которых может привести к возникновению гетероиммунной ТП. Среди них гепарин, хинин, хинидин, сульфаниламиды, дипиридамол, фуросемид, салицилаты, дигоксин, парацетамол, β-блокаторы, тиазиды, котримоксазол, ампициллин, цефалоспорины, ванкомицин, карбамазепин, циметидин, соли золота, противосудорожные препараты. Развиваются гаптеновые ТП остро (через 2–3 суток после приема медикамента или на фоне вирусной инфекции), носят кратковременный характер, заканчиваются самопроизвольным и стойким выздоровлением через 4–6 месяцев, что связано, в первую очередь, с прекращением антителообразования.

Вторичная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура развивается на фоне другого основного заболевания, которому свойственно осложняться аутоиммунной цитопенией. К таким заболеваниям относятся ряд гемобластозов (неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз, макроглобулинемия Вальденстрема), синдром Эванса-Фишера, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, хронический активный гепатит, тиреоидит. Клиника определяется основным заболеванием.

Синдром гиперспленизма проявляется в периферической крови: анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией; клинически — гепатоспленомегалией. Тромбоцитопения возникает в результате перераспределения и секвестрации Тг в увеличенных синусах селезенки. Наиболее частыми причинами гиперспленизма являются болезнь Гоше, портальная гипертензия, сепсис, тромбофлеботическая спленомегалия.

Мегалобластные анемии (B_{12} -фолиеводефицитные анемии). В периферической крови характерны: макроцитарная гиперхромная анемия, лейкопения, ТП, обусловленные неэффективным гемопоэзом. Выявляются анизоцитоз, пойкилоцитоз и внутриклеточные включения (базофильная пунктация, тельца Жолли, кольца Кебота) эритроцитов. Типично изменение гранулоцитов: гигантские палочкоядерные и гиперсегментированные нейтрофилы. В костном мозге — мегалобласты с тонким сетеподобным ядерным хроматином. Часто наблюдается внутриклеточный гемолиз, в результате чего обращает на себя внимание в клинике желтушность кожных покровов и видимых слизистых у больных, увеличение селезенки, а также в биохимическом анализе крови гипербилирубинемия за счет свободного билирубина. Наряду с этим у больных имеются явления глоссита, отмечается поражение нервной системы, возможна гепатомегалия.

Болезнь Виллебранда. Наследственная тромбоцитопатия с нарушением плазменных факторов, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, проявляющаяся в клинике смешанным типом кровоточивости (микроциркуляторный и гематомный). Лабораторно — удлинение времени кровотечения (по Айви), нарушение агрегации Тг с ристоцетином, снижение уровня или активности фактора Виллебранда, может быть снижение уровня VIII фактора свертывания.

Пример формулировки диагноза: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, острое течение, сухая форма.

Лечение ИТП

- **Специфическая консервативная терапия:** кортикостероиды (преднизолон — 1–2 мг/кг/сут или — 60–100 мг/сут в течение 3 нед с последующей постепенной отменой; солюмедрол 1 г/сут внутривенно в течение 3-х дней); внутривенный иммуноглобулин (1 г/сут в течение 2–3-х дней или 400 мг/кг/сут в течение 5 дней); иммуносупрессивные агенты (циклофосфан в дозе 50–200 мг/сут перорально, или — 300 мг/м² внутривенно 1 раз в две нед; винкристин — 0,025 мг/кг до достижения суммарной дозы 2 мг).

- **Специфическая хирургическая терапия:** плазмаферез; спленэктомия (при неэффективности гормонотерапии при непрерывно рецидивирующем течении).

- **Симптоматическая терапия:** гемостатическая; заместительная.

Гемостатические средства местного действия: гемостатическая губка и вискоза, фибриновая пленка, тромбин, поликапронил, 0,1%-ный раствор адреналина, 5%-ный р-р Σ -АКК. Внутривенно — кислота Σ -аминокапроновая (не назначается при почечных кровотечениях), десмопрессин в дозе 0,3 мкг/кг, дицинон, прерорально — аскорутин (с целью укрепления сосудистой стенки).

При urgentных состояниях и подготовке к спленэктомии — трансфузии тромбоцитарной массы; свежезамороженной плазмы.

При постгеморрагической анемии тяжелой степени тяжести — эритроцитарная масса.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (БОЛЕЗНЬ ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА, АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ ПУРПУРА)

Геморрагический васкулит (ГВ) — иммунокомплексное заболевание, характеризующееся поражением микрососудов циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК) с последующим множественным микротромбозом в сосудах кожи, суставов и внутренних органов.

Этиологические факторы

- *Предрасполагающие:* аллергия, очаги хронических инфекций.
- *Разрешающие:* респираторные инфекции, прививки, прием лекарственных препаратов и пищевых продуктов, укусы насекомых, гельминтозы, физические и эмоциональные воздействия, переохлаждение.

Механизмы патогенеза ГВ

1. Иммунокомплексный (низкомолекулярные ЦИК, в 80% случаев представлены IgA).
2. Гиперчувствительность замедленного типа.
3. Аутоиммунный.
4. Парааллергический.

В результате реализации основных механизмов патогенеза в микрососудах последовательно развиваются следующие процессы: «асептическое воспаление» и деструкция эндотелиальных клеток, увеличение проницаемости сосудистой стенки, гиперкоагуляция, ухудшение реологических свойств крови, истощение антикоагулянтного звена свертывающей системы крови, ишемия тканей.

Клинические синдромы ГВ:

➤ **Кожный синдром** — геморрагическая сыпь васкулитно-пурпурного характера, иногда с тенденцией к слиянию, в тяжелых случаях — отдельные элементы с некрозом. Сыпь расположена симметрично, чаще на разгибательных поверхностях конечностей, вокруг суставов, на ягодицах. В ряде случаев у больных отмечаются ангионевротические отеки (чаще на лице, кистях, стопах).

➤ **Суставной синдром** — поражение крупных суставов, отечность, болезненность, ограничение объема движений, летучесть болей.

➤ **Абдоминальный синдром** — приступообразные боли в животе, возникающие внезапно по типу кишечной колики, не имеющие четкой локализации. Тошнота, рвота, неустойчивый стул. Могут отмечаться эпизоды кишечных и желудочных кровотечений.

➤ **Почечный синдром** — поражение почек может быть различным — от транзиторной микроэритроцитурии и следовой протеинурии, которые

быстро исчезают на фоне терапии, до выраженной картины гломерулонефрита (нефрит Шенлейна-Геноха).

➤ **Церебральный синдром** — головная боль, заторможенность, раздражительность, плаксивость, парестезии, невралгии, миалгии, асимметрия сухожильных рефлексов, симптомы поражения черепных нервов, парезы и другие явления, связанные с отеком мозга и мелкими кровоизлияниями в вещество мозга.

➤ **Сердечный синдром** — приглушенность сердечных тонов, тахи- или брадикардия, систолический шум на верхушке.

➤ **Легочной синдром** — кашель с мокротой и прожилками крови, одышка, влажные хрипы и крепитация при аускультации.

Классификация ГВ

1. Клинические формы:

- Кожная: простая, некротическая, с холодовой крапивницей и отеком.
- Суставная, кожно-суставная.
- Абдоминальная, кожно-абдоминальная.
- Почечная, кожно-почечная.
- Смешанная (сочетание различных синдромов).
- Другие редкие формы.

2. Степени тяжести

□ **Легкая:** состояние больного не нарушено, температура тела нормальная или субфебрильная, геморрагические минимальные высыпания на коже, могут отмечаться летучие боли в суставах, мышцах.

□ **Средняя:** состояние больного средней степени тяжести, температура тела может повышаться до 38°C. Больные жалуются на головную боль, общую слабость, боль и припухлость суставов, выражены кожный и (или) суставной синдромы, возможны ангионевротические отеки. Отмечаются проявления абдоминального синдрома: тошнота, рвота, учащение стула, иногда с кровью, боли в животе, порой мучительные.

□ **Тяжелая:** состояние тяжелое, жалобы на слабость, головную боль, тошноту, возникают многократные рвоты с кровью, частый стул, выражен суставной, абдоминальный и почечный синдромы. Пурпура на коже носит сливной некротический характер.

3. Течение: молниеносное, острое (до 4 нед), затяжное (1–6 мес), хроническое (более 6 мес): редко рецидивирующее (частота обострений 1 раз в год), часто рецидивирующее (3 раза в год), непрерывно рецидивирующее (чаще 3 раз в год).

4. Фазы: активная, стихания, ремиссии.

5. Осложнения ГВ: кишечные кровотечения, перфорация кишечника, ДВС, постгеморрагическая анемия, тромбозы и инфаркты в органах, перитонит, панкреатит.

Диагноз ГВ верифицируется на основании клинических проявлений — наличия характерного геморрагического синдрома по васкулитно-пурпурному типу.

Изменения лабораторных показателей при геморрагическом васкулите неспецифичны:

Общий анализ крови: нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, эозинофилия, анемия.

Биохимический анализ крови: диспротеинемия с повышением уровня альфа-2-глобулинов, СРБ, серомукоид, титр антистрептолизина О.

Иммунограмма: повышение уровня IgA и G, ЦИК и криоглобулинов, снижение активности комплемента.

Гемостазиограмма: признаки гиперкоагуляции (повышение уровня фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ), индуцированной агрегации тромбоцитов, угнетение фибринолиза, АЧТВ).

Общий анализ мочи: гематурия, протеинурия, цилиндрурия (при почечном синдроме).

Дифференциальную диагностику ГВ необходимо проводить со следующими заболеваниями: диффузные заболевания соединительной ткани, гемосидерозы кожи, болезнь Такаясу, ганглематоз Вегенера, острый аппендицит, инвагинация, иерсениоз, менингококцемия, токсико-аллергический дерматит.

Пример формулировки диагноза: геморрагический васкулит, кожно-суставная форма, острое течение, средней степени тяжести, активная фаза.

Геморрагический васкулит, смешанная форма (кожный, суставной, почечный синдромы), хроническое непрерывно-рецидивирующее течение, средней степени тяжести, фаза ремиссии.

Лечение ГВ

Патогенетическая терапия ГВ: ограничение двигательной активности, элиминационная (гипоаллергенная) диета, энтеросорбция, антиагрегантная терапия (трентал, курантил, ибустрин, тиклопедин, аспирин и др.), антикоагулянтная терапия (гепарин 100–500 ЕД/кг/сутки подкожно, 4 раза в день до исчезновения клинических синдромов и удлинения показателей АЧТВ и тромбинового времени в два раза, по сравнению с исходными), антигистаминная терапия, антибактериальная терапия, инфузионная терапия (реополиглюкин), гормонотерапия (преднизолн 1–2 мг/кг/день — 7 дней, при почечном синдроме — до 20 дней).

Антибактериальная терапия целесообразна при следующих факторах: сопутствующие инфекции, обострение хронических очагов инфекции, упорном волнообразном течении кожной пурпуры (как терапия *ex juvantibus*), формирование нефрита.

Наиболее эффективны макролиды (сумамед, клацид, рулид), офлоксацины.

Показания к терапии глюкокортикоидами при ГВ

▪ распространенная кожная пурпура с выраженным тромбогеморрагическим компонентом и некрозами или выраженный экссудативный компонент высыпаний;

- тяжелый абдоминальный синдром;
- волнообразное течение кожной пурпуры;
- нефрит с макрогематурией или нефротическим синдромом.

При не эффективности антикоагулянтной и гормональной терапии назначаются цитостатики и антиметаболиты: винкристин — $1,5 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, циклофосфан — $200 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$ в/в № 3–5, 6-меркаптопурин 20 мг/м^2 внутрь в течение 3–5 нед, азатиоприн — $2\text{--}2,5 \text{ мг/кг}$ внутрь от 10 нед. до 6 мес.

Гемофилия

Гемофилия — наследственная коагулопатия, в основе патогенеза которой лежит дефицит одного какого-либо фактора свертывания. Частота гемофилии в различных странах колеблется от 6,6 до 18 на тыс. чел.

Типы гемофилий:

- Гемофилия А — дефицит VIII фактора (70–80% среди других гемофилий).
- Гемофилия В (болезнь Кристмаса) — дефицит IX фактора (6–13%).
- Гемофилия С (болезнь Розенталя) — дефицит XI фактора (0,3–1,5%).

Гемофилия А и В наследуются рецессивно, сцеплено с X-хромосомой, болеют лица мужского пола.

Степени тяжести гемофилии: крайне тяжелая форма — 0–1% фактора, тяжелая форма — 1–2%, форма средней степени тяжести — 2–5%, легкая форма — 5–30%. Содержание факторов в норме от 50 до 200%.

Клинико-лабораторная диагностика гемофилии:

▪ В клинике — гематомный тип кровоточивости. Характерны острые и хронические рецидивирующие гемартрозы. Источником кровотоечений являются синовиальные сосуды. Наиболее частая локализация поражений — коленные, реже — локтевые, голеностопные, тазобедренные суставы. Синовиит приводит к разрушению хрящевой ткани, хроническим болевым синдромам и нарушениям функции суставов. Возникают внутримышечные гематомы, особенно часто в икроножную мышцу, подвздошно-поясничную и мышцы предплечий. Гематомы при гемофилии могут нагнаиваться, приводить к анемизации больных, сдавлению нервных стволов и мышечным контрактурам. Течение заболевания может осложняться развитием псевдоопухолей, которые представляют собой инкапсулированные гематомы больших размеров, сдавливающие и разрушающие окружающие ткани. Кроме того, при гемофилии наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения, почечные, церебральные и др. Крайне редко — носовые кровотечения.

▪ Ориентировочные тесты по коагулограмме — удлинение АЧТВ, времени свертывания по Ли-Уйату

▪ Коррекционные пробы с плазмой, адсорбированной сульфатом бария (для диагностики гемофилии А), с выдержанной сывороткой (для диагностики гемофилии В)

▪ Снижение содержания дефицитного фактора в крови.

Пример формулировки диагноза: Гемофилия А, обострение. Острый гемартроз левого коленного сустава.

Лечение гемофилии

▪ **Заместительная терапия:** очищенные факторы, свежезамороженная плазма, криопреципитат (при гемофилии А), PPSB (при гемофилии В, содержит витамин-К-зависимые факторы: протромбин, проконвертин, фактор Стюарта-Прауэра, антигемофильный фактор В), новосевен — рекомбинированный VII фактор (при ингибиторной форме гемофилий).

▪ Доза вводимых факторов зависит от степени тяжести гемофилии — от 10 до 100 ед/кг.

▪ Кратность введения — 2–3 раза/день при гемофилии А, 1–2 раза в день при гемофилии В).

▪ **Антифибринолитики** (эпсилон аминокaproновая к-та) — не вводить при почечных кровотечениях) — 6 г каждые 6 часов, транексамовая кислота (10 мг/кг).

▪ **Лечение гемартрозов:** пункция сустава с последующим введением гормонов в полость сустава, физиотерапия, лечебная физкультура.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амосова, Е. Н.* Клиническая кардиология / Е. Н. Амосова. — Киев: Здоров'я, 1997. — Т. 1–2.
2. *Воробьев А. И.* Руководство по гематологии: в 2 т. / А. И. Воробьев. — М.: Медицина, 1985.
3. *Воробьев А. И.* Руководство по гематологии / в 2 т. / А. И. Воробьев. — М.: Ньюдиамед, 2002.
4. *Виноградов, А. В.* Дифференциальный диагноз внутренних болезней: рук. для врачей / А. В. Виноградов. — М.: МИА, 1999.
5. *Баркаган, З. Д.* Геморрагические синдромы / З. Д. Баркаган. — М.: Медицина, 1988.
6. *Баркаган, З. С.* Основы диагностики нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. Момот. — М.: Ньюдиамед, 1999.
7. *Дэнхем, М. Дж.* Болезни крови у пожилых / М. Дж. Дэнхем. — М., 1989.
8. *Иванов, Е. П.* Руководство по гемостазиологии [Текст] / Е.П. Иванов. — М.:Беларусь, 1991.
9. *Мартынов, А. И.* Внутренние болезни: в 2 т. / А. И. Мартынов, Н. А. Мухин, В. С. Моисеев; под ред. А. И. Мартынова. — М.: Медицина, 2004.
10. Внутренние болезни: в 2 т. / Б. И. Шулутко [и др.]; под. общ. ред. Б. И. Шулутко. — СПб, 1994.
11. Внутренние болезни / С. И. Рябов. [и др.]; под общ. ред. С. И. Рябова. — М.: Медицина, 2000.
12. *Гусева, С. А.* Болезни системы крови / С. А. Гусева, В. П. Вознюк. — М.: МЕД пресс-информ, 2004.
13. *Гусева, Н. Г.* Системная склеродермия / Н. Г. Гусева. — М.: Медицина, 1993.
14. Клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов [и др.]; под общ. ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 288 с.
15. *Мазур, М. А.* Очерки клинической кардиологии / М. А. Мазур. — М., 1999.
16. *Маколкин, В. И.* Внутренние болезни / В. И. Маколкин, В. И. Овчаренко. — М.: Медицина, 1999.
17. *Мешков, А. П.* Заболевания суставов. Диагностика и лечение / А. П. Мешков. — Н. Новгород, 1994.
18. *Окороков, А. Н.* Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Окороков. — Мн.: Белмедкнига, 1998, 1999–2005. — 10 т.
19. *Окороков, А. Н.* Лечение болезней внутренних органов: практ. руководство / А. Н. Окороков. — Мн.: Белмедкнига, 1996. — Т. 4.
20. Практические навыки терапевта / Г.П. Матвейков. [и др.]; под общ. ред. Г. П. Матвейкова. — Мн.: Выш. шк., 1993.
21. Ревматические болезни: рук. для врачей / под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. — М.: Медицина, 1997.

22. *Сигидин, Я. В.* Диффузные болезни соединительной ткани / Я. В. Сигидин, Н. Г. Гусева, М. М. Иванова. — М.: Медицина, 1994.
23. *Сидоренко, Б. А.* Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. — М., 1997.
24. *Сорока, Н. Ф.* Ревматоидный артрит / Н. Ф. Сорока, В. Е. Ягур. — Мн.: Беларусь, 2000.
25. *Чепой, Е. Н.* Диагностика и лечение болезней суставов / Е. Н. Чепой. — М.: Медицина, 1990.
26. *Файнштейн, Ф. Э.* Болезни системы крови / Ф.Э. Файнштейн, Г. И. Козинец, М. П. Хохлова. — Ташкент: Медицина, 1987.

ISBN 978-985-506-178-7



Учебное издание

Мистюкевич Ирена Ивановна
Бакалец Наталья Федоровна
Ходулева Светлана Александровна

**КРАТКИЙ КУРС ЛЕКЦИЙ
ПО ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ, ГЕМАТОЛОГИИ,
ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Учебно-методическое пособие
для студентов 5 курса лечебного факультета,
факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран

Редактор Т. Ф. Рулинская
Компьютерная верстка А. М. Елисеева

Подписано в печать 07. 04. 2008
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 7,44. Уч.-изд. л. 8,1. Тираж 150 экз. Заказ № 114

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004

