

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Избранные лекции



Минск 2005

УДК 616.1/4 (042.4)
ББК 54.1 я73
А 43

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
лекций 11.01.2005 г., протокол № 5

Авторы: д-р мед. наук, проф. А.А. Бова; д-р мед. наук, проф. Е.Л. Трисветова; канд. мед. наук, доц. С.В. Давыдченко; асс. С.М. Метельский

Рецензенты: проф. каф. поликлинической подготовки Белорусского государственного медицинского университета, д-р мед. наук М.В. Зюзенков; проф. каф. кардиологии и ревматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, д-р мед. наук Т.Д. Тябут

Актуальные вопросы в клинике внутренних болезней : избр. лекции / А. А. Бова
А 43 [и др.]. – Мн.: БГМУ, 2005. – 276 с.

ISBN 985–462–425–0.

Обобщены современные представления о заболеваниях внутренних органов. В частности рассматриваются признаки острой ревматической лихорадки, воспалительных заболеваний сердца (миокардиты, инфекционный эндокардит), наследственных дисплазий соединительной ткани, пневмоний, бронхиальной астмы, аллергических заболеваний, а также основные проявления острого гломерулонефрита, вторичных нефропатий. Освещаются вопросы антибиотикотерапии, диагностики и лечения инфекционно-токсического шока.

Издание предназначено для курсантов и слушателей военно-медицинского факультета, врачей последипломного обучения.

УДК 616.1/4 (042.4)
ББК 54.1 я73

Учебное издание

Бова Александр Андреевич
Трисветова Евгения Леонидовна
Давыдченко Светлана Викторовна
Метельский Сергей Михайлович

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Избранные лекции

Ответственный за выпуск А.А. Бова
Редактор Л.И. Жук
Компьютерная верстка Н.М. Федорцовой

Подписано в печать _____. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж _____ экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220050, г. Минск, Ленинградская, 6.

ISBN 985–462–425–0

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2005

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное совершенствование научных знаний находит отражение в потоке печатных и электронных изданий, обрушивающемся на студентов и молодых врачей. Поиск необходимой информации занимает немало времени, к тому же определить ценность и достоверность прочитанных сообщений молодой специалист не всегда способен без помощи опытных педагогов. Учебное издание, состоящее из лекций по внутренним болезням, создано для информирования молодых врачей о современных позициях по многим разделам терапии.

Острая ревматическая лихорадка рассматривается как заболевание, возникающее преимущественно у молодых людей. Отмечаются факторы, способствующие развитию болезни, изменению приоритетов среди причин острой ревматической лихорадки, связанных с социально-экономическими условиями. Патогенез заболевания включает традиционные представления о роли стрептококковой инфекции, а также возможной роли вирусов и стресс-белков теплового шока.

Представлена классификация острой ревматической лихорадки, принятая в 2003 г. в Минске. Описаны клинические симптомы заболевания, их частота, выделены ранние проявления, ведущие и дополнительные признаки. Патологический симптомокомплекс при острой ревматической лихорадке определяется, в первую очередь, по динамичному изучению физикальных данных. Авторы подробно описывают изменения, возникающие при развитии патологического процесса, и методы, позволяющие его диагностировать.

Значительное место в лекции отводится оценке активности процесса при острой ревматической лихорадке по результатам лабораторных исследований.

Завершает лекцию раздел лечения, профилактики и экспертизы. Традиционно излагаются этапы лечения больных, с перечислением основных (патогенетических) и симптоматических препаратов, рекомендуемых к использованию в последние годы. Вниманию читателей представлена рациональная антибиотикопрофилактика назофарингеальных заболеваний, являющихся фактором риска развития острой ревматической лихорадки.

В следующей лекции рассматриваются миокардиты как первичные заболевания и вторичные, являющиеся проявлением симптомокомплекса при других болезнях. Трудности диагностики, отмеченные современными исследователями, указывают на необходимость тщательного анализа данных на всех этапах обследования больного в случае подозрения на миокардит. Имеют значение сведения о начале заболевания, временная связь с перенесенной инфекцией, развитие клинических симптомов в течение небольших промежутков времени.

Представлены классификации миокардитов, одна из которых разработана в 1981 г., в ней рассматриваются этиологические, патогенетические варианты заболевания, распространенность и течение процесса, его клинические проявления. Приводится классификация, основанная на гистологических изменениях, полученных при биопсии миокарда, а также классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1974 г.).

Лечение миокардитов рассматривается принципиально и с указанием конкретных мероприятий при выявлении бактериального возбудителя болезни. Важ-

ным этапом реабилитации больных с миокардитом является ее реализация на амбулаторном этапе наблюдения и медицинская экспертиза, сведения о которых представлены в заключительном разделе лекции.

Значительные трудности возникают при диагностике инфекционного эндокардита. До настоящего времени не выявлены достоверные клинические критерии, позволяющие на ранних этапах развития симптомокомплекса диагностировать заболевание. За последние годы отмечены определенные успехи в выявлении инфекционного эндокардита, вследствие использования разработанных морфологических и микробиологических критериев болезни (Duke Endocarditis Service, 1994). Вместе с тем, анамнестические и клинические данные, а также результаты инструментальных и рутинных лабораторных методов исследования не утратили значения в выявлении признаков заболевания.

В лекции, рассматривающей инфекционный эндокардит, дана подробная характеристика симптомов болезни, описаны принципы лечения современными медикаментозными и немедикаментозными средствами. Указаны критерии выздоровления, большое внимание уделено вопросам профилактики заболевания. Описаны схемы антибиотикопрофилактики инфекционного эндокардита для групп низкого, умеренного и высокого риска развития заболевания, предложенные мировым медицинским сообществом.

Новым разделом в лекционном курсе является сообщение о наследственных дисплазиях соединительной ткани. Разрозненные сведения о заболеваниях либо синдромах, возникающих при нарушении структуры и метаболизма соединительной ткани, затрудняют диагностику болезней, имеющих часто патологические проявления со стороны различных органов и систем. Искривление носовой перегородки, миопия и астигматизм, кифосколиоз, плоскостопие удвоение почки встречаются как проявления одного врожденного синдрома.

В лекции рассматриваются генетические основы синдромов дисплазии соединительной ткани и методы их диагностики, а также критерии наиболее распространенных синдромов Марфана, Элерса-Данло и недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Группа недифференцированных дисплазий соединительной ткани представлена клиническим описанием пролапса митрального клапана.

Следующим разделом сборника являются лекции освещающие вопросы пульмонологии. Пневмонии рассматриваются в свете новых международных рекомендаций, указывающих на необходимость выделения четырех видов заболевания: внегоспитальная, госпитальная, аспирационная пневмония и пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета. Освещаются факторы риска развития заболевания, патогенетические варианты, клинические признаки, характерные для каждого из указанных видов пневмонии.

Важным этапом диагностики пневмонии является оценка тяжести течения процесса. Авторы предложили критерии тяжести, принятые в международных рекомендациях и разработанные отечественными исследователями.

Большое внимание в лекции уделено лечению пневмоний. Рассмотрены подходы к рациональному назначению антибактериальных средств и медикаментозные средства, применяемые как симптоматические.

Профилактика и экспертиза заболевания описаны в последнем разделе лекции, подробные рекомендации по их осуществлению имеют большое практическое значение.

Лекция по антибактериальной терапии в пульмонологии знакомит с классификацией антибиотиков, принципами антибактериальной терапии и характеристикой основных групп антибактериальных препаратов применяемых с целью лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Рассмотрены вопросы, связанные с антибиотикорезистентностью, побочными эффектами антибиотиков. В заключительном разделе лекции обсуждаются вопросы, при ошибках, возникающих в случае применения антибиотиков.

Особое место среди аллергических заболеваний занимает бронхиальная астма. Воздействие специфических и неспецифических факторов вызывает развитие воспалительного заболевания, сопровождающегося гиперреактивностью бронхов и формирование заболевания.

Практически ежегодно пересматриваются основные позиции, раскрывающие суть патологического процесса при бронхиальной астме, методы, используемые для патогенетического лечения и мероприятия по оказанию помощи при обострении. В лекции освещаются вопросы диагностики заболевания, включающие клинические признаки и данные инструментальных и лабораторных методов исследования.

Большая роль в освещении бронхиальной астмы отводится неспецифическому и специфическому лечению. Авторы знакомят с мероприятиями по проведению антиген-специфической терапии, а также с медикаментозными средствами, используемыми в период ремиссии и обострения заболевания.

Трудно представить современного врача-клинициста без знаний об аллергических болезнях и умений по оказанию помощи в случаях их диагностики. Лекция по аллергическим болезням знакомит читателя с этиологией и патогенезом заболеваний, а также характером и механизмом развития аллергических реакций. Рассматриваются клинические проявления аллергических болезней, таких как аллергический ринит, лекарственная аллергия, поллиноз, крапивница, отек Квинке и др. Освещены подробно принципы и методы, используемые в лечении аллергических заболеваний.

Септический шок, ургентное состояние, развивающееся при тяжелых бактериальных инфекциях, рассматривается как симптомокомплекс с известными факторами риска. В лекции освещаются патогенетические механизмы, классификация, диагностические критерии септического шока, применение которых способствует раннему выявлению серьезного осложнения инфекционных процессов. Вопросы лечения освещаются с учетом патогенетических звеньев патологического процесса и включают принципы лечения и медикаментозные средства, используемые для эффективного лечения.

Лекции, заключающие тематику сборника, относятся к разделу нефрология. Острый гломерулонефрит встречается не часто, вместе с тем, развитие заболевания преимущественно в молодом возрасте, осложнение в виде почечной недостаточности, обуславливают актуальность тематики. Рассматриваются вопросы классификации гломерулонефритов, причины и механизмы развития заболевания, клинические симптомы, позволяющие выделить гломерулонефрит из группы синдромосходных болезней.

Представление о современных принципах лечения гломерулонефритов включает синдромное и патогенетическое лечение. Последний раздел лекции знакомит с вопросами первичной и вторичной профилактики заболевания, и экспертизы.

Сочетание патологии органов мочевыделительной системы и органов дыхания, кровообращения желудочно-кишечного тракта часто встречается в клинической практике. Различные этиологические факторы способствуют развитию вторичных нефропатий, проявляющихся патологическим симптомокомплексом, требующим лечения. Авторы приводят рабочую классификацию вторичных нефропатий (2002 г.), которая включает основные этиологические, патогенетические факторы заболеваний, а также позволяет определить топоику поражения и характер патологии.

Рассмотрены проявления и диагностические признаки поражения почек при заболеваниях соединительной ткани, пурпуре Шенлейн-Геноха, гепатитах, диспротеинемиях и др. состояниях.

Таким образом, тематика лекций освещает основные направления терапии. Сборник рассчитан на студентов и молодых врачей, он поможет получить современное представление о разных заболеваниях внутренних органов.

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА, ПОРОКИ СЕРДЦА

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) — серьезная не только медицинская, но и социальная проблема, актуальная для военной медицины. До настоящего времени довольно высока угроза заболеваемости ею военнослужащих в первые месяцы формирования организованных коллективов, состоящих, как правило, из лиц молодого возраста. ОРЛ является одной из распространенных причин увольнения военнослужащих из ВС РФ.

В большинстве стран мира пороки сердца, возникшие в результате ревматического процесса, наиболее часто служат причиной смерти среди лиц в возрасте до 35 лет, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, превышая показатели их смертности при «болезнях века», таковых как ИБС и артериальная гипертония. За последние годы увеличилось число лиц среднего возраста (в том числе, военнослужащих и пенсионеров МО), с выявленными пороками сердца (без упоминаний и явных клинических признаков ОРЛ в анамнезе). Этот факт объясняется малосимптомным течением ревматического эндомиокардита, несвоевременной его диагностикой и, следовательно, запоздалым лечением.

Причиной поздней диагностики ОРЛ могут стать снижение заинтересованности врачей в отношении данного заболевания, неполноценное обследование и лечение больных, страдающих стрептококковой инфекцией, а также недостаточное знание клинических вариантов острой фазы болезни, вызванной стрептококком с измененной вирулентностью.

Разнообразие форм и вариантов течения ревматического процесса, нередко стертые клинические проявления, отсутствие специфических лабораторных тестов и симптоматики заболевания обуславливают гипо- и гипердиагностику его.

Распространенность

Частота встречаемости ОРЛ варьирует в пределах от 0,05–0,3 % (в популяции), до 3 % (в закрытых коллективах), а ревматических пороков сердца не превышает 0,17 %. При чем лица, страдающие ОРЛ, в возрасте 7–20 лет, составляют 50–70 %, а в 20–40 лет — 20 % от числа всех заболевших. После 40 лет показатель заболеваемости ОРЛ постепенно снижается, но к 50 годам возрастает, причем среди мужчин на 10 лет раньше, чем среди женщин. Женщины во всех возрастных группах болеют ОРЛ в 2 раза чаще, чем мужчины.

Динамика заболеваемости ОРЛ в XX столетии представляет собой кривую, на которой отмечается минимальное значение ее показателя в 70-е годы и увеличение в 10 раз (по данным США) — в 80-е годы прошлого столетия.

Известен ряд факторов, способствующих снижению роста заболеваемости ОРЛ. К ним относятся улучшение социально-экономических условий жизни, изменение серотипов стрептококка группы А и его вирулентности, широкое применение антибиотиков для лечения и профилактики заболевания, повышение резистентности макроорганизма, утрата или ослабление приобретенной им гиперреактивности, иногда — генетические факторы.

В числе причин, обуславливающих увеличение роста заболеваемости ОРЛ, следует отметить миграционные процессы в популяции, ограничение возможностей лечения (боязнь безработицы, отсутствие денежных средств на лечение, отсутствие культуры здоровья), появление новых вирулентных штаммов стрептококка, а также врачебный фактор (неполноценное лечение стрептококковой инфекции, недоучет наследственного фактора у лиц, страдающих хронической инфекцией, недообследование больных, незнание клинических симптомов болезни и т. д.).

Распространенность инфекций дыхательных путей, вызванных стрептококком группы А, среди школьников достаточно высока — 20–50 %. В армейских коллективах благоприятные условия для распространения эпидемических штаммов возбудителя создаются при обновлении подразделений т. е. 2 раза в год. Наибольший рост заболеваемости назофарингеальной стрептококковой инфекцией отмечается в осенний период. Носительство стрептококка группы А при микробиологическом исследовании отмечается у 11 % военнослужащих, после прибытия нового пополнения — у 15 %.

Определение

Острая ревматическая лихорадка — системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе. Она обуславливается острой носоглоточной инфекцией, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А, и развивается у предрасположенных к ней лиц, главным образом в возрасте 7–15 лет.

Этиология и патогенез

ОРЛ — одно из немногих ревматических заболеваний, этиология которого доказана: установлено, что ее развитие обусловлено экзо- и эндогенными факторами.

Причем среди первых, первостепенное значение имеет инфекционный агент — β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Однако нельзя исключать и роль окружающей среды (запыленность, загазованность, перепады температуры воздуха, общее и местное, переохлаждение, неполноценное питание, обедненное витаминами и белками). Факторами риска развития ОРЛ являются к тому же скученность населения, неудовлетворительные социально-бытовые условия, наследственность, низкий уровень медицинской помощи.

Установлено, что гипериммунный ответ на стрептококковые антигены связан с β -лейкоцитарным аллоантигеном. Он обнаруживается у всех больных ОРЛ и у 20 % людей в популяции, и рассматривается как иммуногенетический маркер. Среди больных ОРЛ чаще встречаются лица с группами крови А (II), В (III) и несекреторы АВ и Н. Существует определенная закономерность ассоциаций с антигенами HLA. У больных русской национальности преобладает HLA-AII, В 35, DR 5, DR 7. Частота носительства HLA-A3 выше у больных с клапанным поражением сердца; HLA-B 15 выявляется при поражении аортального клапана. Большое значение в развитии ОРЛ имеют состояние реактивности организма, степень выраженности его защитных механизмов, препятствующих развитию патологического процесса.

В основе ведущей концепции патогенеза ОРЛ в настоящее время лежит теория аномальной иммунной реакции организма на стрептококковые антигены, базирующейся на явлении перекрестной реактивности между различными структурами БГСА и белками макроорганизма. Выявлена гомология молекул М-белка стрептококка и тропомиозина, пепсиновых фрагментов М – 5 и сарколеммы. Установлена способность антител к трем эпитопам серотипов М – 3, 5, 18 реагировать с тканью сердца.

Проникнув через слизистую оболочку верхних дыхательных путей, стрептококк вызывает развитие инфекционного процесса в носоглотке. В развитии воспаления и повреждения ткани существенную роль играют также изоферменты стрептококка, обладающие токсическими и антигенными свойствами, в частности, стрептолизины О и S, стрептокиназа, протеины, дезоксирибонуклеазы В и др.

В клеточной мембране стрептококка имеется М-протеин, обладающий антигенными свойствами. Он повышает устойчивость стрептококка к фагоцитозу. Антигенная структура стрептококка группы А и кардиомиоцитов сходны, благодаря чему возникает реакция между компонентами клеточной стенки и мембраной стрептококка, а также сарколеммой миокарда и гликопротеидами клапанов. Стрептолизины О и S способны лизировать ткань, что обуславливает фиксацию иммунных комплексов на кардиомиоцитах или на эндокарде.

В 2000–2002 гг. Европейское общество кардиологов опубликовало данные о возможной триггерной роли вирусов, а также стресс-белков теплового шока, в формировании повторных эпизодов ОРЛ.

Таким образом, первый этап патогенеза иммунного воспаления при ревматической лихорадке сводится к образованию иммунных комплексов, фиксированных на ткани.

На втором этапе происходят микроциркуляторные нарушения, как следствие нарушения процессов свертывания крови, активации гомеостатических факторов, запущенных комплементом и иммунными комплексами. В результате микроциркуляторных расстройств образуются микротромбы, ведущие к развитию микронекрозов. Фибриноидный некроз сопровождает ОРЛ, как и любой другой иммунный процесс.

Третий этап иммунного воспаления — неспецифический. Для него характерна вторичная реакция воспаления. На этом этапе нарушается клеточный или гуморальный иммунитет, что обуславливает преобладание пролиферативных или экссудативных реакций. При ОРЛ имеет место неоднородность поражения различных органов: в миокарде — преимущественно продуктивное воспаление, в суставах — экссудативное.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что стрептококковая инфекция трансформируется в болезнь в результате выделения стрептококком токсинов и ферментов, повреждающих миокард, и образования аутоантител, запускающих аутоиммунную реакцию на антигены миокарда.

Патоморфология

Основными синдромами при ОРЛ являются кардит, полиартрит, хорея, подкожные узелки и кольцевидная эритема. Структурные изменения при этих синдромах следующие.

Морфологическими критериями ревмокардита являются субэндокардиальные или миокардиальные гранулемы Ашоффа–Талалаева, бородавчатый эндокардит клапанов, аурикулит задней стенки левого предсердия, лимфогистиоцитарная инфильтрация. Гранулемы Ашоффа–Талалаева представляют собой маркеры ревматического процесса и обычно локализуются в миокарде, эндокарде и периваскулярно в соединительной ткани сердца, при этом их не обнаруживают в других органах.

Кардит характеризуется продуктивным воспалением. Патологический процесс локализуется в периваскулярной соединительной ткани или интерстиции миокарда (преимущественно левого желудочка), сосочковой мышце, перегородке, а также эндокарде, адвентиции сосудов. Наблюдается поражение мышечных волокон в виде гипертрофии, атрофии, различных видов дистрофии и некробиотических процессов. Образование гранулем сочетается с набуханием и фрагментацией коллагена с

альтерацией соединительной ткани, так называемой фибриноидной дегенерацией. В эндокарде имеет место типичный веррукозный острый васкулит, исходом которого является фиброзное утолщение и спайка створок клапанов и хордральных нитей, что обуславливает образование порока различной степени тяжести. Наиболее часто поражается митральный, затем аортальный, сравнительно редко трехстворчатый и легочной артерии клапаны. Воспаление перикарда может быть серозным или фибринозным с развитием кальцификации, но без констриктивных явлений.

Не все бородавчатые наложения на клапанах и не все гранулемы являются признаками активности ревматического процесса. К критериям активной ревматической гранулемы относятся следующие признаки: форма гранулемы — округлая или овальная; локализация — в эндокарде или периваскулярной зоне миокарда; клеточный состав — клетки Аничкова, клетки Ашоффа, лимфоциты (небольшое количество), полиморфно-ядерные лейкоциты (единичные), тучные клетки. Клетки расположены в несколько параллельных рядов; изменения соединительной ткани представлены очагами фибриноидной дезорганизации или некроза, расположенных между клетками.

Помимо специфических изменений наблюдаются неспецифические клеточные реакции в виде образования инфильтратов из различных клеток, которые носят диффузный либо очаговый характер.

Узелковый миокардит характеризуется образованием гранул периваскулярно, под эндокардом, часто в ушке левого предсердия, в межжелудочковой перегородке и задней стенке левого желудочка. Такой миокардит протекает относительно благоприятно и не сопровождается развитием сердечной недостаточности.

При диффузном межленточном интерстициальном миокардите отмечаются отек, полнокровие и лимфолейкоцитарная инфильтрация соединительной ткани, интерстиция миокарда. Сердце становится дряблым, сократительная функция значительно снижается. Результатом миокардита часто является гнездное, очаговое поражение миокарда с развитием миокардитического фиброза.

Ревматический полиартрит характеризуется экссудативным воспалением, при котором не наблюдается остаточных проявлений, спаек, деформации.

Поражение кожи и подкожной клетчатки проявляются признаками васкулита, эндотелиоза и очаговой воспалительной инфильтрацией. Подкожные узелки образуются только в острой фазе и характеризуются образованием гранул и фибриноидного некроза подкожного коллагена. Некротические изменения в коллагене сочетаются со скоплением

больших бледных клеток вокруг сосудов, что составляет феномен узелков.

Хорея не имеет четкой морфологической картины. Ее возникновение связывают с поражением сосудов мозга, изменением клеток полосатого тела, субталамических ядер коры большого мозга и мозжечка.

Одним из важных структурных признаков ОРЛ является поражение серозных оболочек. К серозитам можно отнести перикардит. Реже развивается ревматический плеврит, как правило, сухой, фибринозный. Экссудативное воспаление может возникнуть в легочной ткани в виде ревматического пневмонита. При таком процессе помимо экссудативных явлений имеют место продуктивные реакции, но узелков Ашоффа обычно не бывает.

Итак, ОРЛ характеризуется системностью поражения соединительной ткани, обуславливающей полисиндромность и реальную возможность поражения любого органа. Особенностью ревматического процесса является очаговое воспаление вокруг мелких сосудов. Патологический процесс длится 4–6 месяцев и проходит 4 типичные стадии: мукоидного набухания, фибриноидных изменений, пролиферативных реакций и склерозирования.

Принципиально важным для ревматического процесса является его обратимость на стадии мукоидного набухания.

В основе хронизации ревматического процесса у отдельных больных лежит длительное персистирование стрептококка. Установлено, что примерно у 25 % больных ОРЛ и ее рецидивы связаны с разными неинфекционными факторами: переохлаждение, физическое перенапряжение, эмоциональный стресс, хирургическое вмешательство и т.д. Перечисленные факторы способны привести к снижению иммунитета и развитию неспецифической резистентности организма, а также к активации латентно персистирующей в нем бесклеточной популяции L-форм стрептококка с дефектом клеточной стенки.

Классификация

На международном уровне общепризнан термин «ревматическая лихорадка». В МКБ-10 в IX классе «Болезни системы кровообращения» ревматизму соответствуют две рубрики 100–102 и 105–109. Первая обозначается как «Острая ревматическая лихорадка», включает диагнозы, а также состояния, обозначаемые ранее как активный ревматизм первичный или рецидивирующий с поражением сердца либо без поражения его, а также ревматическую хорею. Во второй рубрике 105–109 «Хронические ревматические болезни сердца» представлены все варианты ревма-

тических пороков и другие хронические поражения оболочек сердца ревматической природы.

В 2003 г. Пленум Республиканского общества ревматологов утвердил классификацию ОРЛ (табл. 1).

Таблица 1

**Классификация острой ревматической лихорадки
(Минск, 2003 г.)**

Варианты	Клинические проявления		Степень активности	Исход	ФК ХСН по NYHA
	Основные	Дополнительные			
Острая ревматическая лихорадка	Кардит	Лихорадка	1 — минимальная	Выздоровление	0
	Артрит	Артралгии		Хроническая ревматическая	1
	Хорея	Серозиты		2 — умеренная	2
Повторная острая ревматическая лихорадка	Кольцевидная эритема	Абдоминальный синдром	3 — высокая	болезнь сердца:	3
				Ревматические узелки	– без порока сердца*
				– порок сердца**	

Примечание: * возможно наличие поствоспалительного краевого фиброза створок клапанов без регургитации или с минимальной регургитацией, которые уточняются методом ЭхоКГ. ** при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо, по возможности, исключить другие причины его формирования (инфекционный эндокардит, первичный антифосфолипидный синдром, кальциноз клапанов вследствие склероза и т. д.).

При формулировке диагноза по возможности указывают: число достоверных атак ревматической лихорадки; степень тяжести кардита; тип порока сердца; доказательства предшествующей стрептококковой инфекции (ангина, фарингит и т. д., повышение титра антистрептолизина О).

Повторная атака у больных с ревматическим анамнезом, согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации, рассматривается как новый эпизод ОРЛ, а не является рецидивом первой.

Клиническая картина

За последние 25–30 лет клиническая картина ОРЛ претерпела существенные изменения. Отмечаются редкость тяжелого течения ревматического кардита, уменьшение повторных атак болезни, тенденция к переходу ее в моносиндромные формы, учащение малосимптомных и латентных вариантов течения.

ОРЛ начинается, спустя 10–12 дней после перенесенной носоглоточной стрептококковой инфекции (ангины, фарингита) или скарлатины. Появляются лихорадка, озноб, потливость, общая слабость и характерная для системных заболеваний соединительной ткани полисиндромность клинических проявлений.

Первым «большим» диагностическим признаком и ведущим синдромом является ревмокардит. Он определяет степень тяжести, течение и исход заболевания. Согласно рекомендации Американской кардиологической ассоциации признаками кардита считаются органический шум, ранее не выслушивавшийся, или изменение ранее существовавших шумов; увеличение сердца; застойная сердечная недостаточность у молодых пациентов; шум трения перикарда или признаки выпота в полости перикарда.

Ведущим симптомом ревматического вальвулита является длительный дующий, связанный с I тоном систолический шум, представляющий собой отражение митральной регургитации. Он занимает большую часть систолы, лучше всего прослушивается в области верхушки сердца и обычно проводится в левую подмышечную область. Интенсивность шума переменна на ранних стадиях заболевания и не изменяется при перемене положения тела и при дыхании.

Ранним симптомом ревмокардита являются ослабление I тона, нарушение частоты сердечных сокращений (тахикардия или брадикардия).

Митральная регургитация и дилатация сердца приводят к усилению III сердечного тона в результате быстрого сброса крови из предсердия в желудочек во время диастолы. При ревмокардите с митральной регургитацией за III тоном следует низкочастотный мезодиастолический шум, выслушивающийся в положении больного лежа на левом боку при задержке дыхания на выдохе.

Одним из симптомов ревмокардита может быть базальный протодиастолический шум, характерный для аортальной регургитации. Он начинается сразу после II тона, носит высокочастотный дующий убывающий характер и лучше всего прослушивается вдоль левого края грудины после глубокого вдоха при наклоне больного вперед. Изолированное поражение артериального клапана без шума митральной регургитации нехарактерно для ревматического кардита, но не исключает наличие последнего.

Клинические симптомы ревматического мио- или перикардита (одышка, глухость сердечных тонов, нестойкий шум трения перикарда, нарушения ритма и проводимости на ЭКГ) встречаются с различной частотой и степенью выраженности. В среднем у 70–85 % молодых людей, впервые заболевших ОРЛ, имеет место ревматический кардит.

Ревматический полиартрит по-прежнему остается одним из ведущих клинических синдромов первой атаки ОРЛ. Частота его встречаемости колеблется в пределах от 60 до 100 %. Характеристика данного синдрома хорошо известна: кратковременность, доброкачественность и летучесть поражения с преимущественным вовлечением в процесс крупных и средних суставов с полной регрессией воспалительных изменений

в них в течение 2–3 недель (под влиянием современной воспалительной терапии этот срок укорачивается до нескольких часов или дней). В небольшом числе случаев встречаются атипичные проявления суставного синдрома: моноартрит, поражение мелких суставов кистей и стоп, асимптомные сакроилеиты I–II стадии, по Dale.

Ревматическое поражение нервной системы встречается в 6–30 % случаев, преимущественно у детей. Клинические ее проявления — это пентада синдромов, проявляющихся в различных сочетаниях и включающих хореические гиперкинезы, мышечную гипотонию, статикокоординационные нарушения, сосудистую дистонию, психопатологические явления.

Кольцевидная (анулярная) эритема характерна для 4–17 % больных. Проявляется она бледно-розовыми кольцевидными варьирующими в размерах высыпаниями, локализующимися главным образом на туловище и проксимальных отделах конечностей (но не на лице). Она носит транзиторный характер, мигрирует, не сопровождается зудом или индурацией, бледнеет при надавливании.

Ревматические узелки встречаются в 1–3 % случаев и представляют собой округлые малоподвижные безболезненные быстро возникающие и исчезающие образования, размером от нескольких миллиметров до 1–2 см. Локализуются они на разгибательной поверхности локтевых, коленных, голеностопных суставов у мест прикрепления сухожилий, в области остистых отростков позвонков, ахилловых сухожилий, в затылочной области.

Несмотря на значительное снижение частоты встречаемости кольцевидной эритемы, и ревматических узелков у детского контингента и взрослого населения, специфичность данных синдромов для ОРЛ остается высокой, поэтому они сохраняют свою диагностическую значимость и по-прежнему фигурируют в качестве «больших» критериев.

Внутренние органы поражаются редко, клинические проявления укладываются в картину абдоминального синдрома. Поражение легких проявляется ревматической пневмонией, легочным васкулитом, плевритом, поражение почек — гломерулонефритом.

Инструментальная и лабораторная диагностика

К диагностическим критериям относятся следующие, предложенные Джонсом (1944 г.) и пересмотренные Американской кардиологической ассоциацией, а также ВОЗ (1992 г.) критерии ОРЛ:

– «большие» критерии — кардит, полиартрит, хорея, кольцевидная эритема, подкожные ревматические узелки;

– «малые» критерии — клинические: артралгии, лихорадка; лабораторные — повышенное содержание острофазовых реактантов (СОЭ, С-реактивный белок); удлинение интервала P-R на ЭКГ;

– данные, подтверждающие предшествовавшую А — стрептококковую инфекцию — позитивная А — стрептококковая культура, выделенная из зева, или положительный тест быстрого определения А — стрептококкового антигена; повышенные или повышающиеся титры стрептококковых антител.

Наличие двух «больших» критериев или одного «большого» и двух «малых» в сочетании с данными, документированно подтверждающими наличие предшествующей инфекции, вызванной стрептококками группы А, свидетельствует о высокой вероятности ОРЛ.

Особые случаи:

1. Изолированная «чистая» хорея, при исключении других причин.

2. Поздний кардит — растянутое во времени (более 2 месяцев) развитие клинических и инструментальных признаков вальвулита, при исключении других причин.

3. Повторная ОРЛ на фоне хронической ревматической болезни сердца.

Важным инструментальным методом диагностики кардита, является двумерная эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием доплеровской техники, позволяющей оценивать анатомическую структуру сердца и состояние внутрисердечного кровотока, а также выявить перикардальный выпот.

При ЭхоКГ-исследовании обнаруживается вальвулит митрального клапана (характеризуется утолщением и лохматостью створок и хорд). Часто определяются краевые булавовидные утолщения передней митральной створки, у одной трети пациентов — ограничение подвижности (гипокинезия) задней створки клапана, уменьшение систолической экскурсии сомкнутых митральных створок. Кроме того, выявляется переходящий куполообразный диастолический изгиб передней митральной створки и митральная регургитация.

На ЭКГ у больных с выраженным митральным вальвулитом отмечаются признаки «перегрузки» левого предсердия с «митрализацией» зубца Р. При ревматическом кардите встречаются миграция водителя ритма, интерференция с диссоциацией, нарушения атриовентрикулярной проводимости I, редко II степени, а также биоэлектрических процессов в миокарде желудочков.

При рентгенологическом исследовании устанавливается, что сердце имеет «митральную» конфигурацию вследствие выполнения его «талии» ушком левого предсердия, наряду с этим обнаруживаются увеличение

размеров обеих левых сердечных камер и признаки нарушения легочной гемодинамики в венозном русле легких.

С помощью ультразвукового исследования у 50 % больных, страдающих вальвулитом аортального клапана, выявлено мелкоамплитудное диастолическое трепетание митральных створок, у части больных — утолщение эхосигнала, поступающего от створок аортального клапана.

Признаками ревматического эндокардита аортального клапана следует считать ограниченное краевое утолщение створок аортальных клапанов, преходящий пролапс створок, аортальную регургитацию.

На ЭКГ больных, страдающих вальвулитом аортального клапана, регистрируется диастолическая перегрузка левого желудочка.

При рентгенологическом исследовании отмечаются тенденция к горизонтальному его положению и аортальная конфигурация: преимущественное увеличение левого желудочка; а также относительное усиление его пульсации и аорты.

При рентгенологическом и ультразвуковом исследованиях обнаруживаются признаки выпотного перикардита с небольшим объемом дополнительной жидкости, затем — слипчивого перикардита и плевроперикардита, а также недостаточность кровообращения I или II стадии либо I–II функционального класса, по NYHA.

Диагноз ОРЛ обязательно должен быть подкреплён лабораторными исследованиями, подтверждающими наличие активной А-стрептококковой носоглоточной инфекции, предшествовавшей развитию заболевания. Отрицательный результат выявления стрептококкового антигена не позволяет с уверенностью исключить наличие активной стрептококковой инфекции.

Свидетельством недавно перенесенной стрептококковой инфекции является повышение титров стрептококковых антител, выявляющихся в парных сыворотках. Следует помнить, что повышение титров имеет место в течение первого месяца после начала заболевания, сохраняется в последующие 3 месяца, а через 4–6 месяцев уровень их нормализуется (табл. 2).

Таблица 2

Показатели уровня противострептококковых антител

Антитела	Титры, ЕД		
	нормальные	пограничные	высокие
АСЛ-О	≤ 250	313–500	≥ 625
АСГ	≤ 250	330–500	≥ 625
АСК	≤ 200	300–500	≥ 600
АДНК-В	≤ 600	80–1200	≥ 1200

У 1/3 больных определяются ЦИК к соединительнотканным антигенам, антикардиальные антитела. Наблюдается увеличение иммуноглобулинов (А, М, G), увеличение СОЭ, повышение показателя серомукоида, диспротеинемия с уменьшением количества альбуминов и нарастанием уровня глобулиновых фракций (γ -глобулина), тенденция к лейкоцитозу.

Степень активности ревматического процесса (табл. 3) определяется на основании комплексной оценки клинических проявлений болезни, инструментальных и лабораторных данных (кардит, полиартрит, ревматические узелки, хорея, кольцевидная эритема и т. д.; повышение температуры тела; размеры сердца — по рентгенологическим данным; размеры полостей, сократительная функция миокарда — по ЭхоКГ; нарушения ритма и проводимости — по ЭКГ; уровень повышения острофазовых показателей крови; повышение иммунологических показателей и т. д.)

Таблица 3

Активность острой ревматической лихорадки

Степень активности	Клинические признаки	Выраженность ЭКГ, ЭхоКГ и R-логических данных	Лабораторные показатели
I — минимальная	Отсутствуют признаки экссудативного компонента в пораженных органах, часто моно-синдромные проявления.	Симптомы воспалительного поражения сердца, в том числе, динамика ЭКГ и R-логических данных незначительные.	Титры стрептококковых антител нормальные или минимально повышены: АСГ — 1:300; АСК — 1:300; АСЛ 0 — 1:250
II — умеренная	Умеренная лихорадка, экссудативный компонент воспаления отсутствует. Слабо выраженные признаки ревмокардита, полиартрита или хорей.	Инструментальные признаки кардита выражены незначительно.	Титры: АСГ > 1:300; АСК > 1:300 АСЛ 0 — 1:300; 1:600 СОЭ — 20–40 мм/час Лейкоциты — $10\text{--}12 \cdot 10^9$ г/л, нейтрофилез, моноцитоз, фибриноген 5–6 г/л, серомукоид 1,65–4,4 ммоль/л.
III — высокая	Местные и общие проявления с наличием лихорадки, преобладанием экссудативного компонента воспаления в пораженных органах.	Проявления, умеренные или ярко выраженные с полисиндромными признаками воспалительного процесса в оболочках сердца, легких, плевры.	Титры: АСГ > 1:300; АСК > 1:300; АСЛ — 0 > 1:600 СОЭ > 40 мм/час лейкоциты — $12 \cdot 10^9$ г/л, нейтрофилез, моноцитоз, эозинофилия, фибриноген > 7 г/л, серомукоид > 4,5 ммоль/л.

Таким образом, при диагностике ОРЛ необходимо учитывать следующие признаки: хронологическую связь с А-стрептококковой инфекцией глотки (фарингит, тонзиллит); латентный период (2–4 недели); молодой возраст больного; преимущественно острое или подострое начало; полиартрит или артралгии в дебюте болезни; «пассивный» характер кардиальных жалоб; наличие вальвулита в сочетании с миокардитом либо перикардитом; высокую подвижность симптомов кардита; корреляцию лабораторных и клинических признаков болезни.

Лечение

Раннее распознавание ОРЛ и проведение индивидуализированного своевременного лечения может быть успешным, поскольку предупредит развитие порока сердца. Лечебная программа складывается из противомикробной и противовоспалительной терапии, мероприятий, направленных на восстановление иммунологического гомеостаза.

Всем пациентам с ОРЛ показана госпитализация с соблюдением постельного режима в течение первых 2–3 недель болезни. Средняя продолжительность госпитализации — 2 месяца. Диета применяется в период острых воспалительных изменений и при наличии признаков недостаточности кровообращения. Назначается диетстол № 10 ограничивающий прием соли и углеводов. Количество полноценных белков должно составлять не менее 2 г/кг массы тела. Необходимо вводить в рацион свежие овощи и фрукты. Количество вводимой в организм жидкости ограничивается при недостаточности кровообращения до 1000–200 мл в сутки.

Этиотропная терапия направлена на эрадикацию β -гемолитического стрептококка группы А. Осуществляется бензилпенициллином в суточной дозе 1 500 000–4 000 000 ЕД в течение 10–14 дней с последующим переходом на дюрантные формы препарата — бензатинбензилпенициллин G (ретарпен, экстенциллин) 1 200 000–2 400 000 ЕД в/м каждые 2–4 недели.

Патогенетическое лечение заключается в применении глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств. Преднизолон применяется преимущественно в детской практике и при умеренном и тяжелом ревмокардите, сопровождающемся кардиомегалией и застойной сердечной недостаточностью, а также в случае полисерозитов. Препарат назначают в суточной дозе 1,0–1,5 мг/кг массы тела до достижения терапевтического эффекта, как правило, в течение 2 недель, с последующим снижением дозы (2,5 мг каждые 5–7 дней) вплоть до полной отмены.

Препаратами выбора считаются индометацин и диклофенак (150 мг/сут в течение 2 месяцев), которые при изучении ближайших и отда-

ленных результатов показали высокую противовоспалительную эффективность, сопоставимую с таковой для преднизолона.

В связи с влиянием кортикоидных препаратов на водно-солевой обмен, применяются препараты калия (хлорид калия по 3–4 г/сут; панангин и другие), мочегонные и антагонисты альдостерона.

Коррекция сердечной недостаточности проводится только на фоне ревматических пороков сердца. В случае развития сердечной декомпенсации как следствия первичного ревмокардита, применение кардиотонических средств нецелесообразно, т.к. явный терапевтический эффект может быть достигнут при использовании высоких доз преднизолона (40–60 мг/сут).

Симптоматическое лечение направлено на купирование тех изменений, на которые недостаточно воздействие только этиотропной и патогенетической терапии.

По окончании лечения в стационаре, желательно направление пациента в специализированный ревматологический или местный кардиологический санаторий.

Третий этап курации больного с ОРЛ заключается в диспансерном наблюдении и проведении профилактических мероприятий.

Профилактика и экспертиза

Основу первичной профилактики ОРЛ составляют своевременная диагностика и адекватное лечение активной А-стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей (фарингита, тонзиллита).

При острой А-стрептококковой носоглоточной инфекции у лиц молодого возраста, имеющих факторы риска развития ОРЛ, целесообразно применение бензилпенициллина в суточной дозе 1 500 000–4 000 000 ЕД в течение 10 дней с последующей однократной инъекцией бензатин бензилпенициллина G в суточной дозе 1 200 000–2 400 000 ЕД внутримышечно. В остальных случаях возможен 10-дневный курс лечения пероральными антибиотиками. Эффективным препаратом представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности подобен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по биодоступности, меньшей степенью связывания с сывороточными белками. Рекомендуемая схема применения амоксициллина — 1–1,5 г/сут в течение 10 дней.

При наличии хронического рецидивирующего А-стрептококкового тонзиллофарингита высока вероятность колонизации очага инфекции В-лактамазо-продуцирующими микроорганизмами. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения антибиотиками следующих групп: макролиды (спирамицин — 6 млн. МЕ в день в 2 приема, азитромицин 0,5 г в день в 1 прием, кларитромицин — 0,5 г в день в 2 приема), ком-

бинированные препараты (амоксициллин-клавуланат, ампициллин-сульбактам) оральные цефалоспорины (цефалексин, цефиксим и т. д.). Антибиотики этих групп могут быть использованы как препараты второго ряда при острой А-стрепто-кокковой назофарингеальной инфекции.

Универсальной схемы, обеспечивающей 100 % элиминацию стрептококка А из носоглотки, в мировой практике нет. Вместе с тем, применение дюранных пенициллинов сыграло огромную роль в профилактике повторных ревматических атак, снизив их число в 4–17 раз.

Больным с непереносимостью беталактамов и макролидов назначают линкозамиды: линкомицин 1,5 г в 3 приема 10 дней; клиндамицин 0,6 г в 4 приема 10 дней.

У юношей допризывного возраста при выявлении очагов хронической инфекции должна быть проведена их санация.

У военнослужащих тактика лечения хронических заболеваний ЛОР-органов также состоит из своевременного выявления очагов инфекции и полноценного лечения. Выбор метода лечения обсуждается терапевтом совместно с оториноларингологом.

Санацию очагов инфекции целесообразно проводить во время пребывания больного в госпитале с применением антибактериальной терапии, включающей препараты пенициллинового ряда. Больные с хроническим тонзиллитом, фарингитом, синуситом и другими очаговыми стрептококковыми инфекциями подлежат диспансерному наблюдению.

Контрольные обследования врачом части проводятся 1 раз в 6 месяцев. Терапевт, отоларинголог, стоматолог должны осматривать больных 1 раз в год в течение 5 лет после санации очагов инфекции, при стойкой нормальной температуре тела, нормальных объективных показателей и результатах лабораторных исследований. Инструментальные и лабораторные исследования проводятся со следующей регулярностью: клинический анализ крови, общий анализ мочи – 2 раза в год; определение С-реактивного белка, ЭКГ – 1 раз в год.

По показаниям осуществляется бактериологическое исследование мазка из зева и с миндалин, определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам, антистрептолизин-О и другие иммунологические тесты. При обострении заболевания выполняется исследование общего анализа крови и мочи, ЭКГ, рентгенография придаточных пазух носа.

Осуществляются меры, направленные на повышение защитных сил организма. Проводится экстренная бициллинопрофилактика при неблагоприятной эпидемиологической обстановке.

Вторичная профилактика направлена на предупреждение повторных атак и прогрессирования заболевания у лиц, перенесших ОРЛ, и предусматривает регулярное введение пенициллина пролонгированного действия.

Недостаточная эффективность бициллинопрофилактики у 13–37 % больных связывается с низкой концентрацией пенициллина в сыворотке крови пациентов на отдаленных сроках после внутримышечного введения общепринятых профилактических доз бициллина-5 1 500 000 ЕД (один раз в 3 недели, в течение 6 недель).

В настоящее время применяют дюрантный препарат бензатин бензилпенициллин G в дозе 1 200 000–2 400 000 ЕД в/м 1 раз в 3–4 недели. Полученные при использовании препарата результаты свидетельствуют о высокой и более продолжительной, по сравнению с бициллином-5, активности в отношении А-стрептококковой носоглоточной инфекции, а также хорошей переносимости, что дает возможность рекомендовать его как препарат для эффективной вторичной профилактики ОРЛ. При непереносимости препаратов пенициллинового ряда используют эритромицин 250 мг дважды в день.

Больные без ревмокардита в предыдущей атаке должны получать противорецидивную профилактику минимум 5 лет после последней атаки и минимум до 21 года. У больных, имевших поражение сердца в предыдущей атаке, профилактика должна проводиться минимум до 40 лет или дольше, если условия окружающей среды или другие факторы требуют этого. Взрослые больные без ревматического порока сердца и перенесшие атаку ОРЛ более 5 лет назад, подлежат профилактике «по требованию» оральными пенициллинами или макролидами.

Больные, перенесшие операцию на сердце по поводу ревматического порока сердца, подвергаются вторичной профилактике пожизненно.

К мероприятиям вторичной профилактики относятся: стационарное лечение ОРЛ; повторные плановые госпитализации больных с ревматическим пороком сердца; санаторно-курортное лечение в периоде ремиссии; индивидуальный режим физической подготовки или лечебную физкультуру.

К мероприятиям, направленным на профилактику ОРЛ, можно отнести усовершенствование врачебных кадров по вопросам ревматологии.

Диспансерное наблюдение проводится за лицами, перенесшими ОРЛ в течение 5 лет.

Консультация терапевта осуществляется в 1-й год — 1 раз в 3 месяца, в последующем 1 раз в 6 месяцев. Отоларинголог и стоматолог осматривают больного 1 раз в год. Общий анализ крови и ЭКГ исследуют 1 раз в 6 месяцев, анализ мочи — 1 раз в 3 месяца. Исследование титров антистрептококковых антител, другие биохимические, иммунологические исследования проводят по показаниям.

Клинические критерии эффективности диспансеризации:

- выздоровление: отсутствие в течение 5 лет признаков ОРЛ, поражения сердца и других органов;
- улучшение: отсутствие обострений и осложнений в текущем году, улучшение объективных и других показателей; без изменений: объективные и другие показатели без динамики;
- ухудшение: рецидивы болезни, возникновение осложнений.

Военно-врачебная экспертиза при ревматизме проводится согласно Приказу Министра обороны, утвержденному 04.08.1998 г. по ст. 26 пункту, а), б), в) или г). Освидетельствование проводится в зависимости от признаков формирующегося порока сердца, выраженности недостаточности кровообращения.

Вторая статья, рассматривающая состояние после перенесенной ОРЛ, — 29, предусматривает освидетельствование лиц, которые нуждаются в санаторном лечении либо отпуске по болезни после проведенного стационарного лечения.

Исходами ОРЛ могут быть: выздоровление, формирование порока сердца.

Выздоровление отмечается в том случае, если в течение 5 лет после перенесенной ОРЛ не определяются признаки порока сердца.

Формирование порока сердца происходит в течение 3–12 месяцев от начала заболевания. Митральная недостаточность может сформироваться уже через 3,5 месяца, митральный стеноз — через 9 месяцев, аортальная недостаточность — через 4,5 месяца с момента развития ОРЛ.

Порок сердца неуклонно прогрессирует даже при отсутствии повторных атак ревматизма. Это происходит в связи с постоянным травмирующим действием кровотока на измененный патологическим процессом клапан.

Прогноз ОРЛ определяется характером формирующегося порока сердца, тяжестью нарушений гемодинамики. Прогноз благоприятнее у больных, формирование порока сердца у которых по клиническим признакам не произошло в течение 6 месяцев.

Диагностические критерии приобретенных пороков сердца

В большинстве стран мира **пороки сердца**, возникающие в результате ревматического процесса, наиболее часто служат причиной смерти в возрасте до 35 лет среди лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показатели смертности превышают таковые при столь опасных «болезнях века», как ИБС и артериальная гипертония. За последние годы увеличилось число лиц среднего возраста (в том числе, военнослужащих и пенсионеров МО), с выявленными пороками сердца (без упоминаний и явных клинических признаков ОРЛ в анамнезе). Этот

факт объясняется малосимптомным течением ревматического эндомиокардита, несвоевременной диагностикой и, следовательно, отсутствием или поздним лечением заболевания, а также совершенствованием диагностических исследований сердца. В числе причин поздней диагностики ОРЛ отмечают снижение настороженности врачей в отношении заболевания, неполное обследование и лечение больных со стрептококковым фарингитом, недостаточное знание клинических вариантов острой фазы болезни вызванной стрептококком с измененной вирулентностью.

Разнообразие форм и вариантов течения ревматического процесса, нередко стертые клинические проявления, отсутствие специфических лабораторных тестов и симптоматики заболевания служат основанием для гипо- и гипердиагностики.

Приобретенные пороки сердца являются распространенными заболеваниями, поражая людей разного возраста. Среди причин сердечной недостаточности пороки сердца составляют в различных странах 6–14 %. Несмотря на то, что хорошо изучена клиническая картина приобретенных пороков сердца, ошибки при их выявлении достаточно часты.

Все клинические проявления любого порока сердца могут быть объединены в следующие синдромы:

- синдром клапанного поражения,
- синдром патологического процесса, вызвавшего развитие порока сердца,
- синдром нарушения системного кровообращения.

К синдрому клапанного поражения относятся две группы симптомов. Первая группа включает клапанные (прямые) симптомы, обусловленные нарушением функционирования патологически измененного клапана, результатом нарушенной деятельности створок клапана является измененный кровоток. К числу указанных признаков относятся аускультативные симптомы: изменения тонов, добавочные тоны, появление шумов; пальпаторные феномены в виде дрожания грудной клетки над определенной областью, определяемые физикально, методом фонокардиографии, эхокардиографии с доплер-методикой.

Вторая группа симптомов представлена косвенными признаками, обусловленными формирующейся компенсаторной гипертрофией и дилатацией отделов сердца, а также нарушением кровотока в различных сосудистых областях. К методам выявления второй группы симптомов относятся перкуссия, рентгенологический, ЭКГ, ЭхоКГ.

Синдром патологического процесса включает в себе симптомы того заболевания, которое легло в основу формирования порока сердца. Заболеваниями, часто сопровождающимися нарушениями клапанных структур сердца, являются ОРЛ, атеросклероз, инфекционный эндокардит и др.

Синдром нарушения системного кровообращения может быть обусловлен следующими состояниями и заболеваниями: острой ревматической лихорадкой, недостаточностью коронарного кровообращения, нарушениями сердечного ритма и проводимости.

Митральная недостаточность возникает при неполном смыкании створок митрального клапана вследствие органического изменения их в виде сморщивания, укорочения, отложения солей кальция в ткань клапана. Причиной порока в большинстве случаев является ОРЛ (75 %), реже инфекционный эндокардит, амилоидоз, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, висцеральные формы ревматоидного артрита.

Возможно развитие относительной митральной недостаточности вследствие нарушения митрального «комплекса» (фиброзное кольцо, хорды, папиллярные мышцы) при неизмененных створках клапанов. Относительная митральная недостаточность возникает при расширении полости левого желудочка и фиброзного кольца: при заболеваниях сердца, ведущих к гемодинамической перегрузке левого желудочка — артериальная гипертензия, коарктация аорты, пороки аортального клапана; при поражении миокарда — миокардиты, дилатационная кардиомиопатия, аневризма левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда.

К митральной недостаточности может привести пролабирование створок митрального клапана, т. е. избыточное выбухание створок в полость левого предсердия во время систолы желудочков. Возможно первичное пролабирование створок митрального клапана, часто врожденное либо наследственное вследствие дисплазии соединительной ткани.

Вторичное пролабирование связано с нарушением тонуса папиллярных мышц, удлинением створочных хорд вследствие надрывов и др. Дисфункция папиллярных мышц возникает в результате их ишемии, склеротических изменений. Разрыв хорд (сухожильных нитей, соединяющих створки митрального клапана папиллярными мышцами) может произойти при травме грудной клетки, инфекционном эндокардите и также привести к митральной недостаточности. Кальциноз клапанного кольца, а также отложение солей кальция на стенке левого желудочка, нарушает механизм его сужения во время систолы и сопровождается митральной недостаточностью.

Характерным является синдром регургитации, который проявляется систолическим шумом над верхушкой сердца, интенсивность его варьирует в широких пределах и зависит обычно от выраженности клапанного дефекта. Тембр шума различный — мягкий, дующий и грубый. Шум проводится в левую подмышечную область либо вдоль левого края грудины.

Вторым признаком клапанного поражения при митральной недостаточности является ослабление I тона или его отсутствие. Часто выслушивается III тон, обусловленный увеличенным объемом крови, поступающей в левый желудочек.

При УЗИ определяется турбулентный поток в полости левого предсердия, а также дискордантность хода створок митрального клапана во время систолы желудочков.

К дополнительным симптомам, выявляемым при митральной недостаточности, относятся: увеличение левого желудочка, увеличение левого предсердия и систолическое расширение его.

Гемодинамические особенности митральной недостаточности обуславливают развитие компенсаторной дилатации и гипертрофии левого предсердия и левого желудочка. Течение порока характеризуется тремя периодами.

I период — компенсация клапанного дефекта усиленной работой левого желудочка и левого предсердия; II период — развитие «пассивной» (венозной) лёгочной гипертензии, когда появляются симптомы нарушения кровообращения в малом круге; III период — развитие правожелудочковой недостаточности.

Изолированный митральный стеноз встречается в 44–68 % случаев митральных пороков сердца. Практически все случаи являются следствием ОРЛ, редко — инфекционного эндокардита. Миксома левого предсердия или большой тромб могут быть причиной сужения левого атриоventрикулярного отверстия.

Диагностика порока основывается на обнаружении прямых признаков, к которым относятся «клапанные»: усиленный (хлопающий) I тон и тон «открытия» митрального клапана, т. е. сочетание, которое создает характерную мелодию «ритм перепела». Вслед за тоном открытия выслушивается протодиастолический шум низкого тембра, различной продолжительности, уменьшающийся по интенсивности. Протодиастолический шум может переходить в пресистолический. Выслушивается шум на ограниченной площади и не проводится в другие зоны. Обычная зона выслушивания шума IV межреберье по парастеральной линии слева. Определяются также левопредсердные симптомы, т. е. признаки увеличения левого предсердия.

К косвенным признакам митрального стеноза относятся легочные проявления (одышка, сердечная астма, расширение ствола легочной артерии и ее ветвей); а также правожелудочковые (увеличение правого желудочка, определяемое разными инструментальными методами).

Достоверные признаки митрального стеноза определяются при ультразвуковом исследовании. Наличие сращений между створками при митральном стенозе приводит к однонаправленному их движению в мо-

мент открытия. Кроме того, регистрируется снижение скорости раннего систолического прикрытия передней створки митрального клапана, и уменьшаются амплитуда ее движений.

Гемодинамические особенности митрального стеноза определяют значительное повышение давления в полости левого предсердия (с 5 до 25 мм рт ст и выше) и гипертрофию его миокарда. Ретроградно повышается давление в системе сосудов малого круга кровообращения, развивается легочная гипертензия, первоначально «пассивная» венозная посткапиллярная (не более 60 мм рт. ст.), затем артериальная прекапиллярная (давление в легочной артерии повышается до 150–200 мм рт. ст.). Компенсаторно развивается гипертрофия правого желудочка, затем предсердия.

Течение порока протекает по трем периодам: I период — компенсация за счет увеличения объема левого предсердия; II период — появление легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка; III период — развитие правожелудочковой недостаточности и застойной сердечной недостаточности в большом круге кровообращения.

Причиной развития *аортальной недостаточности* в 80 % случаев является ОРЛ, затем инфекционный эндокардит, сифилис, тупая травма грудной клетки, атеросклероз аорты, врожденные аномалии.

Гемодинамические нарушения при аортальной недостаточности вызывают расширение и гипертрофию левого желудочка, затем возникает гиперфункция левого предсердия и его дилатация. Признаки сердечной недостаточности в малом круге кровообращения сопровождаются в дальнейшем гипертрофией миокарда правого желудочка.

Диагностика недостаточности аортального клапана основывается на выявлении первой группы признаков — клапанных изменениях: диастолический шум, который возникает после II тона, уменьшается по интенсивности к концу диастолы, отличается мягким, дующим характером. Зона выслушивания шума III–IV межреберье у левого края грудины при ревматической этиологии порока. При сифилитическом пороке шум более грубого тембра и лучше всего выслушивается во II межреберье справа от грудины. Это обусловлено значительным уплотнением стенки аорты. Интенсивность диастолического шума зависит от выраженности клапанного дефекта.

Ослабление II тона или исчезновение его является вторым характерным признаком аортальной недостаточности. Степень ослабления II тона пропорциональна выраженности клапанного дефекта.

Вторая группа признаков аортальной недостаточности — левожелудочковые (определяемые разными методами признаки увеличения левого желудочка).

Третья группа симптомов — это симптомы, зависящие от снижения давления в аорте: периферические симптомы — низкое АД, боли в области сердца, головокружение, изменения пульса, тон Траубе, шум Дюрозье и т. д.

Стеноз устья аорты может быть клапанным, надклапанным и подклапанным. Причинами порока являются ОРЛ, атеросклероз, инфекционный эндокардит, врожденные аномалии клапана и устья аорты. Чаще наблюдаются клапанные стенозы, когда сужение устья аорты формируется за счет сращения друг с другом створок аортального клапана.

Диагностика аортального стеноза основывается на клапанных признаках — систолический шум, ослабление II тона, систолическое дрожание.

Систолический шум свойственный аортальному стенозу — грубого тембра, различной интенсивности и продолжительности. Выслушивается лучше на верхушке сердца или во II м/р справа от грудины, проводится в яремную и надключичные ямки, по ходу сонных артерий.

Систолическое дрожание, возникающее за счет завихрения крови при прохождении ее через суженое аортальное отверстие, пальпируется во II м/р справа от грудины, в яремной надключичной ямках, по ходу сонных артерий.

Ослабление или исчезновение II тона выслушивается справа от грудины во II м/р.

Вторая группа признаков аортального стеноза — левожелудочковые признаки (т. е. выявляемые различными методами симптомы, указывающие на гипертрофию и увеличение левого желудочка).

Третья группа симптомов зависит от снижения сердечного выброса (утомляемость, головная боль, головокружение, низкое АД, малый медленный пульс).

Лечение пороков сердца проводится паллиативными методами, направленными на купирование симптомов, возникающих при декомпенсации заболевания. Применяются препараты для лечения сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца, тромбоэмболического синдрома, профилактики инфекционного эндокардита.

Радикальное лечение включает различные хирургические подходы для коррекции пороков сердца.

Медицинская экспертиза при пороках сердца для военнослужащих, освидетельствуемых по графе I и II проводится с заключением о не годности к военной службе. Военнослужащие офицерского состава освидетельствуются индивидуально с учетом выраженности симптомов недостаточности кровообращения, нарушений ритма и проводимости, а также других проявлений заболевания.

МИОКАРДИТЫ

Понятие «миокардит» применяют для разных по этиологии и патогенезу воспалительных заболеваний миокарда, при изолированном его поражении, при инфекционных заболеваниях и системных патологических процессах.

Трудности диагностики, часто латентное течение болезни, различия в трактовке патологии миокарда привели к тому, что распространенность миокардитов не известна.

Клинически (прежде всего с помощью электрокардиографического метода) миокардиты диагностируют у 1–15 % лиц, страдающих вирусной инфекцией. В период эпидемий вирусных инфекций электрокардиографические признаки повреждения миокарда регистрируются в 12–43 % случаев. При дифтерии миокардит встречается в 20–30 % случаев. При системной красной волчанке миокардит различной степени тяжести отмечают до 8 %, а при ревматоидном артрите — до 30 % случаев.

По данным целенаправленных вскрытий миокардиты встречаются в 4–10 % случаев от общего числа установленных причин смерти. Больные миокардитом и миокардитическим кардиосклерозом составляют около 10 % от всех кардиологических больных. Миокардит может возникать в любом возрасте, чаще у молодых людей 30–40 лет. Женщины болеют миокардитом чаще, чем мужчины.

Определение

Миокардиты — это поражение сердечной мышцы, преимущественно воспалительного характера, обусловленное опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также возникающее на почве аллергических и иммунных заболеваний.

Этиология и патогенез

Миокардиты могут возникать вследствие инфекции, паразитарных инвазий, воздействия на сердечную мышцу физических, химических, биологических агентов. Иногда причина развития миокардита остается неясной.

Наиболее частыми причинными факторами возникновения миокардитов являются инфекция и аллергия. При любом инфекционном заболевании существует возможность развития миокардита. Инфекционные бактериальные миокардиты могут возникать при дифтерии, скарлатине, брюшном тифе, туберкулезе. Возможны риккетсиозные и спирохетозные миокардиты.

Особенно часто клиницисты встречаются с миокардитами вирусной природы. На долю вирусов Коксаки группы В приходится до 50 % причин развития миокардита. Около 5 % случаев миокардитов обусловлены инфекцией верхних дыхательных путей. Бактериальные миокардиты в последние 1,5–2 десятилетия по частоте возникновения сместились на 4-е место, уступая вирусным и паразитарным.

Причиной развития аллергических миокардитов являются иммуноаллергические реакции с образованием комплексов антиген-антитело. Подобные комплексы образуются при инфекционно-аллергическом, сывороточном, нутритивном, ожоговом и ряде других миокардитов. Аллергическое поражение миокарда выявляется при системных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме, синдромах Лайелла, Гудпасчера.

Лекарственные средства нередко являются причиной развития миокардита. Среди фармакологических препаратов, вызывающих миокардиты, называют антибиотики, сульфаниламиды, амидопирин, новокаин и др. Наиболее выраженные поражения миокарда отмечают у больных с тяжелыми проявлениями лекарственной аллергии.

Выделяют миокардиты, развивающиеся в результате токсического воздействия на миокард. Среди причин токсико-аллергических миокардитов следует назвать гипертиреоз, уремию, алкогольную болезнь и др.

Миокардит может возникнуть при одновременном воздействии двух и более различных инфекций, когда одна из них создает условия для поражения миокарда, а другая является прямой причиной поражения.

По патогенетическому признаку миокардиты делят на инфекционные и инфекционно-токсические, аллергические (иммунологические), токсико-аллергические. При наличии инфекционного агента выделяют определенные патогенетические фазы: инфекционно-токсическая, иммуноаллергическая, дистрофическая, миокардиосклеротическая. Процесс может остановиться на одной из фаз, не переходя в последующие. При миокардитах аллергического генеза присутствует первая фаза.

Патоморфология

Несмотря на различные причинные факторы, в миокарде развивается сложная, но однотипная реакция аллергического воспаления. Это повышенная проницаемость сосудистой стенки микроциркуляторного русла, активация системы комплемента, обуславливающая высвобождение биологически активных веществ, развитие реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типа.

При инфекционных миокардитах иммунный компонент значительно выражен, о чем свидетельствует распространенная лимфогистиоцитарная инфильтрация межклеточной стромы и гранулематозные образования.

Отличительная особенность вирусных миокардитов — значительные нарушения в микроциркуляторном русле. В эндотелиальных клетках сосудов развивается отек цитоплазмы, отмечается деструкция цитоплазматических мембран. Появляются паралитическая гиперемия межмышечных капилляров, престазы, стазы, тромбозы в микроциркуляторной системе. В миокардиоцитах развиваются дистрофические нарушения. Часть некротизированных клеток кальцифицируется, в строме формируются ацидофильные гранулемы, свидетельствующие об иммунологической реакции. Возможно обнаружение в сердечной мышце вируса Коксаки группы В.

Отмечают тяжелое течение инфекционно-токсических миокардитов (дифтерийные, скарлатинозные), при которых токсин повреждает ферментные системы мышечной клетки, а также вызывает аутоиммунное поражение различных отделов миокарда.

В основе патогенеза аллергических миокардитов лежит взаимодействие комплекса антиген-антитело, под влиянием которого активируются ферменты, выделяется большое количество биологически активных веществ (гистамин, серотонин, брадикинин, гепарин и др.), что вызывает повреждение микроциркуляторного русла сердечной мышцы. Между эндотелиальными клетками появляются щели, нарушается проницаемость сосудистой стенки с образованием отека и геморрагии в строме. Одной из причин повреждения кардиомиоцитов и образования микронекрозов служит гипоксия. Второй причиной повреждения кардиомиоцитов — подавление функции клеточного иммунитета, развитие в миокарде реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типа.

При токсико-аллергических миокардитах (тиреотоксический, уремический, алкогольный) наблюдается картина иммунного воспаления с признаками реакции гиперчувствительности замедленного типа. Не во всех отделах сердца аллергические реакции выражены в одинаковой степени: правые отделы сердца поражаются раньше и значительней, чем левые.

Роль вирусной инфекции при воспалении миокарда может быть прослежена только в острой стадии процесса. При попадании вирусов в сердечную мышцу они укрепляются на поверхностных рецепторах миоцитов, а затем проникают в клетки миокарда. Следует торможение функции клеток-хозяев, биосинтез и размножение вирусов — репликация, а поврежденный миоцит становится аутоантигеном. В ответ на про-

никновение вируса в организм и сердечную мышцу активизируются защитные механизмы, увеличивается выработка интерферона. Интерферон сдерживает проникновение вирусов в другие, неповрежденные миоциты и активирует Т-лимфоциты и макрофаги. Вырабатываются вируснейтрализующие антитела, относящиеся к Ig M. Макрофаги и Т-лимфоциты уничтожают пораженные клетки миокарда, содержащие вирусы. В морфобиоптатах на этой стадии процесса отмечается накопление полинуклеарных лейкоцитов и макрофагов, а с 5–6 дня — лимфоцитов, плазмочитов и моногистиоцитарных клеток. Синтез коллагена начинается с 5–6 дня, а после 14 дня соединительнотканые процессы достигают максимума в виде развития локальных фиброзных очагов. Через 14 дней после начала заболевания вирусы в миокарде не обнаруживаются, а воспаление постепенно стихает.

В некоторых случаях вирусы и другие микроорганизмы способны к длительной латентной персистенции в миокарде и выходят из-под контроля иммунной системы организма, т. е. образуется замкнутый круг с последующим повторным поражением миоцитов. Если вышеперечисленных защитных механизмов недостаточно для удаления из миокарда вирусов и продуктов их распада, подключается клеточный лимфоцитарный иммунный ответ. В миокарде накапливаются различные субпопуляции Т-лимфоцитов — CD-4, CD-8, CD-95, которые выполняют различные функции в регуляции клеточного иммунитета, но ведущую роль играют CD-95 (цитолитические Т-лимфоциты) т. к. только они уничтожают вирусы, находящиеся внутриклеточно. В крови появляются антикардиальные антитела (иммуноглобулины класса G), вырабатываемые В-лимфоцитами (CD-22). Цитолитическое действие антикардиальных антител, является вторичным и проявляется только в присутствии цитолитических Т-лимфоцитов или комплемента. Таким образом, при длительном присутствии антигена в миокарде или при нарушениях иммунорегуляции включается аутоиммунная реакция. Переход острого миокардита в аутоиммунное заболевание характеризуется увеличением выработки антикардиальных антител, усилением клеточной иммунной реакции, продолжающейся циркуляцией иммунных комплексов в крови и отложением их в миокарде. Фиксирующиеся на клетках миокарда иммунные комплексы усугубляют поражение сердечной мышцы.

В ходе иммунных реакций в миокарде высвобождаются многие биологически активные вещества (лизосомальные ферменты, простагландины, кинины, серотонин, гистамин, ацетилхолин и др.), способствующие повышению проницаемости сосудов, вызывающие отек, геморрагии и гипоксию миокарда.

При бактериальном миокардите преобладающей является гуморальная иммунологическая реакция, т. е. образование антител. При мио-

кардитах, вызванных микобактериями туберкулеза или грибами, преобладают клеточные иммунные реакции, хотя немаловажную роль играют и гуморальные реакции.

Морфологические изменения при различных видах миокардитов возникают в виде сочетания альтеративных, дистрофически-некротических изменений мышечных клеток и экссудативно-пролиферативных изменений интерстициальной ткани. Паренхиматозные изменения чаще встречаются при диффузных миокардитах, интерстициальные — при очаговых процессах в миокарде.

Альтеративный компонент миокардита разнообразен, он состоит из белковой вакуольной дистрофии, мелкокапельного ожирения, фибриллярного расширения, некробиоза и некроза кардиомиоцитов с последующим их глыбчатым распадом.

Изменения сосудов микроциркуляторного русла проявляются резким расширением артериол, капилляров, венул, набуханием их эндотелия. Изменения сосудистых стенок проявляются в виде гомогенизации, фибринозного набухания, реже некроза. Эндотелиальные клетки меняют форму, размеры; образуются щели в участках контакта, что значительно повышает сосудистую проницаемость.

Повышение проницаемости сосудистой стенки усиливают гистамин, гепарин, серотонин и другие вещества, содержащиеся в цитоплазме лаброцитов (клеточных химических инфильтратов стромы миокарда).

В мышечных клетках концентрация гликогена значительно варьирует, снижается содержание в цитоплазме и ядре РНК и ДНК. Определяются участки жировой инфильтрации кардиомиоцитов, свидетельствующие о длительной гипоксии отдельных участков миокарда. Истощается буферная система миокардиальных клеток, происходит распад АТФ, нарушается функционирование калиево-натриевого насоса. Выраженные метаболические нарушения в кардиомиоцитах приводят к миолизу.

Изменения стромы наблюдаются в виде отека с очаговыми скоплениями клеточных элементов (лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов, плазматических клеток). Пролиферация клеток стромы приводит к формированию очагов склероза.

Классификация

Наиболее полная классификация миокардитов была принята на VIII Всесоюзной конференции ревматологов (1981 г.).

1. Этиологическая характеристика

— вирусный, инфекционный, спирохетозный, риккетсиозный, паразитарный, грибковый

- инфекционно-аллергический
- лекарственный, сывороточный, нутритивный
- при системных заболеваниях соединительной ткани
- при бронхиальной астме
- при синдроме Лайелла
- при синдроме Гудпасчера
- ожоговый
- трансплантационный
- тиреотоксический
- уремический
- алкогольный и при других отравлениях.

2. Патогенетические варианты: инфекционный и инфекционно-токсический, иммунологический, токсико-аллергический

3. Морфологическая характеристика: альтеративный, экссудативно-пролиферативный (дистрофический, воспалительно-инфильтративный, смешанный, васкулярный).

4. Распространенность: очаговый, диффузный

5. Течение: острое, abortивное, латентное, хроническое

6. Клинические варианты: малосимптомный, псевдокоронарный, декомпенсационный, аритмический, псевдоклапанный, тромбоэмболический, смешанный.

Согласно МКБ-10 выделяют следующие классы неревматических миокардитов:

140 Острый миокардит

140.0 Инфекционный миокардит

140.1 Изолированный миокардит

140.8 Другие виды острого миокардита

140.9 Острый миокардит неуточненный

141 Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках

141.0 Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках

141.1 Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках

141.2 Миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках

141.8 Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках

151.4 Миокардит неуточненный

Клиническая картина

Клиническая картина миокардитов зависит от степени поражения миокарда и варьирует от малосимптомного течения до тяжелой сердечной недостаточности и внезапной смерти. Патогномоничных симптомов миокардитов не существует.

При инфекционных, инфекционно-токсических миокардитах существует связь между инфекцией и поражением миокарда. Инфекционные и инфекционно-токсические миокардиты развиваются в первые дни, инфекционно-аллергические — спустя 2–3 недели от начала инфекционного заболевания.

Клиническая картина складывается из симптомов поражения собственно миокарда и признаков воздействия инфекционного агента на другие органы и системы.

Первыми проявлениями миокардита могут быть быстрая утомляемость, повышенная потливость, субфебрильная температура, кардиалгия, сердцебиение и перебои в работе сердца, одышка при нагрузке и в состоянии покоя, артралгии.

В общей клинической картине симптомы миокардита могут быть второстепенными, но часто выступают на первый план и определяют течение и прогноз болезни. В первую очередь определяется кардиалгия, жалобы на которую предъявляет приблизительно 80 % больных. Боль локализуется в левой половине грудной клетке или в прекардиальной области. Интенсивность ее может быть различной. Чаще она колющего, но может быть и давящего характера, длительная, почти постоянная. Интенсивность боли не меняется при физической нагрузке, не зависит от времени суток и эмоциональной нагрузки. Редко может напоминать стенокардию, но прием антиангинальных препаратов не снимает ее.

При сопутствующем перикардите боль усиливается на вдохе, при глотании, вставании, наклоне, иррадирует в левое плечо, лопатку, руку, левую половину шеи.

Примерно половина больных жалуется на одышку при физической нагрузке и в покое, сердцебиения (проявления сердечной недостаточности или аритмии, в отдельных случаях — гиперсимпатикотонии). До 40 % жалуются на перебои в работе сердца, возникающие как в покое, так и при физической нагрузке.

При физикальном исследовании обращают внимание на увеличение размеров сердца, которое может быть от небольшого смещения левой границы до кардиомегалии. Верхушечный толчок обычно смещен влево, вниз и ослаблен. Тоны приглушены, преимущественно I тон на верхушке сердца у 80–90 % больных, расщепление и раздвоение встречается у

10 %, акцент II тона над легочной артерией у 30 % (при легочной гипертензии).

Различной интенсивности систолический шум на верхушке или основании сердца регистрируется у 50 % больных. На верхушке сердца выслушиваемый шум не связан с I тоном, интенсивность его не меняется при перемене положения тела, при нагрузке. При снижении сократительной способности миокарда желудочков и предсердий могут появиться патологические III и IV тоны, выслушиваться ритм галопа.

Физикальные данные при миокардите изменчивы, важно динамическое наблюдение за ними. Почти у 50 % регистрируется тахикардия, у 10 % — брадикардия. Могут наблюдаться экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия и фибрилляция желудочков.

У 30 % больных развивается застойная сердечная недостаточность, тяжесть которой определяется распространенностью поражения сердечной мышцы, нарушением ритма, исходным состоянием миокарда.

Артериальное давление зависит от степени поражения миокарда и активности периферических компенсаторных механизмов. При незначительном поражении миокарда и в случае достаточной периферической компенсации систолическое давление понижается, а диастолическое либо повышается, либо существенно не изменяется. При тяжелом поражении сердечной мышцы систолическое давление снижается, а диастолическое повышается. Стойкая гипотония отмечается при выраженной миокардиальной недостаточности.

При очаговом миокардите вид больных не изменен. При диффузном процессе отмечают цианоз, набухание шейных вен, отеки на нижних конечностях, вынужденное положение больного (ортопноэ). Определяются признаки застоя в малом круге кровообращения, одышка, ослабленное дыхание, влажные храпы в нижних отделах легких. Застой в большом круге кровообращения сопровождается увеличением размеров печени, появлением отеков.

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов различают варианты миокардитов.

Малосимптомный — проявляется минимальными клиническими признаками: малоинтенсивными болями в области сердца, незначительными гемодинамическими изменениями, нестойкими изменениями ЭКГ.

Псевдокоронарный — характерны интенсивный болевой синдром в сердце, вплоть до ангинозного статуса, развитие кардиогенного шока с центральными и периферическими нарушениями кровообращения, артериальной гипотонией, уменьшением диуреза, дезориентацией больного. Могут наблюдаться симптомы сердечной астмы.

Среди причин развития кардиогенного шока при миокардите значительная роль отводится снижению сократительной функции сердечной

мышцы. На ЭКГ регистрируются выраженные очаговоподобные изменения.

Аритмический — преобладают нарушения сердечного ритма. Другие симптомы выражены незначительно или отсутствуют.

Псевдоклапанный — проявляется звуковой симптоматикой порока (чаще митрального).

Тромбоэмболический — клинические проявления начинаются с тромбоэмболических осложнений (в системе легочной артерии или в сосудах большого круга кровообращения).

Инструментальная и лабораторная диагностика

По ценности и объему получаемой информации ведущая роль в диагностике миокардита принадлежит ЭКГ. Изменения на ЭКГ являются неспецифичными, но они сопровождают миокардиты в 100 % случаев.

Характер изменений на ЭКГ при миокардите широко варьирует. Наиболее ранними и частыми проявлениями являются нарушения процессов реполяризации. Неравномерность воспалительного поражения миокарда вызывает изменение трансмембранного потенциала покоя и действия в период реполяризации. Вследствие этого возникает разность потенциалов между участками сердца с более или менее измененным и интактным миокардом.

Сегмент *ST* смещается вниз или вверх от изоэлектрической линии с одновременным уменьшением амплитуды или уплощением зубца *T*. Эти изменения характеризуются стадийной эволюцией. *Первая стадия* — острая — наблюдается в первые дни заболевания и характеризуется снижением сегмента *ST* и уплощением зубца *T*. Во *вторую стадию* (на 2–3-й неделе заболевания) формируются отрицательные, часто симметричные, заостренные зубца *T*. В *третью стадию* происходит нормализация ЭКГ. При нетяжелом течении миокардита указанные изменения наблюдаются в течение 6–8 недель.

При псевдокоронарном варианте миокардита снижение сегмента *ST* и отрицательный зубец *T* сопровождается регресс зубца *R* и патологический зубец *Q*, который сохраняется в течение 6–12 месяцев. При благоприятном исходе миокардита и восстановлении сократительной способности миокарда происходит регресс указанных изменений ЭКГ. При развитии аневризмы левого желудочка изменения на ЭКГ сохраняются длительное время (годы).

Электрокардиографическое исследование позволяет зарегистрировать нарушение ритма и проводимости. Выявляют экстрасистолию, парасистолию, мерцательную аритмию, трепетание предсердий, пароксизмальную тахикардию. Нарушения проводимости встречаются в виде ат-

риовентрикулярной блокады разных степеней. Часто отмечается блокада ветвей пучка Гиса.

Степень тяжести миокардита обычно обуславливает тяжесть нарушений проводимости. При псевдокоронарном варианте миокардита отмечают преимущественно 2–3 пучковые блокады, при отсутствии патологического зубца *Q* чаще развиваются однопучковые блокады.

На ЭКГ нередко появляются признаки сопутствующего миокардиту перикардита. При миоперикардите наблюдается подъем сегмента *ST* в стандартных ответвлениях, *aVL*, *aVF*, *V₁–V₆* кратковременный, не превышающий 6–7 мм, сменяющийся изменениями зубца *T* (уплощение, двуфазность, инверсия). В этом случае важно отметить сохранение зубца *S* при подъеме сегмента *ST*, более редкое, чем при инфаркте миокарда, направление интервала *ST* выпуклостью вверх, а также стойко сохраняющегося патологического зубца *Q*.

Ультразвуковым методом выявляют признаки нарушения сократительной функции сердечной мышцы при миокардите. У больных с диффузным поражением миокарда наблюдаются дилатация полостей сердца и снижение гемодинамических параметров. В ряде случаев выявляется дискинезия различных отделов миокарда, признаки регургитации, тромбы в полости желудочка. Возможно накопление небольшого количества жидкости в полости перикарда.

Специфических эхокардиографических признаков миокардита не существует. Показатели сократимости сердца могут оставаться нормальными или быть повышенными, несмотря на появление умеренной дилатации левого желудочка. При малосимптомном клиническом варианте миокардита обнаружить нарушения при ультразвуковом исследовании сердца не удастся. ЭхоКГ-исследование проводят неоднократно и результаты интерпретируют в комплексе с другими клиническими инструментальными и лабораторными методами.

Рентгенологический метод используется у больных с миокардитом для оценки размеров сердца и выявления признаков застоя в легких. Размеры сердца могут быть от нормальных до значительно увеличенных вследствие дилатации левого желудочка или высота в полости перикарда. Возможно наличие признаков левожелудочковой недостаточности в виде перераспределения крови в сосудистом русле легких, интерстициального отека, выпота в плевральную полость.

Применяются другие неинвазивные методики диагностики миокардита: сцинтиграфия с радиоизотопами (^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — пирофосфат), определение моноклональных антител к актиномиозину, меченных ^{111}In ; магнитно-резонансное исследование.

Общепринятые лабораторные методы исследования не дают существенной диагностической информации.

В периферической крови изменения в виде лейкоцитоза или лейкопении, сдвига лейкоцитарной формулы влево, эозинофилии, увеличения СОЭ обусловлены этиологическим фактором, вызвавшим развитие миокардита, распространенностью, характером и тяжестью течения патологического процесса.

Биохимические исследования крови позволяют определить диспротеинемию с гипергаммаглобулинемией (преимущественно α_2 и γ -глобулинемией), появление С-реактивного белка, увеличение содержания фибриногена, сиаловых кислот, серомукоида. Повышение уровня ферментов АСТ, ЛДГ (ЛДГ₁, и ЛДГ₂), КФК и ее мышечной фракцией с нарастанием активности свидетельствует о некрозе кардиомиоцитов при псевдокоронарном варианте миокардита.

Гиперферментемия может сохраняться в течение 2–3 недель.

При цитохимическом исследовании лейкоцитов определяют изменения клеточного метаболизма. Выявляется активация щелочной фосфатазы, сохраняющаяся в течение периода активности воспалительного процесса.

Изменения иммунологического статуса определяют на ранней стадии заболевания по выраженной Т-клеточной активации и ингибированию. В дальнейшем происходит активация В-клеточного звена иммунитета с ингибированием Т-клеточного звена. Возможно изменение содержания в крови иммуноглобулинов, определение титра антител к кардиомиоцитам.

Для уточнения характера патологического процесса в миокарде применяется гистологическое и гистохимическое исследование биоптата. Эндомиокардиальная биопсия проводится в среднем в 5 разных отделах левого желудочка. Основными гистоморфологическими признаками миокардита являются лимфоцитарные инфильтраты и лимфоцитарные некрозы.

При вирусных миокардитах в ранние сроки заболевания можно обнаружить вирусы. Морфологическая характеристика миокардитов учитывает разные типы воспалительного процесса — альтеративный (дистрофически-некробиотический) и экссудативно-пролиферативный с преимущественными изменениями кардиомиоцитов (паренхиматозный вариант) или стромы миокарды (интерстициальный вариант).

Существуют морфологические критерии (W.D. Edwards et al.), которые позволяют диагностировать острый миокардит. Наличие в 200 полях зрения микроскопа при просмотре нескольких образцов, полученных из различных отделов желудочков, более 5 или 10 лимфоцитов при увеличении в 400 раз или 200 раз соответственно позволяет интерпретировать морфологическую картину как воспаление сердечной мышцы.

Согласно Даллаской классификации (1986 г.), *определенный* миокардит при гистологическом исследовании характеризуется воспалительной инфильтрацией миокарда с некрозом и /или дегенерацией прилегающих миоцитов, не характерной для ишемической болезни сердца. *Вероятный* миокардит характеризуется редкими воспалительными инфильтратами, либо кардиомиоциты инфильтрированы лейкоцитами. Нет участков миоцитонекроза. Об *отсутствии* миокардита свидетельствует нормальная гистологическая картина миокарда либо патологические изменения не воспалительного характера.

Результаты эндомиокардиальной биопсии подтверждают клинический диагноз менее, чем в половине случаев. При очаговом поражении миокарда величина очагов варьирует в широких пределах, типичные морфологические изменения, лимфоцитарные инфильтраты и некрозы, наблюдаются в миокарде только в острый период болезни. Если биоптат взят из интактного миокарда, результаты морфологического изучения будут малоинформативны.

В настоящее время критерии диагноза «миокардит» основываются на рекомендациях Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1974 г.).

Для диагностики острых диффузных миокардитов выделяют две группы критериев:

I группа — основные критерии: наличие предшествующей инфекции, доказанной клиническими и лабораторными данными (выделение возбудителя, результаты реакции нейтрализации, связывания комплемента, гемагглютинации; ускорение СОЭ, появление С-реактивного протеина); признаки поражения миокарда: кардиомегалия, застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, изменения на ЭКГ; повышение активности кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови — ЛДГ, КФК.

II группа — дополнительные критерии: тахикардия, ослабление I тона, ритма галопа.

Сочетание признаков перенесенной инфекции и поражения миокарда или одного основного и двух дополнительных критериев считается достаточным для диагностики острого миокардита.

Латентный миокардит с желудочковыми нарушениями ритма диагностируют по совокупности следующих признаков (Носкова М.В., Ревиншвили А.Ш., Александров С.А., 2003 г.).

1. Хронологическая зависимость возникновения аритмии и перенесенного инфекционного заболевания.

2. Выявление специфических миокардиальных антител в диагностически значимом титре (IgM >1:10).

3. Выявление признаков межклеточного отека в миокарде (повышение интенсивности МР-сигнала при проведении МРТ в кино-режиме).

4. Идентификация возбудителя (диагностически значимый титр антител класса IgM к антигенам бактерий и вирусов).
5. Повышение уровня острофазовых белков при иммунологическом исследовании, положительные реакция торможения миграции лимфоцитов и тест дегрануляции базофилов.
6. Эпизоды немотивированного субфебрилитета, возникающие в отсроченный период после перенесенной инфекции и сочетающиеся с усугублением клинических симптомов аритмии.
7. Политопные желудочковые экстрасистолы, сочетающиеся с предсердной эктопической активностью (по данным СХМ ЭКГ).
8. Склонность к синусовой тахикардии.
9. Значительное повышение тонуса симпатической нервной системы при анализе вариабельности ритма сердца, в том числе в ночное время.
10. Сепарация листков перикарда в пределах 3–5 мм, обусловленная наличием жидкости (по данным ЭхоКГ и МРТ миокарда).

Лечение

Острый очаговый миокардит, развивающийся на фоне вирусной инфекции, часто протекает малосимптомно, и имеет благоприятный прогноз. Лечение больных носит поддерживающий характер, направленный на купирование основных симптомов.

В случае диагностики миокардита очагового либо диффузного необходима госпитализация в стационар и ограничение физической активности. В экспериментальных исследованиях установлено, что физическая нагрузка способствует репликации вируса, ухудшающей течение миокардита. Постельный режим назначается всем больным с острым миокардитом, его продолжительность (от 1–2 до 4–6 недель) зависит от тяжести поражения миокарда. Физические нагрузки ограничивают до исчезновения клинических симптомов заболевания, нормализации размеров сердца и его функциональных показателей.

Лечебное питание с ограничением поваренной соли и жидкости назначается при появлении симптомов недостаточности кровообращения. Пища должна быть полноценной, содержать необходимые компоненты.

Основное внимание в лечении уделяется этиотропной терапии, которая проводится с учетом выявленных либо предполагаемых факторов. При бактериальных миокардитах назначают антибиотики в обычных терапевтических дозах. Лечение вирусного миокардита должно проводиться с учетом *фазы патологического процесса*: 1-я фаза — репликация вируса; 2-я фаза — аутоиммунное повреждение; 3-я фаза — дилатационная кардиомиопатия.

Лечение миокардитов, вызванных инфекционными возбудителями

Возбудитель	Лечение
<i>Вирусы</i>	
Энтеровирусы, вирусы Коксаки А и В, ЕСНО-вирусы, вирус полиомиелита	Специфического лечения не разработано
Вирус гриппа А и В	Ремантадин по 100 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 суток, назначать не позднее 48 часов с момента появления симптомов
Вирус простого герпеса, Эпштейна–Барра	Ацикловир 5–10 мг/кг в/в каждые 8 часов
<i>Микроорганизмы, бактерии, грибы</i>	
Mycoplasma pneumoniae	Эритромицин 0,5–1 г в/в каждые 6 часов
Хламидии	Доксициклин 100 мг в/в каждые 12 часов
Риккетсии	Доксициклин 100 мг в/в каждые 12 часов
Staphylococcus aureus	До определения чувствительности к антибиотикам — ванкомицин
Corinobacterium diphtheriae	Антибиотики + противодифтерийный антитоксин
<i>Грибы</i>	
	Амотерицин В 0,3 мг/кг/сут +фторцитозин 100–150мг/кг/сут внутрь 4 приема
<i>Простейшие и гельминты</i>	
Токсоплазмоз	Пириметамин 100 мг/сут внутрь, затем 25–50 мг/сут внутрь
Trichinella spiralis	Мебендазол 200–400 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 3 дней, с 4-го дня по 10-й — 400–500 мг 3 раза в день

В лечении миокардитов при аллергических и системных заболеваниях антибиотики не играют существенной роли, их применение в ряде случаев может быть не безопасным. При ревматических болезнях используют нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, диклофенак, индометацин и др.) и глюкокортикостероиды. При аллергических миокардитах важным этапом лечения является устранение аллергена и проведение терапии антигистаминными средствами. При эндокринных заболеваниях, сопровождающихся развитием миокардита, проводится лечение основного заболевания терапевтическими либо хирургическими методами. Токсическое воздействие на организм с клиническими признаками миокардита и поражением других органов лечат устранением, по возможности, агента, вызывающего патологические симптомы, и используя средства для купирования основных признаков заболевания. Симптоматическое лечение проводят при лучевых, ожоговых

миокардитах, поскольку не разработано специфическое лечение основных заболеваний.

Иммуносупрессивная терапия применяется в фазу аутоиммунных повреждений при миокардитах вирусной этиологии. Назначение глюкокортикостероидов оправдано при наличии высокой активности воспалительного процесса и неэффективности мероприятий по лечению сердечной недостаточности. Глюкокортикостероиды применяются иногда вместе с иммунодепрессантами (*азатиоприн* и *циклоспорин А*).

Однако во многих исследованиях не было доказано положительное влияние на благоприятный исход миокардитов противовирусных, нестероидных и иммунодепрессивных средств. Тем не менее, следует помнить, что уменьшение морфологических признаков воспаления не всегда сопровождается улучшением клинического состояния и прогностически важных показателей.

Лечение застойной сердечной недостаточности проводится общепризнанными средствами: диуретиками, ингибиторами АПФ, сердечными гликозидами, β -адреноблокаторами. Следует помнить о высоком риске развития гликозидной интоксикации на фоне обычных доз сердечных гликозидов.

Аритмии сердца, сопровождающиеся гемодинамическими нарушениями, необходимо лечить антиаритмическими средствами либо, используя электрокардиостимуляцию.

В некоторых случаях наблюдается клиническая картина кардиогенного шока, при котором применяют медикаментозные средства (инфузионная терапия физиологического раствора, раствора глюкозы, допамина, норадреналина), внутриаортальную контрпульсацию, вспомогательное кровообращение.

Антикоагулянтная терапия применяется в случае возникновения риска развития тромбоэмболического синдрома (гепарин, низкомолекулярные гепарины).

В настоящее время изучается возможность использования новых противовирусных и иммунномодулирующих препаратов — рекомбинантного α -интерферона, поликлонального иммуноглобулина, рибаверина, виферона, гепона, полиоксидония.

Длительность лечения миокардита (от 1 до 6 месяцев и более) зависит от тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии. Трансплантация сердца планируется в том случае, если проводимая терапия не сопровождается улучшением клинических и функциональных показателей.

Исходами миокардитов может быть полное выздоровление, смерть в ранний период заболевания, прогрессирующая дилатация полостей сердца с развитием хронической сердечной недостаточности, опреде-

ляющей дальнейший прогноз выживаемости и трудоспособности, формирование кардиосклероза со стойкими нарушениями ритма и проводимости сердца.

Профилактика и экспертиза

Диспансерное наблюдение за больными, перенесшими острый миокардит, осуществляется в течение 1 года. При исчезновении клинических симптомов заболевания, лабораторных и инструментальных признаках нормализации основных показателей (в среднем через 6 месяцев от начала острого заболевания) показано санаторное лечение в санаториях кардиологического профиля. В дальнейшем проводится амбулаторное наблюдение с осмотром терапевта 1 раз в 3 месяца, исследованием анализа крови, общего анализа мочи — 1 раз в течение 6 месяцев, регулярным (1 раз в месяц) контролем ЭКГ, ультразвуковым исследованием сердца — 1 раз в 6 месяцев. Программа наблюдения за больным, перенесшим острый миокардит, может включать биохимическое исследование крови (острофазовые реактанты, реологические показатели и т. д.), иммунологическое исследование, диагностические тесты для выявления вирусной инфекции.

Профилактика острого миокардита проводится с учетом основного заболевания, способного послужить причиной развития поражения миокарда. В период эпидемий вирусной респираторной инфекции рекомендуется при первых признаках заболевания носоглотки ограничить физическую активность и проводить адекватную направленную на эрадикацию возбудителя и симптоматическую терапию. Своевременные мероприятия по лечению вирусной респираторной инфекции помогут снизить риск развития миокардита.

В случае возникновения других заболеваний, являющихся причиной развития поражения миокарда, следует проводить комплексное лечение патологического процесса в соответствии с имеющимися рекомендациями. Раннее выявление признаков миокардита и осуществление комплексного подхода к лечению поможет улучшить прогноз исхода болезни.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Многолетний клинический опыт свидетельствует о нарастающей частоте инфекционного эндокардита, который возникает в любом возрасте, особенно часто у молодых и пожилых лиц. Наблюдения последнего времени позволяют выделить определенные особенности современного инфекционного эндокардита, которые связаны с полиэтиологичностью, ростом первичного заболевания, появлением новых клинических вариантов.

В числе больных инфекционным эндокардитом 87 % поступает в стационар с другим диагнозом. Средний срок установления правильного диагноза составляет 2–3 месяца, при поражении правых отделов сердца — более 3 месяцев. Госпитальная смертность при медикаментозном лечении достигает 80 %, при хирургическом лечении — 30 %. Проблема современной диагностики заболевания далека от разрешения, что объясняет высокую летальность.

Определение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это самостоятельное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением клапанных структур, пристеночного эндокарда, эндотелия в зоне врожденного порока, магистральных сосудов, обусловленное прямым внедрением инфекционного агента (бактерий, грибов, риккетсий, хламидий и, возможно, вирусов) в ткань и протекающее остро или подостро по типу сепсиса с циркуляцией возбудителя в крови, иммунопатологическими изменениями и развитием тромбоэмболических и других осложнений.

Этиология и патогенез

Современный ИЭ характеризует разнообразный и динамичный широкий спектр микробной флоры. К числу наиболее вероятных возбудителей относятся стрептококки (55 %), стафилококки (35 %), грамотрицательные бактерии, грибы.

Возбудителями ИЭ могут быть стрептококки А, В, С, D, и сателлиты стрептококков. К самым частым возбудителям относится зеленящий стрептококк. Факторами, способствующими его инвазии, являются манипуляции в полости рта, хирургические вмешательства, тонзиллиты, фарингиты, синуситы, так называемый оральный сепсис, который чаще всего связывают с экстракцией зуба. Такой эндокардит имеет подострое течение, ундулирующую лихорадку, умеренные признаки активности

патологического процесса и частые иммунокомплексные поражения: васкулит, нефрит, миокардит.

Энтерококковый эндокардит встречается у лиц, перенесших полостные операции на брюшной полости. Он характеризуется злокачественным течением, устойчивостью к большинству используемых антибиотиков.

Стрептококки группы С плохо диагностируются, вызывают выраженное разрушение клапанного аппарата и нередко вовлекают в патологический процесс миокард. Образуются абсцессы миокарда, повторные инфаркты миокарда.

Стафилококковый эндокардит, вызываемый *Staphylococcus aureus*, развивается на фоне хирургических и кардиохирургических вмешательств, при инвазивных методах исследования сердечно-сосудистой системы, на фоне стафилококковых кожных инфекций, остеомиелита, абсцессов различной локализации. Золотистый стафилококк вызывает заболевание с острым началом, часто поражает интактные клапаны, быстро приводит к их разрушению. Эндокардит протекает с гектической лихорадкой, высокой частотой гнойно-септических осложнений.

Коагулазонегативные штаммы стафилококка вызывают эндокардит, который отличается меньшей яркостью клинических проявлений.

Нередкий возбудитель эндокардита у наркоманов, после кардиохирургических вмешательств — белый стафилококк. Заболевание часто протекает с абсцедированием миокарда, легких, почек, селезенки.

Отмечено увеличение числа ИЭ, вызванных грамотрицательной флорой. Это обусловлено увеличением числа лиц, злоупотребляющих алкоголем, наркотиками, страдающих психическими заболеваниями, перенесших операции на сердце.

Анаэробный эндокардит характеризует активность патологического процесса, рефрактерность к традиционной терапии антибиотиками, высокая летальность. К клиническим особенностям эндокардита, вызванного анаэробной флорой относится образование тромбофлебитов, высокий риск артериальных эмболии в сосуды легких, сердца, головного мозга. Механизм повреждающего действия анаэробов на эндотелий не изучен. Возможно, повреждающая роль анаэробных бактерий реализуется только в ассоциации с аэробными микроорганизмами.

Предрасполагающими факторами к возникновению грибковых эндокардитов могут быть гемодиализ, постоянные внутривенные катетеры, операции на открытом сердце и сосудах. Травмы полости рта или трахеи при интубации, распространение инфекции из трахеостомической раны — частые причины внедрения грибов в нижние дыхательные пути, что способствует появлению их в крови. Грибковый эндокардит может возникать вследствие заражения шовного материала. Широкое применение

антибиотиков, цитостатических и глюкокортикостероидных препаратов может привести к нарушению баланса нормальной микробной флоры и большому риску суперинфекции грибами.

Особенностями течения грибкового эндокардита являются: высокая степень активности процесса, образование гигантских вегетаций и микотических аневризм, склонность к тромбоэмболическим осложнениям.

Около 10 % случаев ИЭ вызвано другой флорой. Обсуждается роль 128 разновидностей микроорганизмов в качестве возбудителей заболевания. Возможно сосуществование двух и более возбудителей эндокардита. Полимикробная бактериемия возникает при иммунодепрессивных «состояниях, злоупотреблении наркотиками. Эндокардит в этом случае имеет галопирующее течение, наличие поливальвулярных поражений, частое вовлечение в процесс миокарда, быстрое развитие сердечной недостаточности. Имеются определенные клинко-микробиологические корреляции: низко вирулентные микроорганизмы обычно вызывают ИЭ уже поврежденных клапанов, заболевание характеризуется подострым течением. Высоковирулентные микроорганизмы поражают нормальные клапаны, вызывают их разрушение, приводят к возникновению системных токсических эффектов.

Существенная роль в формировании заболевания принадлежит предрасполагающим факторам, к которым относятся:

- органическое поражение клапанов сердца;
- функциональные пороки сердца;
- пролабирование клапанов сердца;
- аномальные хорды сердца;
- нозокомиальная инфекция;
- пересадка протезов и сосудистых шунтов;
- терапия кортикостероидными гормонами, цитостатиками;
- бактериемия.

Патологический процесс во многом определяется наличием патогенной инфекции и состоянием реактивности организма. Дальнейшее развитие инфекционного эндокардита характеризуется поражением клапанов, собственно эндокардитом с бактериемией, сопровождающимся тромбоэмболическими осложнениями с развитием инфарктов органов. Происходит генерализация иммунных нарушений с вовлечением многих органов и сосудов (нефрит, васкулит, миокардит, гепатит, сплениит и др.). Дальнейшая эволюция заболевания сопровождается присоединением дистрофических изменений внутренних органов — сердца, сосудов, почек, печени и др.

Важным фактором, способствующим развитию ИЭ, является переходящая бактериемия. Источниками бактериемии могут быть:

- очаги хронической инфекции;

- инвазивная техника, используемая для бронхоскопии, гастроскопии, колоноскопии;
- хирургические вмешательства, особенно повторные, «малые»;
- процедуры в ротовой полости.

У большинства людей после манипуляций бактериемия регистрируется через 10–15 минут и сохраняется в течение 1–1,5 часов. Возможность развития инфекционного эндокардита зависит от выраженности, частоты и видовой специфичности возбудителя.

Факторы, облегчающие адгезию микроорганизмов на эндотелиальной поверхности, могут быть местные и общие.

Общие факторы:

- изменения естественной резистентности (пожилой и старческий возраст, алкоголизм, наркомания);
- нарушения в HLA системе гистосовместимости на фоне лечения иммуносупрессорами.

Местные факторы:

- морфологические изменения клапанного аппарата сердца;
- изменения внутрисердечной гемодинамики;
- нарушения микроциркуляции.

Отмечают определенные закономерности в локализации инфекции на эндокарде, что связано с гидродинамическими условиями, создающимися в полости сердца. Уязвимыми для инфекции областями являются область перепада давления и ударов струи кровотока. При недостаточности клапанов инфицируется поверхность митрального клапана со стороны предсердия, поверхность аортального клапана со стороны желудочка, хорды; при дефекте перегородки — эндокард правого желудочка в области дефекта или противоположной стороны.

Выделяют следующие **патогенетические стадии** инфекционного эндокардита.

1. Инфекционно-токсическая. Характеризуется транзиторной бактериемией, засеванием микробов на подготовленную почву, формированием микробно-тромботических вегетаций.

2. Иммуновоспалительная. Регистрируется повреждение внутренних органов — васкулит, миокардит, гломерулонефрит.

3. Дистрофическая. Проявляется тяжелыми и необратимыми поражениями внутренних органов, неэффективностью лечения.

Присутствие бактерий в клапанных вегетациях представляет собой особенность тромбо-язвенного эндокардита. В случаях вторичного инфекционного эндокардита и большой длительности процесса (на фоне лечения) могут встречаться бородавчатый и полипозно-язвенный эндокардит.

Иммунологические изменения при ИЭ затрагивают как гуморальные, так и клеточные факторы защиты организма. Можно отметить наиболее важные изменения в гуморальном иммунитете:

- поликлоновую гипергаммаглобулинемию с высокими титрами IgM и G;
- продукцию аутоантител (криоглобулины, ревматоидные факторы, антимиокардиальные антитела);
- нарушения в механизме активации комплемента;
- образование циркулирующих иммунных комплексов.

Отмечают угнетение Т-системы лимфоцитов в активной стадии заболевания и гиперфункцию В-системы. Имеются данные о нарушении системы мононуклеарных фагоцитов, связанном с персистенцией бактериального антигена крови.

Классификация

Общепринято деление эндокардита на **первичный** и **вторичный**. Первичный ИЭ развивается на интактном клапанном аппарате. Вторичный ИЭ возникает на фоне врожденных и приобретенных пороков сердца, хронических заболеваний сердца (кардиомиопатии, ИБС), пролапсы клапанов сердца и т. д.

Выделяют ИЭ имплантированного клапана:

- ранний, развившийся в первые 2 месяца после операции, вызванный стафилококками, грибками, грамотрицательными возбудителями;
- поздний, развившийся через 2–6 месяцев после оперативного вмешательства, чаще стрептококкового происхождения.

Варианты течения:

- острый, возникает как осложнение сепсиса, вызванного высоковирулентной флорой;
- подострый — разновидность сепсиса, обусловленного маловирулентным возбудителем и особенностями реактивности организма.

Существует **этиологическая** характеристика в зависимости от агента, вызвавшего ИЭ (стрептококковый, стафилококковый, грибковый и т. д.).

Различают следующие **клинические формы** заболевания:

- активная, включающая простую бактериемию;
- токсическая бактериемия;
- сепсис;
- ремиссия заболевания.

Выделяют ведущую органную патологию:

Сердце: эндокардит, миокардит, перикардит, эмбологенные инфаркты миокарда, межмышечные внутрисердечные абсцессы, тромб в полостях сердца.

К *осложнениям* относятся: порок, нарушение ритма и проводимости, недостаточность кровообращения.

Инфекционный эндокардит развивается чаще в левой половине сердца. Изолированное поражение аортального клапана наблюдается в 40 % случаев, митрального — в 20 % случаев, трикуспидального — в 10 %, единовременное поражение митрального и аортального клапанов — у 30 % больных. Клапаны легочной артерии поражаются редко, в основном у больных с врожденными пороками сердца. Формирование порока сердца при первичном ИЭ происходит в течение 1,5–3 недель.

Изменения *сосудов*: васкулит, микотические аневризмы, тромбоэмболии, геморрагический синдром.

Изменения *почек*: очаговый нефрит (очаговый гломерулонефрит, очаговый межпочечный нефрит), диффузный или распространенный интра- и экстракапиллярный гломерулонефрит, амилоидная дистрофия почек, инфаркт почек, инфекционно-токсическая нефропатия.

К *осложнениям* относится почечная недостаточность.

Поражения *печени*: гепатит, цирроз, инфаркт, абсцесс.

К *осложнениям* относится печеночная недостаточность.

Поражения *селезенки*: спленомегалия, инфаркт, абсцесс.

Поражения *легких*: пневмония, инфаркт, абсцесс.

К *осложнениям* относится дыхательная недостаточность.

Изменения *нервной системы*: менингоэнцефалит.

К *осложнениям* относятся: гемиплегия, психотические нарушения.

Поражения *глаз*: отек, неврит зрительного нерва, иридоциклит, паннофтальмит, увеит, эндофтальмит.

Возможны **рецидивы** ИЭ: ранний — менее 3 месяцев после наступления клинической ремиссии; поздний — более 6 месяцев после достижения клинико-бактериологической ремиссии.

Клиническая картина

Начало и течение болезни определяются вирулентностью возбудителя и состоянием реактивности организма.

При высоковирулентной микрофлоре (стафилококки, энтерококки, грамотрицательные бактерии) типично острое начало с появлением озноба, профузного холодного пота, высокой лихорадки, тяжелой общей интоксикации. Подобное начало характерно для первичного эндокардита.

Постепенное начало заболевания с малохарактерных и разнообразных признаков — анорексии, артралгии, снижения массы тела, слабости, потливости, субфебрильной температуры — наблюдается при эндокардите, вызванном, например, зеленым стрептококком.

Начало заболевания в форме прогрессирующей сердечной недостаточности отмечается при вторичных инфекционных эндокардитах на фоне ревматических пороков сердца. Первыми признаками заболевания могут быть эмболии в сосуды большого круга кровообращения, при этом у пожилых эмболию принимают за нарушение мозгового кровообращения, развившегося на фоне атеросклероза сосудов головного мозга.

Первыми признаками могут быть геморрагические явления в виде петехий волнообразного характера, симметричные на коже верхних и нижних конечностей, некротическая сыпь, обусловленная бактериальной эмболией концевых капилляров пальцев, кровотечения (носовые, желудочно-кишечные и т. д.). Заболевание может начаться с желтухи или нефротического синдрома.

Повышение температуры встречается у 90–95 % больных и является ранним симптомом заболевания. Характер лихорадки может быть разнообразным. Субфебрильная температура бывает волнообразной, сопровождается неадекватными профузными потами, ознобами, повышаясь на несколько дней или часов. Могут наблюдаться 2–3-недельные лихорадочные волны до 38–39°C, чередующиеся с 1–2-недельными периодами апиреksии или субфебрилитета. Лихорадка может быть постоянной, ремиттирующей, интермиттирующей, гектического, а также инвертированного характера. Иногда небольшое повышение температуры тела при ее измерении через 2–3 часа выявляется в необычные для измерения часы, а в утренние и вечерние часы остается нормальной.

Отсутствие повышения температуры тела наблюдается у больных инфекционным эндокардитом в случае диффузного гломерулонефрита и почечной недостаточности, при недостаточности кровообращения, нарушениях мозгового кровообращения, у пациентов пожилого и старческого возраста.

Кожа и слизистые оболочки нередко бледные, бледно-серые или желтовато-землистые с оттенком «кофе с молоком». Желтушное окрашивание появляется в поздние сроки вследствие развития анемии гемолитического характера или токсического гепатита. Могут определяться отеки сердечного, почечного или дистрофического происхождения.

Характерными являются короткоживущие петехиальные высыпания, которые локализуются на переходной складке слизистой век (пятна Лукина), конъюнктиве, твердом и мягком небе, шее, груди, предплечьях, кистях и ногах. Эти плоские красные элементы диаметром 1–2 мм с центром серого или белого цвета бледнеют через 3–4 дня и исчезают.

Может возникать интенсивная геморрагическая сыпь, которая имеет волнообразный характер и симметричное расположение. Локализуется чаще на конечностях, но может быть на лице, других участках тела, на

слизистых оболочках. Геморрагии могут сопровождаться некрозами и оставлять после себя рубцы.

В последнее время редко выявляются пятна Джейнуэя — макулярные или папулезные эритематозные пятна или безболезненные кровоподтеки диаметром до 1–1,5 см, появляющиеся на ладонях, подошвах в области дистальных фаланг и усиливающиеся при подъеме конечности. Пятна Джейнуэя более характерны для остро протекающего бактериального эндокардита, вызванного высоковирулентным возбудителем.

Узелки Ослера — красноватые узелкообразные болезненные кожные образования диаметром до 1,5 см появляются на ладонях, подошвах, пальцах, под ногтями. Узелки обычно исчезают бесследно через несколько дней или часов, в редких случаях происходит их некроз и нагноение.

Костно-суставные изменения встречаются у 20 % больных при первичной или вторичной форме заболевания в виде полиартралгий или полиартрита. Могут поражаться мелкие суставы стоп и кистей, но чаще встречается поражение крупных суставов. Булавовидные утолщения концевых фаланг пальцев рук («барабанные палочки») — гипертрофическая остеоартропатия — встречаются при длительном течении заболевания у 10–40 % больных. Боли в костях — оссалгии — бывают часто вследствие периоститов, кровоизлияний или эмболии в сосуды надкостницы. Болезненность грудины, крестца, бедренной кости, голени может сохраняться иногда, несмотря на выздоровление.

Наиболее важные клинические диагностические симптомы определяют при исследовании **сердца**. Значение имеют не столько фиксируемые однократно патологические признаки, сколько изменение их характера в течение определенного промежутка времени. Чаще, особенно при первичном эндокардите, поражается аортальный клапан. На начальной стадии поражения аортального клапана выслушивается систолический шум по левому краю грудины и в V точке, что очевидно, связано с вегетациями на полулунных клапанах, суживающими устье аорты. Через несколько недель (1,5–3) у 1/3 больных появляется нежный протодиастолический шум в V точке и над аортой, усиливающийся при вертикальном положении больного или в позиции на левом боку. По мере разрушения створок клапана шум нарастает по интенсивности и продолжительности, приобретает музыкальный характер («пилящий»), расширяется зона его выслушивания (аорта, грудина, проекции полулунных клапанов легочной артерии). Второй тон над аортой ослабевает, снижается диастолическое артериальное давление.

Развитие язв и полипоза клапанов приводит нередко к стенозированию аорты и появлению постоянного систолического шума на основании сердца. Шум музыкального оттенка (в виде птичьего писка, «крика

чайки») указывает на перфорацию створок клапана, межжелудочковой перегородки, разрывы папиллярной мышцы, хорды.

Диагностика первичного изолированного поражения митрального клапана при инфекционном эндокардите сложна. Динамика нарастания систолического шума по интенсивности, изменение его характера с одновременным ослаблением I тона могут служить основанием для выявления инфекционного эндокардита. Изолированное поражение трикуспидального клапана чаще отмечается у наркоманов. В диагностике имеет значение появление и нарастание в динамике систолического шума над мечевидным отростком грудины, усиливающегося на высоте вдоха. Следует отметить, что шум появляется у половины больных на поздних стадиях болезни. Для поражения трикуспидального клапана характерными являются повторные тромбоэмболии в мелкие ветви легочной артерии, часто — с развитием инфаркт-пневмонии. Клапаны легочной артерии поражаются редко, в основном, у пациентов с врожденными пороками сердца.

При вторичном инфекционном эндокардите к ранее существовавшим, признакам приобретенного или врожденного порока сердца за время наблюдения (1– недели) присоединяются проявления поражения аортального или митрального клапанов, характеризующиеся изменением тембра и интенсивности, имеющих акустических признаков. Преобладание процессов деструкции при инфекционном эндокардите способствует нарастанию недостаточности клапанов, перфорации створок.

Поражение миокарда при инфекционном эндокардите наблюдается у одной трети больных. Определяются признаки увеличения полостей сердца, нарастающий характер сердечной декомпенсации с преобладанием правожелудочковой или тотальной недостаточности кровообращения. Нарушения ритма и проводимости являются существенным признаком позволяющим диагностировать миокардит. Миокардиальные поражения бывают значительно выраженными (при морфологическом исследовании определяется картина диффузного инфекционно-аллергического миокардита), и преобладающими в клиническом симптомокомплексе.

Нередко при инфекционном эндокардите развиваются эмбологенные инфаркты миокарда (в 5–7 % случаев). Их происхождение обусловлено попаданием в мелкие или крупные ветви венечных артерий тромботических частиц из клапанных вегетаций или обызвествленных клапанных наложений. Клиника эмболических инфарктов миокарда при поражении магистральных коронарных артерий может не отличаться от клинических проявлений острых трансмуральных, крупноочаговых поражений при ишемической болезни сердца. Реже встречается выраженный ангинозный синдром. Иногда обнаруживаются мелко- или крупноочаго-

вые повреждения миокарда без соответствующей клинической симптоматики, что, по-видимому, обусловлено более частым поражением мелких коронарных артерий и общим тяжелым состоянием больных. В миокарде обнаруживают очаговые миомаляции, некрозы, аневризмы стенки сердца.

К опасным осложнениям инфекционного эндокардита относится образование межмышечных внутрисердечных абсцессов. Причиной абсцессов, как правило, является распространение воспалительного инфильтрата из-под организованного тромба вглубь миокарда. Клинически они проявляются нарушениями ритма и проводимости. Диагностировать их сложно, даже с помощью ультразвуковых методов исследования, так как абсцессы локализуются в зонах, недоступных сканированию, а также отсутствует градиент плотности между массами абсцесса и окружающими его тканями.

Поражение **сосудов** составляет важнейшую особенность инфекционного эндокардита, особенно при подостром течении заболевания. Наиболее частой формой является распространенный эндоваскулит, поражающий многие органы и системы. Наиболее значительные изменения происходят в капиллярах и мелких артериях. Наблюдаются случаи преимущественного или изолированного поражения стенки аорты или других крупных сосудов. Эндоваскулит развивается большей частью постепенно и остается нередко незамеченным в течение долгого времени. Медленное нарастание изменений до полного закрытия просвета пораженного сосуда сопровождается развитием коллатерального кровообращения. Этим можно объяснить то, что воспалительные изменения сосудов часто клинически не проявляются.

Иногда нарушения, вызванные эндоваскулитом, служат первым признаком, указывающим на наличие подострого эндокардита. Такие нарушения могут локализоваться в разных сосудистых бассейнах.

При поражении мозговых артерий появляются неврологические симптомы в виде дезориентации, афазии, нарушения зрения, эмоциональной лабильности, парезов и параличей, нарушения сознания. Могут преобладать менингеальные симптомы.

Потеря голоса, осиплость и стридорозное дыхание появляются вследствие отека голосовых связок при закупорке *a. laryngica cranialis et caudalis*.

Кашель, одышка, плевральные боли, кровохарканье могут развиваться при эмболии сосудов легких. Легочные проявления могут быть следствием эмболии бронхиальных артерий или местных воспалительных изменений этих сосудов. Инфаркты легких возникают в результате эмболии в малом круге кровообращения, как правило, при наличии вегетации на трехстворчатом клапане.

Увеличение селезенки встречается у 40–50 % больных ИЭ. Причинами спленомегалии являются гипертрофия пульпы в ответ на септическую инфекцию и образование инфарктов и абсцессов селезенки.

Поражение печени развивается в ранней стадии болезни. Увеличение и уплотнение, болезненность печени находят одновременно с увеличением селезенки, что является проявлением ретикулоэндотелиальной гепатоспленомегалии, протекающей без желтухи с признаками выраженной диспротеинемии (гипергаммаглобулинемии).

В редких случаях развивается желтуха с печеночной недостаточностью. Прогрессирующая сердечная недостаточность усугубляет диффузное поражение печени и развитие цирроза. Могут быть осложнения в виде тромбоэмболии, абсцесса печени.

В желудочно-кишечном тракте отмечаются изменения в результате токсического поражения, эмболии или застойных явлений.

Поражение легких проявляется инфарктами, пневмонией, отеком при левожелудочковой сердечной недостаточности. Инфаркты легких являются следствием тромбозов легочных сосудов и эмболии при локализации эндокардита в правом сердце, при тромбофлебитах и тромбозах периферических вен.

Центральная нервная система поражается у половины больных инфекционным эндокардитом. Клинически выявляется головная боль, головокружение, бессонница, апатия, вялость. Определяются менингеальные явления, симптомы энцефалита. Поражение центральной нервной системы возникает в результате эндovasкулита и эмболии. Чаще всего поражается средняя мозговая артерия и ее ветви. Нарушение мозгового кровообращения осложняется гемиплегией, атаксией, афазией, амврозом и т. д. Менингит как осложнение инфекционного эндокардита может быть серозным или гнойным. Диффузный менингоэнцефалит вызывается диссеминированной бактериальной эмболизацией артериол и капилляров. Очаговое повреждение происходит вторично вследствие артериита и пролиферации интимы с тромбозом или без него. Менингоэнцефалит может вовлекать головной мозг, мозжечок, церебральные ганглии.

У больных с имплантированным клапаном ИЭ может возникать в ранние (до двух месяцев) или поздние (от 2 до 6 месяцев) сроки после операции. Диагностика данной формы ИЭ основывается на динамическом изменении аускультативной симптоматики со стороны сердца, появлении диастолического шума в V точке и над аортой, прогрессировании застойной сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнениях.

Инструментальная и лабораторная диагностика

Клинические лабораторные исследования крови не имеют специфических особенностей. Гипо- и нормохромная анемия, особенно при первичном ИЭ, встречается более, чем у 50 % больных. Почти постоянный признак — значительное повышение СОЭ до 50–70 мм в час. Число лейкоцитов варьирует в широких пределах: от лейкопении до гиперлейкоцитоза, что указывает на присоединение гнойно-септических осложнений или является проявлением стафилококковой формы ИЭ.

Биохимическими методами исследования определяют диспротеинемию за счет снижения уровня альбуминов и повышения содержания γ -глобулинов, в меньшей степени α_2 -глобулинов, положительные осадочные пробы (формоловая, тимоловая), положительный С-реактивный белок, повышение фибриногена. Повышенные титры циркулирующих иммунных комплексов выявляются у 75–90 % больных.

Одним из основных методов, подтверждающих диагноз ИЭ, является **микробиологическое** исследование крови. Частота выделения микробов из крови достигает 85–95 %.

Стерильные гемокультуры определяются достаточно часто — от 10 до 60 % случаев. Причинами этого могут быть:

- исследование крови в безмикробную стадию;
- поражение правых отделов сердца;
- уремия;
- предшествующее применение антибактериальных средств;
- неадекватная микробиологическая техника забора крови и культивирование бактерий;
- измененные формы бактерий, грибов;
- отсутствие специальных диагностических методик для выделения риккетсий, вирусов, хламидий.

К необходимым неинвазивным методам, помогающим в диагностике ИЭ, относится **эхокардиография**. Разрешающая диагностическая способность метода чреспищеводной эхокардиографии при ИЭ достигает 80 %. Визуализируют вегетации размером 2–3 мм. Частота выявления вегетации при ультразвуковом исследовании сердца зависит от их величины, структуры, локализации, предшествующего клапанного порока, продолжительности ИЭ.

Вегетации могут быть выявлены через 2–8 недель от начала ИЭ при острых (стафилококковых) формах заболевания. Большие возможности для изучения клапанных структур при чреспищеводной эхокардиоскопии. В большинстве наблюдений следует повторять ультразвуковое исследование сердца через 2–3 дня. Отсутствие вегетации не исключает диагноза ИЭ.

Вегетации обычно расположены на выступе клапана. Выделяют три типа вегетации: «сидячие» или плоские, на «ножке», «нитчатые». Вегетации содержат некротические и бесклеточные массы клапанной соединительной ткани с небольшим количеством воспалительных клеток, фибрина, кальцификатов, бактериальных или грибковых телец.

Тяжесть течения ИЭ на основании данных эхокардиографических исследований оценивается степенью разрушения створок, их деформацией, образованием абсцессов створок аорты, аорто-митрального соединения, фистул, разрывом хорд митрального клапана, отрывом аортальной створки. Результатом изменений внутрисердечных структур при ИЭ является нарастание недостаточности клапанов с перегрузкой соответствующих камер сердца.

На ЭКГ регистрируются желудочковая или предсердная экстрасистолия, иногда политопная, мерцание-трепетание предсердий, стойкая тахикардия, нарушения атриовентрикулярной или внутрисердечной проводимости различной степени. Могут появляться стойкие изменения конечной части желудочкового комплекса в форме отрицательного зубца *T*, преимущественно в отведениях от задней стенки, очаговые изменения с формированием патологического зубца *Q*. Присоединение миокардита сопровождается изменениями ЭКГ.

Диагностические критерии

Среди предложенных в разное время **диагностических критериев** ИЭ наибольшей известностью пользуются критерии университета Duke (Duke Endocarditis Service, 1994):

Морфологические критерии

Микробиологические признаки:

- позитивный посев крови;
- позитивный посев внутрисердечного абсцесса;
- данные гистологического исследования вегетации;
- данные гистологического исследования эмболов.

Морфологические признаки:

- наличие вегетации или внутрисердечного абсцесса, подтвержденных гистологическим обнаружением активного эндокардита.

Клинические критерии

- 2 основных критерия, или
- 1 основной и 3 дополнительных критерия, или
- 5 дополнительных критериев

Основные критерии

Положительная гемокультура, характерная для ИЭ:

А. Типичный для ИЭ микроорганизм, выделенный из двух флаконов:

- *Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, Haemophilus spp.; Actinobacillus actinornycetemcomitans, Cardiobacterium hominis и др.;*
- *внебольничный штамм Staphylococcus aureus.*

Б. Повторный высеv культуры, способной вызвать ИЭ:

- *в образце крови, взятой с интервалом более 12 часов после предыдущего;*
- *во всех трех или в большинстве из четырех или более образцов крови, взятой на посев после более, чем часового промежутка.*

Доказательства вовлечения эндокарда

А. Наличие характерных эхокардиографических признаков:

- *вегетации на клапанах или других структурах, или по ходу потоков регургитации крови, или на имплантированных материалах;*
- *абсцессов;*
- *измененных искусственных клапанов.*

Б. Появление новых признаков регургитации крови через клапаны.

Дополнительные критерии

- *предшествующие заболевания сердца;*
- *лихорадка выше 38°C;*
- *сосудистые проявления — крупные артериальные эмболы, септические инфаркты легких, микотическая аневризма, внутричерепные кровоизлияния, геморрагии в конъюнктиву;*
- *иммунные нарушения — гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, положительная проба на ревматоидный фактор;*
- *микробиологическое подтверждение — положительный результат посева крови с выделением флоры, не соответствующей основным критериям;*
- *ЭхоКГ-признаки, сходные с таковыми при ИЭ, но не соответствующие основным критериям.*

Большое разнообразие ведущих синдромов при этом заболевании является причиной трудности диагностики и частых ошибочных диагнозов, особенно на ранней стадии и при стертых формах болезни. При наличии альбуминурии, гематурии, болей в пояснице ставят диагноз нефрита, пиелонефрита или урологического заболевания (почечнокаменная болезнь, туберкулез почек, гипернефрома), что приводит иногда к ненужным оперативным вмешательствам. Анорексия, снижение массы тела, анемия, лихорадка заставляют предполагать злокачественное ново-

образование (рак желудка). Наличие анемии, лихорадки, увеличенной селезенки, лейкоцитоза, тромбоэмболии, геморрагических высыпаний может напоминать системное заболевание крови (В₁₂-фолиеводефицитную и гемолитические анемии, лимфогранулематоз, лейкозы). Эти состояния обычно легко дифференцируются выявлением клапанных шумов (особенно диастолического), формой сердца при рентгенологическом исследовании, картиной крови и костного мозга, положительной гемокультурой. Если преобладают клинические признаки поражения печени, особенно с желтухой и спленомегалией, то иногда не распознается основное заболевание и ставится диагноз гепатита, цирроза печени.

При появлении симптомов поражения ЦНС (гемиплегия, моноплегия с возможной афазией, менингит, энцефалит, сонливость) диагноз ИЭ может быть поставлен при появлении сердечной патологии и других характерных признаков (положительная гемокультура, лихорадка).

Эмболизация сосудов может привести к некрозу тканей (пальцев, стопы). Акронекрозы часто ошибочно принимают за проявления облитерирующего эндартериита, что обуславливает неправильное лечение.

В начале болезни, когда впервые появилась лихорадка, обычно ставится диагноз острого инфекционного заболевания (грипп, воспаление верхних дыхательных путей пневмония, брюшной тиф, паратиф); в дальнейшем, если лихорадка становится длительной и упорной, предполагают ревматизм, бруцеллез, туберкулез, СКВ, узелковый периартериит и другие лихорадочные заболевания.

При распознавании ИЭ проводят дифференциальную диагностику с острой ревматической лихорадкой. Трудность разграничения возникает у тех больных, у которых кардит сопровождается анемией, а противоревматическая терапия недостаточно эффективна. Одновременно с ревматическим эндокардитом отмечаются и другие проявления ревматизма в виде перикардита, плеврита, узловатой эритемы, ревматических узелков. Чаще имеются митральный порок сердца с преобладанием стеноза, мерцательная аритмия, выраженная сердечная недостаточность, нарушения атриовентрикулярной проводимости в виде удлинения интервала *P-Q* вследствие своеобразной локализации ревматического миокардита. Селезенка обычно увеличена. Нет утолщений концевых фаланг пальцев. Посев крови стерил. Для диагностики активного ревматического процесса применяют иммунологические пробы на антитела к гемолитическому стрептококку. Эти иммунологические пробы могут быть использованы для дифференциального диагноза с ИЭ, при котором титр антител нормальный или даже низкий.

Диагностическое значение имеет также снижение температуры при ИЭ под влиянием антибиотиков, которое не действуют на ревматическую лихорадку.

Системная красная волчанка может иметь сходство с ИЭ в связи с наличием длительной лихорадки, альбуминурии и гематурии с почечной недостаточностью, увеличения печени, а иногда и селезенки, лейкопении, анемии, тромбоцитопенической пурпуры резкого увеличения СОЭ. При данном заболевании часто поражается сердце, в процесс вовлекаются перикард, миокард, эндокард (волчаночный панкардит). Волчаночный эндокардит называется «атипическим» или «неопределенным» веррукозным (Либмана-Сакса) эндокардитом, так как бородавчатые изменения на клапанном и пристеночном эндокарде своеобразны и отличаются от изменений при ревматическом и бактериальном эндокардитах. В отличие от ревматического эндокардита при волчаночном не поражается фиброзное кольцо, а в миокарде не находят ревматических гранулем Ашоффа-Талалаева. Посевы крови остаются стерильными, исключая случаи, в которых имеется поздняя вторичная бактериемия.

Лечение

Лечебная программа состоит из следующих пунктов:

- 1) режим;
- 2) лечебное питание;
- 3) антибактериальная терапия;
- 4) управляемая гипокоагуляция;
- 5) иммуномодулирующая терапия;
- 6) ингибирование протеолитических ферментов и кининов;
- 7) дезинтоксикационная терапия;
- 8) глюкокортикоиды;
- 9) симптоматическая терапия;
- 10) хирургическое лечение.

1. Режим. При подозрении, или установлении диагноза инфекционного эндокардита больного следует госпитализировать в ревматологическое или терапевтическое отделение. На весь период лихорадочного состояния назначается постельный режим. При снижении температуры тела до нормальных цифр, улучшении общего состояния и лабораторных показателей режим постепенно расширяется, осторожно добавляется лечебная физкультура.

2. Лечебное питание. Вначале больному рекомендуется стол № 10 с ограничением поваренной соли до 5 г в сутки. В дальнейшем по мере нормализации клинико-лабораторных показателей, отражающих активность воспалительного процесса, и компенсации функции сердеч-

но-сосудистой системы при отсутствии поражения почек можно рекомендовать общий стол с достаточным количеством овощей и фруктов.

3. Антибактериальная терапия включает прежде всего специфическую антимикробную, противовирусную, противогрибковую и т. д. терапию, в зависимости от вида возбудителя болезни. Трудности терапии связаны с постоянно меняющимися возбудителями болезни, появлением новых штаммов внутри одного вида инфекционного агента, нерациональным ранним использованием высококачественных противомикробных средств при еще не установленном диагнозе, преобладанием во многих случаях ИЭ не столько септических проявлений, сколько иммунокомплексных процессов.

При проведении лечения необходимо руководствоваться следующими **принципами**:

1. Терапия должна быть по возможности этиотропной, т. е. направленной на конкретного возбудителя. Если это невозможно, то следует ориентироваться на благоприятную клиническую динамику и продолжать начатое лечение тем же антибиотиком или комбинацией антибиотиков.

2. Терапия должна быть продолжительной: при стрептококковой этиологии — не менее 4 недель, при стафилококковой — 6 недель, при грамотрицательных — не менее 8 недель. Важным требованием является продолжение лечения до достижения клинического и бактериологического выздоровления. Сроки выздоровления переменны (от 4 до 12 недель).

3. При неустановленной этиологии химиотерапию проводят методом проб и ошибок, подбирая эффективный антибиотик. Начинают лечение с бензилпенициллина, дозы которого можно варьировать и можно сочетать с другими антибиотиками. При неэффективности в течение 5–7 дней используют цефалоспорины, эритромицин, линкомицин, ванкомицин.

4. При нарастании признаков иммунного конфликта в виде гломерулонефрита, васкулита, миокардита, полиартралгий и т. д., а также проявлений бактериального шока, показано использование глюкокортикостероидов в сочетании с антибактериальной терапией.

5. При острых формах, вызываемых чаще стафилококками и грамотрицательными возбудителями целесообразно использовать иммунотерапию и дезинтоксикацию. При неэффективности антибиотиков, активации инфекции вследствие миграции инфекта, при наличии дисбактериоза, развитии L-форм бактерий используют экстракорпоральные методы; лечения.

6. Хирургическое лечение проводится по показаниям на определенных этапах течения заболевания.

7. У лиц пожилого и старческого возраста следует считаться с особенностями течения заболевания (развитие ранней сердечной недостаточности, частые неврологические осложнения, распространенность кардио- и нефротоксического действия антибиотиков и др.).

У тяжелых больных острым ИЭ, у которых задержка применения антибиотиков нежелательна, следует в течение 1 ч произвести троекратный забор крови из разных вен, а только потом начинать введение антибиотика. У больных с подострым ИЭ с длительным анамнезом заболевания, при сомнительной клинической картине более эффективным будет начинать антибактериальную терапию после получения результатов микро биологического исследования. В этих случаях высока вероятность выделения, возбудителя, обладающего высокой резистентностью.

Лечение ИЭ, вызванного чувствительными штаммами *S. viridans* проводится пенициллином, комбинацией пенициллина и аминогликозидов или цефалоспорином III поколения. В большинстве исследований показана высокая эффективность монотерапии пенициллином в дозе 12–18 млн. ЕД/сут (с интервалом 4 часа). Продолжительность терапии составляет 4 недели. При комбинированной терапии доза гентамицина составляет 1 мг/кг с интервалом 8 ч в течение 2 недель с последующей монотерапией пенициллином в течение еще 2 недель.

Среди энтерококков имеются два клинически значимых возбудителя: *E. faecalis* и *E. faecium*. На долю *E. faecalis* приходится более 90% случаев энтерококковых ИЭ. Энтерококки значительно менее чувствительны к пенициллину и терапевтическим дозам гентамицина. МПК пенициллина в отношении энтерококков варьируют в пределах 1–4 мкг/мл. Поэтому доза 20–24 млн. ЕД пенициллина в сутки (внутривенно) является адекватной. Для получения синергидного эффекта суточная доза гентамицина должна быть увеличена до 3 мг/кг. Указанная комбинация должна применяться не менее 4 недель, а в случае позднего начала антибактериальной терапии (после 3-й недели заболевания) — 6 недель.

Стафилококки. При подозрении на острый стафилококковый ИЭ в начале лечения следует использовать полусинтетические пенициллины, например, оксациллин в дозе 12 г/сут (по 2 г в/в каждые 4 ч). При выявлении чувствительности стафилококков к пенициллину терапия может быть продолжена пенициллином в дозе не менее 20 млн. ЕД/сут.

Терапия ИЭ, вызванного стафилококками, обычно продолжается 4–6 недель.

ИЭ полимикробной этиологии требует терапии, проводимой по общим принципам. В этих случаях необходимо проводить исследование минимальной I бактерицидной концентрации для выбора соответствующих препаратов или их I комбинации в каждом отдельном случае. ИЭ, вызванный чувствительными микроорганизмами, требует проведения 4-

недельного курса терапии. В случае резистентной флоры курс терапии удлиняется до 6 недель.

Эмпирическая терапия больных острым ИЭ до получения результатов бактериологического исследования. Терапия проводится с учетом высокой вероятности обнаружения *S. aureus*. Наиболее подходящая по спектру комбинация с учетом большой этиологической роли таких возбудителей как энтерококки — ванкомицин (1 г через 12 ч) и гентамицин (1 мг/кг через 8 ч). Оксациллин или нафциллин (2 г через 4 ч) применяют вместо ванкомицина у пациентов с нарушенной функцией почек. При очень тяжелом состоянии больного может быть использован имипенем, обладающий очень широким спектром действия.

ИЭ, не подтвержденный бактериологически. В случаях, когда эндокардит развивается не остро и бактериологического подтверждения не получено, обычно применяют пенициллин или ампициллин в комбинации с аминогликозидами. Если начало заболевания острое, может быть добавлен ванкомицин.

Грибы. Грибковый ИЭ требует комбинированной химиотерапии и хирургического вмешательства. Комбинированная терапия при инфекции, вызванной *Candida spp.* проводится флуцитозином (150 мг/кг в сутки внутрь) и амфотерицином В (0,5 мг/кг в сутки внутривенно).

4. Управляемая гипокоагуляция осуществляется введением гепарина в сочетании со свежезамороженной плазмой.

С целью улучшения микроциркуляции рекомендуется также применение антиагрегантов:

- трентала (флекситала) 100 мг внутривенно капельно в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 3–5 дней, затем больной принимает препарат внутрь в дозе 300–600 мг в сутки;
- курантила в суточной дозе 200–300 мг внутрь;
- реополиглюкина — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в день.

Лечение антиагрегантами проводится около 4-х недель. В качестве средства, активирующего фибринолиз, применяется 1 % раствор никотиновой кислоты 5–7 мл внутривенно капельно в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида.

5. Применение иммуномодулирующих препаратов следует осуществлять при тщательном изучении иммунного статуса.

6. При инфекционном эндокардите, как при любом септическом процессе, имеется высокая активность системы протеолиза, что оказывает повреждающее влияние на органы и ткани, способствует развитию ДВС-синдрома. Поддержанию воспалительного процесса способствует также и активация кининовой системы. С целью блокады высвобождения протеаз и кининов применяют антипротеолитические препараты.

Ингибиторы протеолитических ферментов вводят ежедневно и отменяют после снижения выраженности синдрома интоксикации и нормализации температуры тела.

7. С целью **дезинтоксикации** применяют внутривенное капельное введение гемодеза, неокопенсана, реополиглюкина, реомакродекса, 5 % раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида, других кристаллических растворов (ацесоль, трисоль и др.). Объем вводимых растворов определяется состоянием гемодинамики, уровнем ЦВД, величиной суточного диуреза. Дезинтоксикационным действием обладают также плазмаферез, гемосорбция.

8. В настоящее время **глюкокортикоиды** в комплексной терапии инфекционного эндокардита применяются строго по следующим показаниям:

1) инфекционно-токсический (бактериальный) шок, в этом случае вводится внутривенно 120–130 мг преднизолона на фоне комплексной терапии шока;

2) иммуновоспалительная фаза инфекционного эндокардита с выраженными, тяжелыми иммунокомплексными синдромами (диффузный гломерулонефрит, миокардит, полисерозит, васкулит) с высоким уровнем в крови циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов М и А. В этой ситуации назначается преднизолон в дозе 15–20 мг в сутки короткими курсами и обязательно на фоне антибиотикотерапии;

3) выраженные аллергические реакции на антибиотики;

4) вторичная резистентность к антибактериальной терапии (см. выше).

9. Симптоматическая терапия проводится:

1) с целью купирования суставного синдрома, а также для подавления синдрома воспаления применяются нестероидные противовоспалительные средства (вольтарен, индометацин бруфен и др.);

2) при развитии недостаточности кровообращения проводится лечение диуретиками (фуросемид, триампур-комполитум и др.), периферическими вазодилататорами (капотен, нитросорбид и др.), сердечными гликозидами (весьма осторожно в связи со значительным повышением чувствительности к ним миокарда);

3) при развитии тромбоэмболических осложнений проводится лечение тромболитиками, антикоагулянтами, антиагрегантами;

4) при анемии назначаются препараты железа;

5) при повышении артериального давления проводится гипотензивная терапия;

6) метаболическая терапия лекарственными препаратами, улучшающими обменные процессы в миокарде и других органах и тканях

(триметазидин, милдронат, рибоксин, анаболические стероиды, эссенциале);

7) в связи с длительной и массивной антибиотикотерапией возможно развитие дисбактериоза;

8) необходимо проводить также поливитаминотерапию сбалансированными комплексами, так как при инфекционном эндокардите, особенно на фоне антибиотикотерапии, нередко развиваются полигиповитаминозы.

10. Применение хирургических методов лечения показано в следующих ситуациях:

- острое разрушение клапанов сердца;
- артериальные тромбоэмболии;
- абсцессы миокарда, абсцессы клапанного кольца, внутрисердечные гнойные фистулы;
- грибковый эндокардит;
- ИЭ клапанного протеза;
- неэффективность этиотропной терапии в течение 3–4 недель.

11. Терапия рецидивов ИЭ осуществляется теми же антибиотиками, которые были ранее эффективны, т. к. обострение обычно обусловлено активацией колоний бактерий, сохраняющихся в вегетациях, реверсией L-форм в обычную бактериальную форму.

Целенаправленная антибактериальная терапия должна приводить к улучшению состояния больных, нормализации температуры тела, элиминации возбудителя. Положительная динамика наблюдается в первые несколько дней лечения. При стафилококковом эндокардите улучшение состояния проявляется через 4–7 дней, длительность лихорадочного периода сохраняется 1–2 недели. Анемия может наблюдаться в течение нескольких недель и месяцев после заболевания. Спленомегалия остается в течение длительного времени.

Лихорадка может однократно или многократно появляться после завершения лечения. Причин наличия или возобновления лихорадки может быть несколько:

- недостаточная эффективность антибактериальной терапии;
- флебиты, связанные с длительной катетеризацией вен;
- межмышечные внутрисердечные абсцессы;
- суперинфекция с вовлечением мочевыводящих, дыхательных или других областей;
- токсический васкулит;
- ятрогенное воздействие.

Развитие сердечной недостаточности во время или после лечения — наиболее частое и серьезное осложнение, являющееся причиной смертельных исходов.

Нарушения ритма и проводимости сердца, связанные с поражением миокарда и аортального клапана сохраняются на протяжении длительного времени.

Микотические аневризмы (10 %), приводящие к кровотечениям и кровоизлияниям в результате спонтанного разрыва могут привести к гибели больного.

Внезапная смерть больных ИЭ может наступить в результате отека легких, коронарной или мозговой эмболии, разрыва селезенки, нарушения ритма и проводимости сердца, обтурации клапанного отверстия сердца шаровидным тромбом, перфорации створки клапана, тампонады сердца.

Из внесердечных причин летального исхода наиболее часто встречается почечная недостаточность. Острая почечная недостаточность в настоящее время, благодаря успехам антибактериальной терапии, является редким осложнением. Хроническая почечная недостаточность развивается на фоне диффузного или чаще очагового гломерулонефрита, сохраняющегося после излечения ИЭ.

При ранней диагностике и активной терапии излечение наблюдается у 80–90 % больных. Прогноз при стафилококковом и, особенно, грибковом ИЭ значительно хуже — летальность достигает 70–90 %.

Прогностическое значение имеют такие факторы как скорость прогрессирования сердечной недостаточности, наличие поражений почек и почечной недостаточности, поражения нервной системы (тромбоэмболии сосудов головного мозга).

Благоприятным исходом ИЭ является полное выздоровление без формирования порока сердца (редкая ситуация).

Наблюдение за больным после выписки из стационара проводят в течение года. Температуру тела необходимо измерять в течение месяца 2 раза в день, 1 раз в неделю — через 2 часа. Анализ крови и мочи исследовать 1 раз в 2 недели. Эхокардиоскопия проводится 1 раз в 2 недели в течение первого месяца, затем 1 раз в 3 месяца.

Критериями выздоровления в стационаре считают:

- стойкую нормализацию температуры тела;
- отрицательные повторные исследования крови на выявление возбудителя;
- отсутствие свежих петехий и эмболии;
- отсутствие увеличения селезенки;
- отсутствие гематурии и альбуминурии;
- отсутствие анемии;
- нормализацию СОЭ;
- нормализацию биохимических маркеров воспаления.

Профилактика

Целесообразно предупреждение бактериальной инфекции профилактическим назначением антибиотиков. Для выбора адекватной антибиотикотерапии необходимо учитывать микрофлору, способную вызвать развитие ИЭ при различных стоматологических, хирургических и др. манипуляциях и хронических заболеваниях:

Стрептококки А, В, С, D, G и сателлиты	<ul style="list-style-type: none">• манипуляции в полости рта• хирургические вмешательства• тонзиллиты, фарингиты, синуситы
Энтерококки	<ul style="list-style-type: none">• операции на органах брюшной полости
Стафилококки	<ul style="list-style-type: none">• хирургические и кардиохирургические вмешательства• инвазивные методы исследования сердечно-сосудистой системы
Грамотрицательная флора	<ul style="list-style-type: none">• остеомиелит• гнойные заболевания кожи, подкожной клетчатки• у алкоголиков, наркоманов

Необходим учет факторов риска развития ИЭ. Заболевания сердца, при которых необходима профилактика ИЭ:

- большинство пороков развития сердца;
- ревматические и другие приобретенные дисфункции клапанов;
- протезированные клапаны;
- перенесенные ранее ИЭ;
- хирургически созданные системные легочные шунты и каналы;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- пролапс митрального клапана с регургитацией или без регургитации у мужчин 45 лет и старше;
- имплантированный электрокардиостимулятор;
- внутрисердечные неклапанные протезы;
- тромбоэндокардит и аневризма левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда.

Дентальные и хирургические процедуры, при которых рекомендуется профилактика ИЭ:

- стоматологические процедуры, связанные с кровотечением (включая чистку зубов);
- тонзиллэктомия, аденоидэктомия;
- хирургические операции, связанные с повреждением слизистых желудочно-кишечного тракта, дыхательного тракта;
- склеротерапия при варикозном расширении вен пищевода;
- бужирование пищевода и уретры;
- цистоскопия;

- катетеризация уретры;
- хирургические вмешательства на мочевыводящем тракте, желчном пузыре;
- хирургические вмешательства по поводу гнойных процессов;
- вагинальная гистерэктомия;
- обычные роды при инфекциях;

Стандартная профилактика ИЭ проводится по следующим схемам:

Amoxicillin	3,0 г per os за 1 час до процедуры, затем 1,5 г через 6 часов после приема начальной дозы
Erythromycin	Erythromycin ethylsuccinate 800 мг или Erythromycin stearate 1,0 мг per os за 2 часа до процедуры, затем 1/2 дозы через 6 часов
или	300 мг per os за 1 час до процедуры, затем 150 мг через 6 часов
Clindamycin	после приема начальной дозы

Альтернативная профилактика для группы риска ИЭ:

Ampicillin	в/в или в/м 2,0 г за 30 мин до процедуры, затем 1,0 г через 6 часов после начальной дозы
Clindamycin	в/в 300 мг за 30 мин до процедуры, 150 мг через 6 часов после дозы

Для группы высокого риска:

Ampicillin	в/в, в/м ампициллин 2,0 г
Gentamycin	гентамицин 1,5 мг/кг (не >80 мг) за 30 мин до процедуры, затем
Amoxicillin	амоксциллин 1,5 г per os через 6 часов после начальной дозы: парентеральное введение может быть повторено через 8 часов

При непереносимости пенициллина:

Vancomycin	в/в 1,0 г за 1 час до процедуры, через 1 час после процедуры
------------	--

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В последнее десятилетие во всем мире растет численность наследственных заболеваний, обусловленных патологией соединительной ткани, которая имеет место при хромосомных нарушениях, а также при моно- и полигенных (мультифакториальных) болезнях.

Наследственной патологией соединительной ткани (СТ) являются, в частности, болезни, вызываемые врожденными структурными и метаболическими дефектами коллагена. Мезенхимальное происхождение таких структур СТ, как клапаны сердца, сосуды, кожа и ее производные, опорно-двигательный аппарат, лицевая часть черепа позволяет предположить, что морфогенетические отклонения от нормы заложены в дериватах соединительнотканного матрикса организма.

Количественные и качественные нарушения биосинтеза коллагена и его деградация определяют спектр клинических симптомов заболеваний, которые в англоязычных странах называются наследственными коллагеновыми болезнями (Hereditary Disorders of Collagen) или генетическими коллагеновыми болезнями (Genetic Disorders of Collagen). Практически при всех этих заболеваниях поражается сердечно-сосудистая система. Согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1989), различают две группы заболеваний сердца и крупных сосудов при врожденных соединительнотканых нарушениях. К первой относятся синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, мукополисахаридозы и другие синдромы; ко второй — изолированный пролапс клапана сердца, пролапсы нескольких клапанов сердца, изолированная аортальная регургитация, аневризма легочной артерии и др.

Согласно классификации, принятой на симпозиуме, состоявшемся в Омске в 1990 г., синдромы второй группы названы дисплазиями СТ сердца или недифференцированными дисплазиями.

Полиморфизм клинических проявлений наследственных заболеваний СТ обуславливается наличием ее во всех органах, отличающихся функциональными особенностями. В настоящее время достаточно хорошо изучены признаки нарушения строения СТ, в том числе и фенотипические. Врачу не всегда удается объективно оценить множество симптомов и распознать в них системную патологию. Между тем именно наследственные и врожденные аномалии СТ проявляются такими разными признаками, как миопия, кифосколиоз, синкопе, варикозное расширение вен.

Таким образом, разнообразие и сложность морфологии и функций СТ обуславливают активное участие основных ее элементов в развитии различных видов патологии. Многочисленные звенья системы СТ, каждое из которых контролируется генами и, следовательно, может подвергаться генетическому повреждению, создают условия для возникновения генетически гетерогенных аномалий и заболеваний.

Патология соединительной ткани

К аномалиям относятся разнообразные по степени и форме отклонения от нормы, возникающие в процессе развития организма. Согласно определению V. McKusick (1967), аномалия у новорожденного может быть как наследственной, так и приобретенной, развивающейся в результате воздействия повреждающих факторов и формирования эмбрио- и фетопатий.

Наследственными являются аномалии, этиологическим фактором которых служат всевозможные мутации. Последние определяют полиморфизм их признаков в популяции человека. Когда мутациям подвергаются гены, развивается болезнь. Заболевания, развившиеся вследствие мутации одного (основного) гена, наследуются по законам Менделя. Все генетически обусловленные болезни в зависимости от роли в их развитии наследственных и средовых факторов можно разделить на 3 группы.

Болезни I группы — хромосомные и генные болезни, полностью проявляющиеся (синдром Дауна, фенилкетонурия, гемофилия и т. д.).

Болезни II группы могут развиваться у лиц с наследственной предрасположенностью к ним под влиянием внешних факторов (подагра, сахарный диабет и т. д.).

Болезни III группы могут возникнуть при воздействии этиологических факторов среды. Их частота и тяжесть течения зависят от наследственной предрасположенности к ним организма (атеросклероз, бронхиальная астма, язвенная болезнь и т. д.).

Классифицируют наследственные болезни по локализации (уровню), степени и характеру мутаций. Последние могут происходить на уровне только геномов (короткого или длинного плеча хромосомы) или же целых хромосом и проявляться в виде числовых аномалий (моносомии, трисомии) либо структурных перестроек (транслокации, делеции, дупликации, инверсии). В связи с этим различают генные и хромосомные наследственные болезни.

Генные болезни могут быть моно- и полигенные. По характеру наследования первые подразделяются на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и на болезни, сцепленные с X-хромосомой (рецессивные и доминантные).

Аутосомно-доминантные заболевания передаются из поколения в поколение. Однако если ген, подвергшийся мутации, проявляется не в 100 % случаев (неполная пенетрантность), возможны так называемые пропуски этих заболеваний в поколениях. Нередко аутосомно-доминантное заболевание в разных поколениях носит различный характер и проявляется в разной степени. Это обусловлено мерой экспрессивности мутированного гена.

Аутосомно-рецессивные заболевания передаются детям от фенотипически здоровых родителей.

Заболевания, сцепленные с X-хромосомой, наследуются от больных родителей. Причем дочери болеют при доминантном X-сцеплении и оказываются ее носителями при рецессивном X-сцеплении. У сыновей же больной женщины либо носительницы болезни степень риска ее развития составляет 50 %.

Развитие некоторых наследуемых заболеваний, несмотря на наличие генетических аномалий, в значительной мере зависит от степени влияния факторов внешней среды. Такие заболевания называются полигенными (неменделирующие, мультифакториальные, или болезни с наследственной предрасположенностью). Они проявляются вследствие суммарного воздействия мутированных генов и множества неблагоприятно влияющих на них факторов внешней среды.

Диагностика наследственных болезней

Диагностика наследственных болезней — сложный и трудоемкий процесс, поскольку спектр наследственных болезней очень широк и клиническая картина каждой из них отличается большим разнообразием. Знание основных принципов клинической генетики поможет поставить правильный диагноз.

Наследственные заболевания диагностируют на основании результатов клинического, генеалогического и параклинического обследования.

Клинические проявления наследственной патологии могут быть очевидными (врожденные пороки развития) и неспецифическими (врожденные морфогенетические варианты).

Полный осмотр больного дает возможность выявить пороки развития и дисморфогенетические варианты, являющиеся наследственной болезнью и ее признаками.

При наследственных дисплазиях СТ определяют неспецифические признаки эмбрионального дисморфогенеза. Врожденные морфогенетические варианты встречаются у людей без какой-либо патологии, но наличие более 3 признаков указывает на необходимость обследования с целью выявления врожденной или наследственной патологии.

Генеалогическое обследование предусматривает установление наследственного характера признака (или болезни), т. е. прослеживание его в семье (или в роду) с определением типа родословных связей между ее (или рода) членами. Это обследование осуществляется в два этапа: составление родословной и проведение генеалогического анализа.

Параклинические исследования разнообразны, по направленности, что обусловлено большим числом нозологических форм наследственных заболеваний. В настоящее время применяются клиничко-биохимические, гематологические, иммунологические, эндокринологические, электрофизиологические, радиорентгенологические методы. Для выявления этиологической причины наследственной патологии или характеристики генотипа, т. е. определения конкретной мутации у индивида, применяют цитогенетические или молекулярно-генетические методы.

В целом следует отметить, что врожденные аномалии и заболевания встречаются довольно часто, а их клинические проявления настолько разнообразны, что определить форму системной патологии бывает очень сложно, тем более что наряду с дифференцированными заболеваниями СТ, имеющими фенотипические признаки, обусловленные первичными генными расстройствами, существуют недифференцированные формы заболевания в виде неполных, стертых аномалий, называемых дисплазиями СТ.

Синдром Марфана

Это наиболее распространенное наследственное заболевание (частота встречаемости 1:5000–1:10000 человек). Впервые описано в 1896 г. А. Марфаном. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Причиной его служат мутации гена в хромосоме 15q21.1, ответственного за синтез белка соединительнотканых волокон фибриллина типа 1. Основные проявления синдрома — нарушения строения скелета, глаз, сердечно-сосудистой системы. Различают классическую форму синдрома Марфана (СМ), отличающуюся четко выраженными признаками, и стертую форму, для которой характерен нетипичный симптомокомплекс.

Фенотипические признаки классической формы СМ, указаны V. McKusick (1994). К ним относятся:

- высокий рост, астеническая конституция;
- долихоцефалия;
- вывих хрусталика глаз, миопия, сферофакция, гетерохромия радужной оболочки, отслойка сетчатки;
- высокое «готическое» нёбо, добавочные зубы;
- пневмоторакс, лёгочные кисты, эмфизема лёгких;

- аортальная и митральная регургитация, аневризма и расслоение аорты, пролапс митрального клапана, дилатация восходящей аорты;
- сколиоз, кифосколиоз, грудной лордоз, спинальные арахноидальные кисты и дивертикулы;
- вдавленная грудная клетка;
- арахнодактилия;
- разболтанность суставов, врожденные контрактуры суставов;
- стрии кожи;
- грыжа пупочная, бедренная.

Клинические признаки СМ подразделяются на следующие группы.

Мезодермальные аномалии:

- скелета — воронкообразная грудная клетка, «куриная» грудь, сколиоз, кифоз, изменения турецкого седла, непропорционально длинные конечности, «паучьи пальцы», или «пальцы мадонны», экзостозы, остеопситироз, «волчья пасть», высокое нёбо, гиподонтия;
- мягких тканей — гипоплазия мышц и жировой ткани, гипермобильность суставов, перерастяжимость связок;
- внутренних органов — врожденные пороки сердца, аневризма аорты, расширение подкожных вен, гипоплазия легких;
- глаз — сохранение пупиллярной мембраны, голубые склеры;
- внешнего вида — большой нос, невыраженный подбородок, «птичье лицо», дисплазия ушных мочек.

Эктодермальные аномалии:

- глаз — эктопия хрусталика, подвижный хрусталик, афакия, коллобома;
- центральной нервной системы — различной ширины зрачки при отсутствии реакции на свет и конвергенцию, асимметричные рефлексы, пирамидные симптомы, нистагм, гидроцефалия, дистрофия или атрофия мозга;
- гипофизарно-диэнцефальной системы — высокий рост, акромегалоидные симптомы, нарушения менструального цикла, несхарный диабет, дисфункция вегетативной нервной системы, инфантилизм;
- психики — часто умственная отсталость.

Эндодермальные аномалии:

- избыточно длинный кишечник, гипоплазия кишок.

При СМ наиболее характерны высокий рост, диспропорционально длинные конечности, длинные тонкие кисти, деформированная спереди грудная, деформация позвоночного столба (сколиоз или грудной лордоз); разболтанность суставов бывает минимальной или четко выраженной.

При СМ двусторонний подвывих хрусталика (встречается в 15 % случаев) сочетается с иридодонезом, сферофакией, миопией высокой степени, отслойкой сетчатки, мегакорнеа, гетерохромией радужной оболочки, с голубыми склерами.

Сердечно-сосудистые проявления отмечаются у 85–97 % больных. Они и определяют прогноз жизни при СМ. Развитие сердечной недостаточности обуславливают пролапс митрального клапана (ПМК), митральная регургитация, расширение и аневризма аорты, аортальная регургитация. Мешотчатая аневризма локализуется в восходящем отделе аорты и распространяется на синусы Вальсальвы. Она разрывается чаще, чем расслаивающаяся аневризма. Недостаточность и ПМК нередко возникают из-за миксоматозной дегенерации створок, их разболтанности, увеличения площади митрального отверстия, из-за разрыва удлиненных хорд.

При СМ часто бывают врожденные пороки сердца, такие, как коарктация аорты, стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки.

Патология дыхательной системы при СМ проявляется в виде врожденного недоразвития части легкого, поликистоза, двусторонней бронхоэктазии, диффузной и буллезной форм эмфиземы, спонтанного пневмоторакса.

Нередко при СМ бывают грыжи различной локализации, недоразвитие подкожного жирового слоя, гипотония и гипоплазия мышц, мраморность кожи, ее повышенная растяжимость, ранимость, сухость, стрии, келоидные рубцы, пигментные пятна на ней.

К нетипичной форме СМ относятся три синдрома.

Синдром псевдо-Марфана-I представляет собой сочетание наследственных аномалий скелета и кожи (вероятно, передается путем аутосомно-доминантного наследования). Для него характерны марфаноподобный внешний вид, гипермобильность суставов, избыточная растяжимость и ранимость кожи (аномалии глаз, сердечно-сосудистой системы отсутствуют).

Синдром псевдо-Марфана-II — это комплекс наследственных аномалий (вероятно, также передается путем аутосомно-доминантного наследования), при которых характерны марфаноподобный внешний вид, невромы слизистых оболочек полости рта, глаз, носа, гортани, нередко — проксимальная миопатия, иногда — феохромоцитома и рак щитовидной железы.

Синдром псевдо-Марфана-III (подобен синдрому псевдо-Марфана-I) проявляется комплексом наследственных аномалий (вероятно, аутосомно-доминантное наследование): марфаноподобный внешний вид,

множественные дивертикулы толстого кишечника и мочевого пузыря, рецидивирующие паховые и бедренные грыжи.

Диагностика

Для распознавания СМ проводят клиническую диагностику, ориентируясь на Гентские критерии, предложенные А. De Raere et al в 1996 г. При этом диагноз СМ выставляют в тех случаях, когда он подтверждается данными семейного наследственного анамнеза и основными критериями, свидетельствующими об изменениях в органах двух различных систем, а также дополнительным критерием, утверждающим факт вовлечения в процесс органа третьей системы. При обнаружении мутации гена или других нарушений, связанных с СМ, достаточно одного основного критерия, свидетельствующего об изменении органов двух систем.

Диагноз сомнителен в том случае, если в семейном анамнезе указан один основной критерий изменений и, кроме того, имеется один основной критерий — изменения в органе одной системы, а также факт вовлечения в процесс органа второй системы.

Рассмотрим проявления СМ и его диагностические критерии.

Опорно-двигательная система.

Основные критерии (возможно наличие 4 или более следующих признаков):

- килевидная грудная клетка;
- впалая грудная клетка, требующая хирургического лечения;
- редуцированный показатель верхнего либо нижнего сегмента тела или показатель размах рук/рост $>1,05$;
- тесты «запястья» и «большого пальца»;
- сколиоз $>20^\circ$ или спондилолистез;
- разгибание в локтевом суставе $>170^\circ$;
- срединное смещение медиальной лодыжки вследствие плоскостопия;
- протрузия вертлужной впадины на любой градус (устанавливается рентгенологически).

Дополнительные критерии:

- умеренно вдавленная грудная клетка;
- гипермобильность суставов;
- высокое арковидное небо;
- характерный внешний вид (долихоцефалия, гипоплазия скул, энтофтальм, ретрогнатия, антимонолоидный разрез глаз).

Для постановки диагноза достаточно наличие двух основных критериев или одного основного и двух дополнительных.

Глаза.

Основные критерии:

- эктопия хрусталика.

Дополнительные критерии:

- патологические изменения поверхности роговицы;
- более длинная, чем в норме, ось глазного яблока;
- гипоплазия радужной оболочки, цилиарной мышцы.

Для постановки диагноза СМ достаточно одного основного или двух дополнительных критериев.

Сердечно-сосудистая система.

Основные критерии:

- дилатация восходящей аорты с аортальной регургитацией или без нее при вовлечении в процесс синусов Вальсальвы;
- расслоение восходящей аорты.

Дополнительные критерии:

- пролапс митрального клапана с митральной регургитацией или без нее;
- дилатация ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического пульмонального стеноза либо без другой явной патологии у лиц моложе 40 лет;
- кальцификация митрального кольца у лиц моложе 40 лет;
- дилатация или расслоение нисходящей грудной или брюшной аорты у лиц моложе 50 лет.

Для постановки диагноза достаточно одного основного или одного дополнительного критерия.

Легочная система.

Основные критерии:

- отсутствуют.

Дополнительные критерии:

- спонтанный пневмоторакс;
- апикальные буллы.

Для диагностики СМ достаточно одного дополнительного критерия.

Кожа и ее дериваты.

Основные критерии:

- отсутствуют.

Дополнительные критерии:

- атрофические стрии, неассоциированные с изменением массы тела, беременностью, гормональными нарушениями;
- рецидивы оперированных грыж.

Для диагностики достаточно одного дополнительного критерия.

Твердая мозговая оболочка.

Основные критерии:

- люмбосакральная эктазия твердой мозговой оболочки (выявляется с помощью инструментальных исследований).

Дополнительные критерии:

- отсутствуют.

Для диагностики достаточно одного основного критерия.

Семейный (генетический) анамнез.

Основные критерии:

- наличие родителей, детей sibсов, у которых выявлены нарушения, свидетельствующие о наличии СМ;
- мутации в FBN-1;
- гаплотип FBN-1, наследственное отягощение с подтвержденным диагнозом СМ в семье.

Дополнительные критерии:

- отсутствуют.

Для диагностики достаточно одного основного критерия.

При дифференциальной диагностике СМ необходимо исключать марфаноподобные синдромы Ларсена, Билса-Гехта, гиперподвижности суставов, гомоцистинурии, Элерса-Данло, Беквита-Видеманна, Стиклера, несовершенного остеогенеза, «вялой кожи» (*cutix laxa*), эластической псевдоксантомы.

Синдром Элерса–Данло

Данный синдром (СЭД) объединяет группу гетерогенных наследственных заболеваний СТ, проявляющихся гипермобильностью суставов, гиперэластичностью кожи, легкой ранимостью тканей. Первые попытки описать СЭД были предприняты хирургом из Амстердама J.J. Van Meek'eren в 1657 г. В 1850 г. появилась первая фотография больного, страдающего СЭД, снятая в качестве рекламы. Детально данный синдром описал русский дерматолог А.Н. Черногоубов в 1891 г. Спустя 10 лет дерматолог из Копенгагена Ed. Ehlers зафиксировал случай заболевания, сопровождающегося «*cutis laxa*». Н. Danlos, французский дерматолог, в 1908 г. описал больного с гиперэластичной тонкой хрупкой кожей и моллюскообразными псевдоопухолями. В нашей, отечественной, литературе описания СЭД немногочисленны. Частота встречаемости его в Беларуси не выяснена. По данным зарубежных авторов, СЭД встречается с частотой 1:5000 человек, причем в равной мере среди мужчин и женщин разных рас и этнической принадлежности.

Терминология СЭД была запутанной, для описания одного и того же синдрома, по-разному клинически проявляющегося, использовались разные термины. В 1932–1936 гг. синдром получил эпонимический «титул» — синдром Элерса-Данло. В последующие 15–20 лет была доказана генетическая гетерогенность и описаны различные типы СЭД.

В настоящее время выделяют 6 основных типов заболевания. Однако ряд признаков его характерен для нескольких типов. Общими симптомами СЭД служат, в частности, бледность, как у персонажей портретов Моне, морщинистость кожи лица. Иногда кожа бывает тонкой, гладкой или мягкой, бархатистой, в виде «мокрой замши», тестообразной при пальпации, с множеством складок на лбу и подбородке в раннем детстве. У некоторых больных горизонтальные и вертикальные морщины на лбу образуют своеобразный ретикулярный узор. Определяется эпикант у наружного угла глазной щели. Нос часто искривлен, с мягкими хрящами. Ушные раковины при ощупывании мягкие, «свободновисающие», часто асимметричные. Зубы располагаются в несколько рядов, теснятся, неодинаковы по величине.

Для СЭД также характерны гиперрастяжимость кожи, что обусловлено гиперэластичностью подкожных тканей. При растяжении кожи создается ощущение безграничности; после его прекращения она возвращается на прежнее место.

Гиперрастяжимость свойственна коже даже в тех местах, где она должна быть фиксирована — в области локтевых суставов, на ладонях (становится морщинистой и напоминает свободные перчатки), на стопах (в виде свободных носок). С возрастом степень эластичности кожи повышается, причем у женщин в большей степени, чем у мужчин.

Общим для ряда типов СЭД симптомом является также хрупкость кожи и слизистых. В связи с этим на них даже при незначительном давлении образуются трещины (обычно на локтях, коленях, лбу, голенях, подбородке). Раны плохо заживают и имеют вид рыбьего рта с выступающими дольками подкожного жира. Края ран кровоточат, слегка расходятся. Хирургические швы на такой коже держатся плохо, прорезают ее. После заживления раны рубцы растягиваются, становятся тонкими, широкими, прозрачными, лоснящимися и напоминают папиросную бумагу, в результате частого травмирования пигментируются (приобретают фиолетовый оттенок), покрываются телеангиоэктазиями и морщинами.

На фоне нестабильности суставов, при гипотонии мышц кожа травмируется особенно часто (гематомы и «синяки» чаще бывают у детей) вследствие рыхлости периваскулярных тканей и стенок сосудов. Характерны кровоточивость десен, кровотечение после экстракции зуба. Кровохарканье и гастроинтестинальные кровотечения бывают редко.

В результате травматического воздействия на кожу коленей, локтей в этих областях образуются моллюскообразные псевдоопухоли и узелки в виде маленьких дробинок, кисточек, не связанных с подкожными тканями. При рентгенологическом исследовании узелка видно его прозрачное ядро и кальцифицированный наружный слой, при морфологическом — выявляются фиброзированные и кальцинированные бессосудистые дольки жира. Над деформированными в состоянии гиперфлексии большими пальцами ног могут появляться избыточные костные разрастания (узлы).

При СЭД могут быть фолликулярный гиперкератоз, эпидермолитическая ладонно-подошвенная кератодерма, болезненные кожные метапластические синовиальные кисты, образующиеся в результате выпячивания жировой ткани через фасции. Нередко рецидивируют паховая или параэзофагеальная диафрагмальная грыжи.

Чрезвычайно разнообразны при СЭД изменения опорно-двигательного аппарата. В частности (перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости): плоская стопа (*pes planus*), подвывихи, сколиозы и кифозы, синовиты, деформация грудной клетки, остеоартриты, стойкая деформация стопы, врожденный вывих бедра.

Рыхлостью ткани периартикулярных связок, капсулы и, вероятно, мышечной гипотонией обусловлена гипермобильность суставов, вызывающая нарушение функции последних. При этом возможны вывихи суставов, как случайные, так и привычные. Особенно характерны вывихи надколенника, плеча, бедра, ключицы. Они легко вправляются без посторонней помощи.

Вследствие частой травматизации тканей сустава развивается остеоартрит, сопровождающийся поражением суставов кисти, локтевых, плечевых, коленных, голеностопных суставов. В суставах, испытывающих наибольшую нагрузку (коленные, голеностопные, локтевые, межфаланговые), возникают синовиты. Однако гемартрозы бывают редко. Гипермобильность характерна для конечностей, позвоночника и височно-челюстных суставов.

У больных детей с раннего возраста отмечается нестабильность суставов. Они начинают ходить поздно, часто падают, с трудом координируют движения конечностей, стопы ставят плотно и прямо, бедра переразгибают, чтобы компенсировать переразгибание в коленных суставах, с трудом выполняют хватательные движения кистью, быстро утрачивают способность выполнять тонкие движения пальцами рук. Кроме того, характерен также феномен «телескопа» — удлинение пальца при оттягивании фаланги, вследствие чего расширяется межсуставная сеть (выявляется рентгенологически).

Гастроинтестинальные симптомы — запоры, дивертикулы кишечника, иногда кровоточащие, выпадение слизистой прямой кишки (rectum) — при СЭД немногочисленны.

Сердечно-сосудистые симптомы многообразны. Их осложнения часто приводят к летальному исходу. Повышение хрупкости коронарных, мозговых, подвздошных, периферических артерий вызывает разрыв сосуда и, как следствие, — кровоизлияние или кровотечение. Имеют место аневризмы мозговых, подключичных, коронарных, почечных сосудов. Аневризма и транспозиция брюшной аорты встречаются редко.

Наиболее типичные изменения сердца (выявляются при ультразвуковом исследовании) — пролабирование створок трикуспидального или митрального клапанов. Изредка бывают дефект и аневризма межжелудочковой перегородки. На передней поверхности грудной клетки, на животе, конечностях возможно расширение подкожных вен. Изменения мелких сосудов проявляются в виде микроангиопатий, но это происходит не часто.

Офтальмоскопические изменения внешне обычно проявляются в виде голубых склер, эпиканта и телеканта, страбизма, миопии в высокой степени, легкого выворачивания верхнего века, кератоконуса и подвывиха хрусталика (значительно реже, чем при СМ), хрупкости склер и роговицы, ретинита, отслойки сетчатки (при сосудистых нарушениях), пульсирующего экзофтальма (при ретробульбарной артериовенозной фистуле).

Нейромышечные нарушения также сопутствуют СЭД и часто проявляются уже у новорожденных гиперстезией, гипералгией (при незначительном воздействии на ткани). Полинейропатия не характерна, но иногда развивается. Наиболее тяжелые состояния возникают при внутричерепном кровоизлиянии, инсульте, обусловленных аневризмами, артериовенозными фистулами.

Интеллект у больных СЭД, как правило, не снижен. Однако родовая травма, недоношенность, хрупкость мозговых сосудов вызывают определенные мозговые нарушения, которые могут проявляться эпилепсией. Характерный при СЭД внешний вид больного в ряде случаев служит психотравмирующим фактором.

Беременность и роды при данном заболевании протекают неблагоприятно — недостаточность шейки матки провоцирует преждевременные роды, появляются варикозные расширения вен. Нередко роды осложняются длительным кровотечением, разрывом тканей, выпадением матки и мочевого пузыря, расхождением костей таза и хирургических швов. Плод принимает ягодичное предлежание, в связи с чем у новорожденных часто бывают вывих бедра, паралич Эрба. При СЭД у беремен-

ных может развиваться эндометриоз. Часто до и после родов образуются грыжи живота, выпячивания межпозвоночных дисков.

Мочевыделительная система при этом синдроме страдает реже, чем опорно-двигательный аппарат, сердце, кожа. Однако не исключаются поликистоз почек, гипотония мочеточников, что способствует инфицированию мочевыделительной системы. Кроме того, больные СЭД часто страдают недержанием мочи.

Таким образом, гетерогенная группа заболеваний, обусловленная наследственными морфофункциональными изменениями СТ и описанная как СЭД, имеет множественные клинические признаки. Состояние органов и систем, а также выраженность морфофункциональных нарушений, зависят от типа СЭД и степени его тяжести.

Диагностика

При диагностике СЭД основываются на общих его симптомах и на симптоматике, характерной для определенного его типа. Как уже отмечалось, согласно классификации, принятой в 1997 г., выделяют 6 основных типов заболевания:

- классический;
- гипермобильный;
- сосудистый;
- с кифосколиозом;
- с артрохалазией;
- с дерматоспараксисом.

Диагностические критерии каждого из них подразделяют на основные и дополнительные (малые).

Заболевание классического типа наследуется аутосомно-доминантно. Основными признаками его являются:

- гиперэластичность кожи;
- широкие атрофические рубцы (проявление тканевой ранимости);
- гипермобильность суставов.

К дополнительным симптомам относятся:

- гладкая («вельветовая») кожа;
- моллюсковидные псевдоопухоли;
- подкожные узелки (сфероиды);
- осложнения гипермобильности суставов (растяжение связок, вывихи или подвывихи, плоскостопие);
- мышечная гипотония, задержка моторного развития;
- кровоподтеки при минимальных травмах;
- манифестация тканевой растяжимости и ранимости (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пролапс ануса в детстве, цервикальная недостаточность);

- хирургические осложнения (послеоперационные грыжи);
- наличие заболевания у других членов семьи.

При СЭД классического типа выявлены аномалия коллагена V типа — мутации генов цепей про $\alpha 1(V)$ или про $\alpha 2(V)$, а также сцепление внутриинтронных маркеров с генами COL5A1 или COL5A2.

Заболевание гипермобильного типа наследуется также аутосомно-доминантным путем.

Основными симптомами данного типа служат:

- поражение кожи (гиперэластичная и/или гладкая «вельветовая» кожа);
- генерализованная гипермобильность суставов.
- К дополнительным признакам относятся:
- повторяющиеся вывихи суставов;
- хронические боли в суставах или конечностях;
- наличие в семье других случаев заболевания.

В клинической картине СЭД данного типа гипермобильность суставов часто является доминирующим симптомом; изменения кожи могут быть менее демонстративны, чем при классическом типе. Чрезмерная подвижность характерна и для крупных, и для мелких суставов, часто в сочетании с болями как в них, так и в околосуставных тканях, что способствует развитию раннего остеоартрита.

Заболевания классического и гипермобильного типов составляют 80 % от всех болезней СЭД. Тяжесть их клинических проявлений варьирует.

При СЭД сосудистого типа формируется структурно аномальный коллаген III типа или происходят мутации гена COL3A1. Наследуется заболевание данного типа тоже аутосомно-доминантно (в 50 % случаев происходят новые мутации).

Основными критериями, свидетельствующими о развитии СЭД данного типа, служат:

- тонкая, прозрачная кожа;
- повышенная ранимость сосудов, разрывы артерий кишечника и матки;
- частое образование кровоподтеков;
- характерные черты лица.

Малые критерии заболевания более многочисленны. К ним относятся:

- акрогерия;
- гипермобильность мелких суставов;
- разрывы мышц и сухожилий;
- стопа-качалка (эквиноварусная деформация стоп);
- раннее появление варикозного расширения вен;

- артериовенозные, каротидно-кавернозные фистулы, аневризмы;
- пневмоторакс, пневмогемоторакс;
- рецессия десен;
- наличие заболевания у других членов семьи, случаев внезапной смерти кровного(ых) родственника(ов).

Все эти критерии весьма специфичны для клинической картины СЭД I данного типа. Причем для сосудистых манифестаций характерны спонтанные разрывы аневризм, сосудов большого и среднего калибров. Летальность при этом типе заболевания составляет примерно 60 %.

СЭД с кифосколиозом наследуется аутосомно-рецессивно. Обусловлен он дефицитом лизилгидроксилазы (фермент, участвующий в процессинге коллагена) и мутациями гена PLOD.

Основными его критериями являются:

- генерализованная разболтанность суставов;
- выраженная мышечная гипотония при рождении;
- врожденный прогрессирующий сколиоз;
- ранимость склер и разрывы глазного яблока.

К малым критериям относятся:

- ранимость тканей, образование атрофических рубцов;
- кровоподтеки при минимальных травмах;
- разрывы артерий;
- марфаноидный фенотип;
- микрокорнеа;
- остеопения (выявляется рентгенологически);
- семейный анамнез, т. е. наличие пораженных сибсов.

Для заболевания данного типа характерны также деформации позвоночника с детского возраста как результат гиперсмещаемости позвонков и гипотонии мышц; хрупкость тканей глаз (проявляется при незначительных травмах в виде разрывов склеры, роговицы, отслойки сетчатки).

СЭД с артрохалазией наследуется аутосомно-доминантно. Причиной его являются дефицит про α 1(1) типа A или про α 2(1) типа B-цепей проколлагена I типа, иногда возможно частичное вырезание экзона 6 из кДНК генов COL1A1 или COL1A2.

К основным критериям данного типа относятся:

- тяжелая генерализованная гипермобильность суставов, повторяющиеся подвывихи;
- врожденный двусторонний вывих тазобедренных суставов.

Малыми критериями являются:

- гиперрастяжимость кожи;
- ранимость тканей; атрофические рубцы;
- кровоподтеки при минимальных травмах;

- мышечная гипотония;
- кифосколиоз;
- «мягкая» остеопения (выявляется рентгенологически).

СЭД с дерматоспараксисом наследуется аутосомно-рецессивно, встречается редко. Причиной его служат повышенное содержание про $\alpha 1(1)$ или про $\alpha 2(1)$ -цепей проколлагена I типа, низкая активность проколлагена I-N-концевой пептидазы.

Основные критерии данного типа:

- выраженная ранимость кожи;
- обвислая, «лишняя» кожа.

Малые критерии:

- мягкая, тестоватая структура кожи;
- кровоподтеки при минимальных травмах;
- преждевременные разрывы плодных мембран;
- крупные грыжи (пупочная, паховая).

Данный тип СЭД встречается редко.

Кроме того, существуют и другие формы СЭД, объединенные в 4 следующих типа.

Заболевания X-сцепленного типа, диагностическими критериями которого являются:

- выраженная растяжимость кожи;
- незначительная или умеренная ранимость тканей, слабо выраженная склонность к образованию рубцов и кровоподтеков;
- сфероиды и моллюсковидные опухоли;
- мягкость, тестоватость кожи;
- гипермобильность преимущественно мелких суставов (часто с осложнениями в виде выпота, растяжения связок, артрита);
- рыжие волосы;
- наличие в семьях пораженных мальчиков по материнской линии.

СЭД с перидонтитом проявляется:

- ранимостью (местами) кожи;
- кариесом зубов;
- абсорбтивным перидонтозом и, как следствие, ранней потерей зубов.

Для СЭД с недостаточностью фибронектина характерны:

- гипермобильность мелких и средних суставов;
- рубцы по типу «рыбий рот»;
- петехии, кровоподтеки;
- положительный симптом Горлина;
- пролапс митрального клапана.

Прогероидная форма СЭД клинически проявляется:

- гиперрастяжимостью кожи, атрофическими рубцами;
- задержкой психомоторного развития;
- карликовостью;
- черепно-лицевой диспропорцией;
- генерализованной остеопенией, дисплазией некоторых костей;
- аномальным заживлением ран.

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани сердца

Под недифференцированной дисплазией СТ следует понимать такие ее изменения, при которых фенотипические и клинические проявления, с одной стороны, свидетельствуют о наличии соединительнотканного дефекта, а с другой — не укладываются ни в один из известных генетически обусловленных синдромов мезенхимальной недостаточности. Одним из вариантов дисплазии СТ является синдром дисплазии СТ сердца (ДСТС).

Для ДСТС характерны следующие аномалии:

- изолированное и сочетанное пролабирование атриовентрикулярных клапанов;
- аневризмы межпредсердной перегородки, легочной артерии и синусов Вальсальвы;
- расширение корня аорты;
- бicuspidальный клапан аорты.

Некоторые авторы к проявлениям синдрома ДСТС относят аномально расположенные хорды.

Пролапс митрального клапана

Пролапс митрального клапана (ПМК) — это аномалия, заключающаяся в прогибании (пролабировании) одной или обеих его створок в полость левого предсердия во время систолы. Частота встречаемости ПМК в различных популяциях колеблется в пределах от 1,5 до 38 %, причем среди женщин этот показатель выше, чем среди мужчин. ПМК обычно проявляется в подростковом возрасте. В более позднем возрасте частота его встречаемости прогрессивно возрастает, потом медленно снижается, в 50-летнем — вновь возрастает.

По этиологии различают первичный (идиопатический, врожденный) и вторичный ПМК.

Первичное пролабирование створок МК может быть результатом наследственного генерализованного патологического состояния СТ, вызывающего со временем миксоматозную дегенерацию структур клапана как неспецифическую реакцию, в основе которой лежит избыточное внутриклеточное накопление кислых мукополисахаридов, содержащих

гиалуроновую кислоту и хондроитинсульфаты. Подобные изменения не сопровождаются существенной воспалительной реакцией, но стимулируют постепенное замещение фиброзных структур клапана рыхлой миксоматозной тканью. В свою очередь, это ведет к изменениям упаковки коллагеновых фибрилл в створках. Последние утрачивают плотность, растягиваются вследствие обычного давления в левом желудочке и «вздуваются». Кроме того, в створках, как предполагается, нарушается метаболизм коллагена, прежде всего III типа, что связывают с повышенной экспрессией антигена Bw 35 системы HLA. Таким образом, состав фиброзной ткани створок может претерпевать генетически обусловленные изменения, что может вызвать развитие первичного ПМК.

Среди возможных патогенетических факторов, вызывающих первичный ПМК, выделяют дефицит в организме ионов магния. В результате фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген, в связи с чем нарушается метаболизм СТ.

Предполагается, что существенную роль в развитии и течении идиопатического ПМК играет активация симпатико-адреналового отдела вегетативной нервной системы. Несмотря на различные гипотезы по поводу генеза первичного ПМК, исследователи единодушны в том, что при нем имеют место признаки ДСТ: дизрафический статус.

В зависимости от количества пораженных створок ПМК бывает одной (передней или задней) или двух створок.

По степени смещения створок ПМК бывает I степени (3–6 мм), II степени (6–9 мм) и III степени (более 9 мм).

По времени возникновения пролабирования различают ПМК ранний либо поздний систолический, а также пансистолический.

По типу гемодинамических нарушений возможен ПМК без и с регургитацией (1–3-й степени).

Заболевание может протекать бессимптомно или мягко, либо течение его бывает средней тяжести или тяжелое.

Клинические признаки

Несмотря на то, что в некоторых случаях (у 20–60 % лиц) ПМК не проявляется какими-либо патологическими симптомами (асимптомное течение характерно для ПМК I–II степени, не сопровождающегося гемодинамически значимой митральной регургитацией), он представляет собой клинико-анатомический синдром со значительным полиморфизмом признаков.

Основными признаками ПМК являются кардиалгии, отличающиеся большим разнообразием и проявляющиеся колющими, ноющими, сжи-

мающими, жгучими, давящими болями, обычно в зоне проекции верхушки сердца или за грудиной.

Кроме того, при ПМК нередко бывают учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца. Причем данные субъективных ощущений не всегда совпадают с таковыми холтеровского мониторинга ЭКГ. Нарушения сердечного ритма при ПМК возникают у 79 % больных, а если при этом еще имеет место синдром преждевременного возбуждения желудочков, — то у 92,3 %. Среди них, в первую очередь, следует назвать желудочковую и предсердную экстрасистолию, желудочковую и пароксизмальную наджелудочковую тахикардию, мерцательную аритмию (постоянная и пароксизмальная формы), внутрисердечные, атриовентрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла.

Часто больные ПМК испытывают одышку (ощущение нехватки воздуха и затруднение его вдыхания, потребность в периодических глубоких вдохах, не только при физической нагрузке, но и в покое). Этот гипервентиляционный синдром обусловлен дисфункцией ВНС.

Нередко ПМК сопутствуют нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Это вызывает абдоминальные надсегментарные боли, тошноту, отрыжку, висцероптоз, эктазии пищевода, дискинезию желчного пузыря, на фоне недостаточности кардии — эзофагит, гастрит, диафрагмальные грыжи.

Расстройства терморегуляции при ПМК проявляются эпизодами гипертермии пароксизмального характера, ознобоподобными гиперкинезами. Кроме того, возможны нарушения функции потоотделения, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.

Иногда единственным клиническим проявлением ПМК служат липотимия (комплекс ощущений, предшествующих потере сознания) и синкопальные состояния. ПМК часто сопровождается неврологическая рассеянная симптоматика, что проявляется головокружением, головными болями, общей слабостью, липотимией, обмороками и сопровождается генерализованными судорогами. При этом поражаются преимущественно III, IV и VI пары черепно-мозговых нервов, нарушаются межъядерные связи, имеют место аксиальные рефлекс, анизорефлексия, диссоциация рефлекс в верхних и нижних конечностях, патологические знаки (как правило, стопные), легкие нарушения координации движения, изменяется биоэлектрическая активность головного мозга. В некоторых случаях имеют место более серьезные неврологические осложнения (нарушения мозгового кровообращения, ишемические инсульты), изменения функциональной активности мезодиэнцефальных структур (обусловлены ишемией мозга как следствие снижения кровотока в вертебробазиллярном бассейне), более отчетливые во время функциональных нагрузок, особенно при гипервентиляции.

Сосудистые нарушения в конечностях при ПМК проявляются изменениями цвета кожных покровов (бледность, мраморный рисунок, синюшность), феноменом Рейно (побледнение, похолодание и онемение пальцев кистей и стоп), болевыми ощущениями по дизэстетическому типу (покалывание, «жжение» кожи в дистальных отделах конечностей, усиливающиеся при дотрагивании).

При идиопатическом ПМК отмечаются геморрагический синдром, проявляющийся повторными носовыми кровотечениями, петехиально-пятнистыми кровоизлияниями в кожу, длительными и/или обильными менструальными кровотечениями, повышенной кровоточивостью дёсен, длительными кровотечениями при парезах. Нарушения в различных звеньях системы гемостаза свидетельствуют об изменении агрегационной функции тромбоцитов, снижении активности фактора Виллебранда в плазме крови, о расстройствах процесса свертывания крови на конечном этапе.

Нарушение зрения при ПМК выражается в виде миопии, астигматизма; изредка имеют место глубокий угол передней камеры глаза, помутнение хрусталика.

Типичным признаком синдрома ПМК считаются вегетативные кризы, или «панические атаки». Они могут не только инициироваться ПМК, но и проявляться его признаками. В последнем случае ПМК тяжелой степени при миксоматозной дегенерации створок клапанов не имеет места, что, вероятно, свидетельствует о возможности формирования «функционального» ПМК в рамках панического расстройства.

При ПМК преобладают личностные черты астенического, невротического ипохондрического характера, имеют место чрезмерная гневливость, завышенная самооценка, замкнутость. Все это обуславливает семейное неблагополучие.

По данным Mc Kusick (1994), часто встречающимися фенотипическими признаками ПМК являются слабо выраженная долихостеномелия, высокое «готическое небо», «прямая» спина, легкая экскавация грудины, атрофические стрии на коже.

Кроме того, при ПМК типичны антропометрические аномалии (астенический тип конституции, низкая масса тела, сравнительно небольшая площадь поверхности тела, относительно длинные верхние конечности, иногда — арахнодактилия), аномалии строения скелета (воронкообразная деформация грудной клетки как результат неполноценности диспластического характера рёберных хрящей; сравнительно малые переднезадние размеры грудной клетки, форма «мелкой» клетки; сколиоз, гипермобильность суставов — часто в одном суставе, реже генерализо-

ванная; слабость связочного аппарата стопы, что приводит к возникновению как продольного, так и поперечного плоскостопия).

Вместе с тем при ПМК возможны изменения кожи: повышенная растяжимость, стрии белого цвета (преимущественно в области спины, ягодиц, наружной поверхности бедер, не обусловленные резкими колебаниями массы тела), подкожные узелки на голени и/или в области локтевых суставов.

Диагностика

Диагностику ПМК осуществляют с помощью комплекса физикальных и неинвазивных инструментальных методов исследования. Выделяют основные, дополнительные и неспецифические критерии ПМК.

Основные критерии.

По результатам аускультации и ФКГ:

– средне- или позднесистолический шум (по одному или в сочетании), регистрирующиеся над верхушкой сердца.

По результатам двухмерной ЭхоКГ:

– значимое систолическое смещение митральных створок вверх с перемещением точки смыкания выше митрального кольца на 3 мм и более;

– слабое или выраженное смещение митральных створок вверх: с отрывом хорды, с доплерографически подтвержденной митральной регургитацией, с растяжением митрального кольца;

По результатам ЭхоКГ, аускультации, ФКГ:

– слабое или умеренное систолическое смещение митральных створок вверх (до 3 мм): с умеренным, средне- или позднесистолическим кликом над верхушкой сердца, с поздне- или голосистолическим шумом над верхушкой сердца у лиц молодого возраста.

Дополнительные критерии.

По результатам аускультации и ФКГ:

– громкий I тон с голосистолическим шумом над верхушкой сердца.

По результатам двумерной ЭхоКГ;

– умеренное систолическое смещение менее, чем на 3 мм вверх от уровня митрального кольца обеих створок митрального клапана.

Неспецифические критерии:

– фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани;

– показатели электрокардиограммы:

✓ желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы;

✓ наджелудочковые тахикардии;

✓ инверсия зубца Т в отведениях II, III, avF и V_{5,6};

- ✓ двухмерная ЭхоКГ:
- ✓ слабое систолическое смещение только вверх до уровня митрального кольца передней створки митрального клапана или в сочетании с задней створкой.

Системный подход к столь разным заболеваниям, как синдром Марфана, пролапс митрального клапана даст возможность осуществлять раннюю диагностику полиорганных изменений, вызванных генетически обусловленными нарушениями внеклеточного матрикса СТ.

Проблемы, связанные с профилактикой наследственных дисплазий СТ, далеки от разрешения, поэтому ранняя диагностика заболевания и длительное сохранение функциональной активности органов и систем являются основными задачами практического врача. Целенаправленный поиск достоверных признаков системного характера изменений лежит в основе своевременного распознавания заболеваний и способствует проведению эффективных лечебных мероприятий.

ПНЕВМОНИИ

Пневмонии являются одними из самых распространенных болезней общества.

Трудности, с которыми сталкиваются клиницисты при диагностике и лечении пневмоний, обусловлены многообразием возбудителей и клинических вариантов течения болезни, появлением множества новых лекарственных средств, необходимостью начинать лечение с эмпирического подхода (до выявления возбудителя), сложностью дифференциальной диагностики и сравнительно быстрым изменением клинической картины заболевания за последние годы.

Заболеваемость пневмониями среди взрослых в развитых странах составляет 3–16 % в год (больше у пожилых пациентов и детей). При этом, по оценкам специалистов, примерно в 60 % случаев заболевание остается нераспознанным. На долю требующих госпитализации приходится от 20 до 50 % пациентов. Около 1 % больных любого профиля, поступающих в стационары, заболевают внутригоспитальными пневмониями. Смертность от пневмоний в Европе колеблется от 7,1 (Венгрия) до 55,4 (Великобритания) на 100 000 населения (среди пожилых — в 10–15 раз выше).

В Вооруженных Силах РФ заболеваемость пневмониями составляет 14–20 %. При этом среди военнослужащих, проходящих службу по призыву, она достигает 25–27 %, в то время как среди офицеров, прапорщиков и контрактников — 4–9 %.

В условиях воинских коллективов течение пневмонии имеет ряд особенностей, обусловленных молодым возрастом больных, большой скученностью, относительно редким наличием сопутствующих заболеваний, перекрестной инфекцией.

Определение

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

Этиология и патогенез

К наиболее важным факторам риска развития ВП относится курение, нарушения иммунитета (терапия ГКС и др.), наличие пневмонии в анамнезе и некоторых профессиональных факторов. Пациенты, получающие внутривенные инъекции, инъекционные наркоманы особенно

подвержены риску развития пневмонии. Каждому фактору риска соответствуют определенные потенциально значимые возбудители.

Факторами риска нозокомиальной пневмонии являются: возраст старше 60 лет; тяжесть состояния при оценке по шкале АРАСНЕ II >16; черепно-мозговая травма; кома; бронхоскопия; назогастральный зонд; эндотрахеальная интубация; хирургическая операция на органах верхнего этажа брюшной полости или на грудной клетке; гипоальбуминемия; нервно-мышечные расстройства; наличие ХОЗЛ и дыхательной недостаточности; назначение препаратов внутривенно; наличие у больного монитора внутричерепного давления; полиорганная недостаточность; аспирация содержимого желудка в больших объемах; предшествующий прием антибиотиков; назначение H₂-гис-таминоблокаторов; рН желудка более 4,0; развитие заболевания в осенне-зимний период. Для больных на ИВЛ дополнительными факторами риска являются: проведение реинтубации; ИВЛ продолжительностью более 2 сут; трахеостомия; низкое давление в манжете интубационной трубки; пассивное положение головы; неудачи при аспирации из подсвязочного пространства.

Основными возбудителями ВП являются *Str. pneumoniae* (30–50 %), *Mycoplasma pneumoniae* (2–30 %), *Chlamydomphila pneumoniae* (2–20 %), *Haemophilus influenzae* (2–18 %). Более скромную роль в этиологии ВП играет *Maraxella catarrhalis* (1–10 %), *Staph. aureus* (2–10 %), *Legionella pneumophila* (2–10 %), грамотрицательные микро-организмы (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* — до 5 %), анаэробы.

Роль вирусов может рассматриваться как фактор, способствующий бактериальной суперинфекции, однако не исключается возможность «чистых» вирусных пневмоний.

Доминирующими возбудителями нозокомиальных пневмоний являются грамотрицательные микроорганизмы (*Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter spp.*), а также *Staph. aureus* и анаэробы. Особенностью возбудителей является высокая устойчивость ко многим антибактериальным препаратам.

Аспирационные пневмонии почти всегда вызваны анаэробной и/или грамотрицательной микрофлорой. В этиологии пневмоний у лиц с иммунодефицитами помимо стандартной внутригоспитальной флоры (грамотрицательных бактерий и стафилококков) велика роль сравнительно малопатогенных микроорганизмов — стрептококков группы «Viridans», грибов (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) и др.

Принято выделять ряд клинических ситуаций, в которых пневмония чаще вызывается определенными агентами. У лиц молодого возраста, неотягощенных сопутствующими заболеваниями, пневмонии часто вызываются пневмококками, микоплазмой, хламидией. У лиц старше 60 лет при пневмониях из мокроты обычно выделяются пневмококки и ге-

мофильные палочки. При предшествующих легочно-сердечных заболеваниях, особенно у страдающих хронической обструктивной болезнью легких, вероятными патогенами являются пневмококки, гемофильные палочки, моракселла. Развитие пневмонии в условиях семейной вспышки ОРВИ настораживает в отношении не только вирусной природы заболевания, но и таких агентов, как микопlasма и хламидия. При контактах с птицами высока вероятность хламидийной инфекции. Наличие верхнедолевой пневмонии требует уточнения возможных контактов с больными туберкулезом и исключения этой специфической инфекции. При аспирационном синдроме нередко причиной пневмонии являются анаэробы. У алкоголиков часто развиваются пневмонии, вызванные клебсиеллой и другими грамотрицательными палочками. У наркоманов нередки случаи туберкулеза легких, стафилококковых и анаэробных пневмоний. Для ВИЧ-инфицированных характерны пневмоцистные пневмонии и микобактериозы. У длительно обездвиженных пациентов (инсульты, переломы шейки бедра) пневмонии часто вызваны стрептококками, стафилококками, грамотрицательными палочками.

Для некоторых возбудителей пневмонии выявлены сезонные колебания заболеваемости. Так, большинство случаев пневмонии, вызванной легионеллой, приходится на летние и осенние месяцы, а инфекция, вызываемая *M. pneumoniae*, подвержена цикличности с периодом от 3 до 5 лет.

Выделяют четыре основных патогенетических механизма, обуславливающих развитие пневмонии:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (например, при инфекционном эндокардите, септическом тромбофлебите);
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (например, при абсцессе печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Основным путем инфицирования и основным патогенетическим механизмом развития пневмонии, как было установлено исследованиями последних лет, является аспирация содержимого ротоглотки.

Не менее распространенным механизмом развития пневмонии признается активация собственной микрофлоры нижних дыхательных путей больного, которая может отмечаться у ослабленных больных, на фоне снижения иммунитета, под воздействием факторов, повреждающих эпителий дыхательных путей, а также при дисбактериозе (в том числе и ятрогенном).

Классификация

В Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ X, 1992 г.) пневмонии четко отграничены от других очаговых неинфекционных воспалительных заболеваний легких. Так, заболевания, вызываемые физическими и химическими факторами (лучевой пневмонит, бензиновая пневмония), поражения легких аллергического характера (эозинофильная пневмония), сосудистого происхождения (инфаркт-пневмония на фоне тромбоэмболии ветвей легочной артерии) кодируются согласно МКБ X в соответствующих разделах. Из рубрики «Пневмонии» исключены также воспалительные процессы в легких, вызываемые облигатными инфекционными агентами (Кулихорадка, корь, краснуха, грипп и др.). Эти заболевания рассматриваются в качестве осложненного течения соответствующих нозологических форм.

В настоящее время рекомендуется к использованию классификация легочных воспалений, учитывающая те условия, в которых развилось заболевание, некоторые особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности больного (клинико-эпидемиологический принцип). Именно эти факторы в наибольшей мере определяют вероятную этиологию заболевания. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие виды пневмоний:

1. Внегоспитальная (приобретенная вне лечебного учреждения) пневмония (ВП). Синонимы: домашняя, амбулаторная, внебольничная.

2. Госпитальная (приобретенная в лечебном учреждении) пневмония (ГП). Синонимы: нозокомиальная, внутрибольничная, внутригоспитальная. Диагностируется в том случае, если клинические и рентгенологические признаки легочного воспаления появляются спустя 48 часов пребывания больного в стационаре.

3. Аспирационная пневмония.

4. Пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия).

Традиционно классификации отечественных ученых (Н.С. Молчанов, 1964; Е.В. Гембицкий, О.В. Коровина, 1968; В.П. Сильвестров, 1982) подразделяли пневмонии по этиологии, морфологии, течению, осложнениям. В обобщенном виде эти классификации выглядят следующим образом:

- по этиологии:
 - а) бактериальные;
 - б) вирусные;
 - в) микоплазменные;

- г) прочие.
 - по клинико-морфологическим признакам:
 - а) паренхиматозные: крупозные и очаговые;
 - б) интерстициальные;
 - в) смешанные.
 - по течению:
 - а) остroteкущие;
 - б) затяжные.
 - по наличию осложнений:
 - а) неосложненные;
 - б) осложненные:
 - легочные осложнения (абсцедирование, деструкция легочной ткани, плеврит, эмпиема плевры и др.);
 - внелегочные осложнения (инфекционно-токсический шок, коллапс, нефропатия, гломерулонефрит, миокардит и др.).

Клиническая картина

Для пневмонии характерно сравнительно острое начало заболевания, лихорадка, интоксикация, кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой. Последняя может иметь коричнево-красную, «ржавую» окраску (что чаще отмечается при крупозном воспалении). Возможно, появление болей в грудной клетке, связанных с кашлем и актом дыхания.

У пожилых, а также у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, может наблюдаться только нарушение сознания или ухудшение общего самочувствия.

Данные осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации при пневмонии зависят от величины пораженного участка легких, его локализации и фазы воспалительного процесса. Медицинские работники обязаны знать не только симптомы развернутой клинической картины, но и ранние признаки болезни. Циклическое течение более характерно для крупозной пневмонии. В первые дни заболевания над пораженной долей перкуторный звук имеет тимпанический оттенок, дыхание ослаблено. В дальнейшем быстро наступает притупление перкуторного тона, и появляется характерное для крупозного воспаления бронхиальное дыхание. В этот же период может выслушиваться крепитация (*crepitatio index*). Голосовое дрожание усилено. Феномен бронхофонии положительный. В фазе разрешения интенсивная тупость постепенно сменяется легочным звуком, дыхание при аускультации меняет свой характер с бронхиального на жесткий. Появляется конечная крепитация (*crepitatio redux*), переходящая впоследствии в звучные влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы.

Характерно появление герпетических высыпаний на губах и крыльях носа, отставание при дыхании одной стороны грудной клетки.

Очаговая пневмония отличается менее выраженной интоксикацией. Физикальная симптоматика нередко бывает скудной. Притупление легочного звука и усиление голосового дрожания определяется далеко не во всех случаях. При аускультации помимо влажных можно выслушать рассеянные сухие (жужжащие и свистящие) хрипы.

Скудная симптоматика характерна для госпитальных, послеоперационных и травматических пневмоний, для легочного воспаления у лиц с поражением ЦНС. Основными клиническими проявлениями послеоперационной пневмонии нередко бывают не объяснимая местным процессом в послеоперационной ране лихорадка, общая интоксикация, одышка, тахикардия. Диагностика нозокомиальных пневмоний затруднена в связи с невозможностью адекватного физикального обследования пациента из-за его малой подвижности, нарушения сознания или невозможности глубокого дыхания.

Следует отметить, что изредка пневмония выявляется при плановом или случайном рентгенологическом обследовании. Описанные выше клинические симптомы и синдромы могут отсутствовать.

Принято различать типичные и атипичные, требующие иной антибактериальной терапии, пневмонии. Классические типичные пневмонии протекают в виде острого очагового заболевания, характеризующегося внезапным началом, высокой температурой, ознобами, продуктивным кашлем, болями в грудной клетке, аускультативными признаками очагового поражения легочной ткани, нейтрофильным лейкоцитозом, наличием рентгенологического очага и затемнения и положительным цитобактериологическим анализом мокроты. Наиболее частыми возбудителями их являются внеклеточные микроорганизмы — *Str. pneumoniae* или, реже, *H. influenzae*, *Staph. aureus* и анаэробы. *Атипичные* пневмонии характеризуют нарастающее начало, лихорадка, не сопровождающаяся ознобами, непродуктивный кашель, головные боли, миалгии, диффузные крепитирующие хрипы, незначительный лейкоцитоз, наличие интерстициальных инфильтратов, отрицательный бактериологический анализ мокроты, нередко отмечается инфекция верхних дыхательных путей. Их этиологическими агентами являются внутриклеточные возбудители (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и др.) или вирусы.

Впрочем, пневмонии, вызываемые вирусами или внутриклеточными возбудителями, могут напоминать клиническую картину типичных пневмоний и, наоборот, заболевания, связанные с внеклеточными агентами, могут имитировать атипичные пневмонии. Таким образом, основываясь на клинической картине, нельзя достоверно определить тип возбудителя, а разделение пневмоний на типичную и атипичную лишено

особого клинического смысла. Тем более что определенную путаницу в терминологию внесла зафиксированная в 2003 г. вспышка тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ТОРС, SARS), получившего в средствах массовой информации и ряде медицинских изданий название «атипичной пневмонии».

Инструментальная и лабораторная диагностика

Всем больным, имеющим клинические и физикальные симптомы пневмонии, показано проведение *рентгенографии легких* в прямой и боковой проекциях. Рентгенологически определяемая инфильтрация легочной ткани является основным диагностическим критерием пневмонии.

Рентгенологическое исследование легких показано также при длительно сохраняющейся лихорадке (более 5 дней) у больных с острой респираторно-вирусной инфекцией.

Вместе с тем не следует считать диагноз пневмонии неправомерным в случае отсутствия по тем или иным причинам рентгенологического подтверждения диагноза. То есть, иными словами, диагноз пневмонии может быть установлен только на основании клинической картины заболевания и данных физикального обследования без проведения рентгенологического исследования.

Следует помнить о существовании рентгенонегативных пневмоний. Последние могут иметь место в случаях, если рентгенография выполнена в первые часы после начала заболевания, когда клинические признаки пневмонии уже определяются, а рентгенологически значимая инфильтрация в легких еще не сформировалась. В связи с этим и во избежание дополнительной лучевой нагрузки на больного не целесообразно выполнение рентгенографии легких в первые 12–24 часа заболевания. Рентгенологические изменения могут не определяться или быть невыраженными при вирусных интерстициальных пневмониях. В таких случаях для уточнения диагноза полезной может оказаться компьютерная томография. Последняя по сравнению с рентгенографией обладает в 2 раза более высокой чувствительностью при диагностике пневмоний и может оказаться незаменимой при проведении дифференциальной диагностики с опухолями и рядом других заболеваний.

Каждая пневмония требует установления этиологического диагноза. Некоторую, хотя и ограниченную, ценность в решении этой задачи имеют клинические и эпидемиологические данные. Ведущая же роль в установлении этиологии пневмоний принадлежит *микробиологическим методам*. Биологическим материалом для исследования может быть мокрота, кровь, плевральная жидкость, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, пунктат инфильтрата или абсцесса легких, ткань (биоптат)

легкого. Наиболее доступным материалом является мокрота, но в связи с тем, что она легко подвержена контаминации микрофлорой верхних дыхательных путей, трактовка результатов микробиологического исследования не всегда однозначна. Необходимо соблюдать следующие правила забора мокроты: до начала антибактериальной терапии после полоскания зева и полости рта кипяченой водой или раствором пищевой соды свободно откашливаемую мокроту (лучше первую утреннюю порцию, до еды) собирают в стерильную посуду с плотно закрывающейся крышкой. Для улучшения отхождения мокроты пациенту натошак дают отхаркивающие средства, проводят ингаляцию ультразвуком солевого раствора. Сроки доставки мокроты в лабораторию не должны превышать 1,5–2 часа от момента ее получения (допускается хранение в холодильнике не более 6 часов).

Достаточно информативной и оправданной считается окраска мазка по Граму перед микробиологическим исследованием. Ее целесообразно осуществлять в условиях экспресс-лаборатории приемного отделения госпиталя. Выявление в мазке значительного количества грамположительных или грамотрицательных бактерий может служить ориентиром для эмпирической терапии.

Следует отметить, что интерпретация результатов бактериоскопии и посева мокроты должна проводиться с учетом клинических данных. Разграничение «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя» в некоторых случаях вызывает немалые затруднения.

Несмотря на важность получения лабораторного материала (мокрота, кровь) до назначения антибиотиков, **микробиологическое исследование не должно служить причиной задержки начала антибактериальной терапии.**

Проведение *инвазивных процедур* для получения диагностического материала (игольная экспирация, бронхоальвеолярный лаваж — БАЛ, биопсия и т.п.) для большинства больных с ВП не показано, но может быть оправдано в случаях тяжелого течения заболевания и неэффективности проводимой терапии.

Общеклинические и биохимические анализы крови решающего значения для верификации диагноза и установления этиологии пневмонии не имеют. Однако лейкоцитоз более $10\text{--}12 \cdot 10^9/\text{л}$ указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции, а лейкопения ниже $3 \cdot 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз выше $25 \cdot 10^9/\text{л}$ являются неблагоприятными прогностическими признаками. Отклонения в функциональных тестах печени, почек, уровне гликемии могут указывать на поражение ряда органов/систем, что имеет определенное клиническое и прогностическое значение.

Исследование газового состава артериальной (а не капиллярной) крови показано больным с явлениями дыхательной недостаточности,

обусловленной распространенной пневмонической инфильтрацией, массивным плевральным выпотом, развитием пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких. Эти анализы помогают определить необходимость госпитализации больного и показания к назначению ингаляций кислорода.

Серологическая диагностика, разработанная для легионеллезной, микоплазменной, хламидийной и пневмококковой инфекций, носит ретроспективный характер и не рассматривается в ряду обязательных методов исследования.

Перспективным методом для диагностики таких возбудителей, как *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, является *полимеразная цепная реакция (ПЦР)*. Однако место ПЦР еще не определено и этот метод не может быть рекомендован для внедрения в широкую клиническую практику.

Диагностические критерии

Диагностика пневмоний в большинстве случаев не представляет затруднений, если соблюдать определенные правила. Существует понятие «золотого стандарта» при постановке диагноза пневмонии; он складывается из следующих пяти признаков (Чучалин А.Г., 1997):

- 1) острое начало заболевания, сопровождающееся лихорадкой и повышением температуры;
- 2) появление кашля и отделение мокроты гнойного характера;
- 3) укорочение легочного звука, появление аускультативных феноменов пневмонии над пораженным участком легкого;
- 4) лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом или реже лейкопения;
- 5) выявляемый с помощью рентгенологического метода инфильтрат в легких, который ранее не определялся.

В последние годы многие зарубежные клинические рекомендации в зависимости от степени достоверности диагноза пневмонии рекомендуются использовать термины «определенный», «неопределенный», «маловероятный».

Диагноз пневмонии считается *определенным* при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих: а) острая лихорадка в начале заболевания ($t^{\circ} > 38,0^{\circ}\text{C}$); б) кашель с мокротой; в) физикальные признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука); г) лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$).

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких делает диагноз пневмонии *неточным/неопределенным*. При этом диагноз заболевания основывается на

учете данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомов.

Если при обследовании больного с лихорадкой, жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в груди рентгенологическое исследование органов грудной клетки оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика (укорочение/тупость перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или инспираторной крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания), то предположение о пневмонии становится *маловероятным*.

Подобным же образом и *этиологический* диагноз пневмонии в последние годы принято подразделять на *определенный*, *вероятный* и *возможный*. Об *определенном* диагнозе свидетельствует выделение *Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, энтеробактерий, *Ps. aeruginosa* из крови или плевральной жидкости, т.е. из тех сред, в которых контаминация микроорганизмами невозможна. Другими случаями, когда диагноз представляется определенным, являются: четырехкратное нарастание титра антител к *L. pneumophila* (>1:128), *M. pneumoniae* (>1:64), *S. pneumoniae*; выявление значимого титра вируса гриппа (>1:32); выделение *Legionella* spp. из респираторных секретов и положительные результаты теста на наличие антигена *L. pneumophila* в моче (иммуноферментный метод). О *вероятном* диагнозе можно говорить при выделении *Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, энтеробактерий или *Ps. aeruginosa* из гнойной мокроты, содержащей умеренное или значительное количество нейтрофилов при окраске по Граму. При этом бактериоскопически обнаруживаются умеренное или значительное количество возбудителей. Наконец, о *возможном* диагнозе принято говорить в том случае, когда из гнойной мокроты был выделен потенциальный возбудитель пневмонии (но не *Legionella* spp.), а при бактериоскопии окрашенного по Граму мазка мокроты обнаружено умеренное количество морфологически сходных микроорганизмов. Однократное определение высокого титра антител к *L. pneumophila* (>1:1024), *M. pneumoniae* (>1:64) и *S. pneumoniae* (IgG>1:512 или IgM>1:16) также является критерием возможного диагноза.

Для нозокомиальных пневмоний разработаны следующие критерии диагностики (табл. 5).

Следует учитывать, что под маской плохо поддающейся лечению пневмонии могут скрываться онкологические (бронхогенный или бронхоальвеолярный рак, лимфома), иммунологические (васкулиты, альвеолиты, эозинофильная пневмония, альвеолярный протеиноз) заболевания,

а также сердечно-сосудистая патология — застойная сердечная недостаточность и тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 5

Критерии диагноза нозокомиальной пневмонии

<p>Достоверный диагноз</p>	<p>Рентгенологические признаки абсцесса. Получение культуры возбудителя при игольной биопсии легкого. Гистологическое подтверждение диагноза по материалам открытой биопсии ткани легкого (в том числе и при аутопсии) в сочетании с положительными результатами микробиологического исследования ткани легкого (>10⁴ колониеобразующих единиц в 1 г легочной ткани).</p>
<p>Вероятный диагноз</p>	<p>Определение возбудителя в мокроте, БАЛ (полученных при минимальном риске контаминации дыхательных путей микроорганизмами извне, т. е., как правило, забор материала защищенными щетками). Положительные результаты при исследовании гемокультуры в двух последовательных заборах, полученных с интервалом в 48 ч и после 48 ч с момента появления респираторной симптоматики. Выделение культуры возбудителя в плевральной жидкости. Наличие гистологической картины пневмонии в материалах открытой биопсии легкого или материалах аутопсии при сочетании с отрицательными результатами микробиологического исследования ткани легкого (<10⁴ колониеобразующих единиц в 1 г легочной ткани).</p>
<p>Достоверное исключение диагноза</p>	<p>Материалы аутопсии, проводимой позже 3 сут с момента выставления предположительного диагноза пневмонии, не выявляют картины воспаления в легких. Выявление альтернативной этиологии в сочетании с отрицательными данными микробиологического исследования. Цитологическое выявление патологического процесса в ткани легкого, отличного от пневмонии, в сочетании с отрицательными данными микробиологического исследования.</p>
<p>Вероятное исключение диагноза</p>	<p>Выздоровление больного произошло в отсутствие антибиотикотерапии, при этом имеется альтернативная диагностическая концепция. Имеется альтернативный диагноз, объясняющий персистирование лихорадки и инфильтративных изменений в легких.</p>

В качестве дополнительных объективных критериев для уточнения диагноза используются: рентгенотомография и КТ легких; посевы крови, мокроты, мочи; посев и цитологическое исследование плевральной жидкости; серологические исследования (определение антител к микоплаз-

ме, хламидиям, легионелле, цитомегаловирусу) при нетипичном течении и иммунодефицитах, у пожилых людей, алкоголиков, наркоманов; биохимическое исследование крови при тяжелом течении пневмонии, при сопутствующих заболеваниях, почечной недостаточности, диабете, печеночной недостаточности. Цитологическое исследование мокроты проводится у курильщиков старших возрастных групп, при раковом семейном анамнезе. Бронхоскопия показана при отсутствии эффекта от лечения, при подозрении на рак легкого, инородное тело, аспирацию. При дифференциальной диагностике сепсиса и эндокардита проводится ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости. Изотопное сканирование легких и ангиопульмонография показаны для исключения тромбоэмболии легочной артерии.

При формулировке диагноза указывается клинико-морфологический вариант пневмонии (крупозная, очаговая, интерстициальная), этиология заболевания (в том случае, если ее удалось установить), локализация воспалительного процесса (сегменты, доля, сторона поражения), степень тяжести, осложнения. Поскольку пневмония в принципе и в соответствии с приведенным выше определением является острым инфекционным процессом, а диагноз «хроническая пневмония» практически вышел из употребления, в настоящее время признано нецелесообразным использовать сочетание «острая пневмония», заменяя его термином «пневмония». При формулировке диагноза пневмонии могут опускаться также термины «внебольничная», «бытовая», «приобретенная».

Например, крупозная пневмококковая пневмония в С₈, С₉, С₁₀ нижней доли правого легкого с тяжелым затяжным течением, осложненная инфекционно-токсическим шоком, правосторонним парапневмоническим экссудативным плевритом; очаговая пневмония в С₄, С₅ верхней доли левого легкого средней степени тяжести.

Тяжесть состояния больных пневмонией оценивается по выраженности общей интоксикации, наличию и степени дыхательной недостаточности, по осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы (шок, коллапс), местным осложнениям (плеврит, деструкция легочной ткани, пневмоторакс и т. п.), инфекционно-аллергическим осложнениям со стороны других органов и систем (гломерулонефрит, миокардит, эндокардит и др.). Различают лёгкие, средней тяжести, тяжёлые пневмонии.

Тяжелая пневмония характеризуется резко выраженной интоксикацией, сопровождающейся гипертермией, адинамией, острой сосудистой и сердечно-сосудистой недостаточностью (коллапсы, шок, предотечные состояния и отек легких), резко выраженной дыхательной недостаточностью. Возможно развитие в легких деструктивных процессов и инфекци-

онно-аллергических осложнений со стороны различных органов и систем.

Пневмония средней тяжести характеризуется фебрильной лихорадкой, головной болью, слабостью и другими проявлениями умеренно выраженной интоксикации. Дыхательная недостаточность не выражена, обнаруживается при инструментальном обследовании, физической нагрузке.

Легкая пневмония отличается отсутствием выраженных симптомов интоксикации, незначительными отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Дыхательная недостаточность, как правило, не выявляется.

Широкое распространение в мире получил алгоритм объективизации степени тяжести состояния больного ВП, разработанный в 1997 г. М. Fine и соавт., по которому тяжесть состояния больных подразделяется на 5 классов. Исследование с использованием шкалы M.Fine показало, что смертность больных, отнесенных к I–II классам риска, составляет 0,1–0,6 %, а среди пациентов с IV классом риска — 8,2 %. Максимальный показатель смертности (29,2 %) отмечен при V классе риска. Балльная оценка исхода, классы риска и алгоритм оценки прогноза течения ВП представлены в таблицах 6–7 и на схеме.

Таблица 6

**Балльная оценка исхода внебольничной пневмонии
(Fine M. et al., 1997)**

Характеристика больного	Оценка в баллах
<i>Демографические факторы</i>	
<i>Возраст</i>	
Мужчины	Возраст (годы)
Женщины	Возраст (годы) — 10
Обитатели дома престарелых	+ 10
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Злокачественные новообразования	+ 30
Заболевания печени	+ 20
Застойная сердечная недостаточность	+ 10
Цереброваскулярные заболевания	+ 10
Патология почек	+ 10
<i>Физикальные признаки</i>	
Нарушение сознания	+ 20
Тахипное ≥ 30 /мин	+ 20

Окончание табл. 6

Характеристика больного	Оценка в баллах
Гипотензия (АД сист.) <90 мм рт. ст.	+ 20

Гипотермия (<35°C) или гипертермия (≥40°C)	+ 15
Тахикардия ≥125/мин	+ 10
<i>Лабораторные признаки</i>	
pH <7,35	+ 30
Азот мочевины крови >10,7 ммоль/л	+ 20
Na ⁺ <130 мэкв/л	+ 20
Глюкоза >13,9 ммоль/л	+ 10
Гематокрит <30 %	+ 10
РаО ₂ <60 мм рт. ст.	+ 10
Плевральный выпот	+ 10

Таблица 7

Классы риска внебольничной пневмонии (Fine M. et al., 1997)

Класс риска	Баллы	Летальность	Лечение
I	Нет предикторов неблагоприятного исхода	0,1	Амбулаторное
II	<70	0,6	Амбулаторное
III	71–90	2,8	Стационарное
IV	91–130	8,2	Стационарное
V	>130	29,2	Стационарное

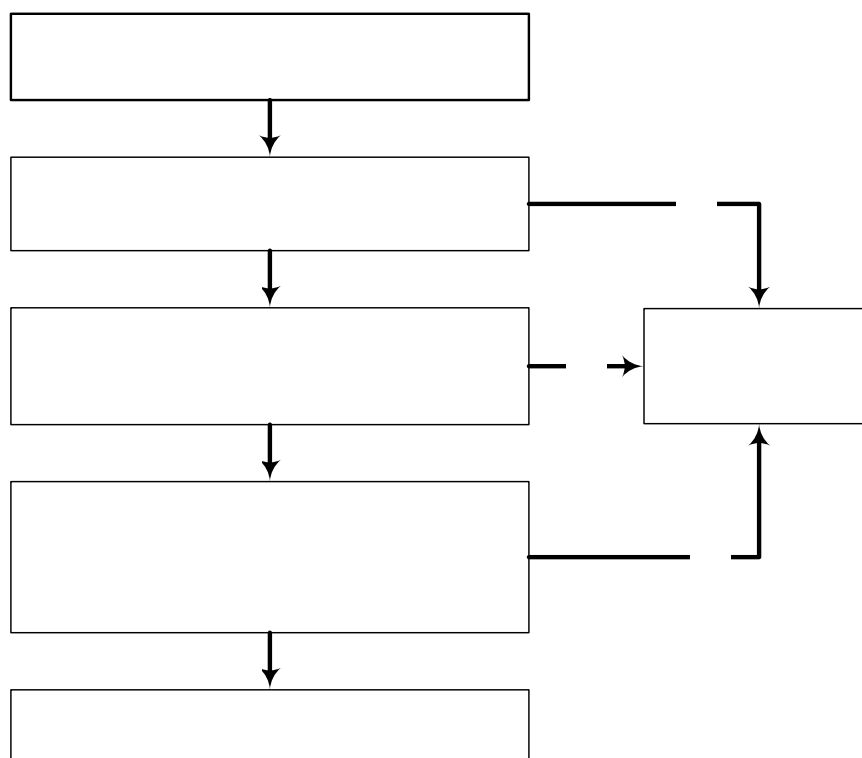


Рис. 1. Алгоритм оценки прогноза течения внебольничной пневмонии (Fine M. et al., 1997)

В Беларуси все шире применяется достаточно простая и доступная градация пневмоний по степени тяжести, предложенная Н.Ф. Сорокой и М.А. Савченко в 2001 г. (табл. 8).

Таблица 8

Степени тяжести пневмонии (Сорока Н.Ф., Савченко М.А.)

Показатели		Легкая	Средняя	Тяжелая
Лихорадка		до 38°C	38–39°C	>39°C
Лёгкие	Число дыханий	до 20	20–30	>30
Сердце	Частота пульса в мин	до 90	90–110	>110
	Систолическое АД мм рт. ст.	>110	90–110	<90
Общий анализ крови	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4–8	8–20	>20 или <4
	Палочкоядерные, %	До 10	10–30	>30
	Токсогенная зернистость нейтрофилов	Нет	+ – ++	+++
Рентгенография легких (объем поражений)		1–2 сегмента	>2 сегментов или полисегментарная	Полисегментарная, долевая, двусторонняя (при объеме поражения >2-х сегментов)

Затяжные (медленно разрешающиеся / не разрешающиеся) пневмонии

У большинства больных пневмонией к исходу 3–5 дней после начала потенциально эффективной антибактериальной терапии нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В тех же случаях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удастся достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о не разрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной пневмонии.

В подобной клинической ситуации следует, прежде всего, установить возможные факторы риска затяжного течения заболевания: а) возраст старше 55 лет; б) хронический алкоголизм; в) наличие сопут-

ствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов (хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.); г) тяжелое течение пневмонии; д) многодолевая распространенность пневмонической инфильтрации; е) вирулентные возбудители заболевания (*L. pneumophila*, *Staph. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии); ж) курение; з) клиническая неэффективность проводимой терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка); и) вторичная бактериемия.

В ряду возможных причин медленного разрешения пневмонии может быть приобретенная возбудителем заболевания антибиотикорезистентность. В этой связи следует принимать во внимание известные факторы риска резистентности ведущих возбудителей заболевания. Исключительное значение имеет дифференциальная диагностика пневмонии затяжного течения с очагово-инфильтративным туберкулезом легких. Кроме того, следует иметь в виду широкий круг неинфекционных заболеваний, порой весьма напоминающих пневмонию и создающих в этой связи известные дифференциально-диагностические трудности (табл. 9).

Таблица 9

Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких

<p align="center">Новообразования</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичный рак легкого (особенно т.н. пневмоническая форма бронхо-лоалеволярного рака) • Эндобронхиальные метастазы • Аденома бронха • Лимфома
<p align="center">Тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого</p>
<p align="center">Иммунопатологические заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> • Системные васкулиты • Волчаночный пневмонит • Аллергический бронхолегочный аспергиллез • Облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией • Идиопатический легочный фиброз • Эозинофильная пневмония • Бронхоцентрический гранулематоз
<p align="center">Прочие заболевания/патологические состояния</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застойная сердечная недостаточность • Лекарственная (токсическая) пневмопатия • Аспирация инородного тела • Саркоидоз • Легочный альвеолярный протеиноз

- Липоидная пневмония
- Округлый ателектаз

Лечение

При выявлении пневмонии у военнослужащих срочной службы вне зависимости от степени тяжести заболевания подлежат стационарному лечению в условиях терапевтических отделений военно-лечебных учреждений.

Офицеры, прапорщики, военнослужащие контрактной службы в случаях легкого течения неосложненных пневмоний могут лечиться амбулаторно или в дневном стационаре военной поликлиники, госпиталя.

Показания для госпитализации

- 1) возраст старше 60 лет;
- 2) частота дыхания — 30 и более в 1 мин;
- 3) нарушение сознания;
- 4) тяжелые сопутствующие заболевания (ХОБЛ, сахарный диабет, ХПН, алкоголизм, наркомания, алиментарная дистрофия, гепатит, цирроз печени, остеомиелит, сердечная недостаточность, спленэктомия в анамнезе, цереброваскулярные заболевания и др.);
- 5) среднетяжелая (в большинстве случаев) и тяжелая пневмония;
- 6) долевая и полисегментарная пневмония;
- 7) быстрое прогрессирование процесса (увеличение инфильтрации за 2 суток более чем на 50 %);
- 8) систолическое АД <90 мм рт. ст., диастолическое АД <60 мм рт. ст., температура тела <35°C или >40°C, гемоглобин крови менее 90 г/л;
- 9) лейкопения (число лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоз (число лейкоцитов более $25 \cdot 10^9/\text{л}$);
- 10) подростки, бомжи, одинокие пожилые люди и проживающие в общежитии;
- 11) в случае затруднений дифференциальной диагностики;
- 12) при неэффективности амбулаторного лечения в течение 3–5 дней;
- 13) невозможность обеспечения адекватного ухода и лечения на дому;
- 14) предпочтение пациента или членов его семьи.

При наличии следующих признаков больные должны госпитализироваться в отделения интенсивной терапии и реанимации:

- нарушение сознания;
- ЧДД более 30 в минуту;
- необходимость в искусственной вентиляции легких;

- шоковое состояние (систолическое АД <90 мм рт. ст. и/или диастолическое АД <60 мм рт. ст.);
- диурез <20 мл/ч;
- PaO₂ артериальной крови менее 50–60 мм рт. ст., PaCO₂ >50 мм рт. ст.;
- потребность в вазопрессорах >4 часов;
- достоверное распространение инфильтрации легочной ткани в течение 48 часов от момента поступления.

Этиотропным лечением пневмонии является назначение антибактериальных средств. Их применяют с учётом следующих условий (Е.Н. Гайдар, 2000):

1. Эмпирический подход к выбору оптимального антибактериального средства.
2. Выделение двух типов пневмоний по условиям возникновения (внебольничная и госпитальная) и с учетом дополнительных факторов (возраст, тяжесть заболевания, сопутствующая патология).
3. Забор мокроты (и желательна крови) для бактериального исследования до назначения антибактериальной терапии у стационарных больных.
4. Бактериологический контроль во время и после окончания антибактериальной терапии.
5. Коррекция лечения для проведения антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов.
6. Монотерапия пневмонии, за исключением особо тяжелых форм заболевания (реанимация, иммунодефицит, бактериемия, при наличии полирезистентных штаммов микроорганизмов или инфекции, вызванной синегнойной палочкой).
7. Назначение аминогликозидов в сочетании с другими антибактериальными средствами в случае госпитальной пневмонии.
8. При наличии двух средств с одинаковой антибактериальной активностью и переносимостью предпочтение следует отдавать препарату меньшей стоимости, либо с более удобным режимом дозирования.
9. Первоначальную оценку эффективности антибактериальной терапии по снижению температуры тела и уменьшению проявлений интоксикации пневмонии следует проводить через 48–72 ч от начала лечения. При отсутствии клинического эффекта в эти сроки необходима замена антибактериального препарата.
10. Длительность антибактериальной терапии — 5–7 дней при внебольничной пневмонии (исключение — атипичные и сложные пневмонии) и 7–10 дней при госпитальной пневмонии. Большая длительность антибактериальной терапии увеличивает риск суперинфекции и существенно повышает стоимость лечения.

11. Последовательное (парентерально — внутрь) применение антибактериальных средств снижает стоимость лечения больных пневмонией в стационаре.

В структуре пневмоний у военнослужащих ведущее место занимают *внегоспитальные пневмонии*, приобретенные за пределами лечебного учреждения.

Для рациональной эмпирической антибиотикотерапии ВП разделены на 3 подгруппы:

1. Нетяжелые пневмонии у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих болезней. Препаратами выбора являются пенициллин, аминопенициллины, макролиды (ампициллин, амоксициллин, эритромицин, азитромицин, кларитромицин). В качестве резервного антибиотика может использоваться доксициклин.

2. Пневмонии у пациентов старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические болезни печени, хроническая почечная недостаточность, алкоголизм, пониженное питание, психические болезни, состояние после спленэктомии, подозрение на аспирацию, госпитализация в течение последнего года по поводу пневмонии). Лечение рекомендуется начинать с «защищенных» оральных аминопенициллинов (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат) или цефалоспоринов II поколения также в пероральной форме (цефуроксим). Учитывая возможность в данной группе хламидийной и легионеллезной этиологии ВП, оправдано комбинирование указанных β -лактамов с макролидными антибиотиками.

3. Клинически тяжелые пневмонии независимо от возраста. Средствами выбора являются парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в комбинации с макролидами для парентерального введения (эритромицин, спирамицин).

Использование гентамицина в виде монотерапии у больных пневмонией нецелесообразно в связи с неактивностью аминогликозидных антибиотиков в отношении пневмококков.

Эмпирическая антибактериальная терапия *нозокомиальных пневмоний* должна проводиться с учетом локальных данных об этиологической структуре госпитальных инфекций и частоты распространения антибиотикорезистентности среди их возбудителей.

Наиболее распространенной формой госпитального легочного воспаления является вентиляторассоциированная пневмония (ВАП), которая возникает у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких.

В целях проведения рациональной антибактериальной терапии группу ГП подразделяют на 2 подгруппы:

1. Пневмонии, развивающиеся у пациентов в отделениях общего профиля без факторов риска, а также ранние ВАП (при продолжительности ИВЛ менее 5–7 дней), развившиеся в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Препаратами выбора при эмпирической терапии являются парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в максимальных дозах. В качестве альтернативы можно использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.). В случае высокой вероятности псевдомонадной этиологии ГП целесообразно назначить антисинегнойные цефалоспорины III–IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефпиром, цефепим) в сочетании с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин). При этом следует учитывать, что гентамицин менее эффективен в связи с высокой частотой устойчивости к нему возбудителей ГП.

2. Поздние ВАП в отделениях интенсивной терапии и пневмонии у пациентов в отделениях общего профиля при наличии факторов риска (предшествующей антибактериальной терапии или антибиотикопрофилактики). В данной подгруппе особенно высока вероятность этиологической роли псевдомонад и полирезистентных штаммов микроорганизмов. Могут использоваться следующие варианты эмпирической терапии: карбапенемы внутривенно (имипенем, меропенемом), антипсевдомонадные цефалоспорины III–IV поколения (цефтазидим, цефепим) + аминогликозиды, антипсевдомонадные пенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин) + аминогликозиды, азтреонам + аминогликозиды, ципрофлоксацин (в виде монотерапии или в комбинации с аминогликозидами); при подозрении на легионеллезную инфекцию — макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин и др.); при высокой вероятности или подтверждении этиологической роли метициллинрезистентных стафилококков и энтерококков — гликопептиды (ванкомицин); при неэффективности предшествующей терапии, включавшей гликопептиды, — противогрибковые препараты (амфотерицин В, флюконазол).

Аспирационные пневмонии могут быть как внебольничными, так и госпитальными. В их лечении используются защищенные β -лактамы, карбапенемы, цефамицины (цефокситин, цефотетан, цефметазол) в сочетании с метронидазолом, линкозамидами.

Пневмонии у лиц с иммунодефицитом чаще являются госпитальными. Эмпирическая антибиотикотерапия проводится по схемам лечения ГП при наличии факторов риска (подгруппа 2).

Из соображений фтизиатрической настороженности и в целях профилактики резистентности *Mycobacterium tuberculosis* к антибиотикам в терапии пневмоний нерациональным является использование препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью (стрептомицин, канамицин, рифампицин).

Средства выбора для лечения *пневмоний известной этиологии* представлены в таблице 10. Перечень препаратов, обладающих подтвержденной клинической эффективностью при лечении пневмоний известной этиологии, не ограничивается приведенными в этой таблице. Отбор препаратов для включения в таблицу в качестве средств выбора основан на экспертной оценке опубликованных результатов клинических испытаний.

Таблица 10

Препараты выбора для лечения пневмоний известной этиологии

Этиологические агенты		Препараты
Str. pneumoniae	Чувствительные	Бензилпенициллин, аминопенициллины
	Устойчивые к пенициллину	Бензилпенициллин, амоксициллин, парентеральные цефалоспорины III поколения, цефалоспорины IV поколения, карбапенемы, ванкомицин
H. influenzae	Чувствительные	Аминопенициллины
	Продуцирующие β-лактамазы	Защищенные аминопенициллины, оральные цефалоспорины II–III поколения, парентеральные цефалоспорины II–III поколения
M. catarrhalis	Чувствительные	Аминопенициллины
	Продуцирующие β-лактамазы	Защищенные аминопенициллины, оральные цефалоспорины II–III поколения, парентеральные цефалоспорины II–III поколения
Staph. aureus	Чувствительные	Бензилпенициллин, аминопенициллины
	Продуцирующие β-лактамазы	Оксициллин, защищенные аминопенициллины, парентеральные цефалоспорины I–II поколения

Окончание табл. 10

Этиологические агенты		Препараты
	Метициллин-резистентные	Ванкомицин, фузидиевая кислота
M. pneumoniae		Макролиды, доксициклин
C. pneumoniae		Макролиды, доксициклин
Legionella spp.		Эритромицин ± рифампин
Enterobacteriaceae	Чувствительные	Парентеральные цефалоспорины III поколения
	Полирезистентные	Цефалоспорины IV поколения, защищенные аминопенициллины, азтреонам, карбапенем, аминогликозиды, фторхинолоны
Ps. aeruginosa	Чувствительные	Цефтазидим + тобрамицин
	Полирезистентные	Антипсевдомонадные цефалоспорины III поколения + аминогликозиды, антипсевдомонадные пенициллины + аминогликозиды, цефалоспорины IV поколения, азтреонам, карбапенемы, ципрофлоксацин

Критериями эффективности антибактериальной терапии являются в первую очередь клинические признаки: снижение температуры тела, уменьшение интоксикации, улучшение общего состояния, лейкоцитарной формулы, уменьшение количества гноя в мокроте, положительная динамика аускультативных и рентгенологических данных. Эффективность оценивается через 24–72 ч. Лечение не изменяется, если нет ухудшения.

Лихорадка и лейкоцитоз могут сохраняться 2–4 дня, физикальные данные — более недели, рентгенологические признаки инфильтрации ~2–4 недели от начала болезни. Рентгенологические данные часто ухудшаются в начальный период лечения, что является серьезным прогностическим признаком у больных с тяжелым течением заболевания.

При пневмонии легкого, а у молодых пациентов и среднетяжелого течения, применяют таблетированные формы препаратов. Безопасность и клиническая эффективность парентеральной и пероральной антибиотикотерапии сопоставимы. Препараты вводят парентерально в следующих случаях: 1) при сомнении в регулярности приема медикаментов со стороны больного; 2) при сомнении в полноте всасывания пероральной формы; 3) если пациент по ряду причин не может принимать таблетированный препарат; 4) если используется антибиотик, выпускаемый только в форме для парентерального введения.

Современной тенденцией в терапии тяжелых форм пневмонии является ранний переход с парентерального введения препарата на прием внутрь (*ступенчатая антибактериальная терапия*). При этом целесообразно использовать следующие критерии: уменьшение интенсивности кашля, объема мокроты, одышки; стойкая нормализация температуры тела, высокая биодоступность пероральной формы антибиотика. Обычно возможность перехода на пероральный прием антибиотика появляется через 2–3 дня после начала лечения. Цель данного перехода — уменьшение осложнений, наблюдаемых при парентеральном введении, сокращение времени пребывания пациента в стационаре и, следовательно, снижение затрат на лечение.

Наряду с антибактериальными препаратами в терапии пневмонии используются иные направления лечения. Во всех случаях обязательно назначение отхаркивающих препаратов (3 % раствор йодида калия, настой травы алтея, термопсиса и др.). Показано назначение муколитиков (бромгексин, ацетилцистеин, амброксол и др.); при наличии клинических признаков бронхоспазма — бронхолитиков.

При тяжелом течении заболевания и выраженности явлений интоксикации проводится дезинтоксикационная терапия (солевые растворы,

реополиглюкин, 5 % раствор глюкозы) до 1,5–2,0 л жидкости под контролем ЦВД и диуреза.

Противопоказано плановое назначение антигистаминных средств из-за увеличения вязкости мокроты.

В ходе лечения целесообразно производить контроль и своевременную коррекцию иммунного статуса, особенно у часто и длительно болеющих лиц.

Физиотерапевтическое лечение пневмонии проводится после нормализации температуры тела и при отсутствии кровохарканья. Используются тепловые процедуры, ингаляции, электрофорез рассасывающих препаратов.

К критериям выздоровления относятся следующие признаки:

- нормализация самочувствия и состояния больного;
- исчезновение признаков пневмонии при перкуссии и аускультации легких;
- исчезновение рентгенологических признаков инфильтрации легочной ткани;
- исчезновение лабораторных признаков воспалительной реакции крови.

В настоящее время отсутствуют соответствующие доказательства целесообразности назначения различных биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, витаминов, иммуномодуляторов (исключая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и препараты IgG для внутривенного введения), а также длительного применения нестероидных противовоспалительных средств и ненаркотических анальгетиков при пневмонии. Эффективность и безопасность названных лекарственных препаратов не подтверждены результатами рандомизированных контролируемых исследований, что требует дальнейшего изучения и не дает оснований рекомендовать их для лечения данного заболевания.

Профилактика и экспертиза

Реабилитационные мероприятия проводятся с целью полного восстановления здоровья военнослужащих, заболевших пневмонией, возвращения их в строй без нарушения функций и работоспособности и без изменения категории годности. Основными этапами реабилитации являются госпитальный, амбулаторно-поликлинический и санаторный. Необходимыми условиями полноценной реабилитации являются раннее активное выявление больных пневмонией, своевременная госпитализация, хорошая организация лечебного процесса.

После перенесенной пневмонии военнослужащие подлежат диспансерному динамическому наблюдению в течение 6 месяцев, а при наличии остаточных явлений — до года.

Врач части осматривает реконвалесцента по прибытии из госпиталя (медицинской роты), ставит на учет. В последующем он проводит контрольные медосмотры ежемесячно в течение первых 3 месяцев и к исходу 6-го месяца после заболевания. При каждом посещении врача производится термометрия, физикальное обследование, включающее аускультацию легких; один раз в два месяца — спирометрия, один раз в три месяца — клинический анализ крови, пневмотахометрия, анализ мокроты (при ее наличии).

Терапевт проводит осмотр один раз в три месяца. По медицинским показаниям проводятся: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, осмотры фтизиатра, отоларинголога, стоматолога.

Первый и главный путь профилактики пневмоний в войсках состоит в прогнозировании возникновения и распространения эпидемических вспышек острых респираторных вирусных заболеваний, прежде всего среди молодого пополнения в учебных частях и подразделениях, а также периоды неблагополучия эпидемической обстановки по этим заболеваниям среди гражданского населения; в своевременной и надежной изоляции заболевших и проведении иммунопрофилактики.

Второй путь — это повышение неспецифической резистентности организма, а также предупреждение действия простудно-холодового фактора. Необходима постепенная адаптация пополнения, особенно осеннего призыва, к условиям военной службы.

Все профилактические мероприятия должны быть применены к так называемой «группе риска» по пневмонии:

- три и более раз в году болеющие ОРВИ;
- имеющие очаги инфекции в верхних дыхательных путях (хронический тонзиллит, гайморит, кариозные зубы);
- болеющие хроническим бронхитом;
- военнослужащие, имеющие неблагоприятные условия военного труда.

В настоящее время с целью профилактики пневмоний используются пневмококковая и гриппозная вакцины. Целесообразность использования пневмококковой вакцины объясняется, прежде всего, тем, что *Str. pneumoniae* остается ведущим возбудителем пневмонии у взрослых и, несмотря на доступную эффективную антибактериальную терапию, обуславливает значительную заболеваемость и летальность. С целью специфической профилактики пневмококковых инфекций применяют 23-валентную неконъюгированную вакцину, содержащую очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *Str. pneumoniae*. Поскольку пациентам, нуждающимся во введении пневмококковой вакцины, нередко требуется применение и гриппозной вакцины, то следует иметь в виду, что обе вакцины могут вводиться одновременно (в разные

руки) без увеличения частоты нежелательных явлений или снижения иммунного ответа.

Все военнослужащие, перенесшие пневмонию, подлежат медицинскому освидетельствованию. Представление их на военно-врачебную комиссию осуществляется после курса лечения при определенном исходе заболевания.

При остаточных явлениях неосложненного течения пневмоний, не требующих стационарного лечения больного и без нарушения функции внешнего дыхания, в отношении военнослужащих может приниматься заключение об освобождении (полном или неполном) от исполнения служебных обязанностей сроком на 7–15 суток.

Заключение о нуждаемости в отпуске по болезни (сроком на 1 месяц) принимается только в случаях осложненного течения тяжелых пневмоний (нагноения, пара- и метапневмонические выпотные плевриты, ателектазы, обширные плевральные наложения, и т. д.).

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Антибактериальные препараты используются в клинической практике уже более 60 лет. За эти годы достигнуты большие успехи в вопросах разработки и создания новых антибиотиков, выработки и оптимизации схем антибактериальной терапии различных заболеваний, решаются проблемы резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Однако еще очень многие вопросы рациональной антибиотикотерапии требуют своего разрешения.

Антибиотики — вещества, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов. При этом под избирательным действием понимают активность только в отношении микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток хозяина и действие не на все, а на определенные роды и виды микроорганизмов.

Все антибиотики, несмотря на различия химической структуры и механизма действия, имеют ряд общих уникальных качеств. Во-первых, уникальность антибиотиков заключается в том, что, в отличие от большинства других лекарственных средств, их мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма. Во-вторых, активность антибиотиков не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности). Антибиотикорезистентность представляет собой неизбежное биологическое явление и предотвратить ее практически невозможно. В-третьих, антибиотикорезистентные микроорганизмы представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, даже разделенных временем и пространством. Поэтому борьба с антибиотикорезистентностью в настоящее время приобрела глобальные масштабы.

Антибиотики представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств. В настоящее время число практически используемых антибиотиков превышает 300, а число их названий — более 600. В России используется 30 различных групп антибиотиков, а число препаратов (без учета дженериков) приближается к 200. В США ежегодно выпускается 22700 т антибактериальных препаратов (лишь около половины этого количества потребляется человеком, остальное используется в сельском хозяйстве и животноводстве).

Около 30–40 % госпитализированных больных терапевтического профиля нуждаются в проведении антибактериальной терапии. Примерно 25 % общего бюджета стационаров тратится на антимикробную тера-

пию. По данным зарубежной статистики, 45–50 % пациентов получают неадекватную антибактериальную терапию. Среди основных причин такой ситуации — отсутствие единых подходов, руководств и стандартов антибактериальной терапии, недостаточная квалификация медицинского персонала. Серьезных исследований по проблеме рационального применения антибиотиков в лечебных учреждениях Беларуси не проводилось, но, по мнению отечественных специалистов, адекватную антибиотикотерапию получают не более 20 % пациентов. Среди больных, получающих антибиотики, около половины в них не нуждаются, а около 30 % нуждающихся в антибактериальной терапии получают не те антибиотики, которые им необходимы (Ребенок Ж.А., 1998). Микробиологическая служба практического здравоохранения оснащена слабо, а сложная экономическая ситуация в стране не всегда позволяет использовать действительно эффективные лекарственные средства из-за их дороговизны. В стационарных условиях часто назначают не те препараты, которые действительно нужны больному, а лишь имеющиеся в наличии на текущем снабжении.

К современному врачу предъявляются повышенные требования, касающиеся, прежде всего, его профессиональной квалификации. Даже имеющему врачебный диплом и опыт практической деятельности специалисту не всегда легко разобраться в огромном потоке информации по проблеме применения антибиотиков. В связи с этим клиницист при принятии решения о назначении антибактериального препарата, выборе дозы, формы, режима введения должен руководствоваться принципами медицины, основанной на доказательствах (Evidence Based Medicine). Помочь практическому врачу избежать врачебной ошибки призваны протоколы, формуляры, стандарты применения антибиотиков в амбулаторных и стационарных условиях.

К одной из важнейших задач современной медицины относится выработка принципов правильного использования антибиотиков при лечении больных с заболеваниями дыхательных путей. Это связано, во-первых, с огромным количеством существующих и вновь создаваемых лекарственных препаратов антибактериального действия, во-вторых, изменением спектра возбудителей основных заболеваний. Имеются доказательства, что за счет рационального назначения антибактериальных препаратов экономия на каждом случае пневмонии может составить до 100 \$ США (Белобородова Н.В., 1998).

Целью данной лекции является изложение общих принципов применения антибактериальных препаратов в пульмонологии, а также современных подходов к этиотропной терапии наиболее часто встречающихся заболеваний органов дыхания.

В связи с ограничениями объема излагаемого материала, в лекции намеренно опускаются такие общие вопросы, как фармакокинетика и фармакодинамика антимикробных препаратов. Не ставилось целью и полное перечисление всех существующих в настоящее время антибиотиков. В данной обзорной лекции нецелесообразно, по-видимому, останавливаться на конкретных дозах каждого препарата. Подобная информация подробнейшим образом изложена в современных справочниках и руководствах по антибактериальной терапии.

Сложность современной антибиотикотерапии состоит в том, что ни один из существующих антибиотиков полностью не соответствует следующим **требованиям**, предъявляемым к идеальному антибактериальному препарату:

- 1) избирательность;
- 2) эффективность;
- 3) необходимое всасывание и распределение;
- 4) безопасное выделение;
- 5) активность в биологических средах организма;
- 6) удобство применения.

Следовательно, идеального препарата не существует (и вряд ли когда-либо будет существовать). Каждый из существующих антибиотиков способен решать только ему присущую задачу.

Классификация антибиотиков

Хорошо известно разделение антибиотиков, как и других лекарственных препаратов, на группы и классы. Такое деление имеет большое значение с точки зрения понимания спектра активности, фармакокинетических особенностей, характера нежелательных лекарственных реакций и т.д.

Традиционно антибактериальные препараты делятся на **природные** (собственно антибиотики, например пенициллин), **полусинтетические** (продукты модификации природных молекул, например, амоксициллин или цефазолин) и **синтетические** (например, сульфаниламиды, нитрофураны). В настоящее время такое деление потеряло актуальность, так как ряд природных антибиотиков получают путем синтеза (хлорамфеникол), а некоторые препараты, называемые антибиотиками (фторхинолоны), на самом деле являются синтетическими соединениями.

По *химической структуре* антибиотики делятся на следующие основные группы: β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы), макролиды, аминогликозиды, тетрациклины, гликопептиды, линкозамиды, полимиксины, рифампицины, оксазолидиноны, сульфаниламиды, фторхинолоны, нитрофураны, нитроимидазолы, производные 8-оксихинолина, хиноксалина, противотуберкулезные, проти-

вогрибковые средства и др. Данная классификация имеет большое практическое значение в связи с тем, что препараты сходной структуры обладают идентичным или сходным механизмом действия и, соответственно, могут быть сходны по спектру противомикробной активности, по побочным эффектам или по механизмам развития к ним резистентности. Однако неверно рассматривать все препараты, входящие в одну группу (класс, поколение), как взаимозаменяемые. Между препаратами одного поколения и отличающимися только на одну молекулу могут быть существенные различия. Например, среди цефалоспоринов III поколения клинически значимой активностью в отношении синегнойной палочки обладают только цефтазидим и цефоперазон. Поэтому даже при получении данных *in vitro* о чувствительности синегнойной палочки к цефотаксиму или цефтриаксону эти препараты не следует применять для лечения данной инфекции, так как результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой частоте неэффективности. Другим примером является различие в фармакокинетике антибактериальных препаратов: цефалоспорины I поколения (цефазолин) нельзя применять при лечении бактериального менингита вследствие плохой проницаемости через ГЭБ.

Деление антибиотиков на препараты *широкого и узкого спектра действия* в настоящее время представляется условным и подвергается серьезной критике, в первую очередь из-за отсутствия критериев для такого деления. Ошибочным признается представление о том, что препараты широкого спектра активности более «надежны», более «сильны», а применение антибиотиков с узким спектром в меньшей степени способствует развитию резистентности и т. д.

Выделение *бактерицидных и бактериостатических* антибиотиков имеет основное практическое значение при лечении тяжелых инфекций, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета, когда обязательно следует назначать бактерицидные препараты.

Деление антибиотиков на группы в зависимости от точки приложения их эффекта позволяет понять механизм действия препаратов, причины возникающей резистентности, принципы комбинирования, другие теоретические и практические аспекты антибактериальной терапии (табл. 11).

Таблица 11

Классификация антибиотиков по механизму действия

Нарушение синтеза клеточной стенки	β-лактамы Гликопептиды Фосфомицин Циклосерин
Нарушение структуры клеточных мембран	Полимиксины Аминогликозиды

Ингибирование синтеза белка в рибосомах	Макролиды Тетрациклины Аминогликозиды Линкозамиды Хлорамфеникол Оксазолидиноны
Нарушение метаболизма фолиевых кислот	Сульфаниламиды Триметоприм
Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот	Ингибиторы ДНК-гиразы (фторхинолоны) Производные 8-оксихинолина Производные хиноксалина Нитроимидазолы Фузидиевая кислота
Ингибирование β -лактамаз	Клавулановая кислота Сульбактам Тазобактам

Широко используется в практике деление антибиотиков *по микробиологическим показаниям к применению* (т.е. по особенностям спектра противомикробной активности). Такое деление не является «официально» признанным, эта классификация уязвима для критики, но позволяет быстро выбрать необходимый препарат в той или иной клинической ситуации. Так, цефалоспорины I поколения подавляют главным образом Грам «+» микрофлору; ванкомицин в дополнение к этому эффективен при наличии резистентности к оксациллину (а также к любому цефалоспорино и карбапенему); цефалоспорины III–IV поколений, аминогликозиды, карбапенемы и фторхинолоны действуют преимущественно на Грам «-» микроорганизмы; цефтазидим, амикацин, ципрофлоксацин и карбапенемы обладают выраженной активностью против синегнойной палочки а макролиды эффективны против внутриклеточных патогенов бронхолегочных инфекций.

С современных позиций целесообразно делить антибиотики на 2 группы по их *фармакодинамическим* характеристикам. К первой относятся препараты, активность которых зависит главным образом от пика их концентрации в крови. Для них необходимо создание возможно больших пиков концентрации препарата в крови (>10 МПК), близких к токсическим. Так, эффективно однократное внутривенное капельное введение всей суточной дозы аминогликозидов.

Вторая группа — это антибиотики, активность которых зависит в основном от времени, длительности сохранения их терапевтической концентрации в крови. Для достижения эффекта необходимо постоянно поддерживать концентрацию этих препаратов в крови выше уровня МПК. Частота введения препаратов этой группы зависит от периода по-

лураспада ($T_{1/2}$). Для поддержания концентрации антибиотика в пределах терапевтического диапазона интервал между введениями должен составлять от 4 до 5 $T_{1/2}$.

В таблице 12 представлены препараты первой и второй групп.

Таблица 12

Классификация антибиотиков по фармакодинамическим свойствам

Требующие достижения пиковой концентрации в крови	Требующие поддержания постоянной концентрации в крови
аминогликозиды фторхинолоны тетрациклины азитромицин гликопептиды	все β -лактамы макролиды (кроме азитромицина) линкозамиды

Принципы антибактериальной терапии

При проведении антибактериальной терапии рекомендуется придерживаться следующих основных принципов:

- раннее начало, до выделения и идентификации возбудителя;
- выбор антибиотика в зависимости от наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности;
- лечение под клиническим и бактериологическим контролем;
- правило дозирования (оптимальные дозы и интервалы введения);
- достаточная продолжительность лечения;
- выбор рациональных путей введения препаратов;
- своевременная замена антибиотика при его неэффективности (антибиотик выбора — замена);
- комбинированная антибактериальная терапия (обоснованность назначения);
- учет «стоимость-эффективность» антибактериальной терапии.

Характеристика основных групп антибактериальных препаратов

Природные пенициллины

Бензилпенициллин (пенициллин G) и его производные имеют одинаковый антимикробный спектр, однако по уровню активности бензилпенициллин несколько превосходит производные соединения. Различия между препаратами касаются способа применения и фармакокинетических свойств. Несмотря на то, что почти за 60 лет, прошедших с начала применения пенициллина, внедрены многие другие антибиотики, он

продолжает оставаться одним из важных препаратов. Основные достоинства бензилпенициллина: мощное бактерицидное действие в отношении ряда клинически значимых возбудителей (стрептококки, менингококки и др.), низкая токсичность и стоимость. Недостатки препарата: приобретенная и постоянно растущая резистентность стафилококков и пневмококков, высокая аллергенность, перекрестная со всеми пенициллинами.

Аминопенициллины (амоксициллин, ампициллин)

Характеризуются высокой природной активностью в отношении *S.pneumoniae* (амоксициллин более высокой, чем ампициллин), однако и для них актуальна возрастающая проблема пенициллинрезистентных пневмококков. Имеются данные, что амоксициллин в высоких дозах (2—3 г в сутки) пока сохраняет клиническую эффективность в отношении штаммов пневмококка с промежуточной чувствительностью, а также в отношении устойчивых штаммов.

Аминопенициллины рекомендуются для лечения внебольничных инфекций нижних и верхних дыхательных путей. Аминопенициллины неэффективны при инфекциях дыхательных путей, вызванных *S. aureus*, *K. pneumoniae* и атипичными микроорганизмами. Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина представлена в таблице 13.

Таблица 13

Различия ампициллина и амоксициллина

Свойства	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
пневмококка	++	+++
<i>H.pylori</i>	+	+++
сальмонелл	++/+++	+++
шигелл	+++	+
Биодоступность при приеме внутрь	40 %	90 %
Влияние пищи на биодоступность	Снижается в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Невысокий, нестабильный	Высокий, стабильный
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
Диарея	Часто	Редко

Цефалоспорины

В эту группу входят препараты с различным спектром антимикробной активности, поэтому в зависимости от спектра их разделяют на по-

коления. Общим для всех цефалоспоринов (кроме цефоперазон/сульбактама) является слабая активность в отношении анаэробных микроорганизмов (поэтому при смешанных инфекциях их следует комбинировать с метронидазолом или линкозамидами). Все цефалоспорины не активны в отношении энтерококков, метициллинрезистентных стафилококков, листерий и атипичных микроорганизмов (легионелла, хламидии, микоплазма).

Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин) обладают преимущественной активностью в отношении Грам «+» бактерий (стафилококки, стрептококки, пневмококки) и некоторых Грам «-» – *E.coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P.mirabilis*. Однако в связи с широким распространением приобретенной устойчивости госпитальных штаммов Грам «-» бактерий, клиническое значение цефалоспоринов I поколения при этих инфекциях невелико. Основная область клинического применения цефазолина — предполагаемая или установленная стафилококковая инфекция различной локализации.

Цефалоспорины II поколения (цефуроксим, цефокситин, цефаклор) обладают более широким спектром активности против Грам «-» бактерий, находят более широкое применение при внутрибольничных инфекциях, однако в большинстве случаев их целесообразно сочетать с аминогликозидами. Цефуроксим аксетил включен в большинство международных стандартов лечения внебольничной пневмонии и бронхита ввиду высокой активности против пневмококков, гемофильной палочки, стафилококков, однако в отношении пенициллинрезистентных пневмококков имеются те же проблемы и опасения, как и у аминокпенициллинов.

К цефалоспорином III поколения относятся цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон. Они характеризуются высокой активностью в отношении Грам«-» энтеробактерий, причем цефотаксим и цефтриаксон превосходят цефтазидим и цефоперазон. Принципиальное различие между этими препаратами заключается в действии на синегнойную палочку: цефотаксим и цефтриаксон не обладают значимой активностью против *P. aeruginosa*, цефтазидим и цефоперазон активны в отношении *P. aeruginosa* (цефтазидим несколько превосходит цефоперазон). Соответственно различается и место этих цефалоспоринов при внутрибольничных инфекциях. *Цефтазидим и цефоперазон* являются базовыми препаратами при лечении установленных псевдомонадных инфекций или заболеваний с высоким риском наличия *P.aeruginosa*. *Цефотаксим и цефтриаксон* являются в настоящее время базовыми препаратами при лечении различных госпитальных инфекций. Уровень активности у этих цефалоспоринов одинаков, различия между ними связаны со скоростью элиминации: период полувыведения цефтриаксона составляет около 8 ч, поэтому препарат назначается в дозе 2 г с интервалом 24

ч, цефотаксим выводится быстрее, поэтому обычно дозируется 2 г с интервалом 6–8 ч.

Цефалоспорины IV поколения. Представлены в настоящее время одним препаратом — цефепимом, обладающим наиболее широким и сбалансированным спектром антимикробной активности среди цефалоспориновых антибиотиков. Клинически важно, что цефепим может сохранять активность в отношении некоторых штаммов энтеробактерий, резистентных к цефалоспорином III поколения. Цефепим также проявляет активность в отношении некоторых штаммов *Klebsiella spp.*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, однако ряд штаммов устойчив. Основная область применения цефепима в клинике — тяжелые внутрибольничные инфекции, особенно в случае резистентных к цефалоспорином III поколения энтеробактерий.

Следует подчеркнуть, что все пенициллины и цефалоспорины не активны в отношении микоплазм и хламидий, поэтому клинически не эффективны при атипичных пневмониях.

От I к IV поколению цефалоспоринов наблюдается смещение спектра антимикробной активности от Грам «+» к Грам «-» микробам, появляется антианаэробная активность (табл. 14).

Таблица 14

Смещение спектра активности цефалоспоринов (Periti P., 1996)

	I	II	III	IV
Грам(+) микробы	++++	+++	+	++
Грам(-) микробы	+	++	+++	++++
Анаэробы	-	-/+	+	++

Одним из путей повышения антимикробной (прежде всего антистафилококковой) активности пенициллина, его производных и цефалоспоринов является использование ингибиторов β-лактамаз (сульбактам, тазобактам, клавулановая кислота). Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих β-лактамный антибиотик (ампициллин, амоксициллин и др.) и один из ингибиторов β-лактамаз. Такие препараты получили название ингибиторозащищенных пенициллинов. Амоксициллин/клавуланат (амоксиклав, аугментин) в настоящее время рассматривается как один из наиболее надежных антибиотиков при лечении внебольничных респираторных инфекций. Применяется также комбинация цефалоспорином III поколения цефоперазона с сульбактамом (сульперазон).

Карбапенемы

Представлены двумя препаратами — имипенемом и меропенемом. Спектр антимикробной активности — наиболее широкий из всех β-лактамных антибиотиков: Грам «+» и Грам «-» аэробные бактерии, анаэробы. Имипенем *in vitro* проявляет несколько более высокую активность в отношении Грам «+» микроорганизмов, чем меропенем, к которому в лабораторных условиях выявлена более высокая чувствительность Грам «-» отрицательных бактерий. Клиническое значение этих различий, однако, не является на настоящее время окончательно доказанным. Имипенем в организме человека подвергается инаktivации почечной дегидропептидазой I, в связи с чем в клинической практике данный препарат применяется в виде фиксированной комбинации с ее ингибитором циластатином (тиенам). Однако имеются данные, что добавление к имипенему циластатина не только не приводит к увеличению числа нежелательных лекарственных реакций, но и оказывает нефропротективное действие. Оба препарата применяются только парентерально, но если имипенем должен вводиться в виде длительной капельной инфузии, то меропенем можно вводить болюсом. Необходимо отметить также такой недостаток имипенема, как наличие судорожной готовности, ограничивающее применение препарата при заболеваниях ЦНС.

Указанные характеристики карбапенемных антибиотиков объединены в таблице 15.

Таблица 15

Сравнительная характеристика карбапенемов

Имипенем/циластатин (тиенам)	Меропенем
Более выражено действие на Грам«+» флору	Сильнее действие на Грам«-» флору, в т. ч. <i>P. aeruginosa</i>
Разрушается почечной дегидропептидазой I	Не разрушается почечной дегидропептидазой I
Следует вводить в виде длительных инфузий (внутривенная инфузия 0,5 г в течение 20–30 мин, >0,5 г в течение 40–60 мин)	Внутривенная инфузия в течение 15–30 мин, болюсное введение в течение 5 мин
Судорожная готовность (может вызывать судороги у пациентов с заболеваниями ЦНС и нарушенной функцией почек)	Низкая частота развития судорог

Макролидные антибиотики

Проявляют высокую природную активность в отношении пневмококков, стафилококков, микоплазмы, хламидий и низкую — в отноше-

нии гемофильной палочки. Однако в последние годы отмечается неуклонная тенденция повышения устойчивости пневмококков к макролидам, отмеченная во всех регионах мира. Резистентность пневмококков может ассоциироваться с неудачной терапией макролидами. Следует отметить, что новые полусинтетические макролиды (klarитромицин, рокситромицин, азитромицин) не имеют преимуществ перед эритромицином в случае устойчивых штаммов пневмококков. Имеются данные, что в отношении эритромицинрезистентных штаммов пневмококка в ряде случаев сохраняют активность 16-членные природные макролиды (спирамицин, мидекамицин). В последние годы значение макролидов при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита пересматривается. По всей видимости, эти препараты могут быть рекомендованы только в случае нетяжелой пневмонии при подозрении на атипичную этиологию. При других респираторных инфекциях (обострение хронического бронхита, острый средний отит, стрептококковый фарингит) макролиды рассматриваются как альтернативные средства при непереносимости β -лактамовых антибиотиков.

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)

К их достоинствам традиционно относились хорошее проникновение в костную ткань, антистафилококковая и антианаэробная активность. Однако современные фторхинолоны, цефалоспорины накапливаются в костной ткани не хуже линкозамидов. По антистафилококковой активности линкомицин и клиндамицин проигрывают даже оксациллину, не говоря про ванкомицин. Антианаэробное действие их на практике часто вызывает дисбиоз, возможно развитие псевдомембранозного колита. К тому же высокой эффективностью против анаэробов обладает более безопасный в отношении ЖКТ метронидазол. Таким образом, на сегодняшний день значение линкозамидов в лечении инфекционно-воспалительных процессов вообще и в пульмонологической практике, в частности, невелико.

Аминогликозидные антибиотики

В настоящее время делятся на 3 поколения. Аминогликозиды I поколения (стрептомицин, канамицин) применяются исключительно во фтизиатрии, Аминогликозиды II (гентамицин, тобрамицин) и III (нетилмицин, амикацин) поколений получили широкое распространение в клинической практике. Все эти препараты слабо действуют на стрептококки и пневмококки, не активны в отношении анаэробных бактерий, что существенно ограничивает их применение в пульмонологии. Грубой врачебной ошибкой является назначение антибактериальной монотерапии

аминогликозидом при внебольничной пневмонии. Факторами, ограничивающими применение аминогликозидов, относятся ото-, нейро- и нефротоксичность, плохое проникновение антибиотика в ткани бронхолегочной системы, снижение активности при гнойных процессах. С учетом перечисленных недостатков, аминогликозиды даже при внутрибольничных инфекциях рекомендуют применять только в комбинации с другими антибиотиками. В последние годы в результате многочисленных исследований было показано, что во многих случаях всю суточную дозу аминогликозидов можно вводить один раз в сутки. При однократном режиме введения клиническая эффективность не снижается, а частота нежелательных реакций даже может уменьшаться. Однократное введение применяется при большинстве показаний. Исключение составляют эндокардит, менингит, период новорожденности. При однократном введении аминогликозиды лучше всего вводить внутривенно капельно в течение 15–20 мин, так как внутримышечно трудно ввести большой объем препарата.

Фторхинолоны

Являясь антибактериальными препаратами широкого спектра действия, наиболее высокую активность проявляют в отношении Грам «–» бактерий. Характеризуются высокой степенью бактерицидной активности (обусловленной ингибированием фермента клеточной стенки ДНК-гиразы), высокой биодоступностью при приеме внутрь, хорошим проникновением в ткани и клетки макроорганизма. Длительный период полувыведения и наличие постантибиотического эффекта позволяют дозировать фторхинолоны 1–2 раза в сутки. Возможно успешное сочетанное применение фторхинолонов с другими группами антибактериальных средств. Переносимость препаратов хорошая, побочные эффекты встречаются редко. Резистентность бактерий встречается сравнительно редко.

Фторхинолоны классифицируют по времени введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами. Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), их разделяют на четыре поколения:

Классификация хинолонов/фторхинолонов

I поколение (нефторированные хинолоны):

Налидиксовая кислота

Оксолиновая кислота

Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

II поколение («грамотрицательные хинолоны»):

Ломефлоксацин

Норфлоксацин
Офлоксацин
Пефлоксацин
Ципрофлоксацин

III поколение («респираторные»):

Левифлоксацин
Спарфлоксацин

IV поколение («респираторные» и «антианаэробные» трифторированные хинолоны):

Моксифлоксацин

В пульмонологической практике фторхинолоны могут применяться как в виде препаратов выбора при проведении эмпирической антибактериальной терапии тяжелых инфекций в стационаре, так и в виде препаратов резерва при неэффективности начальной терапии другими антибиотиками.

Применение фторхинолонов ограничено в педиатрической практике: на основании экспериментальных данных их применение не рекомендуется в период формирования костно-суставной системы.

Тетрациклины (доксциклин, метациклин, тетрациклин)

Не являются оптимальными препаратами при респираторных инфекциях из-за высокого уровня резистентности *S. pneumoniae*; их назначение следует ограничить только случаями инфекций нижних дыхательных путей, вызванных хламидиями или микоплазмой.

Из сульфаниламидов в пульмонологической практике свои позиции сохранил лишь **ко-тримоксазол**. Он характеризуется высокой природной активностью против основных возбудителей респираторных инфекций, однако уровень резистентности некоторых из них (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) достаточно высокий, что не позволяет в настоящее время широко рекомендовать этот препарат при инфекциях дыхательных путей.

Гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин)

Являются препаратами глубокого резерва, применяемыми при инфекциях, вызванных полирезистентными Грам«+» кокками. В последние годы в мире накапливаются данные о распространении ванкомицинрезистентных энтерококков. Широко известна и плохая переносимость ванкомицина, множество побочных эффектов при его применении.

Оксазолидиноны

Это новый класс синтетических антибактериальных препаратов. В клинической практике достаточно хорошо изучен линезолид (зайвокс, зивокс). Препарат обладает преимущественно бактериостатическим эффектом и узким спектром активности. Главное клиническое значение линезолида заключается в действии на Грам«+» кокки, устойчивые ко многим другим антибиотикам, в том числе на MRSA, пенициллинорезистентные пневмококки и ванкомицинорезистентные энтерококки. Препарат переносится значительно лучше ванкомицина.

Антибиотикорезистентность

Антибиотикорезистентность микробов подразделяется на *природную* (изначально присущую всему данному виду) и *приобретенную* (первичную — приобретенную при встрече микроба с антибиотиком когда-то ранее, и вторичную — формирующуюся на фоне проводимой антибактериальной терапии у конкретного больного).

Природная антибиотикорезистентность не составляет больших проблем для клинициста, изучение инструкции по применению препарата дает информацию о спектре чувствительной флоры. Таким образом, известно, что природные пенициллины неэффективны в лечении кишечных инфекций, обусловленных Грам «-» микробами и т. д.

Антибиотикорезистентность может быть опосредована как *негенетическими* факторами (образование L-форм у некоторых Грам «+» микробов при терапии β -лактамами; переход в латентную стадию у микобактерий), так и *генетическими* факторами.

Генетическая резистентность бывает плазмидной и хромосомной. Хромосомная резистентность возникает как спонтанная мутация в геноме одной из бактерий и передается только ее потомству (штамму). Плазмиды же способны к независимому делению в клетке и передаче генетической информации другим бактериям (штаммам) в процессе конъюгации и трансдукции, обуславливая так называемое состояние *эпидемической резистентности*.

Госпитальная флора, как высокоустойчивая, скорее всего, имеет наряду с плазмидной и «более надежную» хромосомную резистентность.

Механизмы приобретенной устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам:

- модификация структуры мишени действия препарата;
- ферментативная инаktivация препарата (β -лактамазы; ацетилтрансферазы хлорамфеникола; ряд ферментов для аминогликозидов);
- активное выведение препарата из микробной клетки (эффлюкс);

– снижение проницаемости внешних структур микроорганизма для препарата (изменение свойств специфических белков-переносчиков, наличие липополисахаридного слоя и др.).

Даже при первичной инфекции у пациента возможно заболевание, обусловленное патогеном с уже приобретенной антибиотикорезистентностью (первичной резистентностью). Резистентность домашних и госпитальных микробов различается, и та и другая имеют выраженные **географические различия**, во многом обусловленные широтой и спектром применяемых на территории или в стационаре антибиотиков.

Основные направления деятельности по предотвращению распространения устойчивости антибиотиков (ВОЗ):

- обучение пациентов, врачей и фармацевтов;
- разработка национальных, региональных и локальных планов по наблюдению за распространением устойчивости;
- оптимизация применения антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве, в т.ч. путем государственного регулирования;
- контроль над распространением госпитальных инфекций
- стимулирование проведения научных исследований по изучению механизмов устойчивости, эпидемиологии антибиотикорезистентности, разработка новых ускоренных методов диагностики, основанных на ДНК-технологиях;
- создание новых антибактериальных препаратов.

Побочные эффекты антибактериальных средств

Применение антибактериальных, как и других препаратов сопряжено с опасностью развития в ряде случаев нежелательных (побочных) эффектов. Побочное действие антибиотиков может быть связано с передозировкой, специфическими побочными эффектами препаратов, непереносимостью, вторичным лекарственным эффектом, взаимодействием лекарств, психогенными реакциями, терато- и канцерогенными эффектами, истинными и псевдоаллергическими реакциями.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты антибактериальных препаратов суммированы в таблице 16.

Таблица 16

Основные побочные эффекты противомикробных средств

Аллергические реакции	Пенициллины Цефалоспорины Линкозамыны Сульфаниламиды
Нефротоксичность	Аминогликозиды Полимиксины

Гепатотоксичность	Оксациллин Монобактамы Сульфаниламиды
Ототоксичность	Аминогликозиды Ванкомицин
Желудочно-кишечные осложнения	Аминопенициллины Тетрациклины Линкозамины
Нейротоксичность	Карбапенемы Монобактамы Фторхинолоны
Геморрагический синдром	Карбоксипенициллины Цефалоспорины II, III Метронидазол
Агранулоцитоз	Карбоксипенициллины Сульфаниламиды Нитрофураны

Режимы антибиотикотерапии

Современная тактика применения антибиотиков предусматривает два принципиально различных подхода (схемы) антимикробной терапии:

Схема «эскалации» (нарастания) применяется в лечении амбулаторных, нетяжелых больных. При отсутствии эффекта от первоначально начатой терапии антибиотиком выбора осуществляется переход к использованию антибактериального препарата (или комбинации антибиотиков) с более широким спектром действия.

Схема «деэскалации» (понижения) может быть использована в лечении тяжелых больных в условиях стационара, отделений интенсивной терапии и реанимации. При деэскалационной терапии лечение сразу начинается с антибиотика широкого спектра действия (например, карбапенема), а затем, по мере улучшения состояния больного и получения результатов антибиотикочувствительности возбудителя, назначается антибиотик с более узконаправленным спектром действия.

Стремление обеспечить высокую эффективность лечения при уменьшении его стоимости и сокращении числа инъекций привело к созданию *ступенчатой (step-down) антибактериальной терапии*, которая может рассматриваться как один из вариантов режима деэскалации. При использовании этой методики лечение начинается с парентерального применения антибиотика. При достижении клинического эффекта, через 2–3 дня от начала терапии, парентеральное введение препарата заменяется пероральным приемом антибиотика.

В США ступенчатая терапия одобрена FDA (Food and Drug Administration) и изложена в Общих рекомендациях этой организации по проведению клинических испытаний (1992).

Микробный пейзаж болезней дыхательных путей

Этиология внебольничных респираторных инфекций непосредственно связана с нормальной микрофлорой «не стерильных» верхних отделов дыхательных путей (полости рта, носа, рото- и носоглотки). Из множества видов микроорганизмов, колонизирующих верхние отделы дыхательных путей, лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при проникновении в нижние дыхательные пути вызвать воспалительную реакцию даже при минимальных нарушениях защитных механизмов. Такими типичными бактериальными возбудителями внебольничных инфекций нижних дыхательных путей (пневмонии и бронхита) являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, реже встречаются *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Определенное значение в этиологии имеют атипичные возбудители — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

Streptococcus pneumoniae — самый частый возбудитель внебольничной пневмонии, острого среднего отита и синусита у лиц всех возрастных групп (30–50 %) и второй по частоте возбудитель обострения хронического бронхита. Наиболее важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах частота устойчивости пневмококков к пенициллину может достигать 60 %. Масштабных исследований распространения резистентности пневмококков к пенициллину в нашей стране не проводилось. По данным локальных исследований в Москве, частота устойчивых штаммов составляет 2 %, штаммов с промежуточной чувствительностью — 10–20 %. Устойчивость пневмококков к пенициллину связана не с продукцией β -лактамаз, а с модификацией мишени действия антибиотика в микробной клетке — пенициллинсвязывающих белков, поэтому ингибиторзащищенные пенициллины в отношении этих пневмококков также не активны. Устойчивость пневмококков к пенициллину обычно ассоциируется с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколения, макролидам, тетрациклинам, котримоксазолу. Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) характеризуются низкой природной активностью (риск клинического и бактериологического неуспеха лечения), в последние годы отмечено увеличение частоты резистентных штаммов. Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) ха-

рактируются более высокой природной активностью против пневмококков, клинически значимой резистентности нет.

Haemophilus influenzae — ведущий возбудитель обострения хронического бронхита и второй по частоте возбудитель пневмонии (10–20 %), особенно у курящих, имеет важное значение также при инфекциях верхних дыхательных путей. Высокой природной активностью в отношении гемофильной палочки обладают аминопенициллины, амоксицилин/клавуланат, цефалоспорины II–IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны. Основным механизмом резистентности *H. influenzae* связан с продукцией β -лактамаз, гидролизующих природные и аминопенициллины. Частота продукции β -лактамаз гемофильной палочкой, по данным ограниченных исследований в Москве, не превышает 10 %.

Moraxella catarrhalis — этиологическая значимость этого микроорганизма при респираторных инфекциях уступает двум первым возбудителям, особых проблем с лечением этих инфекций обычно не возникает. Так как большинство штаммов продуцирует β -лактамазы, незащищенные пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) не активны, в то же время высокую природную активность и стабильную клиническую эффективность проявляют защищенные пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, макролиды и ко-тримоксазол.

Streptococcus pyogenes — ведущий бактериальный возбудитель фарингита/тонзиллита. Высокой природной активностью в отношении этого микроорганизма характеризуются β -лактамы, макролиды и линкозамиды. Ранние фторхинолоны характеризуются слабой активностью, новые — высокой, однако клиническая эффективность последних не установлена. Ко-тримоксазол и тетрациклины проявляют активность *in vitro*, но клиническая эффективность изучена недостаточно. Устойчивость *S. pyogenes* к β -лактамам не встречается, однако клиническая эффективность природных и незащищенных пенициллинов (феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) при стрептококковом тонзиллите / фарингите может уступать защищенным пенициллинам и цефалоспорином. Это связывают с эффектом ко-патогенов (наличие в ткани миндалин других микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы) и сложностью исполнения пациентами рекомендаций по приему из-за частого дозирования этих антибиотиков. В последние годы отмечается увеличение частоты штаммов пиогенного стрептококка, устойчивого к макролидам и частично к линкозамидам.

Staphylococcus aureus — нечастый возбудитель пневмонии и бронхита (около 5 %), однако его значение возрастает у пожилых, больных наркоманией, алкоголизмом, после перенесенного гриппа; препаратами

выбора при стафилококковых пневмониях являются оксациллин, также активны амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, фторхинолоны.

Klebsiella pneumoniae — редкий возбудитель внебольничной пневмонии и бронхита (менее 5 %), встречается, как правило, у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени и др.). Наиболее высокой природной активностью в отношении этого возбудителя обладают цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны.

Определенное значение в этиологии внебольничной пневмонии имеют также два других микроорганизма, характеризующихся особыми биологическими свойствами — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydoiphila pneumoniae*. Точный вклад этих микроорганизмов в этиологическую структуру внебольничной пневмонии определить сложно из-за отсутствия адекватных диагностических методов, однако, по данным крупных эпидемиологическим исследований, на их долю приходится от 8 до 20 % случаев заболевания. В отношении этих микроорганизмов клинически не эффективны все β -лактамы антибиотики. Наибольшей природной активностью обладают макролиды и тетрациклины, несколько менее активны ранние фторхинолоны; новые фторхинолоны характеризуются высокой активностью.

В настоящее время в качестве основных средств стартовой терапии внебольничных респираторных инфекций в амбулаторной практике обычно рекомендуются аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат), пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил), макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, азитромицин, спирамицин, mideкамицин), «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), при определенных инфекциях могут применяться и другие антибиотики. Клиническая эффективность всех указанных препаратов примерно одинакова, однако следует критически подходить к оценке их недостатков и ограничений, связанных с их применением.

Антибактериальная терапия пневмоний

Основным возбудителем внебольничной пневмонии остается пневмококк. Два других микроорганизма — *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* — чаще встречаются у людей молодого и среднего возраста (до 20–30 %), а их этиологическая роль у пациентов старших возрастных групп менее значительна (1–3 %). *L. pneumophila* — редкий возбудитель внебольничной пневмонии, однако легионеллезная пневмония занимает второе место (после пневмококковой) по частоте летальности. *H. influenzae* чаще вызывает пневмонию у курильщиков, а также на фоне хронического бронхита. *E. coli* и *K. pneumoniae* (реже другие представи-

тели семейства *Enterobacteriaceae*) встречаются, как правило, у пациентов с факторами риска (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность и др.). Вероятность стафилококковой пневмонии (*S. aureus*) возрастает у людей пожилого возраста или у людей, переболевших гриппом.

В этиологии нозокомиальной пневмонии преобладает Грам«-» микрофлора семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*.

Выделяют особый тип нозокомиальной пневмонии — *вентилятор-ассоциированную* пневмонию, этиология которой зависит от длительности пребывания пациента на ИВЛ. При так называемой ранней ВАП (развитие в первые 4 дня нахождения на ИВЛ) наиболее вероятными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (MSSA) и другие представители нормальной микрофлоры полости рта. Развитие поздней ВАП (более 4 дней нахождения на ИВЛ) ассоциируется с *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, представителями семейства *Enterobacteriaceae* и реже MRSA.

При лечении пациентов с внебольничной пневмонией следует дифференцированно подходить к выбору антибиотика с учетом возраста, тяжести состояния, наличия сопутствующих заболеваний, места нахождения пациента (на дому, в общей палате стационара, в ОРИТ), предшествующей антимикробной терапии, применения глюкокортикоидов и др. (табл. 17).

Таблица 17

Выбор антибиотиков при внебольничной пневмонии
(Страчунский Л.С. и др., 2002)

Особенности нозологической формы	Основные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Нетяжелое течение, возраст до 50 лет без сопутствующих заболеваний. Лечение на дому	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H.</i>	Амоксициллин Современные макролиды	Доксициклин Левифлоксацин Моксифлоксацин

Особенности нозологической формы	Основные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<p>Нетяжелое течение у пациентов с факторами риска АРП или Грам«-» микрофлоры (возраст 65 лет и старше, сердечно-сосудистые или бронхолегочные заболевания, терапия антибиотиками в течение предшествующих 3 мес. и др.). Лечение на дому</p>	<p><i>influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i></p>	<p>Цефуроксим аксетил, амоксициллин/клавуланат + макролид, доксициклин или монотерапия фторхинолоном III–IV поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин)</p>	<p>Цефтриаксон в/м</p>
<p>Нетяжелое течение, возраст до 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями. Лечение в отделении общего профиля</p>	<p><i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. pneumoniae</i></p>	<p>Бензилпенициллин, ампициллин + макролид</p>	<p>Цефалоспорины II–III поколения + макролид Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам + макролид Левифлоксацин Моксифлоксацин</p>
<p>Тяжелое течение независимо от возраста. Лечение в ОРИТ</p>	<p><i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i></p>	<p>Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам + макролид Цефалоспорины III–IV поколения + макролид Левифлоксацин + цефотаксим или цефтриаксон</p>	<p>Фторхинолоны (в/в) Карбапенемы</p>

При выборе антибиотика у пациента с нозокомиальной пневмонией учитывается характер отделения, в котором он находится (общего профиля или ОРИТ), применение ИВЛ и время развития ВАП. Эмпириче-

ская терапия планируется на основании локальных данных о чувствительности вероятных возбудителей. Обязательно исследование мокроты, при этом желательно получение материала инвазивными методами с количественной оценкой результатов, и гемокультуры (табл. 18).

Таблица 18

**Выбор антибиотиков при нозокомиальной пневмонии
(Страчунский Л.С. и др., 2002)**

Особенности нозологической формы	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Пневмонии, возникшие в отделениях общего профиля, без факторов риска* или ранние ВАП	<i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. influenzae</i> Реже: <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам Цефалоспорины II–III поколения (кроме цефтазидима)	Фторхинолоны Цефепим Цефоперазон/сульбактам
Поздние вентиляционные пневмонии или пневмонии, возникшие в отделениях общего профиля, при наличии факторов риска*	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>S. aureus</i> (включая MRSA)	Цефепим Цефтазидим, цефоперазон + аминогликозид Имипенем + аминогликозид	Фторхинолоны Цефоперазон/сульбактам, тикарцилин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам + аминогликозид Ванкомицин

* Факторы риска: недавняя абдоминальная операция, аспирация — анаэробы; кома, травма головы, диабет, ХПН, грипп, «в/в наркоманы» — *S. aureus*; большие дозы глюкокортикоидов, цитостатики, нейтропения — *Legionella spp.*, *P. aeruginosa*, *Aspergillus spp.*; длительное пребывание в ОРИТ, лечение кортикостероидами, антибиотиками, бронхоэктазы, муковисцидоз — *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*

При неосложненной внебольничной пневмонии антибиотикотерапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела. Длительность лечения обычно составляет 7–10 дней. При наличии клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной, хламидийной или легионеллезной пневмонии продолжительность антибактериальной терапии должна быть большей из-за риска рецидива инфекции — 2–3 недели.

Длительность применения антибиотиков при осложненной *внебольничной пневмонии* и *нозокомиальной пневмонии* определяют индивидуально.

В любом случае сохранение отдельных клинических, лабораторных и/или рентгенологических признаков не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В большинстве случаев разрешение этих признаков происходит самостоятельно с течением времени.

Антибиотики в лечении обострения хронического бронхита

Обострение хронического бронхита сопровождается усилением кашля, одышки, увеличением объема выделяемой мокроты, гнойным ее характером и/или повышением температуры тела. Бактериальные и вирусные инфекции ответственны за обострения хронического бронхита в 1/2–2/3 случаев. Другими причинами обострения заболевания могут быть аллергены, загрязнители атмосферного воздуха и т. д.

Среди бактериальных возбудителей *обострений хронического бронхита* ключевое положение занимают *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. В особых клинических ситуациях (возраст старше 65 лет, сопутствующие заболевания, выраженные нарушения бронхиальной проходимости — ОФВ₁ меньше 50 % должных величин, постоянное отделение гнойной мокроты) определенное этиологическое значение приобретают *P. aeruginosa*, *S. aureus*, энтеробактерии. Около 30 % инфекционнозависимых обострений заболевания обусловлены вирусами гриппа/парагриппа, РСВ, риновирусами, коронавирусами.

При выборе антимикробного препарата необходимо учитывать возраст пациента, выраженность синдрома бронхиальной обструкции, частоту обострений, наличие сопутствующих заболеваний, применение глюкокортикоидов и антибиотиков (табл. 19).

В связи с тем, что обострение хронического бронхита в большинстве случаев имеет нетяжелое течение, предпочтение следует отдавать антимикробным препаратам для приема внутрь. В случае тяжелого обострения у ослабленных пациентов или у тех, кто находится в стационаре, может потребоваться парентеральное введение антибиотиков. Продолжительность антибиотикотерапии — 7–14 дней.

**Выбор антимикробных препаратов при обострении
хронического бронхита (Страчунский Л.С. и др., 2002)**

Особенности нозологической формы	Основной возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. Возраст до 65 лет, умеренная бронхообструкция (ОФВ ₁ >50 %), без сопутствующих заболеваний, редкие обострения (менее 4 раз в год)	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин Доксициклин	Амоксициллин/клавуланат Азитромицин Кларитромицин Левифлоксацин Моксифлоксацин
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. Возраст 65 лет и старше и/или выраженная бронхообструкция (ОФВ ₁ <50 %), частые обострения (от 4 раз в год), сопутствующие заболевания, истощение, длительная терапия глюкокортикоидами, продолжительность заболевания более 10 лет	<i>H. influenzae</i> (возрастает удельный вес β -лактамазо-положительных штаммов) <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> Иногда <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин / клавуланат Левифлоксацин Моксифлоксацин	
Возраст более 10 лет, отделение гнойной мокроты, частые обострения	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	Антисинегнойные β -лактамы Азтреонам

В таблице 20 представлены рекомендации по антибактериальной терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхиты) в особых клинических ситуациях.

Таблица 20

**Выбор антибактериального препарата в особых клинических ситуациях при
внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей
(С.В. Яковлев и др., 2002)**

Ситуации	Возбудители	Наиболее надежные пре-
-----------------	--------------------	-------------------------------

		параты
Алкоголизм, сахарный диабет	<i>Enterobacteria</i> <i>ceae</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат Левифлоксацин Моксифлоксацин Цефтриаксон

Окончание табл. 20

Ситуации	Возбудители	Наиболее надежные препараты
Деструкция, абсцедирование	<i>S. aureus</i> Анаэробы <i>K. pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат Цефтриаксон + линкомицин (клиндамицин) Левифлоксацин Моксифлоксацин
Бронхоэктазы, муковисцидоз	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	Ципрофлоксацин Офлоксацин Цефтазидим
ВИЧ- инфицированные	<i>Enterobacteria</i> <i>ceae</i> <i>P. carinii</i>	Ко-тримоксазол + фторхинолон (цефтриаксон)

Ошибки в лечении антибиотиками инфекций дыхательных путей

1. Неправильный выбор антибиотика для эмпирической антибактериальной терапии.
2. Неадекватная доза антибиотика.
3. Неадекватный путь введения антибиотика.
4. Необоснованная продолжительность антибактериальной терапии.
5. Неправильная замена одного антибиотика другим.
6. Необоснованная комбинация антибиотиков.
7. Недоучет токсичности и переносимости антибиотиков.
8. Недоучет антибиотикорезистентности.

Основными ошибками, способствующими увеличению затрат на лечение, являются:

- неадекватный выбор первоначального антибиотика;
- предпочтение парентерального пути введения;
- комбинированная антибактериальная терапия без должных показаний;
- неадекватная длительность терапии;
- недоучет риска нежелательных токсических эффектов антибиотиков.

Наиболее частыми ошибками в амбулаторной практике являются недостаточная длительность антибиотикотерапии при инфекциях верхних дыхательных путей и чрезмерная длительность антибиотикотерапии

при инфекциях нижних дыхательных путей. В частности, показано, что только полноценный 10-дневный курс антибактериальной терапии приводит к эрадикации β -гемолитического стрептококка и предотвращает развитие поздних иммунокомплексных осложнений (например, ревматической лихорадки). В то же время при пневмонии и бронхите нередко проводится неоправданно длительный курс антибиотикотерапии. Следует подчеркнуть, что при внебольничной пневмонии не являются показанием для смены антибиотика или продолжения антибиотикотерапии следующие ситуации:

- сохранение субфебрильной температуры ($37,0\text{--}37,5^{\circ}\text{C}$) при отсутствии других признаков бактериального воспаления;
- сохранение остаточных изменений (инфильтрация, усиление легочного рисунка) на рентгенограмме;
- сохранение сухого кашля или выделение негнойной мокроты;
- сохранение хрипов при аускультации;
- увеличенная СОЭ;
- сохраняющаяся слабость, потливость.

Это объясняется тем, что собственно небактериальная воспалительная реакция легочной ткани, которая проявляется различными клинико-рентгенологическими признаками, регрессирует медленнее и не требует продолжения антибактериальной терапии. Кроме того, некоторые клинические симптомы после перенесенной пневмонии (субфебрилитет, слабость, потливость, снижение работоспособности) обычно обусловлены вегетативной дисфункцией (постинфекционная астения) и могут сохраняться в течение нескольких недель.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма (БА) — одна из актуальных медико-социальных проблем, имеющая исключительное важное практическое значение. По распространенности, тяжести течения, сложности диагностики и терапии, затратам на лечение БА занимает ведущее место среди других хронических неинфекционных заболеваний.

В последнее время рост распространенности и заболеваемости БА носит глобальный характер, отмечается тенденция к ее более тяжелому течению, несмотря на введение в клиническую практику десятков новых и высокоэффективных лекарственных препаратов, таких, как адреномиметики, глюкокортикостероиды, особенно для ингаляционного применения, стабилизаторы мембран клеток, метилксантины и др. Заболеваемость в разных странах варьирует от 2 % (в Эстонии) до 25,5 % (в Австрии). В России — от 2 % (на Алтае) до 30 % (в промышленных районах).

Определение

Мировое медицинское сообщество предпринимает попытки выработки единых подходов к диагностике и лечению БА. Созданы рекомендации Европейского Респираторного Общества, Американской Академии аллергологии и клинической иммунологии. Последним, наиболее полным и современным, является рекомендательный документ ВОЗ под названием «Global Initiative for Asthma» (Глобальная инициатива по астме), опубликованный в 1993 г. В настоящее время издана русская версия этого документа. В соответствии с международными стандартами большинство стран принимает свои методические рекомендации, адаптированные к существующим социально-экономическим условиям и культурным традициям в них.

Консенсус констатировал, что исчерпывающего определения БА не существует до настоящего времени. Однако большинство исследователей рекомендуют выделять следующие основные признаки заболевания, которые отражают наиболее важные клинические и патоморфологические изменения.

БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов.

Этиология и патогенез

Неблагоприятная динамика течения БА связана со многими факторами:

- нездоровым образом жизни (табакокурение, профессиональные вредности, плохие жилищные условия и др.);
- загрязнение окружающей среды;
- генетическими факторами;
- недостатками организации лечения.

Как и большинство мультифакториальных заболеваний, в возникновение БА играют средовые и генетические факторы, соотношение которых, по современным данным, распределяется примерно поровну. Факторам риска развития бронхиальной астмы относят наследственную предрасположенность и нарушение иммунного ответа.

Основные триггерные (провоцирующие) факторы, способствующие возникновению симптомов БА:

- аллергены (ингаляционные аллергены бытовых помещений, пыльцевые, пищевые аллергены, лекарственные и др.);
- раздражающие вещества (бытовая химия и лакокрасочные изделия); табачный дым;
- профессиональные раздражающие вещества; вещества, загрязняющие воздух; резкие запахи; пары; копоть и др.);
- нестероидные противовоспалительные средства, β -блокаторы и другие лекарственные препараты при повышенной чувствительности к ним;
- атмосферные факторы: колебания температуры, давления, высокая влажность;
- физические факторы (физическая нагрузка, гипервентиляция, смех, плач, крик);
- сопутствующие заболевания (вирусная и бактериальная инфекции);
- эмоциональные перегрузки (стресс);
- эндокринные факторы (менструальный цикл, беременность, заболевания щитовидной железы);
- пищевые добавки (метабисульфит, тартразин и др.) и аллергены.

Воспалительная природа заболевания, связанная с воздействием специфических и неспецифических факторов, проявляется в морфологических изменениях стенки бронхов: инфильтрации клеточными элементами, прежде всего эозинофилами; дисфункции ресничек мерцательного эпителия; деструкции эпителиальных клеток, вплоть до десквамации, дезорганизации основного вещества; гиперплазии и гипертрофии слизистых желез и бокаловидных клеток. В воспалительном процессе участвуют также другие клеточные элементы, в том числе тучные клетки, лимфоциты, макрофаги.

Длительное течение воспаления приводит к необратимым морфофункциональным изменениям, характеризующимся резким утолщением базальной мембраны с нарушением микроциркуляции, и склерозу стенки бронхов. Описанные изменения приводят к формированию бронхообструктивного синдрома, обусловленного: 1) бронхоконстрикцией; 2) отеком слизистой; 3) дискринией; 4) склеротическими изменениями.

Заболевание сопровождается обструкцией дыхательных путей, частично или полностью обратимой спонтанно или под влиянием лечения, и проявляется бронхиальной гиперреактивностью, повторяющимися эпизодами свистящих хрипов, экспираторной одышки, затрудненного дыхания, кашля, чувства заложенности в груди, обычно возникающими в ночное время или в ранние утренние часы. В зависимости от этиологического фактора заболевания, тяжести течения и этапа болезни может преобладать тот или иной компонент бронхообструктивного синдрома. В развитии обструктивных изменений принимают участие различные клетки воспаления, взаимодействующие между собой. Эти клетки продуцируют медиаторы, которые и вызывают бронхоконстрикцию и воспаление дыхательных путей. Установлено, что воспалительные изменения в слизистой оболочке дыхательных путей обнаруживаются даже у больных с легким, асимптомным течением БА. Воспалительные процессы в дыхательных путях — основная причина их гиперреактивности (склонности к чрезмерному сужению в ответ на воздействие широкого спектра стимулов). Процесс воспаления в дыхательных путях при БА включает активированные тучные клетки, макрофаги, эозинофилы и Т-лимфоциты-хелперы («хронический эозинофильный бронхит»).

Из клеток воспаления высвобождается множество медиаторов воспаления (гистамин, лейкотриены, простагландины, брадикинин и др.), а также цитокины (интерлейкин-1,5 и др.) — внутриклеточные мессенджеры, которые играют важную роль в регуляции, усилении, сохранении воспалительного ответа, а также отвечают за привлечение других клеток воспаления.

Медиаторы воспаления вызывают сужение бронхов, секрецию слизи, экссудацию плазмы и отвечают за повышенную возбудимость дыхательных путей. Усилению воспалительного процесса в бронхиальном дереве способствует влияние нервных стимулов (нейрогенное воспаление). Структурные изменения развиваются вследствие фиброза субэпителиального слоя слизистой оболочки (утолщение базальной мембраны), гиперплазии гладкомышечных волокон дыхательных путей и образования новых сосудов. Эти изменения лежат в основе необратимой (фиксированной) обструкции дыхательных путей. Важным звеном патогенеза является гиперреактивность бронхиального дерева, которая обусловлена хроническим воспалением в

бронхиальной стенке и повреждением эпителия дыхательных путей и определяемая как повышенная чувствительность дыхательных путей к стимулам, индифферентным для здоровых лиц.

Под специфической гиперреактивностью бронхов понимают повышенную чувствительность бронхиального дерева к определенным аллергенам, под неспецифической — к разнообразным стимулам неаллергенной природы. Под действием аллергенов или других факторов, например физической нагрузки, или аденозинмонофосфата, происходит активация тучных клеток. Последние выделяют медиаторы, вызывающие бронхоспазм (реакция гиперчувствительности немедленного типа). Другие факторы (вирусная инфекция) также способны инициировать активацию лимфоцитов и высвобождение цитокинов, что приводит к инфильтрации воспалительными клетками (реакция гиперчувствительности замедленного типа) и повреждению эпителия стенок дыхательных путей. В этих процессах принимают участие эозинофилы. Гиперреактивность дыхательных путей, обусловленная любыми причинами, включая хронические обструктивные заболевания легких, может проявляться в ответ на прямую стимуляцию дыхательных путей метахолином.

Патоморфология

К патоморфологическим признакам БА относятся следующие:

- 1) инфильтрация стенок дыхательных путей клетками воспаления (особенно эозинофилами и Т-лимфоцитами);
- 2) неоднородность эпителиальной выстилки бронхов;
- 3) утолщение гладкой мускулатуры стенок дыхательных путей;
- 4) фиброз субэпителиального слоя слизистой оболочки дыхательных путей;
- 5) гиперплазия слизистых желез и бокаловидных клеток;
- 6) в тяжелых случаях развивается полная обструкция дыхательных путей слизистой пробкой;

Степень выраженности этих изменений различна — от легких до несовместимых с жизнью.

Классификация

До настоящего времени отсутствует единая мировая классификация БА по этиологическому фактору, однако большинство исследователей выделяют формы:

- 1) атопическую (экзогенную, аллергическую, иммунологическую);
- 2) неатопическую (эндогенную, неиммунологическую).

Под атопическим механизмом развития болезни подразумевают иммунологическую реакцию, опосредуемую специфическим IgE. У детей этот механизм развития болезни является основным. Показано, что

атопия может наследоваться более чем в 30 % случаев. Первые симптомы заболевания появляются в детстве и могут сохраняться вплоть до зрелого возраста, вместе с тем нередко отмечается ремиссия в период полового созревания. Аллергическая форма заболевания сочетается с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом (экзема).

Под неатопическим вариантом подразумевают заболевание, не имеющее механизма аллергической сенсибилизации. При этой форме болезни пусковыми агентами могут выступать: респираторные инфекции; нарушения метаболизма арахидоновой кислоты; эндокринные и нервно-психические расстройства; нарушения рецепторного баланса и электролитного гомеостаза дыхательных путей; профессиональные факторы и аэрополлютанты неаллергенной природы.

Следует отметить, что, несмотря на очевидность причинной роли большинства этиологических агентов неатопической БА, механизмы формирования этой формы заболевания не до конца изучены. В последние годы особое значение в формировании неаллергической БА придается загрязнению атмосферы продуктами урбанизационной деятельности человека, в том числе диоксидам азота и серы, озону. На эту форму приходится около 10 % всех случаев БА у взрослых. Первые симптомы возникают в зрелом возрасте (астма с поздним дебютом). Она часто сочетается с неаллергическим ринитом, полипозным риносинуситом для которого характерно непрерывное круглогодичное течение. Степень тяжести в соответствии с Глобальной инициативой по профилактике и лечению бронхиальной астмы определяется по следующим показателям:

- количество ночных симптомов в неделю;
- количество дневных симптомов в день и в неделю;
- кратность применения β_2 -агонистов короткого действия;
- выраженность нарушений физической активности и сна;
- значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ее процентное соотношение с должным или наилучшим значением;
- суточные колебания ПСВ.

Как уровень обструкции, так и степень ее обратимости позволяет подразделить астму по степени тяжести на интермиттирующую, легкую персистирующую, средней тяжести и тяжелую (табл. 21).

Таблица 21

Классификация тяжести БА

	Симптомы	Ночные симптомы	ПСВ, ОФВ ₁
Степень 4 Тяжелое	Постоянные симптомы	Частые	Менее 60 % от должных

	Симптомы	Но чные симптом ы	ПСВ, ОФВ ₁
течение	Ограничение физической активности из-за симптомов астмы		Суточная вариабельность ПСВ >30 %
Степень 3 Течение средней тяжести	Ежедневные симптомы Ежедневный приём β_2 -агонистов короткого действия Обострения могут приводить к нарушению физической активности и сна	Чаще 1 раза в неделю	60–80 % от должных Суточная вариабельность ПСВ >30 %
Степень 2 Легкое персистирующее течение	1 раз в неделю и более, но реже 1 раза в день	Чаще 2 раз в месяц	Более 80 % от должных Суточная вариабельность ПСВ 20–30 %
Степень 1 Легкое интермиттирующее течение	<1 раза в неделю Отсутствие симптомов и нормальная РЕФ в межприступный период	2 раза в месяц и менее	Более 80 % от должных Суточная вариабельность ПСВ <20 %

Примечание. Наличие одного из признаков достаточно для стратификации больного к категории тяжести. У больных с любой степенью тяжести астмы, даже с легкой интермиттирующей астмой, возможно развитие тяжелых обострений.

При легкой степени тяжести течение заболевания обычно характеризуется отсутствием классических развернутых приступов удушья, симптомы отмечаются реже 1–2 раз в неделю и кратковременны. Ночной сон пациентов характеризуется пробуждением от респираторного дискомфорта реже 1–2 раз в месяц. В межсимптомный период состояние больных стабильное. Оценка функциональных показателей для определения тяжести заболевания проводится в период отсутствия эпизодов экспираторного диспноэ. $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1 > 80\%$ от должных величин, суточный разброс показателей менее 20 %. Исследуемые показатели принимают нормальные должные значения после ингаляции бронходилататоров.

Астма среднетяжелого течения характеризуется возникновением развернутых приступов удушья, возникающих чаще 1–2 раз в неделю. Приступы ночной астмы рецидивируют чаще двух раз в месяц. Отмечается ежедневная потребность в симпатомиметиках. $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1$ составляет 60–80 % от должных величин, восстанавливающийся до нор-

мальных значений после ингаляции бронхолитиков, суточный разброс показателей колеблется в пределах 20–30 %.

Астма тяжелого течения характеризуется частыми обострениями заболевания, представляющими опасность для жизни пациента, продолжительными симптомами, частыми ночными симптомами, снижением физической активности, наличием сохраняющихся симптомов в межприступный период. $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1 < 60\%$ от должных величин, не восстанавливаются до нормальных значений после ингаляции бронхолитических препаратов, суточный разброс показателей более 40%. Необходимо отметить, что определение степени тяжести астмы по этим показателям возможно только перед началом лечения. Если больной уже получает необходимую терапию, то ее объем также должен учитываться. Таким образом, если у пациента по клинической картине определяется легкая персистирующая астма, но при этом он получает медикаментозное лечение соответствующее тяжелой персистирующей астме, то у данного пациента диагностируется бронхиальная астма тяжелого течения.

Клиническая картина

Симптомы БА могут варьировать по своей интенсивности и проявляться у отдельных пациентов в виде:

1) приступов бронхоспазма, возникающих при контакте с провоцирующими факторами;

2) ночных приступов кашля, нарушающих сон и общее состояние пациента;

3) эпизодических приступов удушья, сухого кашля, одышки, чувства сдавления в грудной клетке (преимущественно затруднением выдоха, но может быть сочетаться с чувством нехватки воздуха) или различные комбинации этих симптомов;

4) кашля, обычно непродуктивного (симптом непостоянный, особенно у детей), скудного выделения мокроты;

5) свистящих хрипов, слышных на расстоянии, приступообразных, усиливающихся при выдохе, купирующихся под действием ингаляций β_2 -агонистов;

6) астматического приступа с продромальной симптоматикой — зудом под подбородком, чувством дискомфорта между лопатками, необъяснимым страхом и др.

Приступ БА — острый обратимый приступ экспираторного удушья, преимущественно связанный с бронхоспазмом.

Причинами развития приступа удушья являются: контакт с провоцирующими факторами (триггерами): аллергенами, холодным воздухом,

физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение); присоединение или обострение инфекционно-воспалительного процесса.

Обострение бронхиальной астмы — это эпизоды прогрессивного нарастания одышки, кашля, появление свистящих хрипов и чувство нехватки воздуха и сдавления грудной клетки или различные сочетания этих симптомов. Отмечается снижение ПСВ и ОВФ₁, причем эти показатели более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических проявлений. Обострение бронхиальной астмы следует начинать лечить как можно раньше.

Обострения обычно происходят вследствие недостатка длительного лечения или контакта с фактором риска астмы. Варианты тяжести обострения могут быть от легкой до угрожающей жизни больного. Ухудшение обычно прогрессирует в течение нескольких часов или дней, но иногда может произойти за несколько минут. Тяжелые обострения и случаи смерти обычно связаны с недооценкой тяжести состояния, неправильными действиями в начале обострения и неправильным лечением обострения.

Оценка тяжести обострения

Определяется следующими параметрами:

- клиническая картина: кашель, затрудненность дыхания, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание, вынужденное положение;
- спирометрия с определением ОФВ₁ или пикфлоуметрия с определением ПСВ;
- физическая активность;
- разговор;
- сфера сознания;
- частота дыхания;
- свистящее дыхание;
- отхождение мокроты;
- пульс;
- газовый состав крови (РаО₂ и РаСО₂).

Начальная оценка тяжести обострения:

- сбор анамнеза;
- осмотр: аускультация, участие дополнительной мускулатуры, пульс;
- оценка дыхания: частота дыхания, ОФВ₁ или ПСВ;
- желательно РаО₂ и РаСО₂, сатурация;
- другие методы при необходимости (рентгенография легких, ЭКГ и др.).

Наличие нескольких параметров (не обязательно всех) позволяет дать общую характеристику обострения. Следует отметить, что тяжесть

обострения не является синонимом тяжести течения БА, хотя между ними существует определенная связь. Так, легкой форме БА, как правило, свойственны легкие обострения заболевания. При среднетяжелой и тяжелой астме могут наблюдаться легкие, среднетяжелые и тяжелые обострения.

Астматические приступы являются обратимыми спонтанно или под влиянием лекарственных препаратов. Учащение приступов бронхоспазма, сопровождающихся постоянной одышкой затрудняющей разговорную речь и общим возбуждением определяют как обострение бронхиальной астмы.

Инструментальная и лабораторная диагностика

В большинстве случаев диагностика бронхиальной астмы не представляет серьезных затруднений и основывается на данных анамнеза, характерных жалобах (клинические особенности кашля, удушья, одышки, характер и особенности отхождения мокроты, количество ночных и дневных приступов, частота обострений), клинических симптомах и данных осмотра пациента (дистанционные экспираторные хрипы, экспираторная одышка, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, аускультативно — рассеянные сухие или влажные мелкопузырчатые хрипы, перкуторно — легочный звук с коробочным оттенком при наличии эмфиземы; однако данные объективного исследования могут быть и в пределах нормы), исследования и мониторинга функции внешнего дыхания, а также пикфлоуметрии (с применением провокационных и бронходилатационных проб), результатов аллергологического обследования. До недавних пор эффективными методами диагностики информации являются: объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и соотношение этих показателей, максимальные объемные скорости (МОС) на уровне 25 % ФЖЕЛ, 50 % ФЖЕЛ, 75 % ФЖЕЛ (МОС25, МОС50, МОС75, соответственно), которые характеризуют проходимость дыхательных путей на уровне крупных, средних и мелких бронхов, соответственно. Снижение указанных показателей свидетельствует о бронхообструкции.

Согласно стандартам ERS, обратимость бронхообструкции изучается по изменениям $ОФВ_1$ в ответ на ингаляцию β -агониста короткого действия. Прирост значения $ОФВ_1$ после однократного приема β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол, фенотерол) на величину более 12 % от должного значения или на 200 мл от исходного значения указывает на высокую обратимость бронхообструкции, которая характерна для БА.

Пикфлоуметр — индивидуальный прибор для измерения пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), с помощью которого оценивается эффективность лечения и контролируется течение заболевания. Снижение показателя ниже индивидуальной нормы или выраженные суточные колебания показателей ПОС (суточный разброс показателей ПСВ более чем на 20 %) требуют корректировки терапии. Вне периода обострения заболевания данные пикфлоуметрии и функции внешнего дыхания находятся в пределах нормы.

Рентгенологическое обследование легких проводят с целью дифференциальной диагностики БА с другими заболеваниями.

При исследовании крови могут выявляться эозинофилия, повышение содержания общего IgE как признак атопии. Характерным признаком при клиническом исследовании мокроты является эозинофилия.

Диагностические критерии

Современные научные знания впервые в истории изучения заболевания позволяют рассматривать БА как самостоятельную нозологическую форму. Это заключение построено на анализе этиологических факторов, патоморфологических признаков и клинических проявлений болезни, а также методов специфической и неспецифической терапии. Таким образом, при постановке диагноза БА врачам рекомендуется оформлять нозологический диагноз, аналогично тому, как это принято при ИБС или ревматизме (с указанием формы болезни, степени тяжести, стадии течения, наличия дыхательной недостаточности и других осложнений).

Дифференциальная диагностика БА не представляет больших трудностей. Однако вместе с тем существует большая группа заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом:

- 1) ретрофарингеальные абсцессы и опухоли;
- 2) заболевания гортани (инородное тело, опухоли, острый и хронический ларингит, паралич голосовых связок, ангионевротический отек, спастический круп);
- 3) заболевания трахеи и бронхов и состояния, сопровождающиеся их сужением (острые и хронические бронхиты, стеноз бронха, трахеобронхиальная дискинезия, пневмоторакс, легочные ателектазы, опухоли, бронхиолит, инородные тела, заболевания щитовидной железы, паралич возвратного нерва, инородное тело пищевода, аневризмы сосудов и сердца, аномалии внутригрудных сосудов, изменения трахеобронхиальных лимфоузлов, медиастинит, опухоли средостения, тимомы);
- 4) заболевания легких (воспалительные вирусно-бактериальные, грибковые, паразитарные; аллергические; аномалии развития, муковисцидоз, опухоли, профессиональные заболевания легких, системные забо-

левания соединительной ткани, амилоидоз легких, легочная гипертония и др.);

5) смешанные причины (сердечная астма, синдром Пиквика, врожденные пороки сердца, диафрагмальная грыжа, инфаркт легкого, синдром гипервентиляции, истерия, карциноидный синдром).

Часто встречаются следующие состояния и заболевания, дифференциальную диагностику которых следует проводить с БА:

- 6) механическая обструкция дыхательных путей;
- 7) хроническая обструктивная болезнь легких;
- 8) сердечная недостаточность;
- 9) тромбоэмболия легочной артерии;
- 10) системные васкулиты;
- 11) карциноидный синдром при метастазах в печень.

Лечение

Комплексная лечебная программа БА включает:

– образовательную программу пациентов;

– динамический контроль тяжести заболевания и адекватности проводимой терапии с помощью клинических и функциональных исследований;

- элиминацию или контроль причинных факторов;
- разработку плана базисной медикаментозной терапии;
- профилактику обострения и разработку плана его лечения;
- динамическое наблюдение за больным.

Задачи успешного лечения заключаются в:

- 1) достижении и установлении контроля над симптомами;
- 2) предотвращении обострений астмы;
- 3) поддержании функции легких максимально близко к нормальному уровню;
- 4) поддержании нормального уровня физической активности, включая занятия спортом;
- 5) избегании побочных эффектов от препаратов, применяемых для лечения астмы;
- 6) предотвращении развития необратимой обструкции;
- 7) предотвращении смерти от астмы.

Существуют две группы противоастматических препаратов:

- 1) средства, обеспечивающие длительный контроль астмы (то есть профилактические, противовоспалительные);
- 2) средства, используемые для купирования приступов (то есть симптоматические).

К препаратам первой группы относят противовоспалительные средства (ингаляционные и системные кортикостероиды, кромогликат натрия и недокромил), и антагонисты лейкотриенов.

К препаратам второй группы относят коротко и длительно действующие бронходилататоры — β -адреномиметики, антихолинергические средства — М-холинолитики и теофиллины.

Первые могут предотвратить развитие воспаления в бронхах, они также оказывают профилактическое и супрессивное действие. Противовоспалительные препараты и, в частности, ингаляционные кортикостероиды в настоящее время являются наиболее эффективными препаратами, контролирующими течение заболевания.

Препараты, используемые для неотложной помощи, быстро купируют бронхоспазм и сопутствующие ему симптомы. Однако они не устраняют воспаления и гиперреактивности бронхов.

Межприступный период

Противовоспалительные средства, применяемые для контроля заболевания

Профилактические средства необходимо принимать ежедневно в течение длительного времени с целью стойкого контроля над астмой. Постоянным морфологическим признаком этого заболевания является эозинофильное воспаление слизистой оболочки дыхательных путей, поэтому наиболее эффективными считают средства, уменьшающие воспалительную реакцию и гиперреактивность бронхов. В настоящее время установлено, что многие противоастматические препараты (в том числе β -адреномиметики и теофиллины) обладают определенной противовоспалительной активностью, однако наиболее выраженный противовоспалительный эффект дают ингаляционные кортикостероиды, которые сегодня считают основой лечения среднетяжелой и тяжелой астмы.

Негормональные противовоспалительные препараты

Кромогликат натрия и недокромил натрия подавляют выброс медиаторов тучными клетками и хемотаксис эозинофилов. Оба препарата обладают сопоставимой противовоспалительной активностью, однако по эффективности уступают ингаляционным кортикостероидам, поэтому их обычно применяют для лечения астмы легкого течения. Имеются сведения о том, что применение недокромилла позволяет несколько снизить потребность в ингаляционных кортикостероидах. Преимуществом недокромилла является возможность применения два, а не четыре раза в день. Важным достоинством обоих препаратов является безопасность.

Рекомендуемые дозы ингаляционных негормональных противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения бронхиальной астмы (дозы, используемые у взрослых): 1) **кромогликат натрия** — низкая доза: 6 мг/сутки в 3 приема, средняя доза: 9–12 мг/сутки в 3 приема, высокая доза: 16 мг/сутки в 3 приема; 2) **недокромил натрия** — низкая доза: 8–12 мг/сутки в 2–3 приема, средняя доза: 18–24 мг/сутки в 2–3 приема, высокая доза: 16 мг/сутки в 4 приема.

Для определения оптимальной дозы препарата следует оценить индивидуальный ответ на проводимую терапию у каждого пациента.

Антагонисты лейкотриенов

Являются относительно новыми профилактическими противоастматическими средствами. Лейкотриены — биохимические медиаторы, которые высвобождаются тучными клетками, эозинофилами и базофилами и вызывают сокращение гладких мышц бронхов, повышают проницаемость сосудов и секрецию слизи и активируют воспалительные клетки в дыхательных путях.

К препаратам этой группы относятся антагонисты лейкотриеновых рецепторов: зафирлукаст (Аколат), монтелукаст (Сингуляр) и ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон).

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что антагонисты лейкотриенов улучшают функцию легких, уменьшают симптомы астмы и потребность в ингаляционных β_2 -адреномиметиках. Антагонисты лейкотриенов можно считать альтернативой ингаляционным кортикостероидам в низких дозах у больных астмой легкой тяжести, хотя необходимы дальнейшие исследования с целью установления их роли в лечении астмы.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) в настоящее время являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения астмы. Широкий спектр воздействия препаратов этой группы на процессы воспаления определяет эффективность кортикостероидов, как средств превентивной терапии.

Клинические эффекты кортикостероидов включают в себя снижение активности симптомов, улучшение пиковой скорости выдоха и показателей спирометрии, уменьшение бронхиальной гиперреактивности, предотвращение обострений и, возможно, предотвращение ремоделирования бронхиальной стенки.

Наибольшее распространение имеют следующие препараты ингаляционных кортикостероидов: беклометазона дипропионат, флунисолид, флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолона ацетонид.

К ингаляционным ГКС в настоящее время предъявляют следующие требования: липофильность, селективность, аффинность (сродство к рецепторам), низкая биодоступность, разрушение в печени всосавшейся части препарата при первом прохождении.

Ингаляционные кортикостероиды отличаются друг от друга по активности и фармакокинетическим свойствам.

По данным экспериментальных исследований, наиболее высокой активностью обладает флютиказона пропионат (Фликсотид), за ним следуют будесонид (Пульмикорт), беклометазона дипропионат (Альдецин, Бекотид, Бекломет) и флунисолид (Ингакорт).

Вероятность системных эффектов ингаляционных кортикостероидов определяется их активностью и биодоступностью: при применении дозированных аэрозолей без спейсера около 80 % дозы проглатывается и поступает в желудочно-кишечный тракт. Благодаря активной биотрансформации в печени (эффект первого прохождения) ингаляционные кортикостероиды обладают очень низкой биодоступностью (беклометазона дипропионат — 20 %, флунисолид — 21 %, будесонид — 11 %, флютиказона пропионат — 1 %), что снижает риск системных нежелательных эффектов.

Ограничение применения ингаляционных ГКС: структурные изменения легочной ткани, грибковые инфекции легких, туберкулез, иммунодефицит.

Использование кортикостероидов в любой форме всегда вызывает опасение возможности развития системных эффектов.

Ступенчатая терапия

При лечении астмы в настоящее время применяют «ступенчатый» подход, при котором интенсивность терапии увеличивается по мере увеличения степени тяжести астмы. Ступенчатый подход к терапии астмы рекомендуется в связи с тем, что наблюдается большое разнообразие тяжести течения астмы у различных людей и у одного и того же пациента в разные временные периоды. Цель этого подхода состоит в достижении контроля астмы с применением наименьшего количества препаратов. Количество и частота приема лекарств увеличивается (ступень вверх), если течение астмы ухудшается, и уменьшается (ступень вниз), если течение астмы хорошо контролируется. Ступенчатый подход также предполагает необходимость избегать или контролировать триггеры на каждой ступени. Следует учитывать, что наименьшая тяжесть течения астмы пред

Профессор С.С.Сивухин
препаратами для ингаляционного применения: ингаляционные кортикостероиды (беклометазон дипропионат, будесонид, флуни-

золид, флутиказона пропионат, триамсиналона ацетонид) — применяются как противовоспалительные средства в течение длительного времени для контроля течения бронхиальной астмы. Дозы определяются степенью тяжести бронхиальной астмы. Лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов назначают через спейсер, что способствует более эффективному контролю астмы и снижает некоторые побочные эффекты.

Кромогликат натрия и недокромил, нестероидные противовоспалительные препараты для длительного контроля бронхиальной астмы, эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой, холодным воздухом. Бета₂-агонисты длительного действия (сальметерол, формотерол) имеют продолжительность действия 12 часов. Способ их применения пероральный и ингаляционный. Отмечают их эффективность при ночных приступах удушья. Эффективность усиливается при сочетании с противовоспалительными противоастматическими препаратами.

Теофиллины пролонгированного действия применяют перорально. Благодаря пролонгированному действию они уменьшают частоту ночных приступов, замедляют раннюю и позднюю фазу астматического ответа на воздействие аллергена.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст) применяют перорально. Препараты улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают потребность в β₂-агонистах короткого действия, эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой.

Системное назначение глюкокортикостероидов при тяжелом течении бронхиальной астмы следует назначать в минимальных дозах или через день.

Препараты, используемые для оказания экстренной помощи

1. β₂-агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, усиление мукоцилиарного клиренса, снижение сосудистой проницаемости. Предпочтительным способом введения этих препаратов является ингаляционный.

2. Антихолинергические препараты (ипратропиум бромид, тиотропиума бромид): менее мощные бронходилататоры, чем β₂-агонисты и, как правило, начинают позже действовать. Следует отметить, что ипратропиум бромид усиливает действие β₂-агонистов при их совместном применении. Способ введения ингаляционный.

3. Системные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, триамсинолон, дексаметазон, бетаметазон). Способ введения парентеральный или пероральный.

Метод оптимизации противоастматической терапии

Метод оптимизации противоастматической терапии можно описать в виде блоков.

Блок 1. Первый визит пациента к врачу, оценка степени тяжести, определение тактики ведения больного. Если состояние больного требует экстренной помощи, то лучше его госпитализировать. При первом визите точно установить степень тяжести сложно, т. к. для этого необходимы колебания ПСВ в течение недели выраженность клинических симптомов. Обязательно следует учитывать объем проводимой терапии до первого визита к врачу. Продолжить терапию на период мониторинга. При необходимости можно рекомендовать дополнительный прием β_2 -агонистов короткого действия.

Назначается вводный недельный период мониторинга, если у больного предположительно астма легкой или средней степени тяжести, не требующая экстренного назначения терапии в полном объеме. В противном случае необходимо проводить адекватное лечение и мониторить больного в течение 2-х недель. Пациент заполняет дневник клинических симптомов и регистрирует показатели ПСВ в вечерние и утренние часы.

Блок 2. Определение степени тяжести астмы и выбор соответствующего лечения. Проводится на основании классификации степеней тяжести бронхиальной астмы. Предусматривает визит к врачу через неделю после первого визита, если не назначена терапия в полном объеме.

Блок 3. Двухнедельный период мониторинга на фоне проводимой терапии. Пациент, также как и во время вводного периода, заполняет дневник клинических симптомов и регистрирует показатели ПСВ. Блок 4. Оценка эффективности терапии. Визит через 2 недели на фоне проводимой терапии.

Степень вверх: увеличение объема терапии следует, если контроля астмы не удастся достичь. Однако при этом следует учитывать, правильно ли больной принимает лекарства соответствующей степени и нет ли контакта с аллергенами или другими провоцирующими факторами. Контроль считается неудовлетворительным, если у больного:

- эпизоды кашля, свистящего или затрудненного дыхания возникают более 3-х раз в неделю.
- симптомы появляются ночью или в ранние утренние часы.

– увеличивается потребность в использовании бронходилататоров короткого действия.

– увеличивается разброс показателей ПСВ.

Степень вниз: Снижение поддерживающей терапии возможно, если астма остается под контролем не менее 3-х месяцев. Это помогает снизить риск побочного действия и повышает восприимчивость больного к планируемому лечению. Уменьшать терапию следует «ступенчато», понижая или отменяя последнюю дозу, или дополнительные препараты. Необходимо наблюдать за симптомами, клиническими проявлениями и показателями функции внешнего дыхания.

Лечение БА легкой степени тяжести предполагает, в зависимости от клинических симптомов, постоянное или эпизодическое (перед ожидаемой физической нагрузкой или контактом с аллергеном) применение кромогликата натрия. Ингаляционные β_2 -агонисты применяются по потребности, но не чаще трех раз в неделю. Медикаментозная терапия БА среднетяжелого течения предусматривает ежедневное использование противовоспалительных препаратов (ингаляционные глюкокортикостероиды в дозе до 1000 мкг в сутки, кромогликат натрия), ежедневный прием β_2 -агонистов по потребности, но не более 3–4 раз в день. Возможно применение пролонгированных бронхолитиков, особенно при появлении ночных приступов удушья. В ряде случаев целесообразно включение в схему лечения ингаляционных холинолитиков. Лечение БА тяжелого течения включает ежедневный прием ингаляционных глюкокортикостероидов в дозе свыше 800 мкг в сутки под контролем врача, возможно системное применение глюкокортикостероидов, показано использование пролонгированных бронхолитиков в сочетании с плановым приемом ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия утром и по потребности в течение суток, но не более 4 раз в день. Иммуноterapia в лечении атонической БА применяется лишь при легком течении заболевания, причем показания и выбор схемы должны осуществляться аллергологом-иммунологом.

Критерии контролируемости:

1) минимальная выраженность хронических симптомов, включая ночные;

2) минимальные (нечастые) обострения;

3) отсутствие потребности в неотложной помощи;

4) минимальное использование β -агонистов «по потребности»;

5) отсутствие ограничений активности, в том числе физической;

6) суточные колебания ПСВ менее 20 %;

7) нормальные или близкие к нормальным показатели ПСВ;

8) минимальные проявления или отсутствие нежелательных эффектов лекарственных препаратов.

Важно также отметить, что подход к диагностике, классификации и лечению астмы с учетом тяжести ее течения позволяет создавать гибкие планы и специальные лечебные программы в зависимости от доступности противоастматических препаратов, системы регионального здравоохранения и особенностей конкретного больного.

Период обострения

Наиважнейшими элементами лечения обострения являются:

- осведомленность больного о ранних признаках обострения бронхиальной астмы и самостоятельное начало терапии пациентом;
- ингаляционные β_2 -агонисты для быстрого уменьшения бронхиальной обструкции;
- системные кортикостероиды для лечения среднетяжелых и тяжелых обострений или для лечения пациентов при неэффективности ингаляционных β_2 -агонистов;
- оксигенотерапия для уменьшения гипоксемии;
- мониторинг эффективности терапии с помощью спирометрии и пикфлоуметрии.

Цели лечения обострения:

- 1) максимально быстрое уменьшение бронхообструкции;
- 2) уменьшение гипоксемии;
- 3) максимально быстрое восстановление нормальных показателей ФВД;
- 4) составление плана, как избегать последующих обострений;
- 5) совместно с больным создание плана действий в случае будущих обострений.

Начальный этап лечения

1. Ингаляционные β_2 -агонисты короткого обычно через спейсер, по одной дозе каждые 20 минут в течение часа, или через небулайзер — сальбутамол 10 мг; затем доза β -агониста будет зависеть от тяжести обострения. Если применение ингаляционных β -агонистов быстрого действия полностью купирует приступ (ПСВ возвращается к более чем 80 % от должных или наилучших индивидуальных величин), и это улучшение длится не менее 3–4 ч, то необходимости в назначении дополнительных препаратов не возникает.

2. Системные кортикостероиды (преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг в сутки или эквивалент), если нет быстрого ответа на лечение, или через 1 ч желаемый результат не достигается (а именно ПСВ более 80 % от должной или наилучшей индивидуальной величины), а также если боль-

ной недавно принимал стероиды (до 6 месяцев), или приступ удушья тяжелой;

3. Оксигенотерапия, если сатурация меньше 90 %.

4. Если наблюдаются стойкое улучшение ПСВ и уменьшение симптомов обострения, лечение можно продолжать дома под наблюдением.

Показания к госпитализации

1. Пациент имеет высокий риск летального исхода БА.

2. Обострение является тяжелым (после применения β -агониста ПСВ остается менее чем 60 % от должной или наилучшей индивидуальной величины).

3. Нет быстрой и сохраняющейся на протяжении не менее 3ч явной реакции на бронхолитик.

4. Нет улучшения в пределах 2–6 ч после начала лечения ГКС.

5. Отмечается дальнейшее ухудшение состояния.

В стационаре повторяют ингаляции β -агониста (предпочтительно через небулайзер) в сочетании с приемом глюкокортикостероидов и оксигенотерапией. При отсутствии положительного эффекта добавляется антихолинергический бронходилататор, теofilлины (парентерально). Если есть показания, проводят интубацию и ИВЛ. Пациент остается в стационаре до прекращения ночных симптомов и до тех пор, пока: 1) ПСВ или ОФВ₁ не достигнет уровня более 70 % от должного или наилучшего для больного; 2) ингаляционный β -агонист быстрого действия применяется не чаще, чем каждые 3–4 ч.

Насыщение кислородом (пульсоксиметрия) превышает 90 % (или близко к оптимальному индивидуальному значению).

Данные клинического обследования нормальные или близкие к нормальным.

Преднизолон в дозе 30 мг или выше перорально продолжают назначать в течение 3-х суток после стабилизации состояние и показателей ФВД. Лечение пероральными кортикостероидами обычно продолжается 7–14 дней. Перед выпиской из стационара больному обязательно назначить ингаляционную кортикостероидную терапию на несколько месяцев. Доза ингаляционных кортикостероидов должна быть выше, чем предшествующая обострению («ступень вверх»). Показано диспансерное наблюдение за больным амбулаторно. Необходимо провести образовательный курс.

Астматический статус

Астматический статус (АС) — осложнение БА, в основе которого лежит блокада β -адренергических рецепторов бронхов продуктами ме-

таболизма катехоламинов, характеризующееся резистентностью к симпатомиметикам и прогрессирующим нарушением бронхиальной проходимости вплоть до развития тотальной легочной обструкции и гипоксической комы.

Продолжительность и выраженность удушья не являются критериями АС, основанием его констатации служит отсутствие эффекта от симпатомиметиков.

Причинами астматического статуса являются:

- 1) необоснованная отмена ГКС;
- 2) присоединение острого или обострения хронического воспалительного процесса;
- 3) бесконтрольное применение симпатомиметиков;
- 4) массивное воздействие аллергенов;
- 5) злоупотребление седативными, снотворными, антигистаминными препаратами;
- 6) прием β -адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных средств;
- 7) осложнение проведенной гипосенсибилизирующей терапии;
- 8) острое эмоциональное перенапряжение, физическая нагрузка, гипервентиляция;
- 9) изменение метеорологических условий (холод, высокая влажность др.);
- 10) неустановленная причина.

В основе развития АС лежат следующие механизмы:

- 1) Прогрессирующая функциональная блокада β -адренорецепторов;
- 2) Выраженное нарушение функции мукоцилиарного барьера с перекрытием воздухоносных путей вязкой мокротой;
- 3) Отек слизистой оболочки бронхов;
- 4) Гипоксемия, гиперкапния, респираторный и метаболический ацидоз;
- 5) Дегидратация, увеличивающая вязкость мокроты и ухудшающая реологические свойства крови;
- 6) Развитие острого легочного сердца.

Течение АС характеризуется последовательной сменой стадий:

1. Нарастающее удушье, отсутствие эффекта от симпатомиметиков (стадия резистентности к симпатомиметикам), снижение продуктивности кашля с резким уменьшением количества отделяемой мокроты. За счет гипервентиляции газовый состав крови сохраняется нормальным: P_a — 60–70 мм рт. ст., P_aCO_2 — 35–45 мм рт. ст. (стадия отсутствия вентиляционных расстройств, или стадия компенсации).

2. Прогрессирующая бронхиальная обструкция с появлением неентилируемых участков легкого (стадия «немного легкого»). Прогрессирующая гипервентиляция ведет к развитию гипоксемии (PaO_2 — 50–60 мм рт. ст.) и гиперкапнии (PaCO_2 — 50–70 мм рт. ст.) с респираторным и метаболическим ацидозом (стадия нарастающих вентиляционных нарушений, или стадия декомпенсации).

Критерием ее развития является утрата контакта с медперсоналом. Нарастающая артериальная гипоксемия (PaO_2 — 40–55 мм рт. ст.) и гиперкапния (PaCO_2 — 80–90 мм рт. ст.), ацидоз (стадия резко выраженных вентиляционных нарушений) приводят к тяжелым церебральным нарушениям (стадия гиперкапнической комы).

Лечение АС проводится в условиях отделения интенсивной терапии.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Широкая распространенность аллергических заболеваний, охвативших более 20 % населения планеты, ежегодный и повсеместный их рост, усиление тяжести клинического течения и резкое снижение качества жизни пациентов превратили аллергию в глобальную медико-социальную проблему.

За последние 30 лет распространенность аллергических заболеваний повсеместно удваивается каждые 10 лет. Согласно данным ВОЗ, в настоящее время около 5 % взрослого населения планеты и 15 % детского страдают аллергическими заболеваниями.

В США среди больных с аллергическими заболеваниями только бронхиальной астмой страдает около 5 % взрослых и 7–10 % детей. В Германии аллергическими заболеваниями страдают приблизительно 25 % населения. В Российской Федерации каждый четвертый россиянин страдает той или иной формой аллергии, а в крупных промышленных городах, в экологически неблагоприятных регионах, уровень аллергических заболеваний среди населения достигает 30–60 %.

По социально-экономическому ущербу, влиянию на уровень здоровья и качество жизни пациентов аллергические заболевания вышли в число первых трех патологий в структуре болезней человека.

К факторам риска развития аллергии относят:

— резкое ухудшение экологии, в том числе за счет экологических катастроф планетарного масштаба (например, аварии на Чернобыльской атомной электростанции);

— острый и хронический стресс;

— интенсивное развитие всех видов промышленности без достаточного соблюдения природоохранительных мер;

— бесконтрольное широкое применение медикаментов, особенно обладающих дюрантными свойствами, т. е. способных депонироваться в организме;

— широкое использование косметики и синтетических изделий;

— прочное внедрение в быт средств для дезинфекции и дезинсекции и пр.;

— изменение характера питания (оксидантный стресс);

— уменьшение инфекционного бремени;

— появление новых аллергенов.

Клинические проявления аллергических реакций и заболеваний определяются после повторного контакта организма с аллергеном.

Классификация типов аллергических реакций

Многообразие проявлений аллергии требовало систематизации аллергических реакций, и в основу первых классификаций был положен временной фактор, т. е. скорость развития реакции после контакта с аллергеном.

Все аллергические реакции можно условно разделить на 3 типа:

- аллергические реакции немедленного типа;
- поздние или отсроченные аллергические реакции;
- аллергические реакции замедленного типа.

Аллергические реакции немедленного типа развиваются от нескольких минут (иногда секунд) до 6 ч после контакта с аллергеном, отсроченные реакции развиваются через 6–8 ч после действия аллергена, а замедленные — через 48–72 ч.

В настоящее время наиболее широкое применение получила классификация, предложенная P. H. Gell и P. A. Coombs, которые выделили 4 типа реакций гиперчувствительности.

Первый тип — анафилактический (реагиновый), характеризуется синтезом антител с особой клеточной аффинностью. У человека первый тип аллергических реакций опосредуется IgE- и IgG₄-антителами. В развитии иммунной реакции принимают участие 3 основные клетки, в тесном взаимодействии осуществляющие иммунный ответ — Т-лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги. Такое развитие чаще наблюдается после воздействия атопических аллергенов (пыльцевые, бытовые, эпидермальные, пищевые и др.), введения чужеродных сывороток и сывороточных препаратов, пенициллинов, сульфаниламидных препаратов, местных анестетиков и других средств. По 1-му типу аллергических реакций протекают анафилактический шок, поллиноз, атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит, анафилактические реакции на укусы насекомых и др.

Второй тип аллергических реакций — цитотоксический, характеризуется образованием АТ (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgM) к первичным или вторичным компонентам клеточных мембран и обусловлен взаимодействием АТ с фиксированными на мембранах собственных клеток антигенами (АГ). Результатом такого взаимодействия является активация комплемента, приводящая к повреждению и последующей гибели клетки. АГ при втором типе реакций чаще являются медикаменты, бактериальные, вирусные и другие инфекционные аллергены, аутоаллергены и др. По 2-му типу аллергических реакций могут протекать пищевая и лекарственная аллергия, аллергические реакции на укусы насекомых (кровососущих и др.) и др.

Третий тип аллергических реакций — иммунокомплексный, характеризуется образованием иммунных комплексов, состоящих из иммуноглобулинов (АГ) разных классов (IgG, IgM, и IgA) и АГ. При третьем типе аллергических реакций чаще поражаются органы, богатые капиллярами (кожа, легкие, почки), а также соединительная ткань. Чаще третий тип развивается после введения сывороток, антибиотиков, производных пиразолонов, ПАСК и др. По 3-му типу аллергических реакций могут протекать сывороточная болезнь, лекарственная аллергия, гломерулонефрит, аллергические реакции на укусы насекомых, земноводных и некоторых животных.

Четвертый тип аллергических реакций — клеточно-опосредованный, обусловлен взаимодействием сенсibilизированных Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности специфические рецепторы, с АГ, представленным на макрофаге. Четвертый тип ИАР может развиваться после введения сульфаниламидных препаратов, алкалоидов, соединений металлов (золото, ртуть и др.), стрептомицина, местных анестетиков, антисептиков и др.

В конце 70-х годов был выделен пятый тип аллергических реакций, в основе которого, так же как при 1-м, 2-м и 3-м типах аллергических реакций, лежит взаимодействие АГ с АТ.

При **пятом (антирецепторном или стимулирующем) типе** аллергических реакций в процессе принимают участие АТ, направленные против разных компонентов клеточной поверхности, например, против рецепторов физиологических медиаторов (ацетилхолиновых, адренорецепторов, рецепторов для гормонов и т. п.). АТ при 5-м типе аллергических реакций чаще относятся к иммуноглобулинам класса IgG. По 5-му типу могут протекать бронхиальная астма, атопический дерматит, сахарный диабет и др.

Патогенез аллергических реакций

В развитии аллергических реакций разных типов можно выделить три стадии:

- иммунологическая (стадия иммунных реакций);
- патохимическая (стадия биохимических реакций);
- патофизиологическая (стадия клинических проявлений).

Состояние организма, характеризующееся фиксацией IgE-АТ к специфическим аллергенам на поверхности тучных клеток, обозначается как сенсibilизация.

Патохимическая стадия аллергических реакций развивается после повторного контакта со специфическим аллергеном.

Патофизиологическая стадия аллергических реакций является проявлением действия медиаторов, высвобождающихся в патохимическую стадию.

Патофизиологическая стадия характеризуется развитием клинических симптомов, особенности которых зависят от вида медиаторов и шокового органа.

Условно выделяют две группы медиаторов, высвобождаемых из активированных тучных клеток и базофилов.

Классические и распространенные проявления аллергии представлены заболеваниями, связанными с образованием в организме аллергических антител, принадлежащих к иммуноглобулину класса E (IgE). В случае поступления во внутреннюю среду организма аллергена последний фрагментируется в антиген-представляющих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются этими клетками Т-клеткам помощникам (Th-клеткам), имеющим профиль Th₂-клеток. Образовавшиеся IgE-антитела фиксируются на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах, расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани. Таким образом, вооруженные IgE-антителами тучные клетки становятся готовыми к распознаванию аллергена, если он повторно сможет поступить во внутреннюю среду организма.

При повторном поступлении аллерген связывается IgE-антителами, происходит активация тучных клеток, в результате чего из них секретируются медиаторы (гистамин, простагландин D₂, лейкотриены C₄, D₄, E₄), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), триптаза и др.), которые вызывают повышение сосудистой проницаемости и отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, раздражение периферических нервных окончаний. Эти изменения составляют основу быстрой (ранней) фазы аллергической реакции, развивающейся в течение первых минут после действия аллергена.

Помимо указанных действий, высвобожденные медиаторы привлекают в зону аллергической реакции другие клетки-участники: базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы. Пришедшие в эту зону дополнительные клетки-участники аллергической реакции активируются, в результате чего также секретируют проаллергические (провоспалительные) медиаторы. Действие этих клеток и их медиаторов формирует позднюю (или отсроченную) фазу аллергической реакции.

Поздняя фаза обуславливает поддержание аллергического воспаления в ткани, хронизацию процесса, формирование и усиление аллерген-неспецифической тканевой гиперреактивности, выражающейся в повышении чувствительности к конкретному аллергену, но и к разнообраз-

ным неспецифическим раздражающим воздействиям: дымам, газам, резким запахам и пр.

Псевдоаллергические реакции (ПАР), или ложная аллергия, получили свое название в связи с тем, что по четкой связи развития реакции с воздействием причинного фактора и клиническим симптомам они очень похожи на истинную аллергию, но отличаются от последней механизмами развития.

Принципиальным отличием механизма развития реакции при ПАР является отсутствие иммунологической стадии, т.е. в их формировании не принимают участие аллергические АТ или сенсibilизированные лимфоциты. Таким образом, при ПАР выделяют только две стадии — патохимическую и патофизиологическую.

Наиболее часто ПАР развиваются после приема медикаментов, пищевых продуктов.

Дифференциальная диагностика истинных и псевдоаллергических реакций имеет важное практическое значение в связи с принципиально разной тактикой лечения и профилактики больных, страдающих разными видами аллергических реакций.

Принципы диагностики аллергических болезней

Диагностика аллергических заболеваний направлена на выявление причин и факторов, способствующих возникновению, формированию и прогрессированию аллергических заболеваний. С этой целью применяют следующие методы обследования:

- 1) специфические;
- 2) неспецифические.

Термин «специфическая диагностика аллергических заболеваний» подразумевает комплекс методов, направленных на выявление аллергена или группы аллергенов, способных спровоцировать развитие аллергического заболевания. Основным принципом специфической диагностики аллергических заболеваний является выявление аллергических антител или сенсibilизированных лимфоцитов и продуктов специфического взаимодействия аллергенов (АГ) и антител (АТ). К специфическим методам обследования относятся: кожные и провокационные тесты, методы специфической диагностики *in vitro*, клинико-лабораторные методы исследования.

Кожные тесты представлены следующими:

- 1) прик-тесты,
- 2) скарификационные,
- 3) аппликационные,
- 4) внутрикожные тесты.

Информативность кожных тестов зависит от многих факторов, в связи с чем возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты кожного тестирования.

Провокационные тесты являются достаточно достоверным методом диагностики. Их используют в случае расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования. В зависимости от вида аллергена и различают способы введения его в организм:

- конъюнктивальный;
- назальный;
- ингаляционный;
- подъязычный.

В клинической практике наиболее широко используются следующие методы специфической диагностики, проводимые *in vitro*:

- метод иммуноферментного анализа (ИФА) для определения специфических IgE;
- радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) для выявления специфических IgE;
- непрямой базофильный тест (тест Шелли);
- прямой базофильный тест (тест Шелли);
- реакция специфического высвобождения гистамина из базофилов периферической крови больного (по P. Scov, S. Norne, B. Weeke). Данные методы выявляют только состояние сенсибилизации, т. е. наличие антител при немедленном типе гиперчувствительности свидетельствует о том, что у обследуемого имел место контакт с аллергеном.

Основными преимуществами методов специфической диагностики *in vitro* являются:

- безопасность для больного;
- возможность проведения исследования в случае, когда пациент находится от аллерголога на большом расстоянии и доставлена лишь сыворотка больного.

Клинико-лабораторные методы исследования должны включать: клинический анализ крови (количество эритроцитов и лейкоцитов, Hb, цветовой показатель, СОЭ, гемограмму с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, базофилов, эозинофилов, палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов), биохимический анализ крови по показаниям, анализ мочи, бактериологические исследования (посевы флоры из очагов инфекции с определением чувствительности флоры к антибактериальным средствам, определение микрофлоры кишечника и др. по показаниям), осмотр специалистов, а также рентгенологические, функциональные и инструментальные методы исследования.

Клинические признаки аллергических болезней

Аллергические заболевания относятся к числу наиболее часто встречающихся в практике врача, так как ими, согласно данным эпидемиологических исследований, страдает более 20 % населения.

К аллергическим болезням относятся:

аллергический ринит, аллергическая бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, лекарственная, пищевая, инсектная, латексная аллергия, атопический дерматит, экзогенный аллергический альвеолит, сывороточная болезнь.

Рассмотрим клинические проявления аллергического ринита, лекарственной аллергии, поллиноза, крапивницы, пищевой аллергии, сывороточной болезни, инсектной и латексной аллергии.

Аллергический ринит

Аллергический ринит — реакция повышенной чувствительности слизистой оболочки носа, возникающая в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды, его частота в популяции составляет 10–25 %. Аллергический ринит подразделяют на сезонный и круглогодичный; причинами первого являются пыльца растений и споры грибов, а второго — клещи домашней пыли, перхоть домашних животных.

– интермиттирующий (если симптомы аллергического ринита беспокоят больного менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году);

– персистирующий (симптомы аллергического ринита присутствуют более 4 дней в неделю или более 4 недель в году).

Клинические симптомы аллергического ринита включают: заложенность носа, выделения из носа, приступы чихания, зуд в полости носа. Нередко присоединяются головная боль, снижение обоняния и симптомы конъюнктивита.

Клинические варианты:

– с преобладанием отделения обильного водянистого назального секрета чиханием и зудом в полости носа;

– с преобладанием заложенности носа (чаще при круглогодичном рините).

Аллергический ринит существенно снижает качество жизни больного, является причиной нарушения сна, в тяжелых случаях создает проблемы в обучении и профессиональной деятельности. Он также служит одним из факторов риска развития бронхиальной астмы и часто сочетается с ней.

Лекарственная аллергия

Лекарственная аллергия — это повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат имму-

нологические механизмы, встречается у 8–12 % больных (чаще — в молодом и среднем возрасте, а также у женщин).

При лекарственной аллергии возможны *групповые* и *перекрестные* аллергические реакции, обусловленные общностью строения основных структур медикаментов. Такие реакции наблюдаются между группой природных и полусинтетических пенициллинов (пенициллин, бициллин, оксациллин, ампициллин и др.); группой стрептомицина и аминогликозидами (неомицин, канамицин, гентамицин и др.), тетрациклином и его производными, группой фенотиазиновых производных и некоторыми антигистаминными препаратами (аминазин и его аналоги, пипольфен, дипразин); пиразолоновыми препаратами (анальгин, бутадиион и др.); ацетилсалициловой кислотой и фенилпропионатами (бруфен и др.); новокаином и сульфаниламидными производными, производными этилендиамина (супрастин и др.) и эуфиллином (80 % теофиллина + 20 % диэтилендиамина), цефалоспорином. ~~Перекрестные аллергические~~ Перекрестные аллергические реакции при наличии аллергии к пенициллину наблюдаются в случае назначения цефалоспоринов у 20 % пациентов.

Кожные проявления лекарственной аллергии отличаются полиморфизмом — возможны макулезные, папулезные, уртикарные, везикулезные, буллезные, папулезно-везикулезные, эритемоэдематозные высыпания.

К характерным проявлениям аллергии при приеме отдельных медикаментов относятся:

- сывороточноподобные реакции чаще возникают на препараты депо-пенициллина (в частности, на бициллин, новокаин, сульфаниламидные препараты и др.);
- скарлатиноподобные, кореподобные высыпания — на витамины группы В, пенициллин, пиразолоновые препараты;
- полиморфная генерализованная эритема в сочетании с поражением внутренних органов — на сульфаниламидные препараты, пиразолоновые производные, ацетилсалициловую кислоту;
- рецидивирующая эритема с пигментацией — на фенолфталеин, йод, сульфаниламидные препараты;
- эритема 9-го дня — на сульфаниламидные препараты, йод, препараты мышьяка, ртуть.

Возможно сочетание кожных проявлений с поражениями внутренних органов и формированием тяжелых синдромов (Лайелла, Стивенса–Джонсона).

Поллиноз

Поллиноз — повышенная чувствительность к пыльце растений, сопровождающаяся аллергическим воспалением дыхательных путей, конъюнктивальных оболочек кожи, нервной и пищеварительной системы, других внутренних органов. Наиболее часто первые симптомы поллиноза появляются в возрасте от 8 до 20 лет, но заболевание может возникнуть у детей раннего возраста, так и в старших возрастных группах. Пик заболеваемости поллинозом приходится на 10–40 лет. Среди горожан заболеваемость в 4–6 раз выше, чем у сельских жителей. У 50–60 % больных выявляется семейный анамнез по атопическим заболеваниям. ~~Клиника~~ *картина поллиноза* характеризуется строгой сезонностью, отчетливым влиянием погоды, начало болезни совпадает с периодом цветения растений, на пыльцу которых у больного имеется аллергия. Симптомы заболевания повторяются ежегодно в одно и то же время. Наиболее частые клинические проявления поллиноза — аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и бронхиальная астма. При типичном риноконъюнктивальном синдроме одновременно поражаются слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей.

У некоторых больных возникают различные кожные проявления поллиноза: крапивница, отек Квинке, экзема, атопический и контактный дерматит. Гораздо реже при поллинозе наблюдаются поражения нервной системы в виде мигрени, синдрома Меньера, эпилептических приступов, аллергического коркового арахноэнцефалита. Возможны поражения внутренних органов (миокардит, гепатит, колит, вульвит, цистит).

Для 40–70 % больных поллинозом характерно наличие пищевой аллергии на фрукты, овощи и орехи, в основе которой лежит IgE-опосредованная перекрестная реактивность между различными аллергенами растений.

Крапивница

Крапивница — одно из самых распространенных заболеваний кожи характеризующееся возникновением кожной сыпи, первичным элементом которой является волдырь. Уртикарные высыпания сопровождаются зудом, бледнеют при надавливании и представляют собой ограниченный отек сосочкового слоя дермы. Особенностью крапивницы является быстрое возникновение волдырей и быстрое их разрешение (в течение 24 ч) без формирования вторичных элементов.

По данным эпидемиологических исследований разных стран, распространенность хронической крапивницы в популяции достигает 0,1–3 %, в том числе частота ее аллергической формы составляет менее 5 %. Эпидемиологические особенности крапивницы:

- встречается хотя бы раз в жизни у 15–25 % населения;

- среди больных преобладают женщины;
- чаще наблюдается в возрасте от 20 до 40 лет;
- у 49 % больных имеется сочетание крапивницы и отека Квинке, у 40 % выявляется только крапивница, у 11 % — изолированный отек Квинке;

- примерно у 70–75 % пациентов заболевание характеризуется острым течением, у 25–30 % — хроническим. Аллергические реакции лежат в основе патогенеза у большинства больных острой крапивницей, но крайне редко обуславливают возникновение ежедневных симптомов при хроническом течении заболевания.

Классификация крапивницы по продолжительности течения включает острую (продолжительность менее 6 недель) и хроническую (возникновение ежедневно или почти ежедневно зудящих волдырей на протяжении более 6 недель) крапивницу.

Высыпания при крапивнице могут быть любой локализации, включая волосистую часть головы, ладони и подошвы.

Для хронической крапивницы характерно длительное рецидивирующее течение с периодическими обострениями. Больше она распространена у взрослых, чем у детей. Течение заболевания может быть различным, но у 20 % пациентов хроническая крапивница сохраняется на протяжении 10 лет и более.

Диагностика хронической крапивницы вызывает определенные трудности, поскольку причину заболевания даже при интенсивном обследовании удается установить менее, чем у 20 % больных. Поэтому в большинстве случаев крапивницу относят к идиопатической.

Отёк Квинке

Отёк Квинке (ангионевротический отек, гигантская крапивница) впервые описан Н. Quincke в 1882 г. Ангионевротический отек Квинке (АОК) служит одной из форм проявления крапивницы.

Выделяют 2 основных варианта крапивницы и АОК, различающихся механизмами развития:

- аллергический, протекающий с участием специфических иммунных реакций;
- псевдоаллергический (без их участия).

К аллергическому варианту относятся крапивница и АОК, протекающие по иммунологическим механизмам истинных аллергических реакций (ИАР) различных типов.

Псевдоаллергические реакции (ПАР) по связи их развития с воздействием причинного фактора и клиническим симптомам очень похожи на ИАР, но отличаются от последних механизмами развития. Одним из важнейших механизмов ПАР является неспецифическое (не связанное с

воздействием аллергена) высвобождение медиаторов (гистамина, серотонина и др.) из клеток-мишеней аллергии (тучные клетки, базофилы и др.).

Как правило, на развитие псевдоаллергической крапивницы и АОК оказывают влияние одновременно несколько факторов.

Отек Квинке имеет вид большого, с четкими границами, плотного, асимметричного инфильтрата различной локализации, сопровождающегося незначительным зудом. Отек имеет обратимый характер, развивается в течение нескольких минут и держится до нескольких дней. В периферической крови при этом отмечаются эозинофилия, лейкоцитоз, а в биохимическом анализе крови — повышение уровня гистамина, ацетилхолина и нейраминовой кислоты.

Отеки в области паренхиматозных органов и головного мозга протекают очень тяжело и также часто представляют опасность для жизни больного.

Установить диагноз отека Квинке несложно, если отек сопровождается крапивницу в острой или хронической рецидивирующей форме. Трудности возникают при идентификации локальных отеков без проявлений крапивницы.

Пищевая аллергия

Чаще встречается в детском возрасте и регистрируется более чем у 5 % детей.

В наибольшей мере распространена пищевая аллергия к молоку, рыбе и рыбным продуктам, яйцам, мясу, развивается сенсibilизация к коровьему молоку.

Пищевая аллергия характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. У детей раннего возраста наиболее частые ее проявления — атопический дерматит и желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота, боли в животе, явления колита). Пищевая аллергия в раннем возрасте наиболее часто обусловлена сенсibilизацией к белкам коровьего молока, яиц, злаков, сои.

Факторы, указывающие на IgE-опосредованный характер пищевой аллергии:

- личный или семейный анамнез атопических заболеваний;
- появление симптомов в сроки от нескольких минут до 2–3 ч после приема пищи;
- возможность установить конкретный аллерген;
- типичные симптомы, вовлекающие более одного органа (например, зуд или отек в полости рта, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, астма, ринит, крапивница, отек Квинке, анафилаксия).

Сывороточная болезнь

Причина её возникновения — введение гомологичной и гетерологичной сыворотки, чаще лошадиной. Чаще всего (у 2 %) сывороточная болезнь наблюдается при введении противостолбнячной сыворотки. Кроме того, причиной болезни могут быть антирабический γ -глобулин, сыворотки противодифтерийная, противогангренозная, противогриппозная, против ботулизма.

Первые симптомы сывороточной болезни возникают на 7–10-й день после введения сыворотки; заболеванию присуще более длительное течение. Сывороточная болезнь характеризуется большим разнообразием клинических проявлений: это — повышение температуры, увеличение и воспаление лимфатических узлов, кожные высыпания с сильным зудом, поражения слизистой оболочки, боли в суставах и мышцах с деформацией и тугоподвижностью крупных и средних суставов, поражением сосудов почек. При этом поражение кожи в виде крапивницы встречается в 35–98 % случаев.

В 75 % случаев сывороточная болезнь протекает в легкой форме (в виде отдельных симптомов) и длится 6–7 дней. Тяжелая форма характеризуется резко выраженными основными симптомами заболевания, продолжительность ее составляет 2–3 недели и более.

Инсектная аллергия

Аллергические реакции на ужаление перепончатокрылыми (инсектная аллергия) относятся к наиболее драматичным проявлениям аллергии. Сенсибилизация к яду указанных насекомых встречается у 0,3–5 % населения. Причиной аллергических реакций на ужаление является попадающий в организм яд. При немедленных аллергических реакциях на ужаление клиническая картина появляется в течение первых 10 мин у 48 % больных, от 10 до 20 мин — у 20 %, через 20–40 мин — у 9 %, через 40 мин — у 11 %. При этом развитие реакций в первые 5 мин является признаком их более тяжелого течения. Встречаются следующие виды аллергических реакций на ужаление:

- местные;
- системные (крапивница, ринорея, бронхообструктивный синдром, абдоминальный синдром и др.);
- анафилактический шок.

Инсектная аллергия характеризуется выраженными местными и системными реакциями. Выраженная местная реакция наблюдается в 1,5–17 % случаев: в месте ужаления появляются отек и участок покраснения диаметром более 10 см, которые сохраняются более 24 ч. Нарастающий отек в полости рта и глотки утяжеляет прогноз, так как может быть первым признаком развития системной реакции. Системные реак-

ции составляют 77 %. Они могут развиваться после ужаления в любую часть тела, чаще — при ужалении в голову и шею.

При легких формах (местная реакция) накладывают жгут выше места ужаления (по возможности), обкалывают место ужаления 0,1 % раствором адреналина, применяют антигистаминные препараты 2–3-го поколения, местно — мази с ГКС. При развитии системной реакции дополнительно вводят внутривенно ГКС и антигистаминные препараты, проводят симптоматическую терапию. Лечение системных реакций проводят в стационаре.

Латексная аллергия

Эта проблема в настоящее время приобрела особую актуальность, поскольку ее частота возросла среди медицинского персонала (2,9–7,5 %) и среди населения (0,8–1,5 %).

Группу повышенного риска аллергии к латексу составляют медицинские работники, лица, контактирующие с латексным сырьем в процессе производства резиновых изделий, больные со *spina bifida*. У лиц с атопическим анамнезом регистрируется высокий процент аллергии к латексу.

Клинические проявления аллергии к латексу могут быть как местными, так и общего характера. Латексная аллергия может проявляться контактными ирритативным и аллергическим дерматитом, крапивницей, а также системными аллергическими реакциями, вызванными ингаляцией частиц латекса. Системные реакции на латекс включают широкий диапазон симптомов: от зуда любой локализации, ринита, конъюнктивита, ощущения першения в горле, приступов затрудненного дыхания до распространенной крапивницы и отека Квинке. Самое тяжелое проявление латексной аллергии — анафилактический шок. У больных латексной аллергией возможны перекрестные аллергические реакции с целым рядом белковых веществ, содержащихся в пищевых продуктах (бананах, киви, томатах, картофеле, яблоках, крабах и др.), что получило название фруктово-латексного синдрома. Кроме того, возможны перекрестные реакции с некоторыми представителями семейства сложноцветных.

Анафилактический шок, анафилаксия, анафилактоидные реакции

Анафилактический шок представляет собой тяжелую, жизнеугрожающую генерализованную или системную реакцию повышенной чувствительности.

Анафилаксия определяется как немедленная генерализованная реакция, опосредованная взаимодействием антигена с иммуноглобулином

(IgE), фиксированным в тканях. Последующее высвобождение медиаторов приводит к различным системным проявлениям, включая кожные, респираторные, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные симптомы.

Анафилактоидные реакции клинически могут быть неотличимы от указанных выше, но в них не участвуют антигенспецифические IgE-антитела.

Эпидемиология. За последние 3–5 лет частота смертельного анафилактического шока составляет в год 0,4 случая на 1 млн населения. Частыми причинными факторами, вызывающими анафилактический шок, являются пенициллин и ужаление перепончатокрылыми. Несмертельные анафилактические реакции в результате применения пенициллина отмечены у 0,7–10 % лиц, в то время как смертельный анафилактический шок — у 0,002 %, что составляет 1 смертельный исход на 7,5 млн инъекций пенициллина.

Этиология. Большинство анафилактических реакций у человека возникает в ответ на парентеральное применение лекарственных или диагностических препаратов, ужаление перепончатокрылыми, а также при пероральном приеме лекарств, некоторых пищевых продуктов.

Этиологическими факторами могут быть биологические экстракты и ферменты, содержащие различные примеси, инсулин, гормоны задней доли гипофиза, АКТГ, гормон парашитовидной железы, трипсин, хемотрипсин, гепарин, аллергены, используемые для диагностики аллергических заболеваний, при проведении курсов активной иммунизации бактериальными и вирусными вакцинами, прием пищевых продуктов (из рыбы, яиц, молока, орехов, моллюсков, в том числе рентгенконтрастные вещества, контакт с латексом).

Анафилаксия, вызванная физическим усилием, представляет собой синдром, при котором анафилаксия развивается вследствие интенсивных физических нагрузок. Выраженность симптомов может варьировать от легкой крапивницы до тяжелого отека гортани и гипотензии. В некоторых случаях употребление ряда пищевых продуктов, к которым у больного аллергия, является необходимым условием развития анафилаксии после физических нагрузок. Из пищевых продуктов наиболее частой причиной аллергии являются морепродукты, а иногда их употребление за 6 ч и менее до физических нагрузок может способствовать развитию анафилактической реакции. У большинства пациентов системные реакции на физические упражнения носят идиопатический характер. Анафилаксия диагностируется у пациентов с неустановленной внешней причиной анафилаксии. Примерно у половины больных с идиопатической анафилаксией имеются атопические заболевания, у некоторых возможны другие ее причины: лекарственные препа-

раты, пищевые продукты или физические нагрузки. Патогенез идиопатической анафилаксии неизвестен.

Клинические проявления. Системные аллергические реакции практически всегда наблюдаются в течение 3 ч с момента контакта с предполагаемым причинным фактором; более тяжелые реакции обычно протекают гораздо быстрее. Отсроченное развитие симптомов указывает на другие нозологии (например, сывороточную болезнь).

Внешние проявления анафилактоического шока, включающие гемодинамические расстройства, нарушения функции дыхания, реакции кожи и слизистых покровов, обусловлены вовлечением в процесс гладкой мускулатуры (в первую очередь, бронхов и сосудов), повышением сосудистой проницаемости, гиперсекрецией слизистых желез. Эти элементы патологического процесса вызваны действием на периферические ткани высвобождающихся из клеток-мишеней медиаторов аллергии.

Терапевтические моды. Смерть от анафилаксии может наступить у пациентов любого возраста в течение 20 мин после контакта с причинным фактором. Астма представляет собой очевидный фактор риска фатальной анафилаксии. Самые частые ранние симптомы фатальной анафилаксии — острое нарушение дыхания или сосудистый коллапс, развивающиеся в течение нескольких минут после контакта с причинным фактором.

Анафилактоические и анафилактоидные реакции диагностируются преимущественно по клинической картине и по эффективности терапии. Однако при необходимости верификации диагноза анафилаксии могут помочь исследования медиаторов тучных клеток.

Дифференциальный диагноз следует проводить с рядом распространенных заболеваний, особенно сопровождающихся острой гипотензией, потерей сознания, одышкой.

На начальных этапах терапия направлена на поддержание деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой системы. В связи с возможностью быстрого прогрессирования заболевания пациента необходимо как можно быстрее разместить в условиях, где возможно оказание неотложной помощи при тяжелом течении заболевания.

При анафилактоическом шоке назначают **адреналин** (0,3–0,5 мл 0,1 % раствора) — внутривенно, внутримышечно или сублингвально (0,5 мл).

Внутривенно струйно вводят 30–90 мг преднизолона или комбинацию 125 мг гидрокортизона с 8–16 мг дексаметазона. Через 4 ч введение преднизолона или гидрокортизона можно повторить, в дальнейшем назначают глюкокортикостероиды внутрь на протяжении 4 суток с постепенным снижением дозы.

Внутримышечно или внутривенно (в зависимости от тяжести анафилактического шока) вводят антигистаминные препараты (0,1 % раствор тавегила, 1 % раствор димедрола или 2,5 % раствор супрастина). Антигистаминные препараты применяют после стабилизации показателей гемодинамики, на фоне начатой инфузионной терапии, поскольку они могут усилить гипотензию. Использование дипразина (пипольфена) недопустимо, поскольку из-за α -адреноблокирующего действия он оказывает гипотензивный эффект и препятствует действию адреналина и других адреномиметиков (более того, введение адреномиметиков после дипразина может усугубить гипотензию).

Замещение жидкости необходимо проводить у пациентов со значительной гипотензией (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) — изотонического раствора натрия хлорида, 5 % раствора глюкозы, низкомолекулярных декстранов. При рефрактерной гипотензии показана внутривенная инфузия прессорных аминов до достижения систолического АД выше 90 мм рт. ст.

Кислород показан пациентам с одышкой или стридором — через назальную канюлю или маску.

Ингаляционный сальбутамол может быть эффективным для купирования бронхоспазма.

Интубация необходима при обструкции верхних дыхательных путей, нарушающей нормальную вентиляцию легких. Если интубация вследствие отека гортани невозможна, показана незамедлительная трахеостомия.

После оказания неотложной помощи больному необходимо госпитализировать на срок не менее 10 дней для продолжения наблюдения и лечения, так как у 2–5 % пациентов, перенесших анафилактический шок, наблюдаются поздние аллергические реакции.

Принципы лечения аллергических болезней

В последние годы достигнут значительный успех в понимании причин и механизмов развития аллергического воспаления и формировании подходов к лечению аллергических заболеваний.

Лечение аллергических заболеваний обязательно включает:

1) специфические методы терапии (мероприятия, направленные на элиминацию действующего аллергена и аллергенспецифическую иммунотерапию);

2) рациональную фармакотерапию.

Элиминация аллергенов относится к патогенетическим методам лечения при пищевой, лекарственной и ингаляционной аллергии.

В лечении пищевой аллергии элиминация заключается в назначении диеты, не содержащей алергизирующего вещества. Устранение ка-

кого-либо пищевого продукта и его замещение другим продуктом той же калорийности и с таким же содержанием белка обычно не представляет трудностей.

Пациентам, страдающим истинной лекарственной аллергией, рекомендуют избегать приема медикаментов, к которым имеется сенсibilизация, а также медикаментов, имеющих аналогичную им химическую структуру, и комплексных препаратов, в состав которых входит лекарственное средство, вызывающее аллергическую реакцию.

Если речь идет об ингаляционных аллергенах, осуществлять контроль чистоты вдыхаемого воздуха и устранять причинно-значимые аллергены гораздо труднее. Нужно учесть, что воздух, полностью свободный от пыли и органических загрязнений, встречается крайне редко. Искусственно свободный от пыли и пыльцы воздух может быть обеспечен кондиционированием воздуха.

При лечении больных с легкими формами атопической бронхиальной астмы и аллергического ринита домашние источники пыли способны играть решающую роль в поддержании болезни, а их удаление может привести к продолжительному или окончательному исчезновению ее симптомов.

При наличии пылевой сенсibilизации иногда бывает достаточно устранить растения, находящиеся рядом с окнами спальни больного. Однако при сенсibilизации к пыльце ветроопыляемых растений (деревья, травы, полынь, амброзия и др.) от этого нельзя ожидать успеха.

При невозможности полностью исключить контакт с аллергенами пациентам, страдающим аллергическими заболеваниями, рекомендуют проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

Аллерген-специфическая иммунотерапия

Этот метод лечения состоит во введении в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у него выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания. Целью лечения является снижение чувствительности пациента к естественной экспозиции данного аллергена — специфическая гипосенсibilизация.

АСИТ обладает терапевтическим действием, которое распространяется на все этапы аллергического процесса и отсутствует у известных фармакологических препаратов, в том числе у имеющих полифункциональную активность. Действие АСИТ охватывает собственно иммунологическую фазу и приводит к переключению иммунного ответа с Th₂-типа на Th₁-тип, тормозит как раннюю, так и позднюю фазы IgE-опосредованной аллергической реакции, угнетает клеточную картину аллергического воспаления и неспецифическую тканевую гиперреактив-

ность. Еще раз следует подчеркнуть, что АСИТ принципиально отличается от фармакотерапии способностью длительно сохранять лечебный эффект после завершения курсов лечения.

Основным методом АСИТ является классический парентеральный, заключающийся в подкожном введении возрастающих доз аллергена по специально разработанным схемам в зависимости от вида вводимого аллергена и индивидуальной чувствительности пациента. Кроме того, описаны другие методы АСИТ:

- пероральный;
- сублингвальный;
- интраназальный;
- эндобронхиальный.

Показаниями для проведения АСИТ являются следующие:

- анафилактическая реакция на ужаление перепончатокрылых насекомых;
- аллергический ринит;
- легкая и среднетяжелая форма бронхиальной астмы;
- симптомы болезни, не контролируемые в должной степени после элиминации аллергенов и фармакотерапии;
- при бронхиальных и риноконъюнктивальных симптомах;
- отказ пациента от длительного приема фармакологических препаратов;
- нежелательные побочные эффекты фармакотерапии.

К противопоказаниям для проведения АСИТ относят следующие:

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- тяжелые психические расстройства;
- лечение β -блокаторами;
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- тяжелая форма бронхиальной астмы, неконтролируемая фармакотерапией;
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина);
- дети до 5 лет.

Медикаментозные методы лечения занимают важнейшее место в контроле за симптомами аллергических заболеваний. Среди фармакологических средств особую роль играют антимедиаторные препараты (антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов), а также медикаменты, подавляющие воспаление (в первую очередь глюкокортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, антилейкотриеновые препараты).

С 1937 г., когда впервые в эксперименте было доказано противогистаминное действие ранее синтезированных соединений, ведется разработка и совершенствование лечебных антигистаминных препаратов. На сегодняшний день можно выделить несколько групп, различающихся механизмом действия:

- препараты, блокирующие H_1 -гистаминовые рецепторы;
- препараты, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин;
- препараты, тормозящие высвобождение гистамина из тучных клеток.

В настоящее время известно более 150 препаратов — антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов. Их можно разделить на 3 группы: H_1 -блокаторы 1-го поколения, характеризующиеся низкой селективностью и продолжительностью действия 4–12 ч; H_1 -блокаторы 2-го поколения, обладающие высокой селективностью, продолжительностью действия 18–24 ч, подвергающиеся метаболизму в организме человека; H_1 -блокаторы 3-го поколения, являющиеся конечными метаболитами, обладающими высокой селективностью действия и продолжительностью действия 24 ч.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов снижают реакцию организма на гистамин, снимают обусловленный гистамином спазм гладкой мускулатуры, уменьшают проницаемость капилляров и отек тканей, снимают гипотензивный эффект, вызванный гистамином, и устраняют другие эффекты гистамина. Классическими показаниями для назначения антигистаминных средств являются аллергический ринит и конъюнктивит, крапивница и отек Квинке, atopический дерматит.

Препараты, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин

Гистаглобулин представляет собой комбинированный препарат, состоящий из нормального человеческого иммуноглобулина и гистамина гидрохлорида, при введении которого в организме вырабатываются противогистаминные антитела, и повышается способность сыворотки инактивировать свободный гистамин. Также происходит подавление высвобождения гистамина из тучных клеток за счет угнетения IgE-опосредованной реактивности базофилов.

В России гистаглобулин применяется с 1960-х годов, указывается клиническая эффективность его при аллергических заболеваниях, в том числе при аллергическом рините и крапивнице.

Противопоказаниями для применения гистаглобулина являются острые лихорадочные состояния, системные заболевания соединитель-

ной ткани, некомпенсированные хронические заболевания, беременность и период лактации, обострение аллергического заболевания на момент лечения, анамнестические указания на аллергические реакции на γ -глобулин.

Препараты, тормозящие высвобождение гистамина из клеток-мишеней аллергии

К этой группе принято относить H_1 -блокаторы разных химических групп, обладающие, помимо антигистаминного действия, способностью тормозить активацию клеток-мишеней аллергии. Кетотифен, оксатомид и ацеластин используют в лечении как аллергических ринитов, конъюнктивитов, крапивницы, атопического дерматита, так и при бронхиальной астме. Обычно наблюдаемые побочные эффекты от применения этих препаратов оказываются характерными для H_1 -антагонистов.

Регуляторы и стабилизаторы клеточных функций

Препараты кромоглициевой кислоты. Поводом для создания препаратов, действие которых направлено на торможение функции клеток-мишеней аллергии, послужила теория нецитотоксического вовлечения в аллергический ответ клеток-мишеней аллергии. Первым препаратом, обладающим таким действием, стал кромогликат натрия, применяющийся в нашей стране с 1970-х годов. Кромогликат натрия длительно присутствует на слизистой оболочке, медленно абсорбируется, обеспечивая тем самым длительность действия. Высокой степенью ионизации молекулы кромогликата натрия объясняется то, что он не проникает в клетки, не метаболизируется, экскретируется в неизменном виде. Тем же свойством объясняется чрезвычайно низкая частота побочных эффектов. Недокромил — еще один представитель этой группы препаратов, обладающий теми же свойствами, очень медленно абсорбирующийся из легких, выводящийся в неизменном виде с мочой и через желудочно-кишечный тракт.

Действие этих препаратов распространяется на многие клетки, участвующие в аллергическом ответе, они тормозят как раннюю, так и позднюю фазы аллергической реакции, причем спектр действия недокромилла более широк, чем кромогликата натрия. Обладая высокой терапевтической эффективностью при легкой и среднетяжелой бронхиальной астме, аллергическом рините, аллергическом конъюнктивите, препараты этой группы практически не имеют побочных

эффектов. *Циклооксигеназные ингибиторы*. В 1980-е годы была доказана роль метаболитов арахидоновой кислоты в механизме развития аллерги-

ческой реакции. Экспериментально показано, что лейкотриены оказывают как прямое бронхоконстрикторное воздействие, так и увеличивают секрецию мокроты, участвуют в высвобождении других провоспалительных агентов. Полагают, что лейкотриены играют ключевую роль в патогенезе аспириновой астмы и астмы физического усилия. Все вышесказанное объясняет интерес к фармакологическим продуктам, способным ингибировать продукцию лейкотриенов или стать антагонистами их действия.

В последние годы синтезированы 4 группы антилейкотриеновых препаратов, из которых в широкой терапевтической практике используют ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон) и антагонисты рецепторов цистеиновых лейкотриенов (зафирлукаст, монтелукаст). Применение этих медикаментов при бронхиальной астме позволяет уменьшить проявления заболевания, улучшить функциональные показатели дыхания и сократить потребность в других противоастматических препаратах. При этом перечень противопоказаний к применению антилейкотриеновых препаратов невелик (гиперчувствительность к данному препарату и его ингредиентам).

Агонисты β -адренергических рецепторов. Создание агонистов β -адренергических рецепторов (β -агонистов) как противоаллергических средств было обосновано двумя предпосылками. Во-первых, известными данными о высокой антианафилактической активности симпатомиметиков (в первую очередь адреналина), во-вторых, учением о разных типах адренорецепторов. Результатом стимуляции β_2 -адренорецепторов в легочной ткани является расслабление гладкой мускулатуры и, соответственно, расширение бронхов. Вместе с тем через β -рецепторы опосредуются следующие эффекты: повышение мукоцилиарного клиренса, секреторной активности слизистых желез, образование сурфактантов, влияние на холинергическую передачу возбуждения. Широко представлены бета-рецепторы на клетках воспаления, участвующих в аллергическом ответе.

От степени сродства агонистов β_2 -рецепторов к β_2 -рецепторам зависит выраженность нежелательных побочных эффектов противоаллергических (противоастматических) средств на сердечную мышцу.

Теофиллин. Является практически единственным представителем *метилксантинов*, используемым в противоастматической терапии. Применяемый в клинической практике с 1920-х годов теофиллин до сих пор сохраняет секрет механизма своего терапевтического действия. Наиболее распространена точка зрения, что главным противоастматическим свойством теофиллина является его слабое бронхолитическое действие. Кроме того, доказано, что этот препарат повышает сократительную спо-

способность дыхательной мускулатуры, уменьшает остаточный объем воздуха в легких, является слабым стимулятором дыхания, стимулирует функцию реснитчатого эпителия. В терапевтических дозах теофиллин влияет на клеточные системы, участвующие в запуске, формировании и поддержании аллергического воспаления.

Глюкокортикостероиды (ГКС). Являются эффективными противоаллергическими и противовоспалительными средствами. Противоаллергическое действие ГКС заключается в одновременном воздействии на большинство клеток, вовлекаемых в аллергический процесс. Возможность местного использования ГКС коренным образом изменила тактику ведения больных аллергическими заболеваниями. Преимуществами фармакологического противоаллергического эффекта местных ГКС является одновременное торможение как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа и угнетение всех симптомов аллергического воспаления без риска возникновения побочных реакций, свойственных кортикостероидам системного действия.

В настоящее время получили широкое распространение комбинированные препараты топических ГКС с пролонгированными β -агонистами (серетид–сальметерол + флексотид, симбикорт–формотерол + будесонид), применение которых оправдано при выраженных признаках аллергического воспаления и при тяжелых приступах удушья.

Существует множество комбинированных препаратов местного применения, состоящих из ГКС-препарата и противомикробного и/или противогрибкового средства: целестодерм В с гарамицином, оксикорт, тридерм, гиоксизон, травокорт и др.

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

Понятие о шоке введено в клиническую практику более 250 лет назад. Слово «шок» переводится с французского (choc) и английского (shock) языка как толчок, удар, потрясение.

Шок относится к экстремальным состояниям, развивающимся в результате чрезвычайного по силе или продолжительности воздействия и выражающимся комплексом патологических сдвигов в деятельности всех физиологических систем и нарушением жизненно важных функций организма, главным образом, системного кровообращения, микроциркуляции, метаболизма, ЦНС, дыхания, эндокринной системы и гемокоагуляции.

В основе классификации шока лежит этиологический и патогенетический принципы. Выделяют три основных вида шока: кардиогенный, гиповолемический (включает геморрагический, ожоговый, травматический, дегидратационный) и сосудистый шок (септический или инфекционно-токсический, анафилактический, нейрогенный), связанный с пониженной резистентностью сосудов.

Летальность при истинном СШ очень высока (40–90 %). Это связано с тяжестью состояния, поздней госпитализацией, не всегда своевременной и адекватной тактикой лечения.

Определение

Септический шок (СШ) — это разновидность шока, при котором пусковым фактором служат микроорганизмы и их токсины, приводящие к системным реакциям организма, сопровождающимся тяжелыми расстройствами гемодинамики, нарушениями микроциркуляции и перфузии тканей кровью.

Этиология и патогенез

В возникновении СШ прослеживается роль двух основных групп факторов: вирулентность микроорганизма и реактивность организма.

СШ осложняет инфекционные заболевания преимущественно бактериальной природы, но также может развиваться при инфекциях другой этиологии (вирусной, грибковой, легионеллезной и др.). Он развивается при инфекциях, обусловленных *E. coli*, *Str. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Proteus mirabilis*, *Kl. Pneumoniae*, анаэробами и др. С одинаковой частотой СШ встречается у больных инфекционными заболеваниями, вызванными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами.

Входными воротами инфекции являются: органы дыхания (16 %), желудочно-кишечный тракт (14 %), урогенитальная система (8 %), воспалительные заболевания кожных покровов (6 %). У 1/3 пациентов входные ворота и первичный очаг инфекции не выявляются.

Патогенность микроорганизмов определяется способностью к инвазии, персистенции в тканях, к цитотоксическому эффекту и стимуляции генерализованной воспалительной реакции. На экспрессию факторов вирулентности оказывают влияние условия внешней среды, процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий, а также плотность популяции последних.

Отмечают связь риска развития СШ с возрастом (1-я или 6–8-я декады жизни), с тяжёлыми хроническими заболеваниями сердца, лёгких, печени или почек, эндокринной патологией.

Установлена большая устойчивость женщин к развитию тяжёлого сепсиса и шока и более низкую летальность по сравнению с мужчинами. Исследование цитокинового пула позволило связать этот факт с более высоким выбросом ФНО- α и ИЛ-6 у лиц мужского пола. «Протективный эффект» женского пола при возникновении сепсиса с возрастом снижается.

Обсуждают индивидуальные различия риска развития сепсиса и шока на уровне генома.

Возросшую роль лёгких как источника сепсиса и шока связывают с постарением населения, увеличением числа больных, переживших острую фазу критического состояния, и лиц, получающих длительную респираторную поддержку.

Развитие СШ связано с тремя основными механизмами: снижение периферического сосудистого тонуса; ранней прогрессирующей миокардиальной дисфункцией и потерей ОЦК вследствие повышенной сосудистой проницаемости и секвестрации в микроциркуляторном русле. В основе развития СШ лежит каскад реакций, определяющий развитие синдрома системной воспалительной реакции — важнейшей составляющей системного защитного ответа на проникновение и развитие микробного начала, направленного на его элиминацию. Однако при СШ наблюдается гиперреактивность этого процесса и снижение ограничительных механизмов. Поэтому СШ можно рассматривать как результат патологической неконтролируемой активации защитных механизмов организма. Микробные токсины могут действовать на клетки макроорганизма непосредственно в тканях, а также попадая в кровоток. Они влияют на циркулирующие клетки крови и сосудистый эндотелий, стимулируют высвобождение цитокинов и других биологически активных веществ, усиливающих системную воспалительную реакцию.

К основным патогенетическим реакциям относятся: активация эффекторных клеток эндотоксинами микроорганизмов, системы комплемента, цитокиновый каскад, оксидантные повреждения, нарушения гемодинамики и ДВС-синдром, изменения иммунной системы, нарушения метаболизма.

Пусковым механизмом развития СШ является связывание токсинов микроорганизмов с мембранными протеинами с последующей активацией клеток, сопровождающейся выбросом большого количества БАВ. В настоящее время известны некоторые клеточно-молекулярные механизмы активации макрофагов и эндотелиальных клеток липополисахаридными (ЛПС) эндотоксинами.

Активация комплемента по классическому пути начинается при участии микробных продуктов, иммунных комплексов и поврежденных эндотелиальных клеток. В результате происходит формирование анафилаксинов С3а и С5а, а также компонентов комплемента С5b-9. Эти продукты активации комплемента (часто С5а), обладают множественными эффектами, в том числе могут активировать нейтрофилы, макрофаги, тромбоциты, базофилы и тучные клетки, индуцируя выделение лизосомальных ферментов, цитокинов, свободных радикалов, гистамина, простагландинов, лейкотриенов и других биологически активных веществ (БАВ). Эффекты этих медиаторов приводят к развитию воспалительной реакции генерализованного характера.

Бактериальные продукты и С5а компонент комплемента являются мощными активаторами секреции макрофагами, эндотелиальными и тучными клетками большого количества цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФАТ, моноцитарного хемотаксического фактора-1 (МХФ-1). Высокие концентрации цитокинов могут обусловить развитие СШ.

ФНО- α — это цитокин белковой природы, который при СШ секретруется преимущественно моноцитами и тучными клетками.

ИЛ-1 в основном при СШ высвобождают активированные иммунокомпетентные клетки (моноциты, В-лимфоциты, лимфоциты-киллеры), а также эндотелиальные и эпителиальные клетки, в результате происходит значительное повышение его концентрации в крови, ведущее к развитию «реакции острой фазы» на уровне всего организма. Этот процесс, наряду с ИЛ-1, также обуславливают ФНО- α , ИЛ-6 и интерфероны.

ИЛ-6 и ИЛ-8 являются цитокинами, активирующими полиморфноядерные нейтрофилы, вызывая их дегрануляцию, окислительный взрыв, адгезию и трансэндотелиальную миграцию. Подобным действием по отношению к моноцитам обладает МХФ-1.

ФАТ является мощным активатором лейкоцитов и агрегации тромбоцитов.

Цитокины и другие БАВ вызывают повышение адгезионной способности клеток эндотелия, активацию нейтрофилов, увеличение сосудистой проницаемости и вазодилатацию. Расстройства периферического кровообращения при СШ, адгезия активированных нейтрофилов к активированным эндотелиоцитам способствуют их выходу в интерстиций и альтерации клеток и тканей. При этом возникает цитоллиз дифференцированных клеток многих органов, в которых развивается воспаление, наиболее выраженное в легких. СШ приобретает необратимый характер при цитолизе критической массы клеток органов с полной потерей их функциональной активности.

Источником активных форм кислорода и других токсических метаболитов являются активированные нейтрофилы, макрофаги и эндотелиальные клетки. Эти вещества, помимо бактерицидного действия, вызывают повреждение клеток путем переоксидации липидных компонентов мембраны клеточной стенки и органелл, а также денатурации энзимов, структурных белков, нуклеиновых кислот, полисахаридных компонентов интерстиция и базальной мембраны.

Полагают, что патогенез СШ во многом обусловлен расстройством биологического окисления в клетках вследствие цитотоксического действия (прямого или опосредованного) эндотоксина, ФНО- α . Таким образом, системное повреждающее действие на митохондрии может быть основной гипозергоза, связанного с тканевой гипоксией вследствие эндотоксемии. Следовательно, баланс между оксидантными и антиоксидантными системами является решающим фактором для возникновения повреждения, обусловленного свободными кислородными метаболитами.

Характерной особенностью СШ являются первичные значительные нарушения на уровне микроциркуляторного русла, ведущие к развитию циркуляторной гипоксии и недостаточности функции органов и систем, выраженность которой зависит от продолжительности циркуляторных расстройств.

К ведущим патогенетическим факторам, вызывающим нарушения периферического кровообращения относятся следующие:

- 1) повышение проницаемости стенки микрососудов;
- 2) снижение реактивности микрососудов к вазоактивным факторам, особенно вазоконстрикторам;
- 3) уменьшение текучести крови;
- 4) артериоло-венулярное шунтирование;
- 5) уменьшение объемной скорости кровотока на периферии вследствие образования микротромбов, взаимодействий между клетками крови активированными эндотелиоцитами.

Расстройства системной гемодинамики характеризуются уменьшением ОЦК и скорости кровотока, увеличением депонирования крови,

снижением венозного возврата крови к сердцу, падением тонуса артериол и вен вплоть до их пареза и резким уменьшением ОПС сосудистого русла.

Характер нарушений системной гемодинамики позволяет в развитии СШ выделить две фазы: гипердинамическую и гиподинамическую.

Первая фаза — *гипердинамическая*, так называемый «теплый шок». На этой стадии развития венозный возврат остается в пределах нормы или повышенным, АД снижается, возникает тахикардия, увеличивается сократительная способность сердечной мышцы. Указанные изменения направлены на компенсацию артериальной гипотензии. Вместе с тем, развивающиеся расстройства микроциркуляции приводят к нарушению транспорта кислорода и усиливают эффекты циркулярной гипоксии.

По мере прогрессирования происходит уменьшение минутного объема кровообращения, вследствие расширения емкостных сосудов, и снижение общего венозного возврата.

Вторая фаза — *гиподинамическая*, или «холодный шок». На этой стадии шока появляются такие клинические симптомы как бледность, цианоз, холодные и влажные на ощупь кожные покровы. Развивается компенсаторная централизация кровообращения за счет адренергической стимуляции, которая вызывает спазм периферических сосудов. Компенсаторная симпатическая реакция на падение минутного объема кровообращения и артериальную гипотензию на этой стадии не носит системного характера, так как в ней не участвует констрикция вен. Вторая фаза развивается на фоне сердечной недостаточности, усугубления расстройств микроциркуляции и дефицита ОЦК.

Необратимый характер СШ приобретает при падении сократительной способности сердечной мышцы, возникающей вследствие выраженной интоксикации, гиперцитокинемии, а также под влиянием фактора депрессии миокарда, образование которого во внеклеточной жидкости связывают с выходом из поврежденных клеток лизосомальных ферментов.

Характерным признаком СШ является активация коагуляции, ведущая к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови (ДВС). Начальным звеном патогенеза ДВС синдрома при СШ является повреждение эндотелия микрососудов бактериальными токсинами и БАВ, секретлируемыми эндотелиальными и другими клетками. В результате этого происходит активация фактора Хагемана (XII фактор), высвобождение тканевого тромбопластина, агрегация тромбоцитов и активация других факторов свертывающей системы. Можно выделить наиболее важные механизмы нарушения гемостаза при СШ. К ним относятся:

1) активация внутреннего пути свертывания крови, при которой гиперкоагуляция начинается с активации XII фактора вследствие его прямого контакта с коллагеном сосудистой стенки при деструкции эндотелия;

2) активация внешнего пути свертывания крови вследствие повреждения эндотелия токсинами, а также под воздействием ФНО- α , ИЛ-1 и каскада ферментативных реакций внешнего механизма гемостаза; 3) активация калликреин-кининовой системы плазмы под влиянием активного фактора Хагемана индуцирует гиперфибринолиз, в результате этого нарастает дефицит факторов свертывания крови.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при СШ сопровождается образованием микротромбов на всем протяжении сосудистого русла, что вызывает нарушение микроциркуляции, развитие выраженной генерализованной гипоксии и усугубление множественной функциональной недостаточности систем и органов. ДВС-синдром характеризуется коагулопатией потребления, тромбоцитопенией с нарушением свертываемости крови и активацией фибринолиза.

Выделяют две фазы системной иммунной реакции у больных при СШ.

Первая фаза иммунного ответа индуцируется высвобождением из очага воспаления самих бактерий-патогенов, их токсинов, а также цитокинов со свойствами медиаторов воспаления. Как индуктор системной реакции при воспалении в наибольшей степени изучен эндотоксин грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Кроме того, известны и другие бактериальные продукты, способные вызвать массивный выброс провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы. В частности, такими свойствами обладают формилвые пептиды, экзотоксины, гемолизины-протеогликаны грамотрицательных бактерий, а также липохоловая кислота, которую образуют грамположительные микроорганизмы.

Вторая фаза характеризуется иммунодепрессией, развитие которой обусловлено тем, что под влиянием большого количества провоспалительных цитокинов происходит значительный выброс в интерстиций и кровь эндогенных иммунодепрессантов, таких как кортизол, катехоламины, ИЛ-10 и ИЛ-4, простагландин E_2 , растворимые рецепторы ФНО, связывающие в плазме крови и межклеточном пространстве этот первичный провосполительный цитокин, эндогенный антагонист рецептора ИЛ-1 и др. При иммунодепрессии угнетается нормальная реакция гранулоцитов и мононуклеаров на действие медиаторов воспаления, в результате возникает вторичная инфекция и происходит генерализация воспаления.

Главным патогенетическим фактором, ведущим к расстройству обмена веществ при СШ, является циркуляторная гипоксия, которая разви-

вается при значительном нарушении микроциркуляции. В дальнейшем гипоксия приобретает смешанный характер, поскольку обусловлена сочетанием расстройств дыхания, кровообращения, процессов оксигенации и деоксигенации гемоглобина, снижением тканевого дыхания.

Для гипоксии любого происхождения характерны общие закономерности развития нарушения метаболизма. Факторами, вызывающими нарушение биологического окисления в клетке, являются эндотоксины, оксид азота, ФНО- α , которые оказывают прямое или опосредованное цитотоксическое действие. При этом возникает дефицит АТФ, следствием которого является нарушение всех энергозависимых метаболических процессов, в частности, синтеза нуклеиновых кислот, белков, в том числе ферментов, ресинтеза жира и др. В крови и тканях возрастает уровень остаточного азота, повышается содержание аммиака.

В механизме возникновения метаболических расстройств большое значение имеет повреждение биологических мембран клеток и их органелл, вызванное как патогенными факторами, так и самой гипоксией. Наибольшее значение в повреждении мембран придает усилению свободнорадикальных процессов, вследствие которых происходит перекисное окисление липидных компонентов мембран. В результате накопления продуктов белкового обмена и распада клеток развивается токсинемия: происходит усиление образования и высвобождения различных биологических веществ, в частности, гистамина, серотонина, кининов, лизосомальных ферментов и др. Накопление недоокисленных продуктов обмена веществ (молочной, пировиноградной, кетокилот и других) сопровождается развитием метаболического ацидоза.

Выраженные расстройства микроциркуляции в легких приводят к тяжелым нарушениям их газообменной функции и развитию дыхательной недостаточности («шоковое легкое»), подобные изменения в почках — к почечной недостаточности («шоковая почка»). Нарушения микроциркуляции в печени и в мозге вызывают печеночную недостаточность и расстройства нервной деятельности.

Клиническая картина

Для граммотрицательного шока характерно его быстрое развитие на ранних этапах заболевания — время между появлением первых симптомов заболевания и развитием полиорганной недостаточности может исчисляться в часах. Грамположительный шок возникает в разгаре заболевания, после лихорадочного периода с постепенным ухудшением состояния больного. Но возможно развитие и скоротечных форм граммположительного шока.

Клинические признаки синдрома легли в основу выделения трёх стадий СШ (табл. 22).

Оценка степени тяжести септического шока по коэффициенту Алговера

Частота пульса	АДс, мм рт. ст.	Коэффициент Алговера (шоковый индекс)	Степень развития шока
<100	90–100	0,7–1,0	I
100–120	80–89	1,1–1,5	II
>120	<80	>1,5	III

Наиболее трудными в диагностическом плане являются ранние проявления шока.

В I стадию шока (компенсированного) резко выражены симптомы общей интоксикации. Фебрильный уровень температуры тела сохраняется или усиливается до гиперексии. Больные отмечают головную боль, миалгии, беспокойство, возбуждение либо заторможенность, адинамия. Лихорадка сопровождается рвотой, иногда диареей, одышкой. В этой стадии АД не снижается по сравнению с показателем предшествующей шоку фазы заболевания.

Шоковый индекс увеличен до 0,9–1,0. Наполнение пульса удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, теплые на ощупь, что соответствует гипердинамическому «теплому» шоку, протекающему с наибольшим увеличением минутного объема крови. Одышка непостоянная, усиливается при нагрузке. Частота дыхания увеличена в связи с лихорадкой (снижена глубина дыхания, легочная вентиляция не изменена).

II стадия соответствует субкомпенсированному шоку. Кожа становится бледной, сероватой, холодной на ощупь. Появляется её мраморность, акроцианоз, липкий пот. Пульс становится слабым, мягким, его частота превышает 100 уд/мин. Одышка становится постоянной. Температура тела снижается. Больные заторможены, безучастны.

Основными отличительными признаками этой стадии служат выраженные проявления острой циркуляторной недостаточности. Снижается АД, что приводит к увеличению шокового индекса до 1,5 и выше, уменьшается величина пульсового давления (15–20 мм рт. ст.). Важным с диагностической точки зрения признаком является снижение почасового диуреза (менее 25 мл/ч). Появляются признаки уменьшения венозного возврата в виде запустения периферических подкожных вен. В эту фазу шока выявляются выраженные метаболические расстройства, нарушения КОС, клинические признаки ДВС и лабораторные (геморрагии на коже и слизистых оболочках).

III стадия — декомпенсированный шок. Кожные покровы землистого оттенка, цианотичные, холодные на ощупь. Четко определяется симптом «белого пятна», нарушения микроциркуляции ногтевого ложа.

Температура тела падает ниже нормальной (ниже 36°C). Возможны изменения кожи типа «трупных пятен» — результат нарушений микроциркуляции. Появляется или увеличивается геморрагическая сыпь вследствие ДВС-синдрома.

Больные находятся в состоянии протрации. Сознание спутанное. Зрачки расширены с вялой реакцией на свет. Пульс частый (140 уд/мин и больше), аритмичный, иногда не определяется. АД снижается до критического уровня (максимальное до 50 мм рт. ст., минимальное — до нуля). Шоковый индекс увеличен до 2 и более. Усиливаются метаболические нарушения и признаки полиорганной недостаточности.

Нарастает одышка (до 40–50 дыханий в минуту). Дыхание поверхностное, с участием вспомогательных мышц. В терминальной стадии дыхание становится аритмичным, тоны сердца глухие. По результатам ЭКГ выявляются признаки гипоксии миокарда. Олигурия переходит в анурию (диурез менее 10 мл/ч — менее 100 мл в сутки). Может нарушаться перистальтика кишечника, что проявляется диареей или кишечной непроходимостью. Вследствие ДВС-синдрома может развиваться желудочно-кишечное кровотечение. Возможно возникновение желтухи. При развитии отека-набухания головного мозга у больных появляются судороги. В этой стадии шока выявляется азотемия, нарушение обмена электролитов, декомпенсированный метаболический ацидоз, лактацидемия, гипоксемия.

«Шоковый орган» является основным местом действия этиологического (пускового) фактора, а проявление дисфункции «шокового органа» становится ведущим в развитии заболевания и часто определяет его прогноз.

Под термином «шоковое легкое» понимают *респираторный дистресс-синдром (РДС)*. Его развитие сопровождается остро возникшей одышкой, диссеминированными интерстициальными изменениями в легких и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. При шоке снижается скорость кровотока в легких, поражается альвеолярно-капиллярная мембрана. В результате ухудшения реологических свойств крови в зонах замедленного кровотока образуются агрегаты клеток, микротромбы, сгустки фибрина, микроэмболы. Эти продукты оседают в легочных капиллярах, что приводит к снижению количества функционирующих капилляров. Уменьшение перфузии и сосудистый спазм являются первыми функциональными нарушениями, а интерстициальный отек легких в области альвеолярных перегородок — первым морфологически определяемым изменением при развитии шока. Закономерно поражаются клетки эндотелия альвеолярных капилляров. В поздних стадиях утолщается альвеолярная стенка, что сопровождается нарушением газообмена, развитием и прогрессированием функциональной недостаточ-

ности легких. Уменьшаются все легочные объемы, нарастает несоответствие вентиляции и перфузии, повышается легочно-сосудистое сопротивление.

Морфологические нарушения при РДС приводят к появлению массивного эффекта шунта, что связано со склонностью к образованию ателектазов в легких, когда отсутствует согласованность между вентиляцией альвеол и кровотоком вокруг них. При морфологическом исследовании обнаруживают интерстициальный отек, микро- и макроателектазы («опеченение легких»). В альвеолах определяют гиалиновые мембраны — результат трансудации плазмы и реакции между фибрином и сурфактантом. В сосудах легких содержатся тромбы, фибрин, жировые эмболы, агрегаты клеток.

Клинически при развитии РДС выявляют признаки острой дыхательной недостаточности (ОДН). Вначале отмечается небольшое учащение дыхания, которое быстро нарастает. Частое дыхание определяет гипервентиляцию, которая в связи с вентиляционно-перфузионными и диффузионными нарушениями не обеспечивает компенсации гипоксии. Цианоз кожных покровов не исчезает даже при оксигенотерапии. Стойко сохраняется сниженное PO_2 в артериальной крови. В легких выслушиваются обильные мелкопузырчатые хрипы. Рентгенологически определяется множество малоинтенсивных пятнистых затемнений с размытыми контурами — симптом «снежной бури». Выявляется диффузная инфильтрация, свидетельствующая об интерстициальном отеке легких. ОДН сочетается с признаками циркуляторной недостаточности. Большинство больных с РДС умирают от неустранимой гипоксии с тяжелыми расстройствами сердечного ритма.

Под *«шоковой почкой»* понимают острое нарушение функции почек вследствие развития шока. Кровообращение почек тесно связано с клубочковой фильтрацией и ее уменьшение или прекращение может быть прямым следствием циркуляторного шока. Почечное кровообращение и клубочковая фильтрация подчиняются ауторегуляции. Перепады АД между 80 и 180 мм рт. ст. не вызывают в физиологических условиях никаких изменений почечного кровотока и функций почек. При снижении АД ниже 80 мм рт. ст. ауторегуляция перестает действовать и происходит уменьшение почечного кровотока и клубочковой фильтрации. При АД 60–70 мм рт. ст. уже может наступить олигурия, но еще возможна обратная резорбция в канальцах уменьшенного количества гломерулярного филтратата. При АД ниже 60 мм рт. ст. клубочковая фильтрация полностью прекращается. Возникающая при этом функциональная острая почечная недостаточность (ОПН) классифицируется как преренальная. Эффективное давление почечной фильтрации снижено настолько, что не происходит образования достаточного количества

фильтрата, но сама почка еще функционально способна. При своевременном восстановлении почечного кровотока клубочковая фильтрация также восстанавливается. Сосуды почек при шоке участвуют в централизации кровообращения. Они первым, наряду с сосудами кожи и желудочно-кишечного тракта, реагируют сокращением (вазоконстрикцией) и последними нормализуют сосудистое сопротивление после устранения шока. Возникновение «шоковой почки» зависит от продолжительности и интенсивности ишемии почек.

Наряду с гипоперфузией почек в развитии ОПН важное значение придают ДВС-синдрому, образованию фибриновых микросгустков и агрегатов клеток крови, оседающих в микрососудах почек и вызывающих их тромбоз. Микротромбы локализуются преимущественно в почечных клубочках, что и приводит к снижению скорости фильтрации, олигоанурии. Распространенный гломерулотромбоз определяет развитие кортикального некроза канальцев, который рассматривается как основной морфологический признак синдрома «шоковой почки». Таким образом, возникает ренальная форма ОПН.

ОПН имеет закономерное стадийное течение. Клинические симптомы проявляются преимущественно нарушением экскреторной функции почек. В фазе олигурии возникает угроза перенасыщения организма водой с возникновением интерстициального отека легких, отека головного мозга и т. п. Для диагностики важен учет объема мочеотделения не столько за сутки, но и почасовой диурез. Гиперкалиемия, азотемия, метаболический ацидоз увеличиваются по мере развития ОПН.

При «шоковой почке» почечная недостаточность сохраняется даже после устранения циркуляторных нарушений, клубочковая фильтрация после купирования шока либо не восстанавливается, либо восстанавливается медленно в зависимости от тяжести расстройств гемодинамики. При тяжелых формах шока с неуклонным ухудшением состояния больного речь идет не об избирательном поражении какого-либо одного органа, а о недостаточности функций многих жизненно важных органов, что заставляет говорить о необратимости шока.

Клиническая необратимость шока проявляется гипоксемией на фоне оптимального режима ИВЛ, сохранением дефицита ОЦК и нарушений кровообращения, отсутствием роста сердечного выброса, несмотря на адекватную водную нагрузку и использование симпатомиметиков, сохранением коматозного состояния.

СШ развивается преимущественно при тяжелых формах заболевания, в период разгара, при максимально выраженном синдроме интоксикации. Синдром интоксикации является одним из наиболее значимых и постоянных признаков периода разгара при многих инфекционных заболеваниях.

Диагностические признаки

К критериям СШ относится наличие сепсис-индуцированной гипотонии ($AD_c < 90$ мм рт. ст. или его снижение на 40 мм рт. ст. и более от базового), несмотря на адекватную инфузию, наряду с признаками снижения периферического кровотока, которые могут сопровождаться повышением уровня лактата, олигурией или нарушением сознания, но не ограничиваться ими. Пациенты, получающие инотропную или сосудистую поддержку, могут иметь признаки периферической гипоперфузии при нормализованном АД.

Выделяют 4 основных признака развития СШ:

- клинические доказательства инфекции;
- признаки синдрома системной воспалительной реакции;
- артериальная гипотензия, не устраняемая с помощью инфузии, или необходимость использования вазопрессоров;
- клиничко-лабораторные признаки органной гипоперфузии.

Большое значение в своевременном выявлении СШ и распознавании его стадий имеет оценка следующих параметров: частоты и характеристики пульса, АД, температуры тела и центрального венозного давления (ЦВД).

Ранней реакцией при шоке является увеличение частоты пульса. **Тахикардия** при изолированной оценке не может дать точную информацию о состоянии кровообращения, так как она может быть следствием болевого воздействия на организм или лихорадки. Кроме того, у пожилых больных с низкой адренергической активностью и у больных, которым вводили местные анестетики, при наличии шока тахикардия может отсутствовать. При прогрессировании шока пульс становится слабым, малого наполнения. Для оценки течения СШ используют определение диспропорции между пульсом на общей сонной артерии и лучевых артериях. Хорошо ощущаемая пульсовая волна на крупных артериях в сочетании с пульсом слабого наполнения или его отсутствием на лучевой артерии свидетельствует о значительном увеличении периферического сопротивления.

Закономерным проявлением шока является **артериальная гипотензия**. Вместе с тем гипотензия может быть обусловлена интоксикационным синдромом при инфекционных болезнях. Нормальный уровень АД в I стадии СШ сохраняется за счет эффективных компенсаторных реакций.

Соотношение частоты пульса и уровня АД служит объективным критерием разграничения стадий шока. Для диагностики важно сопоставление частоты пульса и уровня АД с обычными (внестрессовыми) для данного больного параметрами, а не абсолютный уровень показателей

кровообращения. Снижение АД у пожилых больных с предшествующей АГ на 30–40 % может дать при измерении уровень 100–110 мм рт. ст., который у данного больного будет свидетельствовать о тяжелой гипотензии.

Компенсаторные механизмы организма способны достаточно долго удерживать системное АД на уровне, близком к норме, следовательно, снижение АД при шоке возникает при выраженных нарушениях. Наиболее информативным является интегральный показатель, отражающий состояние гемодинамики — коэффициент Алговера (шоковый индекс) — КА, отношение ЧСС за 1 мин и величины АДс:

$$КА(\text{нормальное состояние}) = \frac{\text{пульс } 60 / \text{мин}}{\text{АД } 120 \text{ мм рт. ст.}} = 0,5$$

$$КА(\text{компенсированный шок}) = \frac{\text{пульс } 100 / \text{мин}}{\text{АД } 100 \text{ мм рт. ст.}} = 1,0$$

$$КА(\text{декомпенсированный шок}) = \frac{\text{пульс } 120 / \text{мин}}{\text{АД } 80 \text{ мм рт. ст.}} \geq 1,5$$

Ухудшение периферического кровотока отражает падение систолического АД ниже 80 мм рт. ст. и/или уменьшение пульсового давления (менее 20 мм рт. ст.).

Для диагностики и дифференциальной диагностики шока **определяют ЦВД**. Вместимость всей венозной системы составляет 80 % всего объема крови. ЦВД отражает отношение между обратным венозным кровотоком и силой сокращения миокарда, норма составляет 60–120 мм вод. ст. Сниженное или повышенное ЦВД предполагает наличие сниженного объема кровотока и, следовательно, перегрузку кровообращения. Снижение показателя обычно сочетается со снижением периферического кровотока, в то время как повышенные его значения не гарантируют достаточного орошения тканей кровью. Мониторное наблюдение за ЦВД осуществляется с помощью катетеризации верхней полой вены.

Наиболее точную информацию о состоянии центральной гемодинамики дает определение конечного диастолического давления в левом желудочке. Этот показатель быстро реагирует на изменения гемодинамики.

Шоку сопутствует разной степени выраженности гипоксемия. Проводится **оценка оксигенации артериальной крови, смешанной венозной крови и артериально-венозной разницы оксигенации**. Величина артериально-венозной разницы оксигенации дает ориентировочную возможность эффективности тканевого кровотока. При шоке снижаются также показатели оксигенации смешанной венозной крови. Выявляется снижение PO_2 артериальной крови (норма 80–100 мм рт. ст.) на фоне уменьшения PCO_2 (норма 40 мм рт. ст.) в началь-

ной, компенсированной стадии шока и увеличения PCO_2 при декомпенсированной стадии.

Метаболический ацидоз проявляется дыханием типа Куссмауля. При шоке в крови повышается уровень молочной кислоты — продукта бескислородного гликолиза. Содержание лактата в крови является непосредственным индикатором интенсивности аноксии. Дефицит буферных оснований зависит от продолжительности шока.

Для шока характерно повышение концентрации глюкозы крови, ферментов (АлАТ, АсАТ, ЛДГ), дисбаланс электролитов, накопление мочевины и креатинина и др.

Нарушения в системе гемостаза, признаки ДВС-синдрома выявляют по результатам коагулограммы. Наиболее информативными являются следующие показатели: время свертывания крови, протромбиновый индекс, уровень фибриногена, паракоагуляционные пробы (фибриноген Б и этаноловый тест), фибринолитическая активность, а также количество тромбоцитов в периферической крови.

Контроль основных параметров позволяет диагностировать СШ и его стадию.

При выявлении СШ необходимо установить основное заболевание. При сепсисе имеет значение выявление первичного очага инфекции, анализ клинического течения заболевания, результаты проведенного ранее бактериологического исследования (раневого экссудата, мочи, мокроты, кала и т. п.) (табл. 23).

Таблица 23

Основные методы верификации инфекций при заболеваниях, осложняющихся септическим шоком

Нозологическая форма	Методы исследования	
	Материал для исследования	Экспресс-диагностика
Сепсис	Посевы крови, отделяемого из первичного очага, выделений больного	Микроскопия мазка, окрашенного по Граму
Пневмония	Посев мокроты, промывных вод бронхов, БАЖ	Микроскопия мазка, окрашенного по Граму
Легионеллез	Посев плеврального экссудата, мокроты	ИФА, РИФ
Грипп	Слизь из носоглотки, мазки-отпечатки	РИФ

Лечение

Основными принципами интенсивной терапии СШ являются:

1. Обязательный перевод больного в ОИТР, что связано с необходимостью коррекции нарушений в работе жизненно важных органов ор-

ганизма, а также для проведения постоянного мониторинга с целью своевременного изменения режимов интенсивной терапии.

2. Поддержание адекватного газообмена путем использования соответствующих режимов респираторной поддержки.

3. Проведение инфузионной терапии на фоне постоянного мониторинга показателей гемодинамики, позволяющего своевременно подключать в комплекс интенсивной терапии инотропные, а при необходимости, вазоактивные препараты. Проведение коррекции метаболических нарушений должна осуществляться на основании результатов лабораторных исследований, полученных в динамике.

4. Антимедиаторная терапия, направленная на снижение патологической активности цитокинов.

5. Антибактериальная терапия должна проводиться с учетом фармакодинамических свойств используемых препаратов и сопровождаться микробиологическим контролем.

6. Хирургическая санация источника септицемии (если это возможно) должна выполняться на фоне активной противошоковой терапии, а не вместо нее. Оперативное вмешательство с целью удаления или активной дренирования первичного очага должно быть предельно коротким, максимально простым, малотравматичным и надежным.

Проведение интенсивной терапии должно осуществляется именно в такой последовательности, изменение приоритетов значительно ухудшает исход СШ.

Мониторинг витальных функций включает неинвазивное определение систолического, диастолического, среднего АД, ЧСС, пульса, частоты дыхания, сатурации крови, температуры тела. Контроль темпа диуреза осуществляется путем установки в мочевом пузыре катетера Фолея.

Обеспечение надежного сосудистого доступа, достигаемое катетеризацией подключичной вены, должно сопровождаться оценкой ЦВД и забором крови для посева и лабораторного контроля.

Мониторинг показателей центральной гемодинамики достигается выполнением интегральной реографии тела по М.И. Тищенко или катетеризацией легочной артерии катетером Свана–Ганца, что позволяет в динамике оценивать ударный объем и расчетным путем определять сердечный выброс, сердечный индекс. ОПСС другие показатели, давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), ОЦК, оксигенацию смешанной венозной крови.

Поддержание адекватного газообмена

Проведение оксигенотерапии требует тщательной санации трахеобронхиального дерева и обеспечения проходимости дыхательных путей. Если после эвакуации мокроты из трахеобронхиального дерева и

устранения бронхообструкции признаки ОДН сохраняются, то это указывает на ее паренхиматозный характер и необходимость проведения дополнительных лечебных мероприятий.

Респираторная поддержка должна начинаться как можно раньше, еще до клинических проявлений нарушения равновесия между состоянием легочного газообмена и компенсаторными возможностями организма.

Оксигенотерапию необходимо сочетать со снижением повреждающего действия тканевой гипоксии. С этой целью используются *антигипоксанты* (этимизол, пирацетам, ГОМК, милдронат, цитохром С, тиосульфат натрия, унитиол), которые либо снижают потребление кислорода, либо улучшают его утилизацию.

На адекватность респираторной поддержки у больных с СШ указывает стабилизация пороговых значений кислородного потока в организме: сатурация крови не менее 90 % (норма 92–98 %), доставка кислорода на уровне 570–600 мл/мин, потребления кислорода на уровне 170–180 мл/мин при среднем АД более 70–75 мм рт. ст., а также энергетическая стабилизация клеток организма, оцениваемая по снижению в крови уровней лактата (до 2,0 ммоль/л), глюкозы (5,5–7,0 ммоль/л) и пирувата (до 30–40 ЕД/л).

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия способствует устранению нарушений гемодинамики, восстановлению тканевой перфузии, коррекции гомеостатических расстройств и снижению концентрации токсических субстанций и медиаторов цитокинового каскада. Средний объем инфузии составляет 4000–6000 мл/сут.

Стабилизация гемодинамики достигается болюсным (одномоментным) введением кристаллоидных растворов (раствор Рингера, лактасол, ацесоль) в дозе 7–10 мл/кг в течение 20–30 мин, проводится инфузия коллоидных растворов декстранов, длительно циркулирующих в крови. С целью восполнения дефицита ОЦК могут быть использованы плазма и препараты крови. Для купирования ацидоза под обязательным контролем рН крови вводят щелочные растворы (5 % раствор натрия гидрокарбоната).

Мочеотделение (до 0,5–1,0 мл в 1 мин) отражает адекватность перфузии паренхиматозных органов и свидетельствует об эффективности терапии. Уже при подъеме АД до 60 мм рт. ст. и более начинают превентивную терапию ОПН осмодиуретиками для профилактики отека мозга, легких (10–20 % раствор маннитола).

Если на фоне проведения массивной инфузионной терапии состояние больного не улучшается, нарастает активность симпатической нерв-

ной системы (бледные холодные кожные покровы, низкие показатели пульсового давления и сердечного индекса, высокое ОПСС), уменьшается темп диуреза, нарастает ЦВД (140 мм вод. ст. и более), то в такой ситуации показано применение вазодилататоров, в качестве которых используются дроперидол, нитроглицерин или нитропруссид.

Противопоказаниями к введению вазодилататоров являются выраженная гиповолемия и ЦВД ниже 100 мм вод. ст.

Помимо инфузионной терапии большое значение в стабилизации гемодинамических показателей имеет *инотропная поддержка* (допамин, добутамин), обеспечивающая адекватный уровень тканевой перфузии.

Допамин является прямым α - и β -адреномиметиком, стимулирует допаминергические рецепторы, обладает дозозависимыми эффектами. Препарат в дозе 2–5 мкг/кг в мин (влияние на допаминергические рецепторы) увеличивает кровоток в мезентериальных, коронарных и почечных сосудах, в дозе 5–10 мкг/кг в мин (преимущественное влияние на β -адренорецепторы) увеличивает работу сердца, в дозах более 20 мкг/кг в мин (стимуляция преимущественно α -адрено-рецепторов) увеличивает ОПСС. Синтетический адреномиметик *добутамин*, обладает положительным инотропным действием (стимуляция β -адренорецепторов) и не имеет вазопрессорных эффектов, но в отличие от допамина не влияет на ОПСС.

Неэффективность лечения СШ инфузионной поддержкой в сочетании с инотропными препаратами служит основанием для включения в комплекс интенсивной терапии *вазопрессоров* — норадреналина и адреналина.

Использование норадреналина в комплексе интенсивной терапии СШ достоверно повышает выживаемость больных. Однако необходимо помнить, что избыточное введение норадреналина вызывает прогрессирование нарушений микроциркуляции, возникновение аритмий сердца, снижение диуреза. Применение норадреналина при СШ обеспечивает улучшение функции миокарда, причем изменение доставки и потребления кислорода непостоянны. Отсутствует эффект в отношении почечного кровотока. Изменение кровотока внутренних органов менее выражено, чем при использовании допамина. Часто необходимо применение дополнительных вазопрессоров.

Адреналин — мощный прямой α - и β -адреномиметик. В низких дозах (1–4 мкг/мин) адреналин оказывает влияние на β -адренорецепторы, а при увеличении дозы (5–20 мкг/мин) стимулируются α -адренорецепторы. Существует мнение, что медленное введение небольших доз адреналина при СШ улучшает до субнормального или даже нормального транспорт кислорода без неблагоприятных кардиальных и периферических вазоконстрикторных эффектов.

В случае стойкой артериальной гипотензии функционально более выгодным является не наращивание дозы препарата с инотропным действием, а использование комбинации нескольких вазоактивных препаратов в более низких дозах.

При проведении инфузионной терапии СШ используют *энергетический полиионный раствор*, который обладает способностью увеличивать АД, сердечный индекс и потребление кислорода, снижать ЦВД. Быстрая в течение 2–3 часов инфузия 800–1200 мл такого раствора не приводит к перегрузке малого круга кровообращения и нарушению механики дыхания и, кроме того, на фоне инфузии удается предотвратить снижение PCO_2 и увеличение уровня лактата плазмы. Энергетический полиионный раствор состоит из 400 мл 25 % раствора глюкозы, 20 мл 7,5 % раствора хлорида калия, 6 мл 10 % раствора хлорида кальция, 3 мл 25 % раствора сульфата магния и 25 ЕД инсулина.

Повышение давления в легочной артерии на фоне инотропной поддержки требует введения в комплекс интенсивной терапии СШ *ингибиторов фосфодиэстеразы* (амрион, милрион). Ингибиторы фосфодиэстеразы приводят к накоплению цАМФ, активизируют протеинциклазу и поступление ионов кальция в клетки миокарда с последующей активизацией сократительных белков кардиомиоцитов. Препараты этой группы способствуют длительному инотропному эффекту, снижению высокого давления в легочной артерии и уменьшению ОПСС.

Стабилизация показателей гемодинамики должна сочетаться с *коррекцией нарушений в системе микроциркуляции* для чего используют декстраны (реополиглюкин), анти- и дезагреганты (дипиридамо́л, компламин, гепарин).

Реополиглюкин (400–800 мл/сут) вызывает снижение поверхностного заряда и агрегации клеток крови.

Дипиридамо́л, используемый в/в в дозе 50–100 мг 2–3 раза в день, тормозит агрегацию тромбоцитов и препятствует тромбообразованию. Дипиридамо́л улучшает коллатеральное кровообращение, и несколько снижает ОПСС.

Компламин, применяемый в дозе 300–600 мг в/в капельно расширяет периферические сосуды (снижение ОПСС), уменьшает вязкость крови, улучшает оксигенацию тканей, снижает адгезию тромбоцитов и несколько усиливает сокращение миокарда. Показанием для использования *гепарина* в терапии СШ являются исходная гиперкоагуляция, молниеносная форма сепсиса, поздняя стадия СШ на фоне низкой толерантности плазмы крови к гепарину. Его вводят в/в и в сочетании со свежемороженой плазмой (в кровь больного поступает уже готовый комплекс «гепарин-антитромбин-III»). Суточная доза гепарина должна составлять 300 ЕД/кг массы тела больного.

Средства, ограничивающие «медиаторный взрыв»

Пентоксифиллин (трентал) обладает свойством более чем на 40 % подавлять синтез ФНО- α в результате нарушения транскрипции на уровне гена и тем самым влиять на развитие и исход СШ, за исключением его поздней стадии. Препарат увеличивает число лимфоцитов, спонтанную миграцию лейкоцитов, уменьшает спонтанную хемилюминесценцию (антиоксидантный эффект), увеличивает бактерицидную активность крови. Одновременно увеличивается количество зрелых цитотоксических Т-лимфоцитов, содержание натуральных киллеров, В- и Т-лимфоцитов.

Уменьшение системного протеолиза достигается применением ингибиторов протеаз (гордокс, контрикал и др.), которые необходимо использовать на ранних стадиях шока.

Удаление свободных кислородных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов достигается использованием препаратов антиоксидантов, к которым относятся аскорбиновая кислота (до 1,0 г в сут), унитиол (50–70 мкг/кг 2–3 раза в сут), олифен (140–280 мг в сут), димексид (1,0 г/кг). Последний особенно эффективен при сочетании СШ с РДС.

Раствор метиленового синего, применяемый в первые 72 часа от начала тяжелого сепсиса или в первые сутки развития СШ, ингибирует гуанилатциклазу и, соответственно, уменьшает уровень циклического гуанилатмонофосфата. Происходит увеличение ударного индекса и индекса работы левого желудочка (40 %), прогрессивно повышается АД, снижается потребность в инотропной поддержке адреналином в два раза, норадреналином в три раза, а также уменьшается уровень лактата крови. Однако нежелательные побочные эффекты в виде снижения сердечного выброса, потребления кислорода, кровотока в почках и печени обуславливают необходимость его комбинации с симпатомиметиками.

Иммуноглобулины и иммуномодуляторы

Пентаглобин (IgG и IgM) обладает способностью связывать избыток эндотоксина в крови. Длительность инфузии пентаглобина должна составлять не менее 12 часов. Препарат совместим только с физиологическим раствором.

Интраглобин (IgG) способствует элиминации циркулирующих иммунных комплексов, снижению образования аутоантител, активизирует Т-супрессорные клетки. Препарат вводят в/в в дозе 2–5 мл/кг на протяжении 2–3 суток.

Рекомбинантный ИЛ-2 (ронлейкин) стимулирует пролиферацию и активизирует Т-лимфоциты, усиливает образование иммуноглобулинов В-клетками, активизирует функции моноцитов и тканевых макрофагов.

Глюкокортикостероидные препараты

Установлено, что ГКС в условиях СШ проявляют следующие эффекты:

1) подавляют избыточное образование иммунных комплексов с эндотоксинами.

2) обладают етоксицирующим действием в отношении эндотоксина.

3) проявляют положительный инотропный и сосудистый эффекты (в малых дозах ГКС усиливают эффекты катехоламинов, в больших обладают адреноблокирующим действием). Большие дозы ГКС нормализуют сердечный выброс, ударный объем сердца и ОПСС.

4) проявляют дозозависимый антигистаминный эффект.

5) оказывают мембраностабилизирующий эффект.

6) вызывают снижение темпа накопления лактата и развития апоптоза.

7) нормализуют гликонеогенез.

8) уменьшают выраженность ДВС-синдрома.

ГКС вводят в/в болюсно в больших дозах — преднизолон до 30 мг/кг массы тела больного в течение 10–15 минут. Медленное введение ГКС не только менее эффективно, но и создает серьезную угрозу развития язв желудка за счет уменьшения рН желудочного сока.

В настоящее время показаниями для использования больших доз ГКС в терапии СШ являются:

1. Начальная стадия СШ при одномоментном массивном поступлении инфекта в кровь (введение инфицированных трансфузионных сред).

2. Ревизия обширных гнойных ран с высокоинвазивной бактериальной инфекцией (эвакуация содержимого полости матки при септическом эндометрите). Введение ГКС должно быть осуществлено до применения насыщающих доз антибактериальных препаратов, которые используются для борьбы с возможным прорывом инфекции через защитные барьеры организма.

3. СШ в стадии декомпенсации при снижении сердечного выброса распространенной вазоконстрикции, ДВС-синдроме в стадии гипокоагуляции, олигурии в сочетании с тяжелыми метаболическими нарушениями.

Использование больших доз ГКС исключает применение таких препаратов как пентаглобин или интраглобин.

Отсутствие положительной динамики в ответ на адекватную инфузионную нагрузку и терапию вазопрессорами в течение 48–72 часов позволяет расценить это состояние как надпочечниковую недостаточность. Терапия надпочечниковой недостаточности включает болюсное введение

ние 100–200 мг гидрокортизона, с последующей его инфузией в дозе 3 мкг/кг в мин. Стабилизация показателей гемодинамики, отказ от использования вазопрессорных препаратов служит основанием для снижения дозы гидрокортизона до 15 мкг/кг в мин с продолжением его инфузии в течение не менее 6–7 дней.

Прогестерон целесообразно использовать при сочетании острого прорыва инфекта с гипериммунным ответом организма (высокий уровень антител). Механизм действия прогестерона связан с ингибированием оксида азота. Показанием для назначения прогестерона является сохранение активного септического очага, ранняя субкомпенсированная фаза СШ без значительных нарушений центральной гемодинамики. Использование гормона оказывает больший эффект на женщин по сравнению с мужчинами.

Ингибиторы циклооксигеназы. Арахидоновая кислота, входящая в состав липидов, при своем распаде по оксигеназному пути образует эйкозаноиды, действие которых выражается повышением проницаемости клеточных мембран, образованием микротромбов, развитием воспалительной реакции, высвобождением эндогенного вазоконстриктора эндотелина, способствующего спазму легочных сосудов. К препаратам, способным ингибировать действие циклооксигеназы относятся нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, кеторолак, мелоксикам). Обнаружение пептидов в патогенезе СШ (возбуждение μ - и σ -рецепторов) обусловило применение антагонистов опиатов. Использование *наллоксона* вызывает увеличение АД и снижение уровня лактата крови.

Рациональная антибактериальная терапия является обязательной в интенсивной терапии СШ.

В случае диагностики сепсиса выбор антибактериальных препаратов проводят с учетом локализации инфекции (входных ворот), состояния иммунного статуса, функции почек, аллергического анамнеза, места возникновения (внебольничные условия или стационар). Эмпирическая антибактериальная терапия его проводится комбинацией больших доз антибиотиков в/в до получения результатов микробиологического исследования.

Препаратами выбора при СШ, осложнившем сепсис, являются *карбапенемы* (*имипенем, меронем*), что связано с их ультрашироким спектром действия, низким уровнем приобретенной резистентности и возможностью использования у больных с полиорганной недостаточностью. Многочисленными исследованиями установлено, что клиническая эффективность имипенема и меронема в равных суточных дозах одинакова, а монотерапия этими препаратами не уступает режиму комбинированной антибактериальной терапии.

Применение имипенема в отличие от меропенема, ограничено (особенно у больных с патологией ЦНС) возможностью развития судорожного синдрома, поэтому при инфекционном поражении ЦНС использование имипенема противопоказано.

Сочетание *цефалоспоринов III поколения* (цефтриаксон, цефоперазон) с аминогликозидами III поколения (амикацин) показано при развитии ОПН, в случае перитонеальной локализации септического очага. Цефтриаксон и цефопитазон выводятся из организма преимущественно с желчью, а аминогликозиды значительно снижают риск нефротоксичности.

При СШ, развившемся на фоне панкреонекроза, показана комбинация ампициллина, гентамицина и метронидазола.

В случае анаэробной инфекции (абдоминальный, акушерский, урологический СШ) целесообразна *комбинация цефалоспоринов IV поколения (цефепим) с метронидазолом или клиндамицином*. Указанная комбинация обладает высокой антибактериальной активностью, широким спектром действия, минимальным количеством резистентных к ней *P. aeruginosae*, высокой устойчивостью к β -лактамазам и по эффективности сопоставима с монотерапией карбапенемами.

Антибактериальную терапию СШ, обусловленного тяжелой пневмонией, проводят в зависимости от ее характера.

При *внебольничной пневмонии* методом выбора являются комбинации цефалоспоринов III поколения с макролидами, которые практически полностью перекрывают весь спектр возбудителей внегоспитальной пневмонии.

Особенностью *нозокомиальной пневмонии* в ОИТР является то, что она, как правило, развивается на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия, а также у больных, находящихся на ИВЛ.

Развитие СШ у больных с пневмонией, не получавших ранее антибактериальную терапию или находящихся на ИВЛ менее 5 сут, является показанием для назначения цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин) в сочетании с аминогликозидами, а в случае их неэффективности — карбапенемов.

При развитии СШ у больных на фоне предшествующей терапии антибиотиками или у больных, находящихся на ИВЛ более 5 сут, показано назначение антипсевдомонадных цефалоспоринов (цефаперазон, цефпиримид, цефтазидим) с аминогликозидами III поколения.

В случае СШ, развившемся при *пневмонии с нейтропенией* (количество нейтрофилов менее 500 в мкл), используют сочетание цефалоспоринов III–IV поколений с аминогликозидами III поколения, а в качестве резерва — тикарциллин с аминогликозидами. При урологическом СШ

целесообразно использовать сочетание цефтриаксона (а при высоком риске синегнойной инфекции — цефоперазона) с амикацином.

Для успешного оказания помощи инфекционным больным необходимо максимально раннее установление нозологического диагноза, для использования этиотропной и/или специфической терапии. Этиотропная терапия при тяжелых формах инфекционных заболеваний, осложнившихся СШ, проводится одновременно с началом всего комплекса противошоковых мероприятий.

Неотложная терапия на догоспитальном этапе

Инфузионная терапия включает введение кристаллоидных растворов (лактосол 500 мл), при СШ II–III стадии вводят коллоиды (реополиглюкин 400 мл), лазикс 10 мг (в/в струйно), преднизолон (120 мг в/в), по показаниям — допамин (в/в медленно 5–8 кап. в мин при введении смеси 200 мг допамина и 250 мл изотонического раствора хлорида натрия). При подозрении на менингококковую инфекцию используют левомецетин сукцинат 1,5 г в/в. При высокой лихорадке — пузырь со льдом к голове и крупным сосудам. Стабилизация гемодинамических показателей позволяет транспортировать больного (не прекращая инфузионную терапию) в стационар.

Отек-набухание головного мозга. Дегидратационная терапия включает инфузии коллоидных растворов (реополиглюкин 400 мл) с диуретиками (фуросемид 40–80 мг) в/в, маннитол 20 % — 500 мл, преднизолон 120 мг в/в. При психотропном возбуждении — 20 % раствор оксибутирата натрия 10–20 мл в 100–150 мл физиологического раствора в/в медленно, магния сульфат 25 % — 10 мл в/м.

Острая недостаточность надпочечников. На фоне противошоковых мероприятий проводится заместительная терапия ГКС гидрокортизон сукцинат 100–150 мг препарата в/в струйно, затем 100–150 мг в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия в/в капельно (40–100 кап/мин). В/в введение гидрокортизона продолжают до повышения АД выше 100 мм рт. ст. Показано введение минералокортикоидов — дезоксикортикостерона ацетата 5 мг (1 мл) в/м 2–3 раза в первые сутки.

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Прогрессирование ГН после воздействия различных начальных факторов определяется достаточно стереотипными процессами, постепенно ведущими к склерозу. Это пролиферация мезангиальных клеток и накопление мезангиального матрикса, а также поражение стенки капилляров клубочка. В индукции ГН ведущее место отводится иммунным факторам повреждения, реакциям гуморального и/или клеточного иммунитета; в дальнейшем прогрессировании важную роль приобретают медиаторы воспаления и неиммунные механизмы — гемодинамические и метаболические. На всех этапах развития ведущую роль играет персистенция этиологического фактора, известного, к сожалению, лишь у 1/10 больных.

Основные клинические типы ГН — острый (ОГН), хронический (ХГН) и быстро прогрессирующий (БПГН).

Многое в патогенезе и классификации заболеваний почек до сих пор остается неясным, в частности, критерии выделения острых и хронических приобретенных заболеваний. Общепринятые критерии для выделения других приобретенных острых и хронических заболеваний (острые длятся в среднем несколько недель с остаточными явлениями, продолжающимися до 3 месяцев и более, а хронические продолжаются более 5–6 месяцев, их активный период длится более 6–8 недель) не подходят для нефропатии, ибо ряд их, рецидивировав в течение нескольких месяцев и даже года, обычно заканчивается полным выздоровлением: например, IgA-нефропатия (болезнь Берже), идиопатический нефротический синдром (липоидный нефроз). С другой стороны, при БПГН (подострый нефрит по старой терминологии) уже через месяц или даже ранее можно говорить о хроническом нефрите. Более надежные критерии диагностики и дифференциального диагноза разных форм поражения клубочков, а значит и назначения дифференцированной терапии уже на ранних этапах лечения, дает морфологический анализ биоптатов почек.

Различают следующие *морфологические варианты* ГН (Валькович Э.И., 1997): мезангиопролиферативные, экстракапиллярные (подострый, злокачественный) ГН, IgA-нефропатия (болезнь Берже), IgM-нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром с минимальными изменениями клубочков (липоидный нефроз), мембранозная нефропатия, мембранозно-пролиферативный (мезангиокапиллярный) ГН двух типов (первый тип — с субэндотелиальными депозитами иммунных комплексов — болезнь зубчатых отложений, с активацией комплемента по классическому пути, и тип второй — депозиты IgG не выявляются, а комплемент активируется по альтернативному пу-

ти циркулирующими нефритогенными факторами, характерна липодистрофия с утратой жира подкожной жировой клетчатки лица, верхней части туловища).

В практике врача гломерулонефриты (нефриты) встречаются не так часто, как, например, ишемическая болезнь сердца, ревматические, аллергические болезни или хронические заболевания легких. Однако их медицинское и социальное значение велико, что определяется следующими положениями.

Во-первых, лишь острые нефриты, сравнительно редкие в настоящее время, заканчиваются (и то не больше, чем в половине случаев) выздоровлением. Хронический нефрит, особенно подострый, неуклонно прогрессирует по направлению к хронической почечной недостаточности (ХПН), сопровождаясь нередко отеками (нефротический синдром — НС) и тяжелой гипертонией, приводящими к инвалидизации еще до развития ХПН.

Во-вторых, заболевают чаще (и болеют тяжелее) молодые, трудоспособные мужчины.

В-третьих, методы заместительной почечной терапии (диализ и трансплантация) доступны в нашей стране далеко не всем нуждающимся в них, очень дороги и связаны с привязанностью к аппаратам, необходимостью постоянной иммуносупрессии и др. Все это делает актуальной проблему консервативной терапии, направленной на подавление активности нефрита и торможение его прогрессирования.

Определение

Гломерулонефрит (ГН) включает в себя группу морфологически разнородных иммуновоспалительных заболеваний с преимущественным поражением клубочков, а также с вовлечением канальцев и межуточной (интерстициальной) ткани. ГН являются самостоятельными нозологическими формами, но могут встречаться и при многих системных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, геморрагический васкулит, инфекционный эндокардит и др.

Классификация

ОГН развивается через 6–12 дней после инфекции, обычно стрептококковой (ангина, тонзиллит, пиодермия); наиболее нефритогенен β -гемолитический стрептококк группы А, особенно штаммы 12 и 49. Характерны гематурия (часто макрогематурия), отеки, олигурия, гипертония. У ОГН обычно имеет циклическое течение, с бурным началом, в большинстве случаев заканчивается выздоровлением. У взрослых чаще встречается стертый вариант с изменениями мочи без общих симптомов, постепенно принимающий хроническое течение.

ХГН чаще развивается медленно, с незаметным началом, реже отмечается четкая связь с перенесенным острым нефритом. В зависимости от клинических проявлений и течения различают следующие варианты хронического ГН: латентный, гематурический, нефротический, гипертонический и смешанный. Распространена клинико-морфологическая классификация хронического ГН, в основу которой положены морфологические изменения клубочков почек. Она включает в себя 5 форм:

1. *Минимальные изменения клубочков* выявляются лишь при электронной микроскопии, при световой микроскопии клубочки кажутся интактными. Эта морфологическая форма наблюдается чаще у детей, но встречается и у взрослых. Характерен выраженный НС с массивными отеками; эритроцитурия и артериальная гипертензия редки. Именно при этой форме наиболее эффективны глюкокортикоиды, приводящие иногда за 1 неделю к исчезновению отеков. Прогноз достаточно благоприятный, ХПН развивается редко.

2. *Фокально-сегментарный гломерулосклероз* иногда при световой микроскопии трудно отличим от предыдущей формы, однако в части клубочков выявляется склероз отдельных капиллярных петель; может развиваться при ВИЧ-инфекции, внутривенном введении наркотиков. Клиническая картина характеризуется персистирующей протеинурией или НС, обычно в сочетании с эритроцитурией и артериальной гипертензией. Течение прогрессирующее, прогноз серьезный, это один из самых неблагоприятных морфологических вариантов, достаточно редко отвечающий на активную иммунодепрессивную терапию.

3. *Мембранозный ГН (мембранозная нефропатия)* характеризуется диффузным утолщением стенок капилляров клубочков с их расщеплением и удвоением, массивным отложением иммунных комплексов на эпителиальной стороне клубочковой базальной мембраны. У трети больных удается установить связь с известными антигенами — вирусом гепатита В, опухолевыми, лекарственными. Поэтому больных с мембранозной нефропатией следует особенно тщательно обследовать с целью выявления опухоли или инфицирования вирусом гепатита. Заболевание чаще развивается у мужчин, характеризуется протеинурией или НС, у 15–30 % наблюдаются гематурия и артериальная гипертензия. Течение относительно благоприятное, особенно у женщин, почечная недостаточность развивается лишь у половины больных.

4. *Мезангиопролиферативный ГН* — самый частый морфологический тип ГН, отвечающий (в отличие от предыдущих вариантов) всем критериям ГН, как иммуновоспалительного заболевания; характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангия, отложением иммунных комплексов в мезангии и под эндотелием. Клиническая картина характеризуется протеинурией и/или гематурией, в части

случаев отмечаются НС и артериальная гипертензия. Течение относительно благоприятное. Как отдельный вариант выделяют *мезангио-пролиферативный ГН* с отложением в клубочках иммуноглобулина А: IgA-нефрит или болезнь Берже. Заболевание развивается в молодом возрасте, чаще у мужчин, ведущий симптом – гематурия. У 50 % больных отмечается рецидивирующая макрогематурия, возникающая в первые дни или даже часы лихорадочных респираторных заболеваний. Прогноз благоприятный, однако значительно ухудшается при присоединении НС и/или артериальной гипертензии. В некоторых странах (например, в Японии) IgA-нефрит — преобладающий тип нефрита.

5. Последний морфологический вариант хронического ГН — *мезангиокапиллярный ГН*, характеризующийся выраженной пролиферацией мезангиальных клеток с их распространением и проникновением в клубочек, что создает характерную дольчатость клубочков с удвоением базальных мембран. Может быть связан с вирусом гепатита С, а также с криоглобулинемией. Характерны протеинурия и гематурия, часты НС и гипертония. Это неблагоприятный вариант ГН с прогрессирующим течением и развитием ХПН, плохо отвечающий на терапию.

Помимо острого и хронического ГН, выделяют относительно редкий *быстро прогрессирующий (подострый) ГН (БПГН)* с «полулуниями» в клубочках и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. БПГН может развиваться после инфекций, контакта с органическими растворителями, однако чаще его причиной являются системные васкулиты и системная красная волчанка. Прогноз очень серьезный, остановить прогрессирование может лишь массивная иммуносупрессивная терапия.

Различные гломерулопатии, среди которых возможны как первичные, так и вторичные по отношению к системному заболеванию, группируют по их клиническим проявлениям в пять главных синдромов:

- 1) острый нефритический синдром — острое начало и развитие;
- 2) быстро прогрессирующий нефритический синдром – острое начало, быстрое развитие;
- 3) нефротический синдром;
- 4) первичный почечный синдром с гематурией и протеинурией — стойкие, бессимптомные, минимально выраженные изменения мочи;
- 5) хронический нефритический синдром с протеинурией.

Большинство форм ГН — это в той или иной степени прогрессирующие заболевания, наиболее надежно остановить их прогрессирование можно лишь при выявлении и устранении этиологического фактора. При невозможности установления этиологии усилия должны быть на-

правлены на подавление активности болезни и купирование обострения, что позволяет стабилизировать течение болезни.

Острый постстрептококковый гломерулонефрит

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОСГН) — циклически протекающее, обусловленное 3-м типом иммунопатологических реакций (иммунные комплексы) инфекционно-аллергическое заболевание почек, характеризующееся при типичном течении внезапным началом с видимыми гематурией и отеками, гипертензией (примерно у половины больных) и разной выраженности транзиторной почечной недостаточностью (чаще I–IIa степени).

Этиология и патогенез

Обычно началу болезни на 1–3 недели предшествует стрептококковая инфекция в виде фарингита, тонзиллита, скарлатины, кожных поражений — импетиго-пиодермии. При этом установлено, что ОСГН вызывают, как правило, лишь «нефритогенные» штаммы β -гемолитического стрептококка группы А, имеющие M12, 18, 25, 49, 55, 57, 60 антигены (гораздо реже другие). Среди пиогенных кожных штаммов стрептококка А нефритогенный имеет обычно T14 антиген. Считается, что если вспышка стрептококковой А-инфекции вызвана нефритогенными штаммами, то нефритом заболевают 3–15 % инфицированных, хотя среди окружающих заболевшего ОСГН примерно у 50 % обнаруживают изменения в моче, то есть они, вероятно, переносят торпидный (малосимптомный, бессимптомный) нефрит. Среди переболевших скарлатиной, у 1 % развивается ОСГН при лечении в стационаре и у 3–5 % больных, лечившихся дома.

Ведущим иммунопатологическим механизмом при ОСГН в настоящее время считают образование либо в крови, либо в почках иммунных комплексов, где антигеном является обычно эндострептолизин нефритогенных стрептококков А. На ранних этапах болезни в сыворотке крови можно обнаружить повышенный уровень иммунных комплексов и низкий уровень С3 компонента (при нормальных уровнях С1, С2, С4). Типичным также является и подъем в крови титра антител к стрептолизину-О (О-антистрептолизины), никотинамидадениннуклеотидазе (анти-NADаза) или дезоксирибонуклеаза В (анти-DNаза В) стрептококков. Плотные отложения упомянутых иммунных комплексов находят под эндотелием капилляров клубочков (при биопсии и просмотре материала под электронным микроскопом).

Активированный иммунными комплексами комплемент, обладая хемотаксической активностью, привлекает в очаг поражения нейтрофи-

лы. Освободившиеся из лизосом полинуклеоляров энзимы повреждают эндотелиальный покров базальной мембраны клубочка, что приводит к разрывам ее, появлению в мочевом пространстве белков плазмы, эритроцитов, фрагментов мембраны. Активированный комплемент способствует также активации факторов Хагемана, агрегации тромбоцитов. Наконец, в капиллярах клубочков происходит свертывание крови, отложение фибрина. Полинуклеоляры, обладая фибринолитической активностью, разрушают фибрин, но все же при тяжелом течении ОГСН депозиты фибрина закономерно находят в сосудах почек.

При пункционной биопсии почек у больных ОГСН обнаруживают поражение 80–100 % клубочков: увеличение в размерах, сужение их просвета за счет пролиферации мезангиальных клеток, увеличение толщины мезангиального матрикса, обилие нейтрофильных лейкоцитов, сужение просвета капилляров клубочков. Вдоль базальных мембран капилляров клубочков и в мезангии находят гранулярные комковатые депозиты, состоящие из С3-комплемента и иммуноглобулина G. Для ОГСН характерна картина эндокапиллярного пролиферативного ГН. У трети больных находят тубуло-интерстициальный компонент.

Упомянутые депозиты выявляют в течение первых 4–6 недель, а затем частота их обнаружения снижается, и при гладком течении болезни через 1–2,5 месяца их уже не находят, хотя некоторое увеличение числа мезангиальных клеток и толщины мезангиального матрикса может сохраняться в течение нескольких лет. Несомненна типичность полного обратного развития после ОГСН всех морфологических поражений.

Многое в патогенезе иммунопатологического процесса при ОГСН остается не вполне ясным. Прежде всего, это касается роли нефритогенных стрептококков. Что они определяют: тропизм иммунных комплексов к почке, повреждение антителами к ним каких-то сосудистых или других почечных структур за счет наличия у микроба антигенов, близких к тканевым, изменение свойств иммуноглобулина G? На эти вопросы пока ясного ответа нет. Не установлен тропизм иммунных комплексов к почке при ОГСН, аутоантитела не играют существенной роли в патогенезе ОГСН, также как и нарушения гиперчувствительности замедленного типа. В то же время, снижение клеточного иммунитета, дисбаланс в субпопуляциях Т-лимфоидных клеток играет важную роль в вероятности трансформации ОГСН в хронический нефрит.

Клиническая картина

ОГСН клинически в типичных случаях развивается приблизительно через 10–14 дней после перенесенной ангины, скарлатины или другого острого стрептококкового заболевания, охлаждения и складывается из

двух групп симптомов — экстраренальных и ренальных. Обычно в клинике доминируют экстраренальные симптомы: недомогание, плохой аппетит, вялость, тошнота; бледность кожных покровов, умеренный отечный синдром (пастозность, небольшие отеки утром, преимущественно на лице, вечером на голенях, в области лодыжек). Иногда отмечается повышение температуры до субфебрильной, умеренное увеличение печени. Для большинства больных характерен гипертензионный синдром: головная боль, изменения сердечно-сосудистой системы, заключающиеся в систолическом шуме на верхушке, тошноте, иногда рвоте, а при обследовании — в разной степени выраженности повышении артериального давления, изменении сосудов глазного дна. Вместе с тем, у части больных в начале болезни отмечаются брадикардия, приглушение тонов сердца. Степень гипертензии обычно небольшая и чаще она нестойкая. Бледность лица в сочетании с его отечностью, набуханием шейных вен создает у части больных специфический вид лица — *facies nephritica*.

Ренальные симптомы в начале ОСГН следующие: олигурия, изменение цвета мочи (покраснение) или гематурия лишь при анализе мочи, боли в области поясницы (из-за растяжения капсулы почек) или недифференцированные боли в животе, азотемия.

Не всегда у больного имеются все названные симптомокомплексы, и более того, за последнее время развернутая картина болезни встречается реже, чем раньше. Иногда изменения в моче появляются позже, чем отечный и гипертензионный синдром.

Патогенез ведущих симптомов и синдромов у больных ОСГН следующий.

Мочевой синдром (протеинурия, гематурия, цилиндрурия). Олигурия (уменьшение диуреза на 50–80 % или менее 300–500 мл в сутки) возникает при ГН вследствие уменьшения массы функционирующих нефронов. Кроме того, внутрисосудистые тромбы, отечность сосудистого эндотелия и подоцитов, выраженная пролиферация эндотелия и мезангиума приводят к снижению фильтрации и в функционирующих клубочках. Следствием этого является задержка в кровяном русле жидкости (гиперволемия) и далее гиперальдостеронизм, уменьшение натрийурии. Определенную роль в патогенезе олигурии играет и повышение обратной дистальной реабсорбции воды, т. е. развитие «антидиуреза» из-за повышенной секреции АДГ. Относительная плотность мочи высока (выше 1,030).

Протеинурия — постоянный симптом ОСГН. У большинства больных уровень белка в моче не превышает 1 г/л, т.е. суточное выделение белка с мочой менее 1 г. Выраженная протеинурия отмечается недолго — от нескольких дней до 2 недель. Протеинурия при ОСГН селективная, т. е. избирательная, в мочу проникают белки с молекулярной массой ме-

нее 85 000, главным образом альбумины. Причина протеинурии — повышение проницаемости клубочкового фильтра, гемодинамические нарушения в клубочках, снижение реабсорбции белка.

Гематурия при ОСГН бывает в 100 % случаев. При воспалительном процессе в почке проницаемость стенок капилляров клубочков повышается, нарушается их целостность. Эритроциты в связи с этим *red diapedesum* или за счет разрыва сосуда (реже) проникают в капсулы, окутывающие клубочки, далее проходят по канальцам и попадают в окончательную мочу. По интенсивности гематурия может быть различной. В 70–80 % случаев бывает макрогематурия (моча цвета крепкого чая, мясных помоев), иногда может быть микрогематурия (эритроциты видны только при микроскопировании мочевого осадка, а количество их в суточной моче $1,5–10,0 \cdot 10^6$). Лейкоцитурию при ОСГН обнаруживают примерно у 50 % больных, несмотря на стерильные посевы мочи. Как правило, лейкоцитурия держится недолго — 1–2 недель. Она обусловлена поражением интерстиция. Тип лейкоцитурии мононуклеарный, реже смешанный.

Цилиндрурия появляется потому, что белок воспалительного экссудата при кислой реакции мочи может свернуться в почечных канальцах, принимая их форму, — так образуются гиалиновые цилиндры. На них могут наслаиваться остатки эритроцитов, ядра лейкоцитов, слущенный эпителий и тогда, кроме гиалиновых цилиндров, появляются зернистые (эритроцитарные, лейкоцитарные, эпителиальные). Если гиалиновые цилиндры могут встречаться и в моче здоровых, то наличие эритроцитарных цилиндров — признак нефрита, а зернистых — показатель тяжести поражения почек.

Гипертония (с равномерным повышением и максимального, и минимального давления) при ОСГН бывает в 60–70 % случаев, она различна по длительности и степени выраженности. Гипертония возникает в связи с гиперрениемией и гидремией, т. е. увеличением объема циркулирующей крови в остром периоде нефрита, так как уменьшается величина клубочковой фильтрации и жидкость задерживается в кровяном русле. Гипертонию связывают и с задержкой натрия в организме. При ОСГН повышается активность юкстагломерулярного аппарата почек, который воспринимает изменения в объеме крови, поступающей в почечные клубочки, а также и вариации в содержании в ней натрия. Если объем крови, поступающей в клубочки, уменьшается, то количество синтезируемого ренина начинает увеличиваться. Он взаимодействует с белком крови (ангиотензиногеном), в результате чего образуется ангиотензин I, а затем под воздействием ферментов плазмы появляется ангиотензин II, обладающий свойствами повышать кровяное давление, как непосредственно вызывая спазм гладких мышц сосудов, так и путем по-

вышения секреции альдостерона надпочечниками. В генезе гипертонии имеет значение активация кининовой системы при нефрите, а также низкий синтез почками депрессорных простагландинов (E₂, I). Вероятность развития гипертонии в 3 раза больше у имеющих родственников с гипертонией. Обычно гипертония при ОСГН незначительная и кратковременная.

Отмечается ряд изменений при осмотре глазного дна: сужение вен в месте перекреста, утолщение стенок артерий, сужение артерий, гиперемия и отек соска зрительного нерва, мелкие кровоизлияния. Обширные и стойкие изменения сетчатки для ОСГН не характерны.

Отеки. В патогенезе отеков у больных ОСГН имеют значение 4 фактора:

1. Повышение гидродинамического давления вследствие:

- а) увеличения объема циркулирующей крови;
- б) гипертонии.

2. Уменьшение коллоидно-осмотического давления крови, связанного:

а) с тем, что при гиперволемии одновременно развивается гидремия;

б) с диспротеинемией (сдвиг отношения альбумины/глобулины крови в сторону глобулинов);

в) с дисэлектролитемией.

3. Повышение проницаемости капилляров, которое объясняют наличием у больных значительного повышения гиалуронидазной активности крови и «диффузным капилляритом».

4. Увеличение реабсорбции воды и уменьшение экскреции натрия с мочой (в начале острого нефрита суточное выделение натрия с мочой в 3–6 раз ниже, чем экскреция натрия с мочой у здоровых).

Увеличение реабсорбции воды в почках обусловлено повышенным синтезом вазопрессина — АДГ, уровень которого в крови больных острым нефритом высокий. Увеличение реабсорбции натрия в почечных канальцах лишь частично может быть объяснено повышенным синтезом альдостерона в ответ на усиление синтеза ренина почками больного. Основная часть натрия реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах, и патогенетический механизм повышения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек у больных нефритом не ясен. Видимые отеки появляются при остром увеличении массы тела на 10 %. Отеки при ОСГН нарастают к утру. Больных нефритом надо ежедневно утром взвешивать.

До клинически диагностируемых нарушений обмена электролитов при ОСГН дело, как правило, не доходит. В олигурическую фазу наблюдаются выход калия из клетки, снижение экскреции калия, магния, хло-

ридов мочой, поэтому в крови у больных отмечают гиперкалиемию, гипермагниемию, гиперхлоремический ацидоз. В то же время в полиурической фазе нефрита у больных имеется тенденция к гипокалиемии, гипوماгнии. Ацидоз резко усиливает проявления гиперкалиемии.

Повышенное содержание в крови азотистых шлаков (мочевины и др.) и понижение показателей функциональных почечных проб на очищение по креатинину или мочеvine является следствием нарушения клубочковой фильтрации, а по Е.М. Тарееву, и функции канальцев.

Вялость, головные боли, тошнота, повышение сухожильных рефлексов, бессонницу можно объяснить интоксикацией, отечностью, спазмами сосудов мозга. Интоксикация происходит в связи с развитием ацидоза и накоплением в крови токсических продуктов обмена — таких как индол, скатол и т. д. Нужно также иметь в виду, что клетки ЦНС очень чувствительны к изменениям водно-солевого состава, КОС, поэтому симптомы со стороны нервной системы (особенно в олигурический период) могут возникнуть вследствие ацидоза, существенных нарушений объема жидкости в организме. В частности, при быстронаступающей гипергидратации клеток могут возникнуть беспокойство и судороги. Ацидоз — следствие нарушений функции канальцев.

Нарушения сердечно-сосудистой системы у взрослых бывает в 100 % случаев (у детей — только в 20–40 %). При этом могут увеличиться размеры сердца, появляется систолический шум, приглушение тонов сердца, брадикардия. Изменения сердечно-сосудистой системы обусловлены задержкой натрия и воды, ацидозом, гипертонией, а у части больных — непосредственным поражением сердечной мышцы, гиперкалиемией. Брадикардию, выявляемую уже в первые дни болезни, объясняют раздражением барорецепторов каротидного синуса при повышении артериального давления. В остром периоде может быть увеличенной и болезненной печень, что связано с ее венозным полнокровием и отеком.

Течение ОСГН может быть многообразным. Иногда он начинается бурно, но олигурический период держится 3–7 дней, потом количество мочи увеличивается, нормализуется артериальное давление, постепенно уменьшаются отеки. Острый период такой типичной формы ОСГН продолжается всего 2–3 недель и далее столько же длится период обратного развития. Низкий титр СЗ компонента возвращается к норме через 2–6 недель.

В настоящее время нередко отмечается другое — малосимптомное течение болезни, когда может отмечаться изолированный или сочетающийся с отечным, гипертензионным мочевого синдром. Общее состояние больных не нарушено, а изменения в моче выявлены при плановом обследовании после ангины, другой стрептококковой (и не только) инфек-

ции. В этих случаях диагноз ОГН устанавливают лишь после исключения интерстициального нефрита, наследственной патологии почек, т. е. при динамическом наблюдении за больным. Такое вялое течение может быть и первым проявлением хронического нефрита.

Осложнениями нефрита являются: анурия (острая почечная недостаточность), эклампсия и сердечная недостаточность.

Анурия — диурез менее 10 % нормального (менее 100 мл в сутки).

При эклампсии (ангиоспастическая, гипертоническая энцефалопатия) появляются мучительная головная боль преимущественно в затылке, тошнота, иногда рвота, нарушается зрение (туман перед глазами), повышается артериальное давление. Возникают тонические сокращения мышц лица, потом присоединяются клонические судороги. Зрачки расширяются, на свет не реагируют, утрачивается сознание. Бледность кожных покровов, отмечающаяся при почечных заболеваниях, сменяется цианозом. Дыхание становится хрипящим, прерывистым из-за судорожного сокращения дыхательных мышц. Приступ эклампсии может продолжаться от 1 до 10 мин и повторяться до десятка раз в сутки. Уровень остаточного азота в этих случаях может быть нормальным. Может возникнуть коматозное состояние. Патогенез этого осложнения связывают с появлением спазмов сосудов головного мозга, отеком его с повышением внутричерепного давления и внутриклеточной гипергидратацией, гипертонией.

Диагностические признаки

У больного с поражением почек необходимо провести следующий комплекс обследования:

- 1) анализы мочи (1 раз в 2–3 дня);
- 2) проба Зимницкого (1 раз в 10–14 дней);
- 3) ежедневное определение диуреза и количества выпитой жидкости, массы тела;
- 4) 3 посева мочи;
- 5) ежедневное измерение артериального давления;
- 6) клинический анализ крови и гематокритный показатель (1 раз в 5–7 дней);
- 7) определение содержания креатинина, мочевины, хлоридов, калия, натрия, кальция, фосфора, холестерина, общего белка и белковых фракций, коагулограммы (время свертывания венозной крови, время рекальцификации, количество тромбоцитов, уровень фибриногена, протромбина, фибринолитическая активность, желательны также исследование продуктов деградации фибрина и фибриногена, фибрин-мономеров,

тромбинового и парциального тромбoplastинового времени). Определение титра комплемента и антистрептококковых антител в сыворотке крови (при поступлении и в дальнейшем по показаниям, но не реже 1 раза в неделю);

8) осмотр глазного дна (при поступлении и в дальнейшем по показаниям);

9) ЭКГ (при поступлении и в дальнейшем по показаниям);

10) проба Реберга (при поступлении и в дальнейшем по показаниям, причем желательно брать ее из суточного количества мочи);

11) рН, титруемую кислотность мочи, экскрецию аммиака с мочой;

12) ультразвуковое исследование почек;

13) в специализированных клиниках проводят также парциальное изучение функции канальцев, исследование активности в моче и в крови трансамидазы и мурамидазы, β_2 -микроглобулина (стойкое повышение их уровня — неблагоприятный прогностический признак, указывающий на тенденцию к переходу в затяжное и хроническое течение). По показаниям в нефрологических отделениях проводят ренографию, урографию и другие исследования.

Показаниями для проведения биопсии почек и дифференциального диагноза с другими видами гломеруллопатии являются: анамнестические данные (ГН и другие тяжелые заболевания почек в семье, начало болезни в раннем возрасте, отсутствие предшествующего началу ОСГН острого инфекционного заболевания или совпадение их начала), атипичная клиническая картина и данные лабораторных исследований (отсутствие повышения антистрептолизина-О или ДНазы; нормальные уровни С3-комплемента; олигурия и азотемия, продолжающиеся более 2 недель; нефротический синдром, сочетающийся с нефритическим; гипертензия или макрогематурия, продолжающиеся более 3 недель; низкий уровень С3-комплемента в крови больного, держащийся более 8 недель; постоянная протеинурия без или в сочетании с гематурией, держащиеся более 6 месяцев, и постоянная гематурия после 12 месяцев болезни). Показания для биопсии формулируются после консультации с нефрологом.

При дифференциальной диагностике необходимо исключить *системные заболевания*, одним из проявлений которых может быть нефропатия (красная волчанка и другие ревматические болезни), гемолитико-уремический синдром, капилляротоксикоз, малярия, туберкулез, бруцеллез, персистирующие вирусные инфекции (гепатит В, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз и др.), микоплазмоз, врожденный сифилис, амилоидоз, серповидно-клеточная анемия, саркоидоз и другие опухолевые заболевания; наследственные аномалии обмена веществ, геморрагические диатезы. Среди первичных нефропатий необ-

ходимо исключить наследственные (наследственный нефрит, почечная дисплазия и врожденные аномалии развития, тубулопатия) ибо тактика лечения при них совершенно иная. Приобретенные наследственные нефропатии дифференцируют с пиелонефритом, интерстициальным нефритом, идиопатическим нефротическим синдромом (липоидным нефрозом), аллергозами, хроническим нефритом. Опорным моментом дифференциальной диагностики служит анализ родословной и анамнеза, клинической картины и лабораторных данных, не укладывающихся в картину типичного ОСГН. Иногда другие первичные нефропатии могут быть исключены только на основании данных биопсии почек.

Острые нестрептококковые инфекционные гломерулонефриты (ОНСГН) практически всегда вторичные, т. е. являются проявлением системной инфекции. Типичными представителями этой группы могут быть ГН при подостром бактериальном эндокардите, «шунтовый» (вентрикуло-артериальные, вентрикуло-перитонеальные, катетеры при гидроцефалии, артерио-венозные шунты, заменители сосудов и др.), а также ГН при хронических гнойных очагах в организме (остеомиелит, синусит и др.). Помимо острого эмболического нефрита (очаговый нефрит Лелейна — эндокапиллярный ГН — гнойное воспаление внутри капилляров клубочка), острого фокального бактериального нефрита (воспаление мягких тканей почек) может быть и мембранозно-пролиферативный ГН, и даже экстракапиллярный ГН с «полулуниями». Возбудителями обычно являются различные стафилококки и другие гноеродные микробы, пневмококки, иерсинии, листерия.

В клинической картине, с одной стороны, могут быть достаточно яркими признаки инфекционного токсикоза (лихорадка разных типов, симптомы интоксикации — утомляемость, отсутствие аппетита и др., гепатоспленомегалия, лимфадениты, «инфекционная картина крови» — анемия, сдвиг формулы влево, токсическая зернистость и др.), с другой — признаки острого нефрита с типичными для ОСГН экстраренальными и ренальными симптомами, но, как правило, протеинурия на величинах, характерных для нефротического синдрома, сохраняется длительно. Тщательный анализ анамнеза и клинической картины, систематические бактериологические обследования мочи и крови позволяют поставить правильный диагноз. В лечении больных с ОНСГН важнейшее место занимает длительная (несколько недель или месяцев) антибактериальная терапия.

Для дифференциального диагноза с поражениями нижних мочевых путей (уретры) используют трехстаканную пробу. При повреждениях уретры гематурия есть лишь в первом стакане, эритроциты в осадке свежие, отсутствуют эритроцитарные цилиндры. При повреждениях моче-

вого пузыря и нефритах кровь есть во всех трех стаканах, но при нефритах эритроциты измененные, выщелоченные, есть разные цилиндры.

Лечение

Все больные ОГН должны быть госпитализированы в специализированные нефрологические, а при отсутствии таковых — в терапевтические отделения. В этот период необходимо соблюдать строгий постельный режим, продолжительность которого в каждом отдельном случае зависит от выраженности симптомов обострения, тяжести течения заболевания, состояния функции почек и возможных осложнений, в частности со стороны сердечно-сосудистой системы, и колеблется от 7–14 дней до 2–3 месяцев. Это один из наиболее существенных и действенных методов лечения ГН. Пребывание в горизонтальном положении в сухой и теплой постели уже само по себе способствует более быстрому исчезновению или уменьшению основных признаков заболевания, прежде всего сердечной недостаточности, гипертензии и отеков. При равномерном согревании всего тела расширяются кожные и подкожные артерии и артериолы, рефлекторно-почечные сосуды. В результате снижаются общее периферическое сопротивление току крови, уровень артериального давления и, следовательно, нагрузка на левый желудочек, что сопровождается уменьшением, а затем и полным исчезновением явлений сердечной недостаточности. Улучшение почечного кровотока способствует повышению клубочковой фильтрации, увеличению диуреза, сжодению отеков, уменьшению гиперволемии и в конечном счете облегчает работу сердца.

Специфических методов терапии этого заболевания пока не существует, и ни один из применяющихся методов и средств не дает гарантии полного выздоровления. У больных ОГН полное и стойкое выздоровление отмечается лишь в 50–70 % случаев. При ХГН полное выздоровление наступает лишь в единичных случаях, чаще можно добиться более или менее полной либо частичной ремиссии различной продолжительности. Поэтому основная цель при лечении ХГН — замедление темпов прогрессирования заболевания и предупреждение развития ХПН, получение максимально возможной по длительности и выраженности клинической или клинико-лабораторной ремиссии, сохранение трудоспособности больных.

Лечение ГН должно быть комплексным и включать соответствующие состоянию больного и течению заболевания режим, рациональную диетотерапию, медикаментозные средства и санаторно-курортное лечение. В свою очередь медикаментозная терапия делится на симптоматическую, или посиндромную, направленную на полное либо частичное

устранение основных симптомов или синдромов заболевания, и патогенетическую, оказывающую воздействие на основные звенья патогенеза этого заболевания.

Один из важнейших элементов комплексной терапии ОГН — диетотерапия. Она используется со времен Гиппократов и до настоящего времени остается основой лечения ГН. Однако следует отметить, что до сих пор нет единого мнения по некоторым вопросам лечебного питания при ГН.

Основным принципом диетотерапии при ОГН является ограничение поваренной соли (главным образом, натрия) и жидкости при достаточном калораже и содержании витаминов. Положение о необходимости ограничения натрия при ОГН общепризнано. При наличии отеков, особенно в период их нарастания, содержание поваренной соли в пище ограничивается до 0,2–0,3 г в сутки, но не более 2–3 г в первый период заболевания, с учетом содержания ее в пищевых продуктах. Основное — это безнатриевая диета, тогда как полное запрещение или резкое ограничение жидкости имеет второстепенное значение. Поэтому не следует назначать лечебные препараты, содержащие ионы натрия (натрия бромид, натрия гидрокарбонат и др.). Целесообразна любая безнатриевая диета, например рисовая, фруктово-рисовая, фруктово-овощная, картофельная, богатая ионами кальция и бедная натрием. В ней соотношение калия и натрия составляет примерно 20:1. Такая диета обладает диуретическим действием и гипотензивными свойствами, способствует сжиганию отеков и устранению сердечной недостаточности, понижает возбудимость центральной нервной системы, в известной мере является десенсибилизирующей, так как бедна не только натрием, но и содержит мало белка. В тяжелых случаях количество жидкости ограничивается до 500 мл в сутки. В дальнейшем содержание соли в пище и количество жидкости определяются величиной диуреза, уровнем артериального давления, наличием отеков и состоянием гидрофильности тканей. Однако малосоленая диета рекомендуется в течение 2–3 месяцев и более.

В период расширения диеты применяют картофельно-яблочно-жировую стол (1,5–2 кг картофеля различного приготовления, 75 г сливочного масла, хорошо промытого в воде, и 500 г сильно подсахаренных яблок), предложенный М. И. Тумановским с соавт. (1963). Эта диета малобелковая (25–30 г белка), преимущественно углеводно-жировая, содержит до 20 г солей калия и лишь 1 г натрия хлорида. Иногда назначают народное мочегонное средство — тыкву. При этой диете наблюдается хороший диурез (в сутки до 1,5 л и более) и обильное выделение азотистых шлаков.

Большинство клиницистов-нефрологов считают необходимым в начальный период заболевания ограничиваться включением в суточный

рацион питания белка животного происхождения из расчета 1 г на 1 кг массы тела больного, в тяжелых случаях 0,5–0,6 г на 1 кг массы тела. Полное запрещение животного белка, как это практиковалось раньше, неоправданно. Необоснованно также назначение избыточного количества белка. Резкое ограничение белка показано лишь при гиперазотемии, которая при ОГН бывает редко и длится недолго.

Для покрытия необходимого количества калорий в пищевой рацион дополнительно включают углеводы и жиры за счет добавления сливочного и (или) растительного масла. Существовавшее мнение о сенсibiliзирующем действии углеводов не подтвердилось. Кроме того, пища должна быть богата витаминами.

Большинство нефрологов считают возможным при ОГН применять в умеренных количествах вкусовые вещества или приправы (лук, перец, горчица, хрен, петрушка и др.) в целях улучшения аппетита и вкусовых качеств несоленой или малосоленой пищи.

В период выздоровления, после исчезновения внепочечных признаков заболевания и уменьшения мочевого синдрома, рекомендуется полноценное питание, без ограничения жидкости, но с ограничением на длительный срок (иногда до года) поваренной соли (до 6–8 г в сутки).

Строгое соблюдение режима и диеты при благоприятном течении заболевания даже без медикаментозных средств может привести к снижению артериального давления, уменьшению отеков и явлений сердечной недостаточности. Однако в целях более быстрой ликвидации основных внепочечных признаков ГН (отеки, гипертензия, сердечная недостаточность) целесообразно назначать гипотензивные, мочегонные, сердечные и другие симптоматические лекарственные средства. С введением в клиническую практику новых мочегонных средств (гипотиазид, фуросемид, лазикс, урегит, альдактон и др.), а также с применением осмотических диуретиков типа маннитола удалось добиться заметных успехов в борьбе с отеками, особенно упорными при нефротическом синдроме. Использование мощных гипотензивных средств (ингибиторы АПФ, адреносимпатолитики, ганглиоблокаторы, β -блокаторы и др.) позволило улучшить прогноз больных с гипертонической формой ХГН.

При лечении гипертензивного синдрома целесообразно назначать ингибиторы АПФ, особенно в сочетании с салуретиками (гипотиазид, фуросемид, урегит, верошпирон и др.) в индивидуально подобранных дозах в зависимости от выраженности гипертензии и эффективности действия препарата. С этой же целью используют β -блокаторы (пропранолол и др.), метилдофа (допегит, альдомет), тщательно контролируя уровень артериального давления. Можно использовать и другие гипотензивные препараты.

Широко используются также антагонисты кальция (нифедипин), которые, помимо гипотензивного действия, обладают способностью увеличивать скорость клубочковой фильтрации и диурез.

При отечном синдроме назначают диуретические (мочегонные) средства: гипотиазид по 50–100 мг, фуросемид по 40–80 мг, лазикс внутрь или парентерально по 40–80–120 мг, урегит по 50–100 мг в сутки. При необходимости для достижения диуретического эффекта сочетают два-три препарата, например гипотиазид с фуросемидом. В случае упорных нефротических отеков показано внутривенное вливание свежезамороженной плазмы крови, альбумина, осмотических диуретиков — маннитола (20 % раствор по 300–400 мл в день внутривенно капельно 5–6 дней подряд), растворов реополиглюкина (300–400 мл), а иногда больших доз лазикса — до 300–500 и даже 1000 мг в сутки. Хороший диуретический эффект в таких случаях дает назначение гепарина, который используется как одно из патогенетических средств лечения нефротического синдрома, в том числе обусловленного ОГН. При длительном приеме мочегонных необходимо назначать препараты калия, либо продукты, богатые ионами калия (сухофрукты, изюм, урюк, рис, неочищенный картофель и др.).

При сердечной недостаточности, осложняющей ОГН, назначают сердечные гликозиды — строфантин, коргликон, а также эуфиллин или диафиллин внутривенно, мочегонные (лучше лазикс внутривенно), кровопускание.

При развитии ангиоспастической энцефалопатии (эклампсии) рекомендуются медикаменты гипотензивного и седативного действия, а также препараты, способные воздействовать на отек мозга (внутривенно лазикс, эуфиллин, дибазол, маннитол, магния сульфат, гексоний или пентамин, аминазин, концентрированный раствор глюкозы), микроклизмы из хлоралгидрата — 0,5–1,0 г в 100 мл воды. В тяжелых случаях показаны люмбальная пункция, кровопускание, переливание 10–20 % альбумина, ультрафильтрация.

Лечение олигоанурии и острой почечной недостаточности при ОГН принципиально не отличается от терапии ОПН другого происхождения. При стойкой анурии, уремии и гиперкалиемии необходимо использовать острый гемодиализ.

С учетом аллергического генеза ОГН показаны противогистаминные препараты (димедрол, пипольфен, супрастин, диазолин, тавегил и др.). Рекомендуются аскорбиновая кислота, рутин, препараты кальция, хотя убедительных данных об их благоприятном влиянии на течение заболевания нет.

В начале заболевания целесообразно назначать антибиотики, учитывая стрептококковую этиологию ОГН и частое обнаружение в зеве и

носоглотке больных β -гемолитического стрептококка даже при отсутствии тонзиллита. Рекомендуются антибиотики, не оказывающие существенного нефротоксического эффекта (пенициллин, оксациллин, эритромицин) в оптимальной терапевтической дозе в течение 10–14 дней, а при необходимости (наличие очагов инфекции, интеркуррентные инфекции, повышение температуры) и дольше. Противопоказано назначение с этой целью сульфаниламидных препаратов, не рекомендуются препараты нитрофуранового ряда, уротропин.

Следует иметь в виду, что при длительном применении салуретиков может нарушиться электролитный баланс, в частности развиться гипокалиемия вследствие избыточного выведения калия с мочой. В таких случаях необходимо назначать либо диету, богатую ионами калия (рис, урюк, неочищенный картофель, бананы и т. д.), либо препараты калия (калия хлорид, панангин, калия оротат), либо сочетать салуретики с калийсберегающими диуретиками (антагонистами альдостерона — альдактон, верошпирон).

При отсутствии эффекта от салуретиков, что не так уж редко наблюдается у больных с нефротическими отеками, в целях повышения онкотического давления крови назначают внутривенно капельно 3–4 дня подряд реополиглюкин, неокомпенсан или гемодез по 200—500 мл ежедневно в течение 4–5 дней; маннитол по 200–400 мл, чаще 20 % раствор внутривенно (вводят в течение 15–20 мин) 4–6 дней подряд. Что касается внутривенного введения 100–200 мл 10 % раствора альбумина, то диуретический эффект его незначительный и кратковременный. Мочегонный эффект диуретиков усиливается на фоне глюкокортикостероидной терапии и гепарина.

Наиболее существенным звеном в комплексной терапии диффузного ГН является использование методов и средств так называемой **патогенетической терапии** — глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, противовоспалительных средств, антикоагулянтов и антиагрегантов. Отмеченную большинством исследователей сравнительно высокую эффективность упомянутой патогенетической медикаментозной терапии диффузного ГН связывают с аутоиммунным генезом последнего

Схема лечения

- I. Олигоанурическая стадия (5—14 дней):
 - диета-7;
 - ограничение жидкости;
 - ежедневный контроль массы тела, диуреза, АД;
 - этиологическое лечение: антибиотики (по показаниям);
 - синдромальное лечение:

Борьба с отеками:

- эуфиллин в/в;
- мочегонные (фуросемид в/в при отеке легких, преэклампсии);
- ультрафильтрация.

Гипотензивная терапия:

- ингибиторы АПФ, антагонисты Са.

Седативные.

Патогенетическая терапия:

- антикоагулянты: гепарин.

При наличии отеков и гипертензии не применять: стероидные гормоны, цитостатики, препараты калия.

II. Полиурическая стадия:

- контроль диуреза, электролитов.

ОГН легкой степени тяжести:

- гепарин — 10–15 тыс. ЕД в сутки;
- аскорбиновая кислота, рутин;
- трентал, курантин.

ОГН средней степени тяжести (ускорение СОЭ до 30–40 мм/ч, незначительное повышение ЦИК, диспротеинемия, умеренная протеинурия (до 3,0 г в сутки), микрогематурия):

- преднизолон до 60–70 мг в сутки;
- антикоагулянты (гепарин);
- дезагреганты (трентал, дипиридамо́л).

ОГН тяжелой степени:

- цитостатики (циклофосфан);
- стероидные гормоны;
- антикоагулянты (гепарин);
- дезагреганты;
- применение пульс-терапии (стероидные гормоны, цитостатики);
- плазмаферез.

Профилактика и экспертиза

Первичная профилактика. Причины, приводящие к развитию ОГН, разнообразны, поэтому и профилактика его в каждом отдельном случае должна быть индивидуальной. Однако можно указать на ряд общих мероприятий, направленных на профилактику ОГН. Это, прежде всего, укрепление, закаливание организма, повышение его способности бороться с инфекцией. Занятия физической культурой, водные процедуры повышают устойчивость организма к неблагоприятным условиям внешней среды, в частности к охлаждению и воздействию влажного холода, к

простудным заболеваниям. Следует оберегаться от контактов с больными стрептококковыми инфекциями. При заболеваниях ангиной, обострениях хронического тонзиллита, фарингите и других очаговых стрептококковых инфекциях необходимы постельный режим и освобождение от работы в течение 7–10 дней, назначение на этот срок антибактериальных препаратов. Как во время, так и спустя 10—30 дней после заболевания надо сдать на анализ мочу, чтобы не пропустить возможной патологии почек, в том числе и ОГН. Актуальным является своевременное и полное лечение пиодермий.

При первичной профилактике ОГН следует также иметь в виду склонность некоторых людей к аллергическим реакциям в ответ на введение сывороток, вакцин, индивидуальную повышенную чувствительность к лекарственным препаратам. Поэтому особую осторожность надо соблюдать при повторных введениях сывороток, вакцин лицам, у которых на их введение раньше наблюдались аллергические реакции, сопровождавшиеся патологическими изменениями в моче. С такой же осторожностью необходимо относиться и к назначению антибиотиков, обладающих нефротоксическим действием, а также других лекарственных препаратов лицам с повышенной чувствительностью к ним.

Вторичная профилактика должна быть направлена на предупреждение рецидива ОГН и перехода его в ХГН.

Больные ОГН, выписавшиеся из стационара в состоянии полного выздоровления без экстраренальных признаков заболевания и без мочевого синдрома, должны находиться на диспансерном наблюдении в течение 3 лет. При выписке из стационара с остаточными явлениями ГН в виде микрогематурии либо с затянувшимся течением заболевания диспансерное наблюдение осуществляется в течение 3 лет после полной нормализации анализов мочи. Если в течение 1–1,5 года патологические изменения в моче не исчезают и сохраняются экстраренальные симптомы заболевания, следует считать, что ОГН принял хроническое течение; таких больных в дальнейшем следует вести как страдающих ХГН.

Диспансеризация больных ГН предусматривает соблюдение сроков обследования и выполнения необходимых лабораторных и инструментальных исследований. Так, при ОГН после выписки из стационара диспансерный осмотр больных, общий анализ мочи и крови должны проводиться в первые два месяца один раз в 10–14 дней, а затем один раз в 1–2 месяца в течение года. Спустя год после полного исчезновения почечных и внепочечных признаков острого нефрита диспансерный осмотр, общий анализ мочи и крови можно проводить один раз в 3–6 месяцев (в течение 3 лет). Однако в случае интеркуррентного заболевания, травм, переохлаждения анализы мочи и крови, а также врачебный осмотр

должны осуществляться во время и после этого заболевания, после травм и т. д.

Один раз в 6 месяцев рекомендуется тщательное обследование больного с участием окулиста, отоларинголога, уролога, гинеколога, исследовать мочу по Нечипоренко (или по Каковскому–Аддису), по Зимницкому, клубочковую фильтрацию, кровь — на содержание мочевины, креатинина, общего белка и белковых фракций, калия, натрия, кальция, хлоридов.

В целях своевременного выявления больных в ранней стадии заболевания необходимо, чтобы при любом обращении больного в поликлинику, медицинский пункт в обязательном порядке наряду с измерением артериального давления, исследованием органов, анализами крови был также проведен общий анализ мочи. Если при этом в моче обнаружена патология, следует провести более тщательное обследование больного имеющимися в данном лечебно-профилактическом учреждении методами, а при необходимости — направить его в стационар (желательно специализированный) для уточнения причины патологических изменений в моче и установления диагноза.

Медицинское освидетельствование военнослужащих и призывников в связи с ОГН осуществляется по результатам определившегося исхода заболевания.

Призывники, перенесшие острое воспалительное заболевание почек, в том числе ОГН, признаются временно негодными к военной службе. Им предоставляется отсрочка от призыва сроком на 12 месяцев с последующим стационарным обследованием.

При благоприятном течении ОГН у военнослужащих, проходящих службу по контракту и по призыву, принимается заключение о временной негодности к военной службе (освобождение от исполнения служебных обязанностей или отпуск по болезни) и обеспечении обязательным врачебным наблюдением. Военнослужащие срочной службы признаются негодными к службе в мобильных силах, спецсооружениях.

Заключение о нуждаемости военнослужащих в отпуске по болезни выносится только после перенесенного ОГН (за исключением отечно-гипертонической формы) с затяжным течением и длительностью стационарного лечения более одного месяца.

Военнослужащие срочной службы после перенесенного ОГН отечно-гипертонической формы, независимо от исхода заболевания, а также при наличии патологических изменений в моче (протеин, форменные элементы крови), выявляемых в течение 4-х месяцев и более после перенесенных острых воспалительных заболеваний почек, признаются негодными к военной службе в мирное время.

При этом в результате комплексного обследования с участием дерматовенеролога, уролога, а для женщин — и гинеколога должны быть исключены воспалительные заболевания мочевыводящих путей и половых органов.

ВТОРИЧНЫЕ НЕФРОПАТИИ

Почки способны вовлекаться практически в любой патологический процесс, поскольку являются одним из главных органов, поддерживающим гомеостаз организма в любом возрасте. При этом все болезни почек (нефропатии) можно разделить на первичные и вторичные. К первой группе традиционно относят острый и большинство вариантов хронического гломерулонефрита, первичный пиелонефрит и ряд других заболеваний.

До настоящего времени не существует общепризнанного определения понятия «вторичные нефропатии» (ВН). Но, вместе с тем, большинство авторов учебных пособий и научных исследований в области медицины и нефрологии, в частности, признают за данным термином право на существование и подразумевают под ним поражения почек при других, так называемых первичных заболеваниях. К этим «первичным» заболеваниям относятся прежде всего сахарный диабет, артериальная гипертензия, онкологические заболевания и др.

Сочетание патологии органов мочевой системы с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной и сердечно-сосудистой систем — далеко не редкое явление. Это могут быть состояния, связанные с хромосомными болезнями, генными мутациями. Возможно также воздействие единого этиологического фактора — бактериального или вирусного. Общий патогенетический механизм реализуется и через иммунопатологические реакции либо в связи с гипоиммунным состоянием. В последнем случае возможно развитие микробно-воспалительного процесса в разных органах при воздействии разных возбудителей. Особое место в сочетанной патологии занимает антропогенное экологическое воздействие (Сергеева К.М., Смирнова Н.Н., 2002).

Остановившись на причинах ВН, следует указать на тесные функциональные и морфологические связи между почками как многофункциональным органом (функции выделения, гемопоза, регуляции сосудистого тонуса, минерального обмена и пр.) и другими органами и системами. В условиях патологии происходит перераспределение физиологических процессов с целью «минимизации» урона организму при том или ином заболевании. Важнейшим этиологическим фактором ВН является универсальность иммунных патологических реакций, лежащих в основе многих заболеваний и поражений различных органов и систем.

Необходимо отметить условность деления нефропатий на первичные и вторичные. Так, нередко самые различные патологические процессы, заболевания, нозологические формы проявляются весьма сходным патоморфологическим ответом почек. А при одном и том же первичном заболевании часто отмечаются совершенно разнородные патоло-

гоанатомические и клинические варианты вторичных нефропатий (Шулутко Б.И., 1987).

Классификация

Единой общепризнанной классификации вторичных нефропатий не существует. Для практических целей целесообразно выделять следующие характеристики ВН:

1) этиологический агент (инфекция, токсины, иммунопатологические реакции, метаболические нарушения);

2) основной патогенетический механизм (бактериальное или вирусное воспаление, иммунопатологические реакции, гипоксия как результат нарушения гемодинамики почек, дизэлектролитемия, метаболические нарушения);

3) структурные элементы почки, наиболее повреждаемые при ВН (сосуды и клубочки, канальцы, интерстиций);

4) характер патологии почек.

Подробная схема данной классификации приводится в таблице 24.

Таблица 24

Классификации вторичных нефропатий (Сергеева К.М., Смирнова Н.Н., 2002)

Этиологический агент	Основной патогенетический механизм	Наиболее повреждаемые структурные элементы	Характер патологии
1. Инфекция (бактериальная, вирусная). 2. Токсины (в том числе — эктопатологи). 3. Иммунопатологические реакции. 4. Метаболические нарушения.	1. Воспаление инфекционное (бактериальное или вирусное). 2. Воспаление асептическое — иммунопатологические реакции. 3. Гипоксия как результат нарушения гемодинамики почек 4. Дизэлектролитемия 5. Метаболические нарушения. 6. Сочетание двух или нескольких механизмов.	1. Сосуды и клубочки. 2. Канальцы. 3. Интерстиций.	1. Функциональные нарушения нефрона. 2. Преходящий мочевого синдром. 3. Инфекция мочевых путей, острый пиелонефрит. 4. Острый и хронический гломерулонефрит. 5. Интерстициальный нефрит. 6. Нефротический синдром. 7. Вторичные обменные нарушения.

Нет прямых параллелей между клиническими проявлениями нефропатии (гломерулонефрита, в частности) и морфологическими их признаками, хотя определенные тенденции могут прослеживаться. Непред-

сказуемо и течение большинства гломерулярных заболеваний. Мембранозная нефропатия, например, может закончиться спонтанной ремиссией, а может персистировать в течение многих лет в виде нефротического синдрома без ХПН, а также привести к терминальной уремии в течение нескольких лет.

Диабетическая нефропатия

По данным эпидемиологических исследований сахарным диабетом (СД) страдает примерно 5 % населения, а с учетом недиагностированных случаев — примерно 10 %. Ежегодно число больных СД увеличивается на 5–7 %, а каждые 12–15 лет — удваивается. В настоящее время во всем мире сахарным диабетом больны примерно 100 миллионов человек, а по прогнозам экспертов ВОЗ к 2010 году их число вырастет до 240 миллионов.

Поражение сосудов почек занимает одно из ведущих мест в поздних осложнениях СД и представляет собой локальное проявление микро- и макроангиопатии. Диабетическая нефропатия (ДН) включает в себя специфические для диабета изменения капилляров и артериол почек, дегенеративные изменения канальцев, что создает условия для ускорения склеротических процессов. ДН, проявляющаяся стойкой протеинурией, артериальной гипертензией, снижением функции почек, уже давно заняла одно из ведущих мест среди причин развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН). Так, в США среди лиц, получающих заместительную почечную терапию, 25–30 % составляют больные СД, течение которого было осложнено ДН и тХПН.

ДН осложняет течение заболевания в 40–50 % при инсулинзависимом СД (ИЗСД) и в 15–30 % при инсулиннезависимом СД (ИНСД). По международным данным максимальный пик развития ДН наблюдается при длительности заболевания от 20 до 30 лет и составляет при СД 1 типа 30–40 %, при СД 2 типа — 35–50 %.

Своевременная диагностика ДН представляет важную задачу, стоящую перед клиницистами, поскольку выявление даже самых ранних стадий ДН требует безотлагательного лечения.

Известно, что длительное время ДН протекает скрытно, а появление первых клинических признаков поражения почек свидетельствует о наступлении грубых и необратимых изменений почечной ткани. Наличие стойкой протеинурии уже соответствует глубоким нарушениям в структуре клубочка, канальцев и интерстиция. С момента появления ДН почечная функция начинает меняться, при этом после кратковременного повышения наблюдается падение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 1 мл/мин в месяц, а возрастание альбуминурии достигает 2500 мкг/мин/год.

Наиболее известной и широко признанной является классификация ДН, предложенная в 1983 г. Mogensen С.Е. (табл. 25).

Таблица 25

Классификация диабетической нефропатии (Mogensen С.Е., 1983)

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
I. Гиперфункция почек	— увеличение СКФ (>140 мл/мин); — увеличение ПК; — гипертрофия почек; — нормоальбуминурия (<30 мг/сут)	Развивается в дебюте сахарного диабета
II. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	— утолщение базальных мембран; — капилляров клубочков; — расширение мезангиума; — сохраняется высокая СКФ; — нормоальбуминурия	2–5 лет от начала диабета
III. Начинаяющаяся нефропатия	— микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут); — СКФ высокая или нормальная; — нестойкое повышение АД	5–15 лет от начала диабета
IV. Выраженная нефропатия	— протеинурия (более 500 мг/сут); — СКФ нормальная или умеренно сниженная; — артериальная гипертензия	10–25 лет от начала диабета
V. Уремия	— снижение СКФ <10 мл/мин; — артериальная гипертензия; — симптомы интоксикации.	более 20 лет от начала диабета или 5–7 лет от появления протеинурии

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ПК — почечный кровоток.

Минздравом Российской Федерации утверждена классификация ДН, включающая 3 стадии развития:

- 1) стадия микроальбуминурии;
- 2) стадия протеинурии с сохранной фильтрационной функцией почек;
- 3) стадия хронической почечной недостаточности (ХПН).

Для диагностики ДН экспертами ВОЗ были предложены следующие исследования: общий анализ мочи, биохимический анализ крови, проба Реберга, суточная потеря белка, а также уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Для скрининга ДН — следующие тесты: исследование мочи на микроальбуминурию у больных ИЗСД не реже 1 раза в год спустя 5 лет от начала заболевания и у больных ИНСД не реже 1 раза в год с того момента установления диагноза СД. При наличии протеинурии необходимо исследовать скорость клубочковой фильтра-

ции (СКФ), скорость нарастания артериальной гипертензии и протеинурии.

Активное лечение ДН необходимо начинать как минимум на III стадии (по С.Е. Mogensen) поражения почек, которая характеризуется стойкой микроальбуминурией, а в ряде случаев присоединением умеренной артериальной гипертензии и дислипидемии.

При появлении микроальбуминурии ингибиторы АПФ назначаются даже при нормальном уровне системного артериального давления, поскольку их специфический нефропротективный эффект является независимым от гипотензивного действия препаратов. Нефропротективный эффект ингибиторов АПФ связан со снижением внутриклубочкового давления, что приводит к нормализации фильтрационной функции клубочка. Скорость прогрессирования ДН при использовании ингибиторов АПФ снижается в 5–6 раз.

У пациентов моложе 50 лет гипотензивную терапию начинают, самое позднее, при повышении артериального давления более 140/85 мм рт. ст., а у пациентов старше 60 лет — при артериальном давлении более 160/95 мм рт. ст. Очень часто при обнаружении микроальбуминурии артериальную гипертензию удается выявить только с помощью суточного мониторирования АД.

Как гипотензивный, так и нефропротективный эффекты ингибиторов АПФ проявляются только при обязательном ограничении потребления пищевой соли (не более 5 г/сут). Помимо ингибиторов АПФ, нефропротективный и кардиопротективный эффекты дают антагонисты кальция из группы верапамила (верапамил, изоптин, финоптин).

При появлении протеинурии, помимо перечисленных выше мероприятий, пациенту назначается низкобелковая и низкосолевая диета: ограничение потребления животного белка до 0,6–0,7 г на 1 кг массы тела в сутки (в среднем до 40 г белка), ограничение соли до 3–5 г/сут.

При развитии ХПН из таблетированных сахаропонижающих препаратов можно использовать только гликвидон, назначение которого возможно при уровне креатинина сыворотки не более 200 мкмоль/л. При снижении СКФ менее 30 мл/мин больных СД типа 2 в обязательном порядке переводят на инсулинотерапию.

При повышении уровня креатинина сыворотки до 500 мкмоль/л и более необходимо ставить вопрос о подготовке пациента к экстракорпоральному (гемодиализ, перитонеальный диализ) или хирургическому (трансплантация почки) методу лечения.

Поражения почек при заболеваниях соединительной ткани

Волчаночный нефрит

Волчаночный нефрит — это вовлечение почек при системной красной волчанке (СКВ), которое представляет собой иммунокомплексное поражение, главным образом, клубочков и, в меньшей степени, интерстиция и сосудов.

Ведущим признаком является поражение клубочков, которое, на основании морфологической картины, традиционно классифицировалось на четыре основных типа: мезангиальный, фокальный, диффузный и мембранозный волчаночный гломерулонефрит. Это старая описательная терминология. В классификации ВОЗ для различных форм повреждения клубочка введены цифровые обозначения (табл. 26).

Таблица 26

Морфологическая классификация волчаночного нефрита (ВОЗ, пересмотр 1995 г.)

Класс	Морфологические изменения
I	Нормальные клубочки. Нет изменений при световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии
II	Нет изменений при световой микроскопии, но выявляются депозиты в мезангии при электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии
I	Мезангиальный гломерулонефрит
A	Расширение мезангия и/или слабо выраженная гиперклеточность
B	Умеренно выраженная гиперклеточность мезангия
II	Фокальный и сегментарный гломерулонефрит (со слабо или умеренно выраженными мезангиальными изменениями)
A	С активными некротизирующими изменениями
B	С активными и склерозирующими изменениями
C	Со склерозирующими изменениями

Окончание табл. 26

Класс	Морфологические изменения
V	Диффузный гломерулонефрит (выраженная мезангиальная и эндокапиллярная пролиферация, мезангиальные и субэндотелиальные депозиты)
A	Без сегментарных изменений
B	С активными некротизирующими изменениями
C	С активными и склерозирующими изменениями
D	Со склерозирующими изменениями

	V	Мембранозный гломерулонефрит
	A	«Чистый» мембранозный гломерулонефрит
	B	В сочетании с мезангиальным гломерулонефритом
I	V	Склерозирующий гломерулонефрит
	D	С диффузным пролиферативным гломерулонефритом

Клинические проявления. Хотя интуитивно кажется, что у каждой формы гломерулонефрита должны быть свои клинические и лабораторные проявления, это не всегда так. На одном полюсе случаи, где нет явных признаков вовлечения почек, несмотря на четко определяемое тяжелое поражение клубочков, на другом полюсе — нефротический синдром, который может быть проявлением и фокального, и диффузного, и мембранозного волчаночного гломерулонефрита. Но во многих случаях клинические проявления отражают морфологические изменения. Наиболее легкая форма повреждения клубочков, мезангиальный волчаночный гломерулонефрит, может протекать бессимптомно или проявляться слабо выраженной гематурией и протеинурией. Фокальный волчаночный гломерулонефрит обычно проявляется протеинурией, иногда нефротического уровня, гематурией и начальными стадиями почечной недостаточности. Диффузный волчаночный гломерулонефрит — значительной гематурией, высокой протеинурией, почечной недостаточностью (обычно тяжелой и прогрессирующей) и артериальной гипертензией. И, наконец, мембранозный волчаночный гломерулонефрит проявляется нефротическим синдромом.

Лечение направлено на активные (обычно пролиферативные) повреждения, особенно клубочков, и использование индексов активности и хронизации позволяет ориентировочно отбирать больных, которым может помочь такое лечение. Прогноз для различных классов волчаночного гломерулонефрита различен. Наиболее благоприятный — при мезангиальном, при котором прогрессирование медленное и, как правило, не развивается ХПН. Наименее благоприятный — при диффузном, при котором у значительной части нелеченых больных возникает ХПН. Фокальный гломерулонефрит занимает промежуточное положение. Мембранозный волчаночный гломерулонефрит обычно прогрессирует очень медленно, однако при сочетании его с фокальным прогноз у нелеченых больных плохой, примерно такой же, как при диффузном.

Обоснование прогноза и лечения морфологическими данными усложняется хорошо известной способностью клубочковых повреждений при волчанке к трансформации в различные типы как спонтанно, так и под влиянием терапии. Описан переход фокального волчаночного гломерулонефрита в диффузный, а диффузного — в мембранозный. Боль-

шинство клинических проявлений связано с поражением клубочков, на них же ориентируются и при лечении, однако у некоторых больных ведущим может быть поражение канальцев и интерстиция. Используются в лечении кортикостероиды или кортикостероиды с циклофосфамидом.

Поражения почек при ревматоидном артрите

Ревматоидный артрит (РА) относится к широко распространенным инвалидизирующим заболеваниям соединительной ткани. Он характеризуется прогрессирующим поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита, а также наличием системных проявлений. Среди больных, имеющих системные проявления РА, поражение почек встречается в 1/3 случаев. Клинически оно отмечается у 10 % больных и расценивается как один из наиболее тяжелых висцеритов, нередко определяющих тяжесть течения и прогноз заболевания (Г.А. Ящиковская, 2001). Поражение почек при РА чрезвычайно разнообразно и проявляется от изолированного скудного мочевого синдрома до острого диффузного гломерулонефрита (ГН), экстракапиллярного злокачественного нефрита или амилоидоза (т. н. фибриллярного ГН).

При лечении поражения почек у больных РА следует учитывать, что медикаменты, применяемые для лечения основного заболевания, сами по себе могут быть причиной серьезной нефропатии, поэтому прежде всего должны быть отменены нестероидные противовоспалительные средства, диметилсульфоксид, препараты золота и пеницилламин. Основой лечения являются кортикостероиды, цитостатики и симптоматическая терапия.

Поражение почек при пурпуре Шенлейна–Геноха

Пурпура Шенлейна–Геноха — клинический синдром, включающий симптомы со стороны почек, кожи, суставов и желудочно-кишечного тракта. Первичным является васкулит мелких сосудов с отложением в них *IgA*. Поражение почек — пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением *IgA* в мезангии. Этот синдром также известен как анафилактоидная пурпура (*anaphylactoid purpura*) и ревматоидная пурпура (*rheumatoid purpura*).

Пурпура Шенлейна–Геноха — заболевание преимущественно детей и подростков, у взрослых встречается редко. Характерно наличие внепочечных симптомов, таких как папулезно-геморрагическая сыпь на нижних конечностях, артралгии, боль в животе. Клиника заболевания почек возникает у 10–25 % больных, проявляясь макро- или микрогематурией, протеинурией различной степени, вплоть до нефротического уровня, и, в более тяжелых случаях, почечной недостаточностью. Выявлена корре-

ляция морфологических признаков с клиническими симптомами и прогнозом, который хуже при наличии диффузной пролиферации и полулуний. Эффективной терапии, которая была бы подтверждена данными клинических исследований, при пурпуре Шенлейна–Геноха нет, хотя у больных с тяжелыми проявлениями иногда применяют стероиды и иммунодепрессанты. В трансплантатах поражение почек, связанное с пурпурой Шенлейна–Геноха, «возвращается» редко.

Анти-ГБМ-нефрит

Анти-ГБМ-нефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), — иммунное повреждение клубочков, возникающее при связывании циркулирующих антител с определенными эпитопами базальных мембран клубочковых капилляров. Типичная морфологическая картина — гломерулонефрит с полулуниями, часто с поражением почечных канальцев и легочных альвеол; характерное клиническое проявление — быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Симптомы со стороны почек (анти-ГБМ-нефрит) могут сочетаться с легочными кровотечениями (болезнь Гудпасчера).

Клинические проявления. Наиболее частое клиническое проявление — быстро прогрессирующий гломерулонефрит с неуклонным снижением функции почек за недели — месяцы, а также гематурия и различной степени протеинурия. Если есть антитела к базальным мембранам капилляров легочных альвеол, что встречается примерно у 75 % больных, то в этом случае прогноз для жизни ухудшает наличие инфильтратов в легких и кровохарканье. Хотя традиционно анти-ГБМ-нефрит принято считать заболеванием молодых мужчин, он может возникать в любом возрасте. Частота появления новых случаев имеет два пика — в третьей и в шестой-седьмой декаде жизни. О болезни Гудпасчера говорят, если есть циркулирующие анти-ГБМ-антитела и связанные антитела в клубочках и в легочной ткани, и, соответственно, признаки поражения почек и легких (гломерулонефрит с полулуниями, легочные кровотечения). Если при сочетании гломерулонефрита с легочными кровотечениями нет анти-ГБМ-антител, то говорят о синдроме Гудпасчера.

Терапия направлена на подавление продукции или удаление циркулирующих антител при помощи иммунодепрессантов и плазмафереза соответственно. Агрессивный подход применяют тогда, когда нет выраженной почечной недостаточности.

Васкулит и «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями

Термином *васкулит* обозначают связанные с воспалением изменения в стенках сосудов разного калибра, с разнообразными клиническими проявлениями. В почках васкулит редко проявляется как воспаление сосудов, чаще — как «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями. Характерно наличие полулуний в клубочках и отсутствие значимых иммунных отложений, гиперклеточности клубочков, анти-ГБМ-антител. Диагноз связанного с васкулитом поражения почек основан на совокупности клинических, серологических и морфологических данных.

В классификациях васкулитов много неясного. За последние 130 лет были разработаны множество классификаций, в которых за основу брали калибр и локализацию пораженных сосудов, давность повреждений, возможные патогенетические механизмы, клинические проявления. В последнее время, когда появилась возможность определять антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), было дано новое разумное объяснение патогенеза васкулитов и наличия общих для многих васкулитов симптомов. Нейтрофилы, фиксированные в спирте и нагруженные меченой сывороткой больного, содержащей ANCA, дают два типа окрашивания: цитоплазматическое (с-ANCA), соответствующее антителу к протеиназе-3, и перинуклеарное (р-ANCA), обычно соответствующее антителам к миелопероксидазе. Недавно была предложена новая международная классификация первичных васкулитов, основанная на калибре сосудов и ANCA-позитивности. Васкулиты, при которых есть поражение почек, относятся в основном к первичным васкулитам мелких сосудов.

Поражения почек при гепатите

При вирусном гепатите В и С описаны разные формы вторичного поражения почек. Считается, что нефропатия связана с вирусной инфекцией, если у больного выявлен антиген или геном вируса, гепатит и одновременно возникло поражение почек. При поражении почек, связанном с гепатитом В, антигены вируса можно обнаружить в составе иммунных комплексов в почках.

При инфекции, вызванной вирусом гепатита В, может возникать системный васкулит, похожий на узелковый полиартериит (*polyarteritis nodosa*), с вовлечением почек. Другие поражения почек при гепатите В — иммунокомплексный гломерулонефрит, наиболее часто мембранозный, реже — мембранозно-пролиферативный, а также криоглобулинемия. Гломерулонефрит с минимальными изменениями, фокально-сегментарный гломерулосклероз и IgA-нефропатию при гепатите описывают значительно реже, и их связь с гепатитом не очевидна. Отложения

IgA в клубочке можно выявить при хроническом заболевании печени любой этиологии. Вирус гепатита С может вызывать мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит и криоглобулинемию. Встречаются единичные сообщения о мембранозном гломерулонефрите и узелковом полиартериите, связанном с гепатитом С.

Поражения почек при диспротеинемиях

Нефропатия Бенс-Джонса — это поражение канальцев, которое встречается у больных с множественной миеломой и характеризуется наличием в просветах канальцев особых цилиндров, состоящих преимущественно из измененных легких цепей, окруженных многоядерными гигантскими клетками инородного тела. Это одно из почечных проявлений множественной миеломы, обычно сопровождающееся острой или хронической почечной недостаточностью.

Нефропатия Бенс–Джонса обычно проявляется почечной недостаточностью, как правило, острой, но бывает и хроническая почечная недостаточность. Обычно отмечается протеинурия, но поскольку легкие цепи не определяются при применении индикаторных полосок, их надо выявлять при помощи иммуноэлектрофореза мочи наряду с определением суточной потери белка. Хотя одно время считали это повреждение необратимым, все же уменьшение количества циркулирующих и фильтрующихся легких цепей посредством химиотерапии и в некоторых случаях плазмафереза приводит к улучшению функции почек и очищению от цилиндров.

Болезнь легких цепей — системное заболевание, при котором измененные легкие цепи откладываются во всех базальных мембранах и в экстрацеллюлярном матриксе. В почках они располагаются в основном в базальных мембранах клубочков и канальцев, а также в мезангиальном матриксе. Чаще — это каппа-цепи. В отличие от пациентов, страдающих множественной миеломой или амилоидозом, у больных нефропатией легких цепей отсутствуют костные признаки избыточного роста плазматических клеток, и легкие цепи не образуют фибрилл амилоида. Клинически характерны либо нефротический синдром, либо симптомы канальцевой дисфункции.

Описаны отложение молекул интактного моноклонального иммуноглобулина (легкой и тяжелой цепи) и отдельное отложение тяжелой цепи. Следовательно, болезнь названа неточно, и правильнее было бы назвать ее болезнью отложения моноклональных иммуноглобулинов.

Криоглобулинемический нефрит

Криоглобулины — это белки плазмы, которые обратимо преципитируют (осаждаются) при низких температурах. Криоглобулинемический гломерулонефрит — повреждение почек, которое возникает в ответ на отложение криоглобулинов в сосудах почек, в частности в клубочковых капиллярах, проявляется воспалением, гиперклеточностью мезангия и интерпозицией мезангиальных клеток и моноцитов в стенку капилляров.

У больных со смешанной криоглобулинемией обычно бывает пурпура, связанная с отложением криоглобулинов в мелких сосудах, часто артралгии и артериальная гипертензия. Вовлечение почек встречается у 20–60 % больных, обычно через 1–2 года после начала заболевания; у 1/4 больных проявляется нефротическим синдромом, у другой четверти — острым нефритом или почечной недостаточностью, у остальных — протеинурией и гематурией различной степени. Уровень комплемента низкий, особенно С4, повышен ревматоидный фактор.

Лечение проводится плазмаферезом с целью удаления криоглобулинов. Необходимо лечение вызвавшего криоглобулинемию заболевания, например гепатита С. При эссенциальной смешанной криоглобулинемии прибегают к лечению кортикостероидами, цитостатиками, коррекции артериальной гипертензии.

Амилоидоз почек

Амилоидоз в большинстве случаев — системное заболевание, характеризующееся отложением в тканях амилоида (сложного белково-полисахаридного комплекса, состоящего из фибриллярного белка амилоида и продуктов его распада — сывороточного амилоидного белка). Актуальность проблемы велика как в связи с учащением возникновения амилоидоза в пожилом возрасте (при ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите, злокачественных опухолях), так и с увеличением продолжительности жизни больных туберкулезом, гнойными заболеваниями легких, костей. Почки поражаются у 75–90 % больных с амилоидозом, как правило, на фоне поражения других органов.

В настоящее время выделяют несколько различных типов амилоидного белка (AL, AA, AF, AH, AS и др.), каждому из которых соответствует определенная клиническая форма заболевания со своими клиническими проявлениями, особенностями течения, прогнозом и исходами. Почки поражаются почти исключительно при AL- и AA-амилоидозе. AL-амилоид образуется при первичном амилоидозе и амилоидозе вследствие миеломной болезни, его фибриллы состоят из фрагментов легких цепей иммуноглобулинов. AA-амилоидоз — наибо-

лее часто встречающаяся форма — объединяет вторичный реактивный амилоидоз, амилоидоз у больных периодической болезнью, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, псориатическим артритом и опухолями, в том числе гематологическими (лимфома, лимфогранулематоз).

Клиническая картина. Симптомы и течение амилоидоза разнообразны и зависят от локализации амилоидных отложений, степени их распространенности в органах, длительности заболевания, наличия осложнений. Чаще наблюдают комплекс симптомов, связанных с поражением нескольких органов.

Почечный амилоидоз возникает при всех формах амилоидоза. По клиническим и морфологическим признакам AL- и AA-амилоидоз почек почти не различаются. Амилоид откладывается в базальной мембране клубочков и почечных канальцев. Больные долго не предъявляют каких-либо жалоб, и только появление отеков, общая слабость, развитие почечной недостаточности, артериальной гипертензии, присоединение осложнений (например, тромбозы почечных вен с болевым синдромом и анурией) заставляют больных обратиться к врачу. Важнейший симптом амилоидоза почек — протеинурия. Она развивается при всех его формах, но наиболее характерна для вторичного амилоидоза. С мочой за сутки выделяется до 40 г белка (в основном — альбумины), что приводит к гипопроteinемии (гипоальбуминемии) и обусловленному ей отечному синдрому. Отеки обычно распространенного характера и сохраняются в терминальной стадии уремии. Сочетание массивной протеинурии, гипопроteinемии, гиперхолестеринемии и отеков (классический нефротический синдром) характерно для амилоидоза с преимущественным поражением почек.

У 50 % больных при первичном обследовании обнаруживают снижение СКФ и у 20–25 % — артериальную гипертензию. Размер почек нормальный или слегка увеличен. В 70 % случаев отложения амилоида можно обнаружить при биопсии прямой кишки или подкожной клетчатки брюшной стенки; биопсия почки в таких случаях не нужна. У больных с клиническими проявлениями поражения почек их биопсия выявляет амилоид почти в 100 % случаев.

Отечественные авторы в течении почечного амилоидоза различают 3 стадии:

- 1) *протеинурическую* (изменения ограничиваются главным образом патологическим мочевым осадком);
- 2) *развернутую* (появление отеков, гипертензии);
- 3) *стадию почечной недостаточности* (развитие азотемической уремии и связанной с ней интоксикации).

Иногда выделяют еще и доклиническую (диспротеинемическую) стадию, когда клинические симптомы заболевания отсутствуют, изменения в анализах мочи незначительны или носят преходящий характер, в крови — диспротеинемия с гипер- α_2 - и γ -глобулинемией. При этом биопсия, выполненная в связи с подозрением на амилоидоз или по другому поводу, дает положительный результат на амилоид.

Лабораторные исследования. В крови определяется анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, почти в 80 % случаев в начале заболевания возникают гипопропротеинемия (за счет гипоальбуминемии), гиперглобулинемия, гипонатриемия, гипопротромбинемия, гипокальциемия. При поражении печени — гиперхолестеринемия, в ряде случаев — гипербилирубинемия, повышение активности ЩФ. Возможен гипотиреоз. При исследовании мочи, помимо белка, в осадке обнаруживают цилиндры, эритроциты, лейкоциты.

При первичном амилоидозе в плазме крови и/или моче обнаруживают увеличение содержания амилоида. При вторичном амилоидозе следует обратить внимание на лабораторные признаки хронических воспалительных заболеваний. Копрологическое исследование выявляет выраженную стеаторею, амилорею, креаторею.

Для верификации диагноза показаны функциональные клинические пробы с конго красным и метиленовым синим (быстрое исчезновение красителей при внутривенном введении из сыворотки крови вследствие их фиксации амилоидом и значительное снижение выделения их почками). При первичном амилоидозе эти пробы не всегда информативны. Наиболее информативным методом является биопсия.

Дифференциальная диагностика почечного амилоидоза проводится с другими заболеваниями, проявляющимися нефротическим синдромом (гломерулонефрит, тромбоз почечных вен), ХПН (гломерулонефрит, обструкция мочевыводящих путей, токсическое воздействие на почки, острый канальцевый некроз).

Лечение. Больным амилоидозом показан длительный (1,5–2 года) прием сырой печени (по 100–120 г/сут), пациентам с ХПН — ограничение потребления белка, соли. При первичном амилоидозе происходит непрерывное прогрессирование поражения почек, и для этого заболевания эффективного метода лечения не существует. Продолжительность жизни больных невелика, смерть наступает чаще всего от сердечно-сосудистых осложнений.

Пациентам назначают преднизолон и мельфалан, но эффективность этого лечения невысока. По некоторым данным добавление колхицина к схеме, включающей преднизолон и мельфалан, увеличивает продолжительность жизни больных. При вторичном амилоидозе лечение должно быть прежде всего направлено на основное заболевание (туберкулез, ос-

теомиелит, эмпиема плевры и др.), после излечения которого нередко исчезают и симптомы амилоидоза. Эффективен перевод пациента с диализным амилоидозом на перитонеальный диализ, удаляющий (в отличие от обычного гемодиализа) β_2 -микроглобулин.

Применяется симптоматическая терапия: витамины, диуретические, антигипертензивные средства, переливание плазмы и т. д. В терминальной стадии ХПН возможна трансплантация почки.

Рефлюкс-нефропатия

В результате аномалии уретерovesикального соединения или неадекватной длины внутривезикулярной части мочеточника при опорожнении мочевого пузыря возникает пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — обратный ток мочи вверх по мочеточникам в почку. Наиболее часто это бывает у детей младше 5 лет. При удлинении мочеточника с возрастом эта аномалия, как правило, исчезает. При забрасывании мочи в почку происходят разрывы сводов чашечек и канальцев, и моча попадает в почечную паренхиму (внутрипочечный рефлюкс). Этим же путем попадает инфекция, которая способствует развитию воспаления и фиброза интерстиция.

Клинически и патоморфологически рефлюкс-нефропатия протекает как хронический интерстициальный нефрит (ХИН) и проявляется стойким нарушением тубулоинтерстициальных функций, постоянной протеинурией, снижением гломерулярной фильтрации, развитием артериальной гипертензии, что создает высокий риск развития хронической почечной недостаточности.

ХИН представляет собой поражение почек, при котором ведущим признаком является фиброз интерстиция с инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами и атрофией канальцев. Исходно нет поражения сосудов и клубочков, но изменения в этих отделах почек могут встречаться при хроническом интерстициальном нефрите.

Предложенная в 1984 г. М. Holliday и Т. Barrat классификация рефлюкс-нефропатии подразделяет данное заболевание на 2 формы: очаговую и диффузную. Для первой характерно наличие локальных очагов нефросклероза, расположенных на почечных полюсах, для второй — сочетание пузырно-мочеточникового рефлюкса с обструкцией. При диффузной форме отмечаются также выраженная дилатация полостной системы, атрофия почечной паренхимы и очаговый нефросклероз.

Широкое распространение в настоящее время приобрела классификация ПМР 1981 г., предложенная Международным комитетом по изучению данного заболевания, которая была создана на основании классификации Хенкеля–Паркулайнена:

I степень — заполняется нижняя треть мочеточника;

II степень — заполняется вся полостная система почки (без растяжения);

III степень — заполнение всей полостной системы почек с растяжением чашечек;

IV степень — заполнение всей полостной системы почек с растяжением чашечек и мочеточника (больше 0,7 см);

V степень — рефлюксированный уретерогидронефроз с резким снижением функции почки.

В лечении ПМР необходимо выделить 3 основных метода, которые имеют своей целью предупреждение травматического повреждения почки заброса инфицированной мочи, тем самым, препятствуя развитию и прогрессированию нефропатии. Это консервативный, оперативный и эндоскопический методы. При любом подходе врач должен обязательно учитывать степень заброса мочи, возраст пациента, длительность заболевания, активность микробно-воспалительного процесса, наличие признаков повреждения почечной паренхимы или других признаков рефлюкс-нефропатии.

Кроме обструкции мочевыводящих путей и рефлюкс-нефропатии, этиологическими факторами ХИН могут быть лекарства, радиация, мочевиная кислота. Кроме того, ХИН встречается при таких необычных заболеваниях как балканская нефропатия, синдром Шегрена и некоторых наследственных заболеваниях.

Лекарственная нефропатия

Лекарственная нефропатия чаще всего развивается при длительном регулярном приеме ненаркотических анальгетиков (анальгетических смесей). Это так называемая *анальгетическая нефропатия* (АН) — ХИН, протекающий с некрозом почечных сосочков.

При морфологическом исследовании, помимо признаков ХИН, выявляют некроз почечных сосочков, специфическую коричневую пигментацию почечных сосочков и мочевыводящих путей и микроангиопатию сосудов мочеточника (диагностический признак злоупотребления анальгетиками).

В первые годы изучения АН основную повреждающую роль отводили фенацетину, в связи с чем существовал термин «фенацетиновый нефрит». Затем установили, что вреден не чистый фенацетин, а анальгетические смеси, включающие в себя фенацетин. Наконец, в течение последнего десятилетия исследователи показали, что АН может развиваться и у лиц, никогда не принимавших фенацетина, но злоупотреблявших другими анальгетическими смесями. Таким образом, фенацетин не рассматривается более как единственный нефротоксичный препарат, подчеркивается возможная повреждающая роль и других анальгетических

смесей, включающих два анальгетика, особенно в сочетании с кофеином или кодеином, влияющими на настроение и способными вызвать психологическую зависимость от препарата.

АН наблюдается чаще у женщин старше 40 лет, страдающих мигренью или люмбагиями, клинически проявляется умеренным мочевым синдромом (гематурия, небольшая протеинурия), полиурией, никтурией, ночными судорогами. Ранним признаком (еще в доклинической стадии) является снижение относительной плотности мочи. У 70 % больных выявляют абактериальную лейкоцитурию, у 33,3 % — мочевую инфекцию (чаще бессимптомную). Постепенно развивается ХПН, которая прогрессирует медленно, сопровождается выраженной остеодистрофией и тяжелым метаболическим ацидозом. Значительно чаще, чем при других типах ХИН, наблюдается гипертония, которая иногда может приобретать злокачественное течение.

У 50 % больных возникает некроз почечных сосочков, чаще бессимптомный, с минимальной протеинурией, микрогематурией, но иногда с макрогематурией, с повторными эпизодами обструктивной ОПН с быстрым спонтанным восстановлением функции почек. Нередким осложнением АН является рак почечных лоханок; на развитие карциномы мочевыводящего тракта может указывать персистирующая микрогематурия.

Диагностически важно выявляемое при КТ-исследовании уменьшение массы обеих почек в сочетании с их неровными контурами и/или с кальцификацией сосочков.

К осложнениям обструктивная ОПН (при двустороннем папиллярном некрозе), присоединение пиелонефрита, нефрокальциноза, нефролитиаза. Из внепочечных признаков злоупотребления анальгетиками выделяют гипохромную анемию со своеобразным бледно-желтым окрашиванием кожного покрова, поражение желудка (пептическая язва), печени (лекарственный гепатит), ранний атеросклероз с прогрессирующей ишемической болезнью сердца, психастению, преждевременное старение, раннее поседение.

К развитию ХИН могут приводить и другие лекарства, например противоопухолевые препараты (цисплатина); литий, применяемый в психиатрической практике; препараты золота, циклоспорин и др.

Алкогольные поражения почек

Различают острые и хронические алкогольные поражения почек. Острые поражения проявляются острой почечной недостаточностью, хронические — алкогольным хроническим гломерулонефритом, пиелонефритом, почечным канальцевым ацидозом. Алкогольные поражения почек развиваются вследствие нефротоксического действия алкоголя, а

также гемодинамических, иммунных и других механизмов. Поражения почек в результате острых алкогольных отравлений и возникающие при хроническом алкоголизме принято считать одним из проявлений «алкогольной болезни».

ОПН при алкогольном воздействии может быть обусловлена следующими механизмами:

- внутриканальцевая обструкция (за счет массивного внутрисосудистого гемолиза, рабдомиолиза, гиперурикемии);
- острый канальцевый некроз (в результате воздействия нефротоксинов, ишемического повреждения почек);
- гепаторенальный синдром (преренальный вариант гемодинамической ОПН как осложнение декомпенсированного цирроза печени);
- полиорганная недостаточность.

Хронические алкогольные поражения почек включают в себя алкогольный хронический гломерулонефрит, почечный канальцевый ацидоз, пиелонефрит.

Паранеопластические нефропатии

Нефропатии, развивающиеся в рамках злокачественных новообразований, представляют собой одну из актуальных проблем внутренней медицины. Это объясняется распространенностью опухолевых заболеваний среди населения с сохраняющейся отчетливой тенденцией к росту, особенно в регионах повышенного экологического риска и высокой техногенной опасности. По современным статистическим данным, от злокачественных новообразований в мире умирает около 7 млн человек. Такой высокий уровень смертности (2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний), связывают во многом с трудностями ранней диагностики злокачественных новообразований, обусловленными многообразием их форм и вариантов течения, включая широкий спектр неспецифических реакций, объединяемых в паранеопластические синдромы.

Под термином «паранеопластическая нефропатия» следует понимать поражение почек, не связанное прямо с массой опухоли и сдавлением ею или метастазами, но вызываемое продукцией опухолевыми клетками опухолевых антигенов, факторов роста, цитокинов. Критериями, позволяющими отнести поражение почек к паранеопластической нефропатии, являются:

1. Возникновение клинико-гистологической ремиссии после радикального хирургического удаления опухоли или полной ремиссии вследствие химиотерапии. Однако этот критерий имеет относительное значение, из-за частой некурабельности опухоли, с которой ассоциируется по-

ражение почек, а также ввиду невозможности полностью исключить спонтанную ремиссию нефропатии.

2. Рецидив опухоли сопровождается возобновлением (обострением) гломерулонефрита, т. е. протеинурия прямо коррелирует с активностью опухолевого процесса, однако и этот критерий не является безусловным, так как не всегда рецидив ракового процесса сопровождается усилением (возобновлением) протеинурии.

3. Кроме того, важное значение имеет получение доказательств связи между нефропатией и раковым процессом. В литературе приводятся лишь единичные описания обнаружения опухолевых антигенов и антител к ним в составе субэпителиальных иммунных депозитов в почках при вторичном паранеопластическом мембранозном ГН.

Неспецифические реакции при злокачественных опухолях отличаются большим разнообразием клинических проявлений — от моноорганных (мигрирующий тромбоз, кожный, суставной синдромы, синдром Рейно, нейропатии, анемия, поражение почек) до системных, нередко имитирующих известные нозологические формы (дерматомиозит, склеродермия, РА).

Эти проявления могут доминировать в клинической картине, опережая симптомы самой опухоли и тем самым создавая различные клинические маски опухолевого процесса в течение достаточно длительного времени. Паранеопластическое поражение почек является не частой, но чрезвычайно важной формой вторичных нефропатий.

Нет единого мнения относительно значения паранеопластических симптомов, эти вопросы продолжают обсуждаться в литературе. Чрезвычайное разнообразие клинических паранеопластических проявлений ряд исследователей связывают с глубокими биохимическими, гормональными, иммунными нарушениями, сопутствующими опухолям. В последнее время появилась тенденция к сужению понятия паранеопластического синдрома и выработке более строгих критериев его диагностики.

Большинство ученых предлагает считать паранеопластическими только те неспецифические проявления, которые реализуются через иммунные механизмы и не относить к ним клинические симптомы, возникающие в результате механических, метаболических, эндокринных влияний опухоли. При всем многообразии почечных проявлений у больных злокачественными опухолями не все из них могут быть причислены к паранеопластическому синдрому. Так, можно выделить не менее трех групп почечных проявлений опухолей, которые не отвечают понятию паранеопластического синдрома.

Первую группу составляют проявления, связанные с механическим воздействием опухоли или ее метастазов (прорастание почечной парен-

химы, обструкция мочевых путей, сдавление почечных сосудов).

Ко второй группе относятся осложнения, индуцированные лекарственной терапией опухолей, — синдром лизиса опухоли, нефролитиаз и уратная нефропатия, радиационные, лекарственные тубулоинтерстициальные поражения (цисплатин, анальгетики, антибиотики и т. д.), тромботическая микроангиопатия (циклоsporин, винбластин, митомицин).

В третьей группе объединяются осложнения, связанные с метаболическими нарушениями — нефрокальциноз, Cast-нефропатия при миеломе, электролитные нарушения (солетеряющая, гипокалиемическая почка при синдроме Шварцца–Барттера), тромбоз сосудов почки, ДВС-синдром.

Лечение

Схемы лечения ВН определяются основным заболеванием, морфологическим вариантом и рядом других факторов. Терапия должна быть направлена на этиологию, патогенез болезни и купирование клинических симптомов. Основой успеха в данном случае является успешное лечение основного заболевания.

Этиотропная терапия в ряде случаев позволяет добиться полного выздоровления. К ней относится применение антибиотиков при остром гломерулонефрите, при нефрите в рамках инфекционного эндокардита, при паратуберкулезном нефрите; отмена наркотического препарата при героиновой нефропатии, удаление опухоли при паранеопластической нефропатии и др.

Наиболее часто в лечении заболеваний почек и ВН, в частности, применяется *патогенетическая* терапия, к которой относится назначение кортикостероидов, иммунодепрессантов, антикоагулянтов и дезагрегантов. Следует отметить, что к кортикостероидной терапии резистентно большинство больных с мезангио-капиллярным вариантом ГН, ФСГС, часть больных с мезангио-пролиферативным ГН и мембранозным нефритом.

Абсолютным показанием для иммунодепрессивной терапии является быстро прогрессирующий ГН, обострение нефритов при системных заболеваниях, тяжелый нефротический синдром при ФСГС, мезангио-капиллярном ГН.

Важно выявление полулунных нефритов на ранних стадиях, что требует агрессивной патогенетической терапии, включая сеансы плазмообмена, которые дают надежду (хоть и слабую) на достижение ремиссии.

В тех случаях, когда при ВН этиотропная терапия невозможна, а агрессивное патогенетическое лечение не показано, назначаются препа-

раты, купирующие симптомы и синдромы заболевания. Грамотно проводимое *симптоматическое* лечение способно увеличить продолжительность жизни и, что немаловажно, улучшить ее качество. С другой стороны, бесконтрольный и безграмотный прием симптоматических средств может усугубить течение заболевания и ускорить наступление конечной стадии болезни. Например, передозировка мочегонных способна привести к калийпенической нефропатии, интерстициальному нефриту или «тиазидовой подагре», которые ведут к нефросклерозу.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА, ПОРОКИ СЕРДЦА	7
Распространенность	7
Определение	8
Этиология и патогенез	9
Патоморфология	10
Классификация	13
Клиническая картина	14
Инструментальная и лабораторная диагностика	16
Лечение	20
Профилактика и экспертиза	21
Диагностические критерии приобретенных пороков сердца	25
МИОКАРДИТЫ	32
Определение	32
Этиология и патогенез	32
Патоморфология	34
Классификация	37
Клиническая картина	38
Инструментальная и лабораторная диагностика	41
Лечение	45
Профилактика и экспертиза	48
ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ	50
Определение	50
Этиология и патогенез	50
Классификация	54
Клиническая картина	56
Инструментальная и лабораторная диагностика	62
Диагностические критерии	63
Морфологические критерии	64
Клинические критерии	64
Основные критерии	64
Доказательства вовлечения эндокарда	64
Дополнительные критерии	64
Лечение	67
Профилактика	74
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ..	77
Патология соединительной ткани	78
Диагностика наследственных болезней	79
Синдром Марфана	80

Диагностика	83
Синдром Элерса–Данло	86
Диагностика	90
Синдром недифференцированной дисплазии	
соединительной ткани сердца	94
Пролапс митрального клапана	95
Клинические признаки	96
Диагностика	99
ПНЕВМОНИИ	101
Определение	101
Этиология и патогенез	101
Классификация	104
Клиническая картина	105
Инструментальная и лабораторная диагностика	107
Диагностические критерии	110
Затяжные (медленно разрешающиеся/не разрешающиеся) пневмонии	
.....	116
Лечение	118
Показания для госпитализации	118
Профилактика и экспертиза	125
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ	128
Классификация антибиотиков	130
Принципы антибактериальной терапии	133
Характеристика основных групп антибактериальных препаратов ...	134
Природные пенициллины	134
Аминопенициллины (амоксциллин, ампициллин)	134
Цефалоспорины	135
Карбенемы	137
Макролидные антибиотики	138
Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)	139
Аминогликозидные антибиотики	139
Фторхинолоны	140
Классификация хинолонов/фторхинолонов	140
Тетрациклины (доксциклин, метациклин, тетрациклин)	141
Гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин)	141
Оксазолидиноны	141
Антибиотикорезистентность	142
Побочные эффекты антибактериальных средств	143
Режимы антибиотикотерапии	144
Микробный пейзаж болезней дыхательных путей	145
Антибактериальная терапия пневмоний	148
Антибиотики в лечении обострения хронического бронхита	151
Ошибки в лечении антибиотиками инфекций дыхательных путей ..	153
БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА	155
Определение	155
Этиология и патогенез	156

Патоморфология	158
Классификация.....	159
Клиническая картина	162
Оценка тяжести обострения	163
Инструментальная и лабораторная диагностика	164
Диагностические критерии.....	165
Лечение	166
Межприступный период.....	167
Противовоспалительные средства, применяемые для контроля заболевания	167
Негормональные противовоспалительные препараты	167
Антагонисты лейкотриенов	168
Ингаляционные глюкокортикостероиды.....	168
Ступенчатая терапия.....	169
Препараты, используемые для оказания экстренной помощи	171
Метод оптимизации противоастматической терапии	171
Период обострения.....	173
Начальный этап лечения.....	174
Показания к госпитализации.....	174
Астматический статус.....	175
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ	177
Классификация типов аллергических реакций	178
Патогенез аллергических реакций.....	179
Принципы диагностики аллергических болезней.....	181
Клинические признаки аллергических болезней	183
Аллергический ринит.....	183
Лекарственная аллергия.....	184
Поллиноз	185
Крапивница	186
Отёк Квинке	187
Пищевая аллергия	188
Сывороточная болезнь.....	188
Инсектная аллергия.....	189
Латексная аллергия	190
Анафилактический шок, анафилаксия, анафилактоидные реакции	191
Принципы лечения аллергических болезней.....	194
Аллерген-специфическая иммунотерапия.....	195
Препараты, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин	197
Препараты, тормозящие высвобождение гистамина из клеток-мишеней аллергии.....	197
Регуляторы и стабилизаторы клеточных функций.....	198
СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК	201
Определение.....	201

Этиология и патогенез	201
Клиническая картина	208
Диагностические признаки	213
Лечение	216
Поддержание адекватного газообмена.....	217
Инфузионная терапия	218
Средства, ограничивающие «медиаторный взрыв».....	221
Иммуноглобулины и иммуномодуляторы	221
Глюкокортикостероидные препараты	222
Неотложная терапия на догоспитальном этапе.....	225
ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ	227
Определение	228
Классификация.....	228
Острый постстрептококковый гломерулонефрит	231
Этиология и патогенез	231
Клиническая картина	233
Диагностические признаки.....	238
Лечение	241
Профилактика и экспертиза	247
ВТОРИЧНЫЕ НЕФРОПАТИИ	251
Классификация.....	252
Диабетическая нефропатия	253
Поражения почек при заболеваниях соединительной ткани	256
Волчаночный нефрит	256
Поражения почек при ревматоидном артрите.....	258
Поражение почек при пурпуре Шенлейна–Геноха.....	259
Анти-ГБМ-нефрит	259
Васкулит и «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями	260
Поражения почек при гепатите	261
Поражения почек при диспротеинемиях	261
Криоглобулинемический нефрит.....	262
Амилоидоз почек	263
Рефлюкс-нефропатия	266
Лекарственная нефропатия.....	267
Алкогольные поражения почек.....	269
Паранеопластические нефропатии	269
Лечение	271