

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА ТЕРАПИИ

ТЕРАПИЯ

В двух частях

Часть 2

Допущено Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия для слушателей
системы дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2026

УДК 616.1/9-08(075.9)

ББК 53.5я78

T35

Авторы: канд. мед. наук, доц., зав. каф. терапии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения М. В. Штонда; д-р мед. наук, проф. М. С. Пристром; д-р мед. наук, проф. Н. Н. Силивончик; канд. мед. наук, доц. С. А. Петров; канд. мед. наук, доц. Ж. Л. Сухих; канд. мед. наук, доц. Е. М. Банькова; канд. мед. наук, доц. Е. П. Воробьева; канд. мед. наук, доц. И. И. Семененков; канд. мед. наук, доц. О. В. Дегтерева; канд. мед. наук, доц. В. Э. Сушинский; ст. преп. А. Н. Семененкова

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета Г. И. Юпатов; 2-я каф. внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета

Терапия : учебное пособие. В 2 ч. Ч. 2 / М. В. Штонда, М. С. Пристром, Н. Н. Силивончик [и др.]. – Минск : БГМУ, 2026. – 224 с.

ISBN 978-985-21-2122-4.

Является продолжением допущенного Министерством образования Республики Беларусь учебного пособия «Терапия. Часть I» (БелМАПО, 2023). Часть II содержит сведения о механизмах широкого спектра терапевтических заболеваний и состояний, их клинических проявлениях, методах диагностики, лечения и профилактики, основанные на принципах доказательной медицины с акцентом на клинические протоколы Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Предназначено для слушателей, осваивающих образовательные программы переподготовки по специальности «Терапия», повышения квалификации врачей-терапевтов, врачей общей практики и других врачей терапевтического профиля, а также клинических ординаторов и врачей-интернов.

УДК 616.1/9-08(075.9)

ББК 53.5я78

ISBN 978-985-21-2122-4 (Ч. 2)

ISBN 978-985-21-2123-1

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2026

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА — апластическая анемия
АБТ — антибактериальная терапия
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АИГА — аутоимунные гемолитические анемии
АМП — антимикробный препарат
АССЗ — атеросклеротическое заболевание сердечно-сосудистой системы
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АСБ — атеросклеротическая бляшка
АСК — ацетилсалициловая кислота
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота/аденозинтрифосфат
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
А1АТ — α 1-антитрипсин
БА — бронхиальная астма
БАБ — бета-адреноблокаторы
БАК — биохимический анализ крови
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВОП — врач общей практики
ВРВП — варикозное расширение вен пищевода
ГА — гемолитическая анемия
ГВ — геморрагический васкулит
ГКА — гигантоклеточный артериит
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ГКС — глюкокортикостероиды
ГПА — гранулематоз с полиангиитом
ГРС — гепаторенальный синдром
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДДАХП — длительно действующие антихолинэргические препараты
ДДБА — длительно действующие бета2-агонисты
ДДМА — длительно действующие мускариновые антагонисты
ДЖ — дефицит железа
ДКТ — длительная кислородотерапия
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЖТ — желудочковая тахикардия

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия
иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
ИПП — ингибиторы протонной помпы
ИР — инсулинорезистентность
КА — коронарная артерия
КДД — конечное диастолическое давление
КМБ — кишечная микробиота
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
ЛП(а) — липопротеин(а)
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
ЛФК — лечебная физкультура
МЕТ — метаболический эквивалент
МЖП — межжелудочковая перегородка
МНО — международное нормализованное отношение
миРНК — малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота
МПА — микроскопический полиангиит
МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — метаболический синдром
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
НМГ — низкомолекулярные гепарины
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НТЖ — насыщение трансферрина железом
ОА — остеоартрит
ОАК — общий анализ крови
ОАМ — общий анализ мочи
ОГК — органы грудной клетки
ОКС — острый коронарный синдром
ОПН — острая печеночная недостаточность
ОПП — острое почечное повреждение
ОТ — окружность талии
ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОХС — общий холестерин
ОЭКТ — однофотонная эмиссионная томография
ПВ — протромбиновое время
ПГ — портальная гипертензия

ПЖ — поджелудочная железа
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты
ПСВ — пиковая скорость выдоха
ПФП — панкреатические ферментные препараты
ПЭ — печеночная энцефалопатия
ПЭТ — позитронная эмиссионная томография
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рЛПНП — рецепторы липопротеинов низкой плотности
РФП — радиофармпрепарат
САД — систолическое артериальное давление
СБП — спонтанный бактериальный перитонит
СВ — системный васкулит
СГ — синдром Гудпасчера
СГКС — системные глюкокортикостероиды
СГХС — семейная гиперхолестеринемия
СД — сахарный диабет
СЖ — синовиальная жидкость
СЖК — свободные жирные кислоты
СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СЛР — сердечно-легочная реанимация
СН — сердечная недостаточность
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — С-реактивный белок
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ССР — сердечно-сосудистый риск
ССС — сердечно-сосудистая система
СФ — сывороточный ферритин
ТВ — тромбиновое время
ТВГ — тромбоз вен голени
ТГ — триглицериды
ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФВ — фракции выброса
ФДГ — фтордезоксиглюкоза
ФК — функциональный класс
ФН — физическая нагрузка

ФП — фибрилляция предсердий
ФР — факторы риска
ФДА — фолиеводефицитная анемия
ФНО-альфа — фактор некроза опухоли-альфа
ФЭ-1 — фекальная эластаза-1
ХБП — хроническая болезнь почек
ХМ — холтеровское мониторирование
ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХП — хронический панкреатит
ХС — холестерин
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЦОГ — циклооксигеназа
ЦП — цирроз печени
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
ЭКГ — электрокардиография
ЭКС — электрокардиостимуляция
ЭПК — эйкозапентаеновая кислота
ЭПН — экзокринная панкреатическая недостаточность
ЭхоКГ — эхокардиография
ACLF — acute-on-chronic liver failure (острая на хроническую печеночная недостаточность)
МСН — mean cell hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах)
МСV — mean cell volume (средний объем эритроцитов)
PPAR α — peroxisome proliferator-activated receptors (рецепторы- α , активируемые полифератором пероксисом)
H. pylori — Helicobacter pylori
SpO₂ — насыщение крови кислородом
UGT1A1 — UGP glucuronosyltransferase family 1 member A1 (билирубин-уридин-5-дифосфатглюкуронозилтрансфераза)

РАЗДЕЛ 1. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1.1. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии

В практической работе врача-кардиолога функциональным нагрузочным пробам принадлежит одна из ведущих ролей: они широко используются и являются неотъемлемым этапом обследования пациентов. Это следствие их значительно большей информативности при оценке основных показателей состояния миокарда и сердечно-сосудистой системы (ССС) в целом, коронарного кровотока и его резервов, изучении патофизиологии заболеваний сердца и функционирования организма по сравнению с данными, получаемыми в покое, когда ССС может находиться в состоянии относительной компенсации даже при выраженных анатомических и функциональных изменениях. Помимо того, что они способны выявить скрытую в условиях покоя патологию в тех случаях, когда нозологическая форма заболевания известна до исследования, функциональные пробы помогают определить степень ее выраженности или, наоборот, компенсаторные возможности ССС.

Наиболее достоверным и воспроизводимым, количественно измеряемым параметром, используемым для стандартизации проб с физической нагрузкой, является потребление кислорода при нагрузке. Однако полноценное нагрузочное кардиореспираторное тестирование с точным определением потребления кислорода малодоступно, поэтому в ходе проведения нагрузочных тестов опираются на другие физиологические параметры, тесно связанные с потреблением кислорода.

Учитывая прямую зависимость между потреблением кислорода и частотой сердечных сокращений (ЧСС), нагрузку можно стандартизировать по такому легко определяемому параметру. Чем выше ЧСС при постепенно возрастающей нагрузке, тем больше максимальное потребление кислорода и, соответственно, лучше физическая работоспособность и функциональное состояние ССС. По мере нарастания кардиальной патологии происходит прогрессирующее снижение максимального потребления кислорода и максимальной ЧСС при выполнении нагрузки. При этом существуют некоторые факторы, влияющие на прирост ЧСС при нагрузках. Кроме возраста и, в меньшей степени, пола пациента, на нее влияет степень тренированности человека, поскольку систематические спортивные тренировки или регулярная физическая активность уменьшают скорость увеличения ЧСС в ответ на нагрузку. Чрезмерное увеличение ЧСС при стресс-тестах происходит при недостаточной физической подготовленности человека (предшествующая гиподинамия, астенические состояния), а также при симпатикотонических состояниях, гиперфункции щитовидной железы и т. д. Наоборот, недостаточное учащение сердечных сокращений наблюдается у лиц, принимающих β -блокаторы, верапамил, амиодарон, сердечные гликозиды.

В настоящее время наиболее широкое распространение получили функциональные стресс-тесты с дозированной физической нагрузкой. Значительно реже применяются функциональные пробы, направленные на улучшение состояния ССС, с их помощью диагноз подтверждается как бы методом от противного, — это так называемые разрешающие пробы.

Дозированная физическая нагрузка — это нагрузка, величину которой можно изменять согласно определенным задачам исследователя, что стало возможно благодаря появлению специальных аппаратов, позволяющих регулировать интенсивность физической нагрузки в определенных стандартных значениях. К ним относятся велоэргометры и беговые дорожки (тредмил).

Велоэргометрия позволяет дозировать физическую нагрузку, выраженную в ваттах (Вт). Существуют 2 типа велоэргометров: с электромагнитным и ремненным механизмами дозирования нагрузки. Тредмил-тест позволяет дозировать физическую нагрузку путем изменения скорости движения и угла наклона движущегося полотна. Нагрузка дозируется в метаболическом эквиваленте (МЕТ), при этом 1 МЕТ = 1,2 кал/мин или 3,5 мл потребленного кислорода на 1 кг массы тела в 1 мин.

Велоэргометры и тредмилы обеспечивают так называемую изотоническую нагрузку, то есть нагрузку, при выполнении которой задействуется большая группа мышц. Тредмил-тест по сравнению с велоэргометрией имеет как преимущества, так и недостатки. Так, при использовании стандартного протокола Брюса можно выполнить большую нагрузку, чем при велоэргометрии и быстрее достичь целевой ЧСС.

Показания к проведению функционального нагрузочного тестирования:

1. Диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с промежуточной исходной вероятностью наличия заболевания.
2. Оценка прогноза у пациентов с установленным диагнозом ИБС, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).
3. Определение толерантности к физической нагрузке, эффективности проводимого лечения и показаний для выполнения коронарной ангиографии, в том числе после выполненной реваскуляризации миокарда.
4. Необходимость установки параметров работы частотноадаптивной электрокардиостимуляции (ЭКС).
5. Клиническая оценка состояния пациентов с вазоспастической стенокардией.
6. Клиническая оценка состояния пациентов, перенесших операцию реваскуляризации после ИМ.
7. Определение переносимости физической нагрузки у пациентов с поражением клапанного аппарата сердца или хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

8. Определение тактики ведения пациентов без клинических проявлений ИБС, но с высоким риском ее развития при необходимости выполнения интенсивных физических нагрузок или если их профессиональная деятельность связана с обеспечением безопасности для окружающих.

9. Оценка симптомов (например, нарушений сердечного ритма или обморочных состояний), возникающих во время или после физических нагрузок.

10. Оценка риска у пациентов с ИБС перед хирургическими вмешательствами.

11. Оценка риска у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

12. Дифференциальный диагноз болевого синдрома в грудной клетке.

Противопоказания к проведению функционального нагрузочного тестирования:

1. Абсолютные:

1) острый коронарный синдром: с подъемом сегмента ST (первые 48 ч), без подъема сегмента ST (проведение исследования для стратификации риска возможно не ранее чем через 6 ч после последнего эпизода ишемии миокарда);

2) нарушения сердечного ритма, сопровождающиеся клиническими проявлениями или расстройствами кровообращения;

3) тяжелый аортальный стеноз, сопровождающийся клиническими проявлениями;

4) острая или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность;

5) тромбоэмболия легочной артерии;

6) острый миокардит или перикардит;

7) расслоение аорты;

8) любые острые состояния, сопровождающиеся лихорадкой;

2. Относительные:

1) подтвержденный стеноз ствола левой коронарной артерии;

2) стеноз клапанов сердца без клинической симптоматики;

3) выраженные электролитные нарушения;

4) тяжелая артериальная гипертензия (> 200 и 110 мм рт. ст.);

5) нарушения ритма и проводимости сердца (тахии- или брадиаритмии, АВ-блокады высокой степени);

6) гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной обструкцией выносящего тракта левого желудочка;

7) психические или физические нарушения, препятствующие полноценному выполнению исследования (в том числе выраженное ожирение).

Подготовка к проведению исследования:

1. Перед проведением исследования необходимо оценить общее состояние пациента, жалобы и анамнез заболевания, наличие показаний и противопоказаний к выполнению нагрузочной пробы, общий уровень физической

активности, измерить ЧСС и артериальное давление (АД). Необходимо подробно объяснить пациенту методику проведения исследования и возможные осложнения, а также получить его согласие.

2. За 3 ч до исследования не следует принимать пищу, курить.

3. В течение 12 ч до исследования не следует выполнять непривычную или тяжелую физическую работу.

4. За 24–48 ч до исследования (в зависимости от длительности эффекта принимаемых препаратов) следует отменить β -адреноблокаторы и другие антиангинальные препараты (за исключением случаев, когда основным показанием к проведению исследования является оценка эффективности проводимого лечения).

5. Обеспечить хорошее качество электрокардиографического (ЭКГ) сигнала (использовать специальные гели или сбрить волосы при значительном волосяном покрове в области предполагаемого наложения электродов и т. д.).

6. Обеспечить полноценный венозный доступ при наличии указаний на возможность развития жизнеугрожающих нарушений ритма или проводимости сердца, гемодинамических нарушений.

Методика проведения исследования. В помещении, где проводятся тесты, должно быть доступно все необходимое для проведения сердечно-легочной реанимации, включая препараты для оказания неотложной помощи, дефибриллятор и набор для эндотрахеальной интубации. Нагрузочный тест должен проводиться врачом, имеющим специальную подготовку, или специально обученным средним медицинским персоналом при обеспечении возможности экстренного вызова врача. Осложнения при проведении исследования редки: риск смерти — 0,005–0,01 %, риск остановки сердца — 0,02 %.

Во время проведения теста с физической нагрузкой мониторируют 3 основных параметра:

– клиническая реакция испытуемого на физическую нагрузку (появление одышки, головокружения, боли в грудной клетке, развитие типичного приступа стенокардии, а также нарушение состояния по шкале Борга);

– гемодинамический ответ (ЧСС, АД, двойное произведение, пиковую физическую нагрузку);

– изменения ЭКГ во время проведения пробы с физической нагрузкой и в течение фазы восстановления.

Основные принципы проведения нагрузочных исследований:

1. Равномерность нагрузки (нагрузка от ступени к ступени должна дозировано и равномерно возрастать, чтобы обеспечить должную адаптацию ССС на каждой ступени, что позволит провести точную диагностику).

2. Фиксированная длительность каждой ступени (во всем мире принята длительность ступени нагрузки равная 3 мин).

3. Начальная нагрузка должна быть наименьшей (для велоэргометрии — 25 Вт; для тредмил-теста — 1,8 МЕТ).

4. Расчет максимальной ЧСС выполняют по формулам:

а) для мужчин $ЧСС_{max} = 220 - \text{возраст, лет}$;

б) для женщин $ЧСС_{max} = 210 - \text{возраст, лет}$.

У пациентов с установленным диагнозом ИБС часто ограничиваются достижением субмаксимальной ЧСС, составляющей 75–85 % от максимальной, так как дальнейшее увеличение нагрузки опасно из-за возможности возникновения осложнений.

Основные параметры, оцениваемые во время выполнения исследования:

1) клинические (жалобы, нарушение состояния по шкале Борга) (рис. 1.1);

2) гемодинамические (ЧСС, артериальное давление (АД), двойное произведение — $ЧСС \times САД$ (систолическое артериальное давление));

3) изменения ЭКГ во время проведения пробы и в фазу восстановления.

**Шкала субъективной оценки физической нагрузки
(Шкала Борга¹)**

Уровень нагрузки		Ощущения
6	Вообще без усилия	Очень просто Без усилия Нормальное дыхание Нет чувства усилия в руках или ногах
7	Крайне легко (7,5)	
8		
9	Легко	Небольшое усилие Дыхание глубже Возникает ощущение, что мышцы работают
10		
11	Трудновато	Среднее усилие Дыхание учащено и углублено
12		
13	Трудно	Чувствуется мышечная работа Можно слегка вспотеть Немного трудно говорить из-за частого дыхания
14		
15		
16	Тяжело	Тяжелая работа, одышка еще позволяет говорить Чувствуется, как сильно бьется сердце Потоотделение ++
17		
18	Очень тяжело	Очень тяжелая работа Очень трудно говорить Сильная одышка Мышцы болят Чувство напряжения в груди Потоотделение +++
19		
20		
20	Максимальное усилие	

¹ Borg RPE scale

© Gunnar Borg, 1970, 1985, 1994, 1998

Рис. 1.1. Оценка клинических параметров во время выполнения нагрузочного исследования

Признаки необходимости прекращения физической нагрузки до достижения целевой частоты сердечных сокращений:

1. Клинические:

1) абсолютные:

– снижение систолического АД на > 10 мм рт. ст. менее исходного уровня, несмотря на увеличение рабочей нагрузки (при наличии других признаков ишемии миокарда);

– возникновение приступа стенокардии умеренной или большой интенсивности;

– появление мозговых нарушений (атаксия, головокружение, обморок);

– признаки гипоперфузии (цианоз или бледность);

– отказ пациента от дальнейшего проведения пробы;

– технические сложности;

2) относительные:

– снижение систолического АД на > 10 мм рт. ст. от исходного уровня, несмотря на увеличение рабочей нагрузки (при отсутствии других признаков ишемии миокарда);

– усиление боли в грудной клетке;

– появление резкой общей слабости;

– возникновение выраженной одышки;

– появление боли в икрах (перемежающейся хромоты);

– повышение АД более 250/115 мм рт. ст.

2. Электрокардиографические:

1) абсолютные:

– устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ);

– подъем сегмента ST на $> 0,1$ мВ (или 1 мм) в отведениях без диагностически значимых зубцов Q (кроме отведений V1 или aVR);

2) относительные:

– выраженная горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST более чем на 0,2 мВ (или 2 мм) или значительные отклонения ЭОС;

– нарушения сердечного ритма [кроме устойчивой (ЖТ)], включая политопные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), триплеты ЖЭ, наджелудочковую тахикардию, АВ-блокаду и брадикардии;

– появление блокады ножки пучка Гиса (БНПГ) или замедление внутрижелудочковой проводимости, по морфологии не отличимые от ЖТ.

Наиболее частая причина прекращения нагрузочного теста — появление одышки и усталости вследствие детренированности пациента.

Интерпретация результатов функционального нагрузочного теста включает в себя заключение и анализ полученных данных.

Разделы заключения:

1. Описание исходной ЭКГ.
 2. Клинические проявления, наблюдавшиеся в ходе выполнения нагрузки и в восстановительном периоде.
 3. Причина прекращения нагрузки.
 4. Оценка мощности нагрузки (Вт/МЕТ).
 5. Показатели АД.
 6. Наличие нарушений сердечного ритма и проводимости.
 7. Изменения на ЭКГ во время исследования с их подробным описанием.
- Заключение включает оценку наличия коронарной недостаточности, переносимости и толерантности к физической нагрузке.

Результат функциональной нагрузочной пробы может быть положительным, отрицательным, сомнительным и неинформативным.

Положительная проба. Проба считается положительной, если во время проведения исследования возникают достоверные ЭКГ-признаки ишемии миокарда. Горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST не менее чем на 0,1 мВ (1 мм) ниже изолинии, продолжающаяся в течение не менее 0,06–0,08 с после точки J в одном или нескольких смежных отведениях — наиболее надежный ЭКГ признак ишемии миокарда (рис. 1.2). Нужно помнить, что примерно у 15 % пациентов подобные изменения сегмента ST возникают только в фазе восстановления, что также считается проявлением ишемии миокарда.

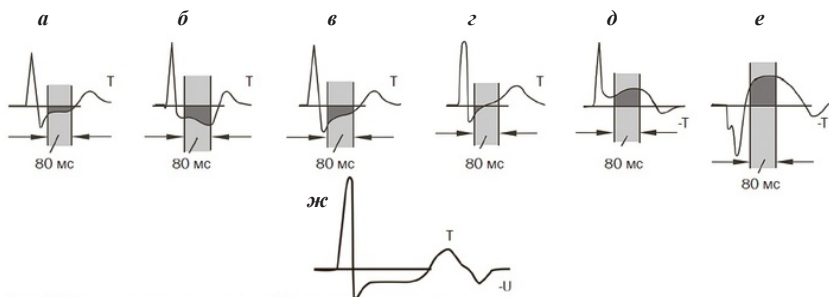


Рис. 1.2. Варианты изменения сегмента ST при нагрузочных пробах:

a — горизонтальное снижение (депрессия) сегмента ST; *б* — косонисходящее снижение сегмента ST; *в* — медленное косовосходящее снижение сегмента ST; *г* — быстрое косовосходящее снижение сегмента ST; *д*, *е* — шемический подъем сегмента ST; *жс* — горизонтальное (ишемическое) снижение сегмента ST в сочетании с отрицательным зубцом U

ЭКГ-признаки высокой вероятности ИБС:

а) раннее появление ишемических изменений (в течение первых 6 мин нагрузки);

б) стойкая депрессия сегмента ST в течение ≥ 6 мин в восстановительном периоде;

в) депрессия сегмента ST в ≥ 5 отведениях.

Отрицательная проба. Проба считается отрицательной при отсутствии ЭКГ-признаков ишемии миокарда при условии достижения необходимого уровня нагрузки (субмаксимальная ЧСС или нагрузка, соответствующая ≥ 150 Вт/10 МЕТ).

Признаки нормальной (отрицательной) нагрузочной пробы:

а) достижение 4-й степени нагрузки (13 МЕТ);

б) достижение двойного произведения $\geq 20\,000$;

в) достижение ЧСС, составляющей 85 % максимальной;

г) нормальная картина ЭКГ:

– увеличение амплитуды зубцов P;

– уменьшение амплитуды зубцов R;

– снижение точки J;

– остроугольная косовосходящая депрессия сегмента ST;

– уменьшение интервала Q-T;

– уменьшение амплитуды зубца T.

Важно помнить! Отрицательная проба не указывает на отсутствие ИБС (чувствительность метода составляет примерно 70 %, поэтому существует вероятность ложноотрицательного результата).

Сомнительная проба. Проба считается сомнительной при:

а) возникновении приступа болей в грудной клетке при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ;

б) следующих изменениях на ЭКГ:

– появление клинически незначимых нарушений сердечного ритма;

– монотопные ЖЭ;

– предсердные или узловые тахикардии;

– появление нарушений проводимости;

– АВ-блокада разной выраженности;

– блокада ножек пучка Гиса;

– изменение морфологии зубцов ЭКГ;

– уплощение зубца T;

– изменения зубца P $< 0,01$ мВ;

– депрессия сегмента ST $< 0,1$ мВ (1 мм);

– отклонение сегмента ST не более чем на 0,1 мВ (1 мм);

в) снижении САД < 10 мм рт. ст.

Неинформативная проба. Проба считается неинформативной при невозможности достижения необходимого уровня нагрузки (достигнутая ЧСС ниже субмаксимальной или выполненная нагрузка < 7 МЕТ), при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ.

Оценка результатов исследования затруднена при наличии определенных исходных изменений на ЭКГ (в подобных случаях показано проведение других визуализирующих исследований):

1. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.
2. Манифестирующий синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.
3. Выраженная гипертрофия левого желудочка.
4. Исходная депрессия сегмента ST более чем на 0,1 мВ (1 мм).
5. Изменения на ЭКГ, связанные с приемом дигоксина.
6. ЭКС-навязанный желудочковый ритм.

Проба с физической нагрузкой у пациентов с исходно измененной ЭКГ (депрессия сегмента ST и инверсия зубца Т проводится с особой осторожностью. Если при минимальных нагрузках наряду с увеличением ЧСС сегмент ST возвращается к изолинии, то такую динамику ЭКГ следует расценивать как признак отрицательной пробы.

Также следует помнить, что изменения зубца Т при нагрузке неспецифичны. Его форма, даже в покое и у здоровых людей, весьма вариабельна и зависит от многих факторов (положение тела, дыхание). При гипервентиляции часто наблюдается уплощение зубцов Т или появление отрицательных. Если до нагрузки зубцы Т отрицательные, то во время нагрузки они часто становятся положительными, и это не считается признаком болезни.

ЖЭ, в том числе групповая, встречается при нагрузке и у здоровых людей. В то же время ЖЭ может исчезать при нагрузке, поэтому она не имеет существенного диагностического значения. У пациентов, перенесших ИМ, групповые ЖЭ или периоды желудочковой пароксизмальной тахикардии во время нагрузки указывают на высокий риск внезапной смерти.

Наджелудочковая экстрасистолия при нагрузке наблюдается как у здоровых людей, так и у пациентов с заболеваниями сердца. Для диагностики ИБС ее появление во время теста не имеет значения.

Также при нагрузке может возникнуть блокада левой или правой ножек пучка Гиса, которая не имеет самостоятельного диагностического или прогностического значения.

Пробы с фармакологической нагрузкой. При невозможности выполнения пробы с физической нагрузкой проводят фармакологические пробы. С этой целью можно использовать несколько лекарственных препаратов, основными из которых являются аденозин, дипиридамо́л и добутамин.

Аденозин является мощным вазодилататором. Поскольку в атеросклеротически измененных сосудах, кровоснабжающих ишемизированные

области миокарда, имеется выраженное снижение резерва коронарного кровотока и максимальная дилатация этих артерий с невозможностью их дальнейшего расширения, аденозин воздействует преимущественно на неизменные коронарные артерии, коронарный резерв в которых сохранен. Это приводит к увеличению перфузии кровоснабжаемых ими участков миокарда и снижению перфузии остальных областей (феномен коронарного обкрадывания), что сопровождается развитием ишемии миокарда. Использование препарата в целом безопасно, но часто сопровождается различными побочными реакциями («приливами», одышками, головной болью, головокружением, парестезиями). Аденозин образуется из АТФ, имеет короткий период полураспада (~10 с), поэтому применение антидотов не требуется. Противопоказания для введения аденозина: бронхообструктивные состояния (хроническая обструктивная болезнь легких, астма), тяжелые нарушения внутрижелудочковой проводимости, тяжелая артериальная гипертензия (АГ).

Дипиридамол ингибирует метаболизм аденозина, поэтому его действие является следствием накопления эндогенного аденозина со всеми фармакологическими эффектами последнего. Но, в отличие от аденозина, побочные эффекты при применении препарата возникают редко (1–2 % случаев) и менее выражены. Противопоказания для введения дипиридамола соответствуют таковым для аденозина. Поскольку время действия дипиридамола превышает 30 мин, по завершении пробы необходимо введение аминофиллина для прекращения эффекта дипиридамола.

Добутамин является синтетическим катехоламином, стимулирующим преимущественно β_1 -адренорецепторы. Обладая положительным хронотропным и инотропным эффектами, он значительно повышает частоту и силу сердечных сокращений, потребность миокарда в кислороде и вызывает его ишемию при гемодинамически значимом сужении коронарных артерий. Противопоказаниями для использования добутамина являются: тяжелые клапанные стенозы, обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии, желудочковая тахикардия, тяжелая АГ. Предсердные экстрасистолы возникают редко, в 10–35 % случаев при проведении пробы возникают аритмии, преимущественно экстрасистолия.

ЭКГ пробы с фармакологической нагрузкой по чувствительности значительно уступают пробе с физической нагрузкой, поэтому лекарственные тесты применяют в основном в сочетании с другими методами визуализации (сцинтиграфия миокарда с дипиридамолом и аденозином или стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) с добутамином).

Тесты при хронической сердечной недостаточности (кардиореспираторный нагрузочный тест). Характерным признаком ХСН является снижение способности выполнять аэробные физические нагрузки, связанное с изменениями как в периферических тканях (скелетная мускулатура,

эндотелий, региональный кровоток, регуляция кардиопульмональных рефлексов), так и в центральных органах (легкие, сердце), приводящими к снижению транспорта кислорода из внешней среды в скелетные мышцы.

Кардиореспираторный функциональный нагрузочный тест все чаще используется у этой популяции пациентов, поскольку он позволяет получить точные и воспроизводимые данные о функциональном состоянии пациента, а также важные прогностические показатели, в настоящее время используемые при подготовке к трансплантации сердца.

Амбулаторное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ). ХМ ЭКГ позволяет выявить признаки ишемии миокарда при повседневной активности, оценить эпизоды как безболевые, так и болевые (так называемое общее «ишемическое бремя» — total ischaemic burden), особенно у тех пациентов, для которых невозможно провести тест с физической нагрузкой (имеющих сопутствующие заболевания опорно-двигательного аппарата, перемежающуюся хромоту, склонность к выраженным повышением АД при динамической физической нагрузке (ФН), детренированность, дыхательную недостаточность).

Чувствительность суточного мониторирования ЭКГ в диагностике ИБС составляет 44–81 %, специфичность — 61–85 %. Этот метод диагностики менее информативен для выявления преходящей ишемии миокарда, чем пробы с ФН. К прогностически неблагоприятным признакам при ХМ ЭКГ относят: большую суточную продолжительность ишемии миокарда, эпизоды желудочковых аритмий, сопровождающих ишемию миокарда, ишемию миокарда при невысокой ЧСС (< 70 уд/мин). Выявление при ХМ ЭКГ суммарной продолжительности ишемии миокарда более 600 с в сут свидетельствует о тяжелом поражении КА и служит веским основанием для направления пациента на коронароангиографию (КАГ) и решения вопроса о реваскуляризации миокарда.

Меньшая чувствительность 24-часового мониторирования ЭКГ в выявлении преходящей ишемии миокарда объясняется в первую очередь тем, что во время мониторирования многие пациенты просто не доводят себя до приступа стенокардии из-за невысокой физической активности.

В настоящее время при расшифровке записи применяют дополнительные методы анализа:

- 1) сигнал-усредненная ЭКГ;
- 2) вариабельность (определяет разброс RR-интервалов без аритмии) и турбулентность сердечного ритма (оценка влияния желудочковых аритмий на сердечный ритм);
- 3) вариабельность, дисперсия зубца Т и микроальтернация зубца Т (применяют для оценки прогноза и аритмогенной готовности миокарда).

Удлинение QT-интервала, большой разброс его длительности в разных отведениях (*дисперсия*) или наличие колебаний формы Т-зубца от комплекса

к комплексу (*альтернация*) — важные прогностические признаки с высоким уровнем доказательности (А).

Классы показаний к ХМ. Для оценки ишемических изменений ЭКГ у пациентов с подозрением на ИБС выделяют классы показаний к ХМ. Это относится к тем пациентам, которым противопоказано проведение нагрузочных проб.

Классы показаний к ХМ:

1) лица с подозрением на безболеую ишемию миокарда, которые не испытывают боли вследствие очень низкого порога болевой чувствительности (лишь 20–25 % эпизодов ишемии у пациентов с ИБС приходится на болевую форму, а 75–80 % — на безболевые формы ишемии);

2) пациенты с сахарным диабетом с подозрением на ИБС, так как сопровождающие диабет различные ангиопатии являются противопоказанием для физической нагрузки;

3) пожилые люди с подозрением на ИБС. Уровень субмаксимальной нагрузки для них оказывается недостижим из-за усталости, поэтому нагрузочный тест, как правило, оказывается неинформативным;

4) пациенты после выполнения чрескожного коронарного вмешательства и кардиоваскулярных операций в ранние послеоперационные периоды;

5) пациенты с ранней постинфарктной стенокардией.

6) женщины с подозрением на ИБС, так как около 40 % женщин с положительной нагрузочной пробой не имеют ангиографического подтвержденного гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий в связи с особенностями вегетативной иннервации (главным образом в пред- и климактерический периоды, с эндокринно-метаболическими нарушениями, снижением функции щитовидной железы, болезнями сосудистой стенки, нарушениями кальциевого обмена и др.);

7) пациенты, которым требуется объективизация эффективности терапевтического лечения.

Бифункциональное (комбинированное) мониторирование ЭКГ и АД используют как для оценки аритмий и ишемии миокарда у больных с АГ, так и при контроле назначения антиаритмических и антиангинальных препаратов, многие из которых влияют на уровень АД.

Полифункциональное мониторирование ЭКГ, АД и дыхания. С помощью этого метода можно сопоставить аритмию/асистолию с апноэ и объективно установить взаимосвязь остановок дыхания и колебаний АД. Во время исследования одновременно можно оценить ритм сердца и его нарушения, наличие ишемических изменений ЭКГ, значения АД и наличие остановок дыхания. Сопоставление этой информации позволяет выбрать правильную тактику ведения пациента.

Контрольные вопросы:

1. Назовите функциональные нагрузочные пробы в кардиологии.
2. Назовите показания к проведению функционального нагрузочного тестирования.
3. Назовите противопоказания к проведению функционального нагрузочного тестирования.
4. Назовите параметры, которые оцениваются во время выполнения функционального нагрузочного тестирования.
5. Назовите показания к ХМ.

1.2. СТРЕСС-ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Стресс-эхокардиография. ЭхоКГ позволяет неинвазивным чутким методом оценивать состояние клапанного аппарата, размеры камер сердца, толщину стенок, систолическую и диастолическую функцию миокарда. В связи с абсолютной безвредностью этого метода для пациентов исследование можно проводить многократно с целью контроля над изменениями параметров центральной гемодинамики на фоне проводимого лечения, а также для проведения функциональных и фармакологических проб.

Принцип стресс-ЭхоКГ заключается в сочетании нагрузочных проб, приводящих в случае поражения коронарных артерий к коронарной недостаточности, с эхокардиографической оценкой глобальной и сегментарной сократительной функции миокарда. ЭхоКГ позволяет выявить ранние признаки стресс-индуцированной ишемии миокарда в виде нарушения диастолической и систолической функции.

Фармакологические стресс-тесты с применением визуализирующих методик показаны пациентам с ограниченной физической активностью (артриты, ампутации, тяжелые обструктивные заболевания легких, тяжелые заболевания периферических сосудов), неспособным выполнить нагрузочный тест.

Метод стресс-ЭхоКГ может быть использован при исходно измененной ЭКГ (при блокадах ножек пучка Гиса, гипертрофии левого желудочка, постинфарктных изменениях, влиянии медикаментозной терапии и др.), а также в сомнительных и ложноположительных случаях нагрузочных тестов.

Основными преимуществами стресс-ЭхоКГ являются:

- 1) возможность получения множественных сечений сердца, визуализации каждого сегмента левого желудочка;
- 2) оценка результатов исследования в реальном масштабе времени с прекрасным пространственным разрешением;
- 3) большой выбор Эхо-КГ-показателей региональной и глобальной сократительной функции сердца;

4) мобильность современных ультразвуковых аппаратов;
5) неинвазивность, безопасность, исследования, хорошая переносимость пациентами, исключение ионизирующей радиации, возможность проведения исследования неограниченное число раз;

6) сравнительно низкая стоимость метода (Саидова М. А., 2009).

Недостатки стресс-ЭхоКГ:

1) невозможность выполнения исследования у пациентов с плохим качеством визуализации структур сердца;

2) большое значение субъективного фактора при обработке результатов;

3) влияние качества ультразвуковой визуализации при выполнении пробы;

4) высокая стоимость подготовки квалифицированного специалиста.

При проведении стресс-ЭхоКГ используются следующие нагрузки: физические (тредмил, велоэргометрия, изометрические нагрузки), электрическая стимуляция предсердий, фармакологические нагрузки и др. Наиболее часто применяются велоэргометрия в горизонтальном положении, тредмил, чреспищеводная стимуляция предсердий, фармакологические пробы с добутамином и дипиридамолом.

Главным отличием *фармакологической стресс-ЭхоКГ* является получение наиболее качественных изображений сердца, а также возможность выявления «спящего» (гибернирующего) миокарда. Однако при этом могут возникать различные нарушения ритма сердца, колебания АД. Стресс-ЭхоКГ с добутамином и другими фармакологическими препаратами все шире применяется для оценки вызванных ишемией локальных нарушений сократимости миокарда и оценки жизнеспособности миокарда. (Nagaoka H. et al., 1997). Выявляемое при стресс-ЭхоКГ или контрастной вентрикулографии нарушение локальной сократимости левого желудочка у пациентов ИБС не обязательно связано с необратимым повреждением миокарда. Его жизнеспособность в такой зоне может быть сохранена, однако сократительная функция снижена или отсутствует.

Преимуществом чреспищеводной электрической стимуляции предсердий при стресс-ЭхоКГ является непродолжительность исследования, возможность его быстрой остановки, а недостатками — неудобства, доставляемые пациенту, и невысокая специфичность.

Стресс-ЭхоКГ используется для определения прогноза пациентов после реваскуляризации миокарда, который во многом определяет состояние жизнеспособности диссинергичного миокарда, резерва инотропной сократимости, особенно у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и проявлениями сердечной недостаточности.

Пути развития метода стресс-ЭхоКГ связаны с повышением качества визуализации, созданием новых технологий, новых ультразвуковых доступов (чреспищеводная ЭхоКГ, контрастная ЭхоКГ), внедрением новых

стрессорных агентов, объективизацией обработки получаемой информации и т. д. В оценке перфузии миокарда значимый прогресс имеет *контрастная ЭхоКГ*, которая дает также возможность изучения анатомии сердца, жизнеспособного миокарда. В качестве контрастного вещества используются «микropузырьки», оболочкой которых являются альбумин, липиды или другие полимеры.

Для улучшения визуализации региональных нарушений сократимости миокарда в последние годы используют контрастные агенты.

Показания к применению стресс-ЭхоКГ при ИБС:

- 1) диагностика миокардиальной ишемии, гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий;
- 2) контроль за эффективностью лечения;
- 3) стратификация пациентов по степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений при хирургических вмешательствах;
- 4) определение прогноза и перспективности реваскуляризационных процедур;
- 5) определение жизнеспособности миокарда.

Противопоказания делятся на абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- 1) острая фаза инфаркта миокарда;
- 2) острый миокардит и перикардит;
- 3) выраженные нарушения ритма высоких градаций;
- 4) тяжелый аортальный стеноз;
- 5) тяжелая анемия;
- 6) острая инфекция;
- 7) острое расслоение аорты;
- 8) гипертиреоз.

Относительные противопоказания:

- 1) гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- 2) подозрение на поражение ствола левой коронарной артерии;
- 3) тромбоз полостей сердца с высоким риском эмболии;
- 4) тяжелая артериальная гипертензия (АД в покое > 200/110 мм рт. ст.);
- 5) тяжелая сердечная недостаточность;
- 6) выраженная депрессия сегмента ST ишемического типа в покое.

Критерии прекращения пробы с добутамином или с физической нагрузкой:

- 1) достижение субмаксимальной ЧСС;
- 2) повышение АД > 240/120 мм рт. ст. и снижение АД более чем на 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным;
- 3) развитие типичного интенсивного приступа стенокардии;
- 4) появление угрожающих нарушений сердечного ритма;
- 5) проявление нарушений проводимости;

6) появление новых или ухудшение имеющихся нарушений локальной сократимости в двух соседних сегментах;

7) развитие глобального снижения сократимости.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ обладает высокой разрешающей способностью, что делает этот метод одним из наиболее точных для измерения объемов полостей сердца и амплитуды движения участков миокарда, а также расчета фракции выброса. В основном оценивают инотропный резерв с помощью МРТ и добутаминовой пробы. Точность МРТ повышается при использовании контрастных веществ. Доказана высокая чувствительность (89 %) и средняя степень специфичности (80 %) стресс-перфузионной МРТ в выявлении значимых поражений коронарного русла.

При многофакторном анализе определена независимая ассоциация между неблагоприятным прогнозом у пациентов с положительным результатом стресс-МРТ и 99 % выживаемость у пациентов без ишемии при 36-месячном наблюдении. Подобные результаты были получены при использовании для оценки перфузии МРТ пробы с аденозином трифосфатом. Появление новых нарушений движения стенки ЛЖ (в 3-х из 17 сегментов) либо появление дефекта перфузии > 10 % (2 сегментов) области миокарда ЛЖ может указывать на высокий риск осложнений.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). МСКТ является информативным методом выявления и оценки распространенности кальциноза коронарных артерий. Однако широкое применение МСКТ для оценки кальциноза коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией не рекомендуется. МСКТ может найти применение у пациентов с низкой вероятностью коронарной болезни сердца (менее 10 %) при неоднозначных результатах функциональных проб (ЭКГ с нагрузкой, стресс-эхокардиографии или скинтиграфии миокарда). Даже такой золотой стандарт в диагностике коронарной болезни сердца как *рентгеноконтрастная коронароангиография* имеет ряд ограничений: инвазивность, невозможность оценки поражений дистального русла коронарных артерий, влияние экстракоронарных факторов (например, гипертрофии миокарда), плохое выявление эксцентрических стенозов, общее описание коллатерального русла, относительные пороговые критерии стенозов. Скрининг кальциноза коронарных артерий с помощью МСКТ применяется для количественного определения коронарного кальция. Кальцинаты визуализируются из-за высокой плотности по отношению к крови и стенке сосудов. Высокий уровень кальциевого индекса ассоциируется со значительно большим риском обструктивного поражения коронарного русла. *МСКТ коронарных артерий с контрастированием* в большинстве случаев позволяет выявить атеросклеротические бляшки, а также определить степень внутрисосудистого стенозирования. У пациентов,

перенесших ранее коронарное шунтирование, этот метод помогает оценить проходимость артериальных и венозных шунтов. Преимуществом этого исследования является его малоинвазивность. По данным крупного метаанализа (Mowett G. et al., 2008), посвященного точности неинвазивной диагностики степени стенозирования коронарной артерии (КА) с помощью МСКТ с 64 рядами детекторов в сравнении с коронароангиографией (КАГ), включавшего 3142 пациента с подозрением на ИБС, чувствительность метода составила 83 % (79–89 %), специфичность 93 % (91–96 %). Кроме того, метод МСКТ продемонстрировал высокую отрицательную прогностическую точность для исключения окклюзирующих поражений КА, которая, по данным разных авторов, составляет от 97 % до 100 %. МСКТ позволяет оценить наружный и внутренний контуры артерии, аномалии и аневризмы коронарных артерий. У пожилых пациентов с множественными кальцинированными внутрисосудистыми бляшками этот метод приводит к гипердиагностике стенозирования КА.

Радионуклидная диагностика. Методы радионуклидной диагностики — однофотонная (ОЭКТ) и позитронная (ПЭТ) эмиссионная томография — располагают принципиально иным подходом к визуализации. Он заключается в метке различных биологически активных веществ радионуклидом с последующей визуализацией распределения данного вещества (радиофармпрепарата, РФП) в организме. Благодаря универсальности такого подхода и постоянно растущим возможностям радиохимического синтеза и обеспечивается высокий потенциал методов радионуклидной диагностики. Главным преимуществом радионуклидной визуализации является возможность оценить перфузию, функцию, метаболизм органов или тканей на клеточном и молекулярном уровне.

Прежде всего необходимо отметить роль ОЭКТ и ПЭТ в визуализации клеточной перфузии органов-мишеней, кровоснабжаемых атеросклеротически пораженными артериями, в частности, миокарда. Радионуклидные перфузионные исследования миокарда позволяют выявить повреждения кардиомиоцитов, вызванные не только снижением кровотока в стенозированной КА, но и, что не менее важно, при эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушениях коронарного русла при интактных КА, по данным коронарной ангиографии, а также при диффузном атеросклерозе, АГ, некоронарогенной патологии. При этом возможности ОЭКТ и ПЭТ включают визуализацию всего спектра жизнеспособности миокарда, то есть не только необратимых изменений (постинфарктный кардиосклероз, фиброз), но и проходящей ишемии, процессов гибернации и оглушения миокарда, что крайне важно для предсказания потенциального эффекта от реваскуляризации стенозированного или окклюзированного сосуда. При перфузионной ОЭКТ используются лиганды, меченные технецием-99m (МИБИ, тетрофосмин),

и для оценки жизнеспособности миокарда проводится сопоставление между нарушениями перфузии и локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ). Возможности новых томографов с КТ-коррекцией поглощения и современным программным обеспечением привели к значительному увеличению качества изображений с визуализацией все более тонких нарушений перфузии.

У пациентов с сахарным диабетом (СД) поражение микроциркуляторного русла приводит к нарушению клеточной перфузии миокарда, что подтверждается данными перфузионной ОЭКТ. У пациентов с СД отмечается диффузно-неравномерная (мозаичная) перфузия миокарда с признаками усугубления этих нарушений при нагрузочной пробе. При этом такая диффузная преходящая ишемия миокарда может являться субстратом ангинозных симптомов у пациента, и, как упоминалось выше, она может быть скомпенсирована лишь консервативными методами лечения.

Золотым стандартом в диагностике жизнеспособного миокарда считается проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с двумя различными РФП, один из которых отражает клеточную перфузию ($^{13}\text{NH}_3$, ^{82}Rb -хлорид, H_2^{15}O), а другой — потребление миокардом глюкозы (^{18}F -ФДГ), которое в условиях обратимой ишемии может быть сохранным или даже повышенным.

Несмотря на то, что ОЭКТ является более доступным методом для рутинной клинической практики, возможности ПЭТ в целом выше, чем ОЭКТ. Это связано с тем, что для ПЭТ используются позитрон-излучающие изотопы фтора, углерода, азота и кислорода, то есть элементы, которые естественным образом вступают в химические реакции со многими лигандами с образованием ковалентных связей. В то же время элементы, изотопы которых непосредственно испускают гамма-излучение и используются для ОЭКТ, представляют собой металлы и галогены (технеций, йод, индий, таллий), и метка химических соединений такими элементами более сложна. В результате набор РФП, применяемых для ОЭКТ, в настоящее время относительно скромнен. В частности, помимо оценки перфузии миокарда, важна визуализация и количественная оценка обмена жирных кислот, поскольку при ишемии он замедляется и замещается анаэробным гликолизом. При ОЭКТ оценка обмена жирных кислот в миокарде проводится лишь с использованием РФП на основе меченой жирной кислоты (^{123}I -ВМПП), в то время как ПЭТ располагает целым рядом метаболических РФП — как для оценки окисления жирных кислот (^{11}C -пальмитат, ^{11}C -бутират), так и для оценки функционирования цикла Кребса (^{11}C -ацетат), гликолиза (^{11}C -лактат).

ПЭТ является также и основным методом молекулярной визуализации атеросклероза. В настоящее время ядерная кардиология располагает несколькими десятками РФП для высокочувствительной визуализации практически

каждого из этапов атерогенеза, включая хемотаксис, ангиогенез, аккумуляцию липопротеидов, протеолиз, тромбогенез. При этом как минимум три РФП уже успешно применяются в клинической практике: 18F-ФДГ, 18F-холин и 11C-РК11195.

Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) является достаточно точным аналогом глюкозы, поскольку захват ФДГ клетками (в том числе кардиомиоцитами) сопоставим с захватом глюкозы, при этом фосфорилирование ФДГ также осуществляется гексокиназой, в результате чего ФДГ фиксируется в клетке. ФДГ является универсальным маркером метаболической активности клетки. Визуализация нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ) с помощью ФДГ основана на том, что повышенная метаболическая активность в такой бляшке обеспечивается активным макрофагальным ответом. Уже с самых ранних исследований по изучению накопления ФДГ в стенке сонных артерий было выявлено, что выраженность этого накопления пропорциональна количеству макрофагов в зоне АСБ (по данным гистопатологического анализа), но при этом не имеет связи с площадью и объемом АСБ. Метод является количественным, его основной показатель SUV (Standardized Uptake Value, стандартизованный уровень захвата РФП) оказался высоковоспроизводимым, что позволило проводить объективные сопоставления в динамике. Так, на фоне терапии статинами, а также при изменении образа жизни снижение накопления ФДГ в стенке сосудов происходит параллельно с нормализацией липидного профиля. Эти работы касаются визуализации сонных артерий и аорты, в то время как исследования накопления ФДГ в коронарных артериях представляют из себя определенную техническую проблему. Это связано как с относительно невысокой разрешающей способностью ПЭТ (3–5 мм), так и с тем, что в норме ФДГ накапливается в миокарде с интенсивностью, намного превышающей накопление в КА. В настоящее время предлагается новый протокол подготовки пациента к исследованию, включающий предварительную низкоуглеводную высокожирную диету, которая позволяет снизить накопление ФДГ в миокарде и значительно улучшить визуализацию стенок КА.

Многочисленные клинические исследования указывают на то, что повышенное накопление ФДГ в стенках крупных артерий является достаточно мощным предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Как правило, такие исследования проводятся у онкологических пациентов с бессимптомным атеросклерозом, поскольку ПЭТ этим пациентам назначается по показаниям, связанным с основным заболеванием, что позволяет проводить ретроспективный анализ состояния сердечно-сосудистой системы на больших группах. Наиболее перспективными представляются исследования на гибридных ПЭТ/КТ-томографах, где в рамках одного исследования удастся сравнить возможности обоих методов, визуализирующих различные процессы атерогенеза. Еще в 90-х гг. было показано, что наличие кальциатов в КА

по данным КТ далеко не всегда совпадает с зонами повышенного накопления ФДГ по данным ПЭТ. Эти данные заставили более детально исследовать патофизиологические процессы, протекающие в рамках бляшки, в частности, взаимоотношение процессов кальцификации и воспалительного ответа. В отличие от КТ, при ПЭТ с ФДГ визуализируется воспалительный компонент бляшки, причем наиболее высокое включение ФДГ является временным, отражающим текущий высокий уровень воспаления в бляшке, имеющей высокую вероятность разрыва. Имеется ряд исследований, указывающих на то, что такое повышение включения ФДГ происходит в тех бляшках КА, которые впоследствии приводили к ИМ. Еще одна точка приложения визуализации с ФДГ — это определение наличия воспалительных процессов в зоне стентирования КА.

18F-холин используется в клинической практике в основном как РФП для визуализации рака простаты, поскольку в пролиферирующих клетках возрастает активность холин-специфичного транспортера (ChT), в результате чего 18F-холин фосфорилируется и закрепляется в мембране клеток. Установлен факт повышенного захвата 18F-холина не только опухолевыми клетками, но и активированными макрофагами, причем холин оказался более чувствительным маркером воспаления в коронарных артериях, чем ФДГ, не в последнюю очередь благодаря тому, что холин практически не накапливается в миокарде. Как и в случае с ФДГ, накопление холина также не всегда соответствовало зонам кальциноза в артериях.

Перспективной мишенью для ПЭТ-визуализации является митохондриальный белок — переносчик TSPO (Translocator Protein 18кДа), который в больших количествах экспрессируется на макрофагах. Селективный агонист данного рецептора, РК11195, меченный углеродом-11, оказался высокочувствительным маркером макрофагальной активности, имеющей место при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, системных воспалительных заболеваниях сосудов. К настоящему времени проведены первые исследования возможностей данного РФП при атеросклерозе, показавшие обнадеживающие результаты.

Наряду с тремя вышеуказанными РФП, в мировой литературе постоянно появляются данные о новых, экспериментальных лигандах. К настоящему времени известно более чем 20 соединений, которые позволяют визуализировать различные этапы атерогенеза на моделях животных или *in vitro*, с акцентом на визуализацию нестабильных атеросклеротических бляшек.

Контрольные вопросы:

1. В чем состоит принцип метода стресс-ЭхоКГ?
2. В чем состоит преимущество стресс-ЭхоКГ?
3. Какие нагрузки используются при проведении стресс-ЭхоКГ?
4. Назовите показания к применению стресс-ЭхоКГ при ИБС.

5. Какую информацию о сердце позволяет получить МРТ?
6. В чем состоит принцип метода радионуклидной диагностики (однофотонной и позитронной эмиссионной томографии)?

1.3. ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных заболеваний ССС. Морфологической основой ИБС в большинстве случаев является атеросклероз коронарных артерий, в основе которого лежат нарушения липидного обмена. По данным Российской Федерации, каждый второй взрослый в стране имеет гиперхолестеринемию, каждый четвертый — гипертриглицеридемию, каждый 5-й — гиперлипопротеинемию(а) (Лп(а)). Так, содержание общего холестерина (ОХС) свыше 5 ммоль/л имеет место у 58 % населения, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) свыше 3 ммоль/л — у 60 %, триглицеридов (ТГ) свыше 1,7 ммоль/л — у 25 %, ТГ свыше 5 ммоль/л — у 11 %, Лп(а) свыше 30 мг/дл — у 21 %, а Лп(а) свыше 50 мг/дл — у 14 %. В то же время согласно рекомендациям ESC/EAS (European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society — Европейского общества кардиологов / Европейского общества атеросклероза), снижение содержания ХС ЛПНП до уровня менее 1,4 ммоль/л проявляется снижением относительного 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений на 22 %, менее 1,0 ммоль/л — на 29 %.

В настоящее время одновременно сосуществует несколько различных теорий атерогенеза: холестериновая, липидная (патология эссенциальных полиеновых жирных кислот), воспалительная, окислительного стресса, инфекционная, моноклональная, метаболическая и другие.

Одним из основных факторов риска ИБС продолжает оставаться гиперхолестеринемия (дислипидемия). Для нормального функционирования организму требуется 1000 мг ХС в сутки. При этом с пищей поступает около 20 % ХС, а 80 % синтезируется в организме. Содержание достаточного для организма количества холестерина поддерживается его постоянным синтезом в клетках печени из ацетата (при участии 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), в меньших количествах — в других органах.

В организме имеется три субстрата (или «пула»), где находится ХС: плазма крови, печень (гепатоциты) и клетки других органов. ХС, содержащийся в гепатоцитах, находится в динамическом равновесии с ХС плазмы крови. В зависимости от активности печеночных клеток концентрация ХС плазмы крови может существенно меняться.

В организме ХС содержится в свободной и этерифицированной (связанный эфирной связью с жирной кислотой) формах. Свободный ХС

подвергается окислению в печени и органах, синтезирующих стероидные гормоны (надпочечники, семенники, яичники, плацента). Это единственный процесс необратимого выведения холестерина из мембран и липопротеидных комплексов. В половых железах ХС используется для образования тестостерона и прогестерона, в яичниках — для образования эстрадиола, в надпочечниках — кортизола. В гепатоцитах 60–80 % ХС окисляется до желчных кислот, которые в составе желчи выделяются в просвет тонкой кишки и участвуют в пищеварении (эмульгирование жиров). ХС является жироподобным веществом, нерастворимым в воде, поэтому в крови транспортируется в составе макромолекулярных комплексов — хиломикронов и липопротеинов, являющихся главными переносчиками ХС в организме.

Имеются возрастные и гендерные различия в уровне липидов крови. У мужчин в пожилом возрасте уровень общего ХС, ТГ увеличивается по сравнению с таковыми в среднем возрасте, а в старческом — уменьшается. Происходит перераспределение концентрации ХС в классах липопротеинов, в частности, в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП. Содержание α -холестерина наиболее высокое в среднем возрасте, в пожилом снижается, а в старческом снова повышается.

Следует сказать, что возрастные изменения общего ХС и α -холестерина обуславливают соответствующую динамику холестеринового коэффициента атерогенности: он увеличивается в пожилом возрасте по сравнению со средним, а в старческом несколько снижается. У женщин липидограмма крови изменяется с годами, как и у мужчин, но в старческом возрасте у них несколько увеличивается содержание ТГ, ХС ЛПОНП. Характер распределения между классами липопротеинов у мужчин и женщин в пожилом и старческом возрасте показывает, что у женщин атерогенность липидов крови ниже. Нами изучена взаимосвязь между фактором возраста и показателями липидов крови (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Показатели коэффициента корреляции между фактором возраста и липидами крови

Липиды крови	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	r	p	r	p	r	p
Общий ХС	0,199	> 0,5	0,292	> 0,05	-0,305	> 0,05
ХС ЛПВП	-0,065	> 0,5	-0,017	> 0,05	-0,085	> 0,05
ХС ЛПНП	0,172	> 0,5	0,328	> 0,05	-0,403	< 0,05
ХС ЛПОНП	0,208	> 0,5	-0,421	< 0,05	0,225	> 0,05
Коэффициент атерогенности	0,230	> 0,5	0,248	> 0,05	-0,151	> 0,05
ТГ	0,230	> 0,5	-0,419	< 0,05	0,226	> 0,05

Из приведенных данных видно, что имеются связи между фактором возраста и липидами крови. Так, в среднем возрасте статистически достоверных связей не выявлено. В то же время в пожилом возрасте есть отрицательная корреляционная связь между факторами возраста и уровнем ХС ЛПОНП, ТГ. В старческом возрасте выявлена также одна достоверная отрицательная связь с уровнем ХС ЛПНП. Каждый возрастной период характеризуется определенным уровнем липидных нарушений. Кроме того, изменяется и характер корреляционной взаимосвязи между факторами возраста и липидами крови.

Известно, что повышенный уровень ОХС в крови ассоциирован с повышением риска ИБС и смерти у женщин и мужчин среднего возраста. Однако достоверность этой связи для лиц старческого возраста остается не до конца ясной.

В клинических исследованиях изучалась связь между показателями смертности от ИБС и общей смертности с концентрацией ОХС в крови у мужчин и женщин 40–64 лет. Период наблюдения составил 22 года (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Связь смертности от ИБС и общей смертности с исходными концентрациями ОХС у мужчин и женщин 40–64 лет

Уровень ОХС в сыворотке, мг/дл (ммоль/л)	Количество обследованных человек	Смертность от ИБС на 10 тыс. населения в год	Общая смертность на 10 тыс. населения в год
<i>Мужчины</i>			
< 200 (5,20)	3877	44,1	152,0
200–239 (5,20–6,19)	4361	57,0	159,1
> 240 (6,20)	2265	76,0	180,2
<i>Женщины</i>			
< 200 (5,20)	2652	20,5	87,7
200–239 (5,20–6,19)	3459	17,5	79,2
> 240 (6,20)	2575	29,5	95,9

С возрастом связь между риском смертности от ИБС и уровнем ХС ослабевает. После 70 лет связь уровня ОХС со смертностью от ИБС прерывается как у мужчин, так и у женщин. У пожилых людей высокие концентрации ОХС не всегда вредны, низкие — не всегда полезны (увеличивается смертность от внесердечных заболеваний: онкологических заболеваний, лейкозов, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), геморрагического инсульта). Это необходимо учитывать при оценке соотношения пользы и риска перед назначением гиполипидемических лекарственных средств.

В последние годы произошли существенные изменения в представлении о развитии атеросклероза (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Современные представления о развитии атеросклероза

Прежние взгляды	Современное представление
Атеросклероз поражает преимущественно развитые страны	Развивающиеся страны в настоящее время несут наибольшее бремя атеросклероза
Коронарный тромбоз поражает преимущественно белых мужчин среднего возраста	Женщины, молодые люди, представители различных этнических групп и очень пожилые люди все чаще страдают от острых коронарных синдромов
Атеросклероз — заболевание, связанное с накоплением липидов	Воспаление связывает дислипидемию и другие факторы риска с атерогенезом
Окисленные ЛПНП приводят к атеросклерозу	Нагивные или агрегированные ЛПНП стимулируют атерогенез
Холестерин ЛПВП защищает от атеросклероза	Триглицериды — причинный фактор атеросклероза
Фиброатеромы с тонкой капсулой — уязвимые бляшки	«Уязвимая бляшка» — неверный термин, поверхностная эрозия является все более частой причиной артериального тромбоза
Атеросклероз является неизбежным, устойчивым и генеративным сопровождением старения	Атеросклероз развивается эпизодически, может регрессировать, а образ жизни и медицинские меры могут модулировать этот процесс

На основании анализа результатов многочисленных клинических исследований рабочими группами Европейского общества кардиологов (ESC, 2019), а также Российского общества кардиологов (РКО, 2023) предложены целевые (оптимальные) значения показателей липидов крови в зависимости от сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента (табл. 1.4).

Таблица 1.4

Целевые и оптимальные значения показателей липидного спектра

Параметр	Целевые и оптимальные значения липидного спектра			
	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8*	< 1,4*
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины > 1,0 женщины > 1,2			
ХС неЛПВП, ммоль/л	–	< 3,4	< 2,6	< 2,2
ТГ, ммоль/л	< 1,7			
Лп(а), мг/дл	< 50		< 30	

* Снижение ХС ЛПНП по меньшей мере на 50 % от исходного уровня.

У пациентов с подтвержденным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (в любом сосудистом бассейне), несмотря на прием максимально

переносимой дозы ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, рекомендован целевой уровень ХС ЛПНП $< 1,0$ ммоль/л.

В настоящее время Лп(а) не является терапевтической мишенью, однако считается что у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска желателен, чтобы уровень Лп(а) в крови был менее 30 мг/дл, умеренного и низкого риска — менее 50 мг/дл.

ХС-неЛПВП — это комплексный показатель, отражающий всю липидную нагрузку (содержание в крови ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, хиломикронов и Лп(а)). Данный показатель можно определять не натошак. Сегодня в первичной профилактике с целью оценки индивидуального суммарного 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у относительно здоровых лиц рекомендуется использовать шкалы SCORE2 и SCORE2-OP, одним из ключевых показателей которых является именно ХС-неЛПВП.

Основные группы гиполипидемических лекарственных средств.

В настоящее время к основным лекарственным средствам, корригирующим дислипидемию, относятся статины, эзетимиб, фибраты (фенофибрат), другие гиполипидемические средства (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), алирокумаб, эволокумаб, инклисиран).

Статины. Статины являются одними из наиболее изученных классов препаратов в кардиоваскулярной профилактике. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ. Препараты данной группы способны замедлять прогрессирование атеросклероза и даже вызывать регрессию атеросклеротической бляшки. Крупнейший метаанализ 19 исследований с различными статинами показал снижение смертности от всех причин на 14 %, частоты сердечно-сосудистых событий — на 27 %, нефатальных и фатальных коронарных осложнений — на 27 %, инсульта — на 22 % (при снижении уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л).

Статины являются ингибиторами фермента ГМГ КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза ХС. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности, которые связывают и выводят из кровотока ЛПНП, снижая, таким образом, концентрацию ОХС в крови. Имеются данные, что статины снижают ХС ЛПНП на 25–50 %, ТГ — на 14–29 % и повышают уровень ХС ЛПВП на 4–12 %. Длительное применение статинов, не менее 5 лет, снижает частоту смертельных исходов при ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваниях на 25–40 %.

Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают pleiotropic эффектами, то есть улучшают функцию эндотелия, снижают содержание С-реактивного белка, подавляют агрегацию тромбоцитов, пролиферативную активность гладкомышечных клеток.

Статины широко используются и для коррекции нарушений липидного обмена у пожилых. Об этом свидетельствуют результаты двух крупных рандомизированных исследований — HPS и PROSPER, в которых изучалась эффективность длительного приема статинов пожилыми пациентами. Полученные результаты исследований доказывают эффективность применения статинов для первичной, вторичной профилактики ИБС и ее осложнений.

В недавнем ретроспективном когортном исследовании с участием 104 295 пациентов с сердечной недостаточностью (средний возраст составил $74,2 \pm 13,6$ лет) была оценена частота развития деменции любой этиологии и смертность от всех причин. Средний период наблюдения составил 9,9 лет. Установлено, что у пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих статины, существенно снижается риск развития различных подтипов деменции (на 20 %), включая болезнь Альцгеймера (на 28 %), сосудистую и неуточненную деменцию (на 18 и 20 % соответственно). Также прием статинов оказался связан со снижением риска смертности от всех причин на 30 %. Для подтверждения нейропротективного эффекта статинов необходимы дальнейшие рандомизированные и экспериментальные исследования.

Статины различаются по интенсивности снижения ХС ЛПНП (табл. 1.5).

Таблица 1.5

Классификация статинов по интенсивности действия

Низкая интенсивность снижения ХС ЛПНП на < 30 %	Умеренная интенсивность снижения ХС ЛПНП на 30–49 %	Высокая интенсивность снижения ХС ЛПНП на 50–60 %
Симвастатин 10 мг Правастатин 10–20 мг Ловастатин 10–20 мг Флувастатин 40 мг Питавастатин 1 мг	Аторвастатин 10–20 мг Розувастатин 5–10 мг Симвастатин 20–40 мг Правастатин 40–80 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг	Аторвастатин 40–80 мг Розувастатин 20–40 мг

В исследовании TNT проведено сравнение эффективности применения высокой (80 мг/сут) и низкой (10 мг/сут) доз аторвастатина у пациентов в возрасте 65 лет и старше со стабильным течением ИБС. Анализ полученных результатов свидетельствует о дополнительных преимуществах использования интенсивного режима гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут по сравнению с его приемом в дозе 10 мг/сут у пациентов в возрасте 65 лет и старше для профилактики осложнений ССЗ. При этом у пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимающих аторвастатин в дозе 80 мг/сут, риск развития *тяжелых осложнений* ССЗ становится таким же, как у пациентов моложе 65 лет, принимающих аторвастатин в дозе 10 мг/сут.

Полученные данные могут служить дополнительным подтверждением обоснованности рекомендаций NCEP ATP III относительно использования интенсивной гиполипидемической терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛПНП у лиц пожилого возраста с ССЗ и высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов, а также рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA), согласно которым у любого пациента с установленным диагнозом ИБС следует снижать концентрацию ХС ЛПНП в крови до уровня намного меньше 2,6 ммоль/л.

Профиль безопасности статинов у пациентов старческого возраста по сравнению с более молодыми следующий:

1) с возрастом происходят изменения организма, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств:

- увеличивается объем жировой ткани;
- снижается общее содержание воды в организме, объем циркулирующей плазмы внеклеточной жидкости, скорость клубочковой фильтрации;
- уменьшается мышечная масса, масса печени и печеночный кровоток;
- изменяется чувствительность рецепторов;

2) у пациентов старшего возраста имеется большое количество сопутствующих заболеваний, что приводит к полипрагмазии;

3) развитие старческой астении повышает риск развития нежелательных реакций на лекарственный препарат;

4) после 75 лет под влиянием статинов значительно повышается риск развития саркопении, когнитивных нарушений, мышечных симптомов;

5) нет доказательств о влиянии статинов на ключевые гериатрические синдромы: старческая астения, саркопения, когнитивные нарушения, физическое функционирование, функциональный статус, автономность.

В связи с этим у людей пожилого и старческого возраста лечение статинами начинают с небольших доз препаратов с постепенным их увеличением и обязательным контролем функции печени и почек (табл. 1.6). Сочетанное применение классических антиангинальных препаратов со статинами увеличивает толерантность к физической нагрузке пациентов со стенокардией, уменьшает потребность в приеме нитроглицерина, повышает качество жизни.

Таблица 1.6

Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемии в пожилом возрасте (ESC, 2019)

Рекомендации	Уровень и класс доказательств
Терапия статинами рекомендована пожилым пациентам с атеросклеротическими ССЗ в тех же режимах, что и у молодых	I A

Рекомендации	Уровень и класс доказательств
Терапия статинами рекомендована в первичной профилактике в зависимости от уровня риска лицам до 75 лет	I A
Инициация терапии статинами для первичной профилактики лицам старше 75 лет может быть рассмотрена при наличии высокого риска	IIb B
Терапию статинами рекомендовано начинать в низкой дозе, учитывая функцию почек и потенциальные лекарственные взаимодействия, и потом титровать до достижения целевого ХС ЛПНП	I C

Статины хорошо переносятся, однако их прием может сопровождаться болями в животе, метеоризмом, запорами. Повышение уровня печеночных ферментов АлАТ, АсАТ может наблюдаться у 1–5 % пациентов. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние границы нормальных значений, прием статина следует прекратить. В случаях более умеренного повышения содержания ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата. Обычно в течение короткого времени показатели ферментов возвращаются к норме, и лечение можно возобновить либо тем же препаратом в меньшей дозе, либо другим статином.

Редко (0,1–0,5 %) при приеме статинов наблюдаются миопатия и миалгия, которые проявляются болью и слабостью в мышцах, сопровождаются повышением уровня креатинфосфокиназы более чем в 5 раз и требуют отмены препарата. Наиболее опасное осложнение терапии статинами — рабдомиолиз с возможным повреждением почечных канальцев. Осложнение сопровождается повышением уровня креатинфосфокиназы более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. В случае рабдомиолиза прием статинов необходимо немедленно прекратить. В особо тяжелых случаях рабдомиолиза (почечная недостаточность) для его лечения применяют экстракорпоральные методы очистки крови (плазмаферез и гемодиализ). Рабдомиолиз чаще наблюдается при одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками, антибиотиками группы макролидов. В этих случаях пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача с контролем всех перечисленных ферментов не реже 1 раза в месяц. В обычной практике применения каждого из статинов в монотерапии первый контроль активности ферментов назначают через 3 месяца от начала лечения, а затем каждые 6 месяцев.

Эзетимиб. Эзетимиб относится к принципиально новому классу гиполипидемических лекарственных средств. Механизм действия заключается

в селективном ингибировании абсорбции пищевого ХС и ХС желчи в щеточной кайме ворсинок тонкого кишечника (избирательно воздействует на транспортный С1-подобный белок Ниманна–Пика (NPC1L1)), что ведет к снижению поступления ХС из кишечника в печень, содержания ХС в печеночных клетках и повышению клиренса ХС плазмы крови.

Эзетимиб обладает и плейотропными эффектами. Под его влиянием снижаются концентрации маркеров оксидативного стресса в крови и моче, уровни СРБ, инсулинорезистентности, содержание фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), экскреция альбумина с мочой.

Эзетимиб назначают в таблетках в дозе 10 мг/сут вне зависимости от приема пищи. Желательно комбинировать его со статинами, которые используют в этих случаях в невысоких дозах (10–20 мг). Такая комбинация помогает достичь более выраженного гиполипидемического эффекта, чем монотерапия статинами, и сопоставима с максимальной дозой одного статина. В настоящее время выпускается фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба в одной таблетке. Интенсивность снижения ХС ЛПНП при сочетании применении статина и эзетимиба зависит от выбора конкретного препарата и его дозы (табл. 1.7).

Таблица 1.7

Интенсивность снижения ХС ЛПНП при комбинированном применении статинов и эзетимиба

Низкая интенсивность снижения ХС ЛПНП на < 30 %	Умеренная интенсивность снижения ХС ЛПНП на 30–49 %	Высокая интенсивность снижения ХС ЛПНП на 50–60 %	Очень высокая интенсивность снижения ХС ЛПНП на > 60 %
Эзетимиб 10 мг	Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами: – симвастатин 10 мг – правастатин 20 мг – ловастатин 20 мг – флувастатин 40 мг – питавастатин 1 мг	Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами: – симвастатин 20–40 мг – правастатин 40 мг – ловастатин 40 мг – флувастатин 80 мг – питавастатин 2–4 мг – аторвастатин 10–20 мг – розувастатин 5–10 мг	Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами: – аторвастатин 40–80 мг – розувастатин 20–40 мг

Эзетимиб хорошо переносится. Прием препарата может сопровождаться повышением сывороточных трансаминаз, особенно при совместном применении со статинами. Эзетимиб не рекомендуется сочетать со статинами

у пациентов с содержанием печеночных ферментов, превышающих в 3 раза верхнюю границу нормы, и в остром периоде заболеваний печени. Одновременный прием циклоспорина может существенно повысить концентрацию эзетимиба в плазме, поэтому лучше к такой комбинации не прибегать.

Фибраты. Фибраты являются производными фиброевой кислоты и их механизм действия основывается на стимуляции внутриклеточных рецепторов- α , активируемых пролифератором пероксисом (PPAR α), расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR α рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеинов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α -рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. Как отмечалось ранее, совместное применение статинов и фибратов повышает риск рабдомиолиза, что не наблюдается при применении фенофибрата, и такая комбинация разрешена. На фоне приема фенофибрата уровень ТГ может снижаться на 50 % и более, уровень ХС ЛПНП — на 25 %. Отмечается повышение ХС ЛПВП на 10–30 %. Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25 %, фибриногена — на 21 %, С-реактивного белка — на 34 %.

Фибраты, как правило, хорошо переносятся. Самыми частыми осложнениями, связанными с их применением, являются миопатия, повышение уровня печеночных ферментов и желчнокаменная болезнь. На фоне приема фибратов может развиваться почечная дисфункция с повышением уровня креатинина и снижением скорости клубочковой фильтрации, а также панкреатит.

Омега-3 ПНЖК. Омега-3 ПНЖК (в форме эфира эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) — икозапента) в соответствии с современными воззрениями являются основными препаратами для снижения уровня ТГ. В ходе выполнения рандомизированного клинического исследования JELIS, включавшего 18 645 жителей Японии с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группу низкоинтенсивного режима приема статина в сочетании с 1,8 г ЭПК в день или группу изолированного приема статина (в отсутствие группы плацебо), было отмечено статистически значимое снижение риска развития тяжелых осложнений коронарной болезни сердца на 19 % в группе сочетанного применения статина и ЭПК по сравнению с группой изолированного приема статина.

Эффективность применения ЭПК была подтверждена в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REDUCE-IT, выполненном в 473 исследовательских центрах в 11 странах мира, медиана продолжительности наблюдения составила 4,9 года. В исследование включались пациенты с установленными в анамнезе

ССЗ (~70 % пациентов) или пациенты с сахарным диабетом и хотя бы одним дополнительным фактором риска развития осложнений ССЗ, концентрация ТГ должна была быть в диапазоне от 1,7 до 5,63 ммоль/л, концентрация ХС ЛПНП — в диапазоне от 1,06 до 2,59 ммоль/л, и пациенты должны были принимать стабильную дозу статина в течение не менее 4 недель. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Исследование продемонстрировало статистически значимое снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25 % в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (форма ЭПК в дозе 2 грамма 2 раза в сутки) в сравнении с плацебо.

Ингибиторы PCSK9. Белок PCSK9 представляет собой сериновую протеазу семейства субтилаз (протеиновых конвертаз), главным образом экспрессируется в печени и в гораздо меньшей степени — в головном мозге, кишечнике, почках. Основная функция PCSK9 заключается в регуляции численности рецепторов ЛПНП (рЛПНП) на поверхности гепатоцитов. Молекулы PCSK9 секретируются во внеклеточное пространство и связываются с расположенными на клеточной мембране гепатоцитов рЛПНП с образованием комплексов «PCSK9 – рЛПНП». Затем эти комплексы погружаются (интернализуются) внутрь гепатоцитов посредством эндоцитоза и разрушаются в лизосомах. Таким образом, чем больше образовалось PCSK9 в клетке, тем выше его концентрация в крови и тем больше рЛПНП будет захвачено и разрушено. Кроме того, существуют предположения, что PCSK9 нарушает биосинтез частиц рЛПНП в гепатоците. В результате опосредованного высоким содержанием PCSK9 резкого снижения количества рЛПНП на поверхности клеток печени большинство частиц ЛПНП не могут прикрепиться к гепатоциту и элиминироваться из организма по маршруту гепатоцит — желчь — кишечник — каловые массы, а продолжают циркулировать и накапливаться в крови, приводя к гиперхолестеринемии, что сопровождается избыточной доставкой ХС в стенки сосудов и развитием атеросклероза.

Современные лекарственные средства на основе человеческих моноклональных антител против PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб, бокозицумаб) в результате I и II фаз клинических испытаний продемонстрировали дозозависимое безопасное и эффективное снижение ЛПНП на 60–70 % при подкожном введении 1 раз в 2–4 нед. Более того, не наблюдалось значимых побочных эффектов, кроме незначительных аллергических реакций на месте введения. Три крупных исследования III фазы клинических испытаний FOURIER, ODYSSEY, SPIRE однозначно показали, что ингибиторы PCSK9 надежно и безопасно снижают уровни ЛПНП в сыворотке крови, независимо от проводимой фоновой липидснижающей терапии и профилактики ССЗ.

Однако программа SPIRE была остановлена, так как у значительной части пациентов образовались антитела против препарата бокозиумаб. Это скорее всего было связано с тем, что данный препарат является гуманизированным и содержит не полностью человеческие антитела по сравнению с алирокумабом и эволокумабом, которые имеют в своем составе полностью человеческие моноклональные антитела.

В 2015 г. препараты алирокумаб и эволокумаб, прошедшие все стадии клинических испытаний, были одобрены регулирующими органами в США и Европе для практического использования. С 2016 г. данные препараты также разрешены для клинического применения в России. Они могут назначаться при длительной первичной гиперхолестеринемии или при смешанных дислипидемиях как в составе комплексной терапии совместно со статинами, так и в виде монотерапии в дополнение к диете. Данные препараты обладают некоторыми преимуществами по сравнению со статинами, заключающимися в более эффективном снижении уровней ОХС и ХС ЛПНП, а также отсутствием ряда кратковременных побочных эффектов, свойственных статинам (миотоксичность, гепатотоксичность и др.). Однако весомый недостаток на данный момент, ограничивающий повсеместное применение, заключается в их высокой стоимости.

Эффективность гиполипидемической терапии по степени снижения ХС ЛПНПВ представлена в табл. 1.8.

Таблица 1.8

Степень снижения ХС ЛПНП при различной гиполипидемической терапии

Лечение	Среднее снижение ХС ЛПНП
Терапия статинами умеренной интенсивности	~30 %
Высокоинтенсивная терапия статинами	~50 %
Высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб	~65 %
Ингибитор PCSK9	~60 %
Ингибитор PCSK9 + высокоинтенсивный статин	~75 %
Ингибитор PCSK9 + высокоинтенсивный статин + эзетимиб	~85 %

Инклисиран. Лекарственный препарат с действующим веществом инклисиран — первый и единственный в классе гиполипидемических лекарственных средств на основе малой интерферирующей РНК (миРНК), предназначенный для лечения пациентов с первичной гиперхолестеринемией (семейной гетерозиготной и несемейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете. Действие препарата основано на таргетном воздействии на белок печени, который играет важную роль в поддержании высокого уровня ХС ЛПНП. В отличие от

ингибиторов PCSK9, инклисиран не является моноклональным антителом. Гиполипидемический эффект инклисирана сохраняется длительное время после однократного введения, что позволяет применять его 1 раз с интервалом в 6 месяцев в дозе 300 мг у пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, что является существенным его преимуществом.

В 2022 г. зарегистрирован лекарственный препарат под торговым названием сибрава. Ранее препарат был одобрен FDA. Основанием для регистрации стали результаты клинических испытаний III фазы ORION 9, 10 и 11 с участием более 3,5 тыс. пациентов с ССЗ, ассоциированными с атеросклерозом, или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, у которых был повышен уровень ХС ЛПНП на фоне максимально переносимой дозы статинов. В исследованиях показано, что инклисиран достоверно снижает уровень ХС ЛПНП на 52 % относительно исходного уровня к 17-му месяцу терапии и удерживает его снижение на 54 % на постоянном уровне в течение периода лечения от 3 до 18 мес. Исследователи отметили благоприятный профиль безопасности и хорошей переносимости инклисирана, сопоставимой с плацебо.

В 2023 году обновлены клинические рекомендации Российского кардиологического общества по медикаментозной терапии дислипидемий (табл. 1.9).

Таблица 1.9

Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемий (РКО, 2023)

Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемий	ESC/EAS	УДД	УУР
Всем пациентам с ДЛП рекомендована терапия статином в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛПНП	IA	1	B
Пациентам, не достигшим целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в том числе статина с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле	IB	2	A
У пациентов с очень высоким риском и недостижением целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статина в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклисиран с целью вторичной профилактики ССЗ	IA (нет для инклисирана)	1	A
В случае значительного повышения уровня ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска (выше 4,0 ммоль/л), рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле	нет	1A	A

Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемий	ESC/EAS	УДД	УУР
В случае значительного повышения уровня ХС ЛПНП у пациентов экстремального или очень высокого риска (выше 5,0 ммоль/л), рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина в максимально переносимой дозе + эзетимиб + ингибитор PCSK9: алирокумаб, эволокумаб или инклисиран	IA (нет для инклисирана)	1	A
У пациентов с очень высоким риском, без СГХС, и недостижением целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статина с/без эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклисиран с целью первичной профилактики ССЗ	IIbC	2	A

Примечание: УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

Новые гиполипидемические лекарственные средства. Помимо основных ЛС, следует обратить внимание на новые гиполипидемические препараты.

Бемпедоевая кислота — ингибитор фермента АТФ-цитратлиазы (ACL), подавляющей биосинтез холестерина ЛПНП в крови посредством стимуляции ЛПНП-рецептора. В настоящее время препарат одобрен для применения в комбинации со статинами у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или гиперхолестеринемией, не поддающейся полной коррекции на фоне терапии статинами, у пациентов с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, обусловленным атеросклерозом. Ранее опубликованные исследования показали, что применение бемпедоевой кислоты в виде монотерапии ассоциируется со снижением ЛПНП на 17–28 %. АТФ-цитратлиаза активна в печени и не активна в большинстве периферических тканей, включая скелетные мышцы. Порядка 90 % всех случаев непереносимости терапии статинами связано с мышечными симптомами. Таким образом, этот препарат представляется перспективным для использования, в том числе в виде монотерапии у пациентов с непереносимостью статинов.

В исследовании CLEAR оценивалось влияние бемпедоевой кислоты на клинические исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития и непереносимостью статинов. Суммарный риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий в группе бемпедоевой кислоты оказался на 13 % ниже, чем в группе плацебо. Вероятность появления фатального и нефатального инфаркта миокарда в случае приема препарата оказался ниже на 23 %, а необходимость реваскуляризации коронарных артерий на 19. Одним из нежелательных эффектов препарата является развитие подагры.

Мипомерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, способный связывать РНК-мессенджер (мРНК) ApoB, который запускает селективную деградацию молекул мРНК. Вводится подкожно 1 раз в неделю. После подкожной инъекции олигонуклеотид преимущественно транспортируется в печень, где связывается со специфической мРНК, предотвращая трансляцию белка ApoB и, следовательно, уменьшает продукцию атерогенных липидов и липопротеинов, в том числе ЛПНП, в частности, у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Основной проблемой его применения является гепатотоксичность, отмечена способность препарата приводить к развитию стеатоза печени.

Лопимапид ингибирует микросомальный белок транспортера TG и фосфолипидов из эндоплазматического ретикулума в ApoB, таким образом предотвращает образование ЛПОНП в печени и хиломикронов в кишечнике. Применяется при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. В комбинации со статинами снижает уровень ЛПНП на 50 %. Влияние препарата на сердечно-сосудистые исходы еще не определено, а на фоне его приема нередко возникают диспептические расстройства и повышается уровень аминотрансфераз.

Эвинакумаб — ингибитор ангиопоэтин-подобного белка 3 (ANGPTL3) на основе человеческого моноклонального антитела. Это новое гиполипидемическое средство, эффективное при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, в том числе при очень низкой функциональной активности рецепторов к ЛПНП. Вводится внутривенно 1 раз в месяц. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы ELIPSE оценивалась краткосрочная эффективность и безопасность эвинакумаба у пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. Препарат (или плацебо) вводился в/в 1 раз в 4 нед., длительность наблюдения составила 24 нед. Исходно статины получали 94 % пациентов, ингибиторы PCSK9 — 75 %, эзетимиб — 75 %, лопимапид — 25 %; 63 % пациентов получали не менее 3 гиполипидемических препаратов. Во всей когорте пациентов применение эвинакумаба приводило к существенному снижению ЛПНП по окончании периода наблюдения — на 47,1 %, тогда как в группе плацебо отмечалось некоторое нарастание этого показателя на 1,9 % ($P < 0.001$). При этом различия между группами лечения и плацебо были более выражены у носителей генотипа «нуль-нуль» (–43.4 % vs. +16.2 %), чем у носителей генотипа «не-нуль» (–49.1 % vs. –3.8 %). Терапия эвинакумабом в течение 24 нед. оказалась безопасной. Результаты post-hoc анализа данного исследования демонстрируют, что применение эвинакумаба у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, получающих максимальную стандартную гиполипидемическую терапию, ассоциируется с двукратным снижением уровня ЛПНП. Необходимы долгосрочные наблюдения для оценки клинической эффективности, а также безопасности длительной терапии эвинакумабом.

Заключение. ИБС является одним из самых распространенных заболеваний ССС. В большинстве случаев морфологической основой ИБС является атеросклероз коронарных артерий. Прошло почти 100 лет, как появилось учение о роли холестерина в развитии атеросклероза: «без холестерина нет атеросклероза». За последние десятилетия изменился как «ландшафт» атеросклероза, так и представления о его развитии. Современные рекомендации по липидснижающей терапии включают «агрессивный» контроль концентрации ЛПНП на фоне ступенчатой комбинированной липидснижающей терапии, а целевые показатели липидограммы определяются суммарным сердечно-сосудистым риском.

Для лечения дислипидемии уже более 40 лет используются статины. Наряду с гиполипидемическим действием они обладают и преитропными эффектами. Разработаны схемы и подходы к коррекции дислипидемий статинами, выявлены побочные эффекты, а также разработана профилактика их возникновения. Лечение, как правило, начинают с монотерапии статинами. В случае недостижения целевого уровня ЛПНП показана комбинация статина в высокой дозе и эзетимиба. Если и на такой комбинации целевое содержание ЛПНП не достигнуто, то возможна тройная терапия с добавлением ингибитора PCSK9 или инклисирана. Таким образом, современные инновационные биотехнологические лекарственные средства на основе человеческих моноклональных антител, антисмысловых олигонуклеотидов открыли дополнительные перспективы в части улучшения терапии и коррекции статин-резистентных форм дислипидемий.

Атеросклероз продолжает оставаться актуальной проблемой и в настоящее время. Поэтому в мире ведется поиск новых эффективных лекарственных средств. Можно надеяться, что в скором будущем проблема атеросклероза не будет столь грозной.

Контрольные вопросы:

1. Роль холестерина в организме.
2. Целевые значения липидов крови.
3. Осложнения статинотерапии.
4. Современный взгляд на развитие атеросклероза.
5. Тактика ведения при проведении статинотерапии.
6. Ингибиторы PCSK9.
7. Современные лекарственные средства на основе человеческих моноклональных антител.
8. Характеристика бемпедоевой кислоты.
9. Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемий (2023 г.).
10. Классификация статинов по эффективности действия.
11. Характеристика тройной гиполипидемической терапии.

1.4. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — заболевание миокарда, характеризующееся асимметричной или симметричной гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) с обязательным вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки (МЖП) (рис. 1.3).

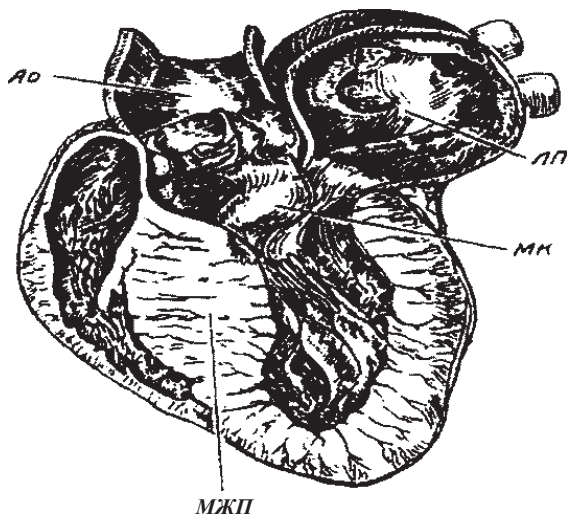


Рис. 1.3. Строение сердца при ГКМП

ГКМП встречается с частотой примерно 1 на 500 человек. Немного чаще она наблюдается в странах Южной Америки, Западной Европы, в Китае и Японии. Преимущественно страдают люди молодого возраста (25–35 лет). **Мужчины болеют намного чаще женщин.** Несмотря на небольшую распространенность, ГКМП остается одной из наиболее частых причин внезапной сердечной смерти у молодых людей.

Основной причиной ГКМП является генетическая мутация. На сегодняшний день известно около 11 генов, изменение которых приводит к развитию данного заболевания. Они отвечают за выработку различных белков, входящих в состав мышечных волокон миокарда, — тропонинов, легких и тяжелых цепей миозина, актина и т. д. Нарушение синтеза одного из них приводит к утолщению миокарда.

Болезнь не следует путать с гипертрофией ЛЖ при повышенном АД или пороках сердца, занятиях спортом. Вторая еще называется «гипертоническим сердцем» или «рабочей гипертрофией миокарда», она развивается как

компенсаторная реакция мышцы в ответ на повышенную нагрузку. При гипертонии ЛЖ необходимо преодолеть высокое сосудистое сопротивление, поэтому ему приходится работать с большей силой. При некоторых сердечных пороках из-за неправильной работы клапанов в ЛЖ поступает увеличенный объем крови, который нужно «протолкнуть» в аорту и магистральные артерии.

Гипертрофия миокарда отличается от ГКМП тем, что утолщение стенок ЛЖ происходит постепенно и равномерно. При ГКМП же в подавляющем большинстве случаев такие изменения очень выражены и непропорциональны, им подвергаются только отдельные части ЛЖ — верхняя или нижняя треть МЖП, верхушка и т. д. Дифференциальная диагностика ГКМП и спортивной гипертрофии ЛЖ представлена в табл. 1.10.

Таблица 1.10

Дифференциальная диагностика ГКМП и спортивной гипертрофии ЛЖ

Характеристики	ГКМП	Спортивная гипертрофия ЛЖ с толщиной стенки > 13 мм
Анамнез	Семейный анамнез ГКМП	Нет семейного анамнеза ГКМП
ЭКГ	ЭКГ-паттерн ГКМП	Вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ
ЭхоКГ, МРТ	КДД ЛЖ < 45 мм, асимметричная гипертрофия ЛЖ, ПСД МК, диастолическая дисфункция, зоны фиброза миокарда	КДД ЛЖ > 45 мм, ОТС < 0,5, асимметричная гипертрофия ЛЖ, нет ПСД, супранормальная диастолическая дисфункция, нет зон фиброза
Стресс-тесты	При $OV_{2\max} < 50$ мл/кг/мин или < 120 % ожидаемой величины может быть снижение АД или недостаточный прирост на пике нагрузки, может быть ЖА	При $OV_{2\max} > 50$ мл/кг/мин или > 120 % ожидаемой величины нормальная реакция АД, нет ЖА
Динамика толщины миокарда	Нет уменьшения толщины миокарда через несколько месяцев после прекращения физической нагрузки	Уменьшение толщины миокарда через несколько месяцев после прекращения физической нагрузки

Чаще всего гипертрофия развивается не равномерно, а только в одном участке ЛЖ. Особенно неблагоприятным является утолщение верхней части МЖП, из-за чего сужается просвет выходного отдела ЛЖ. Вследствие патологического разрастания мышечные волокна начинают располагаться беспорядочно. Это создает условия для циркуляции нервного импульса и способствует развитию нарушений ритма. Кроме того, происходит замещение миокарда соединительной тканью.

Принято выделять морфологические типы ГКМП (рис. 1.4).

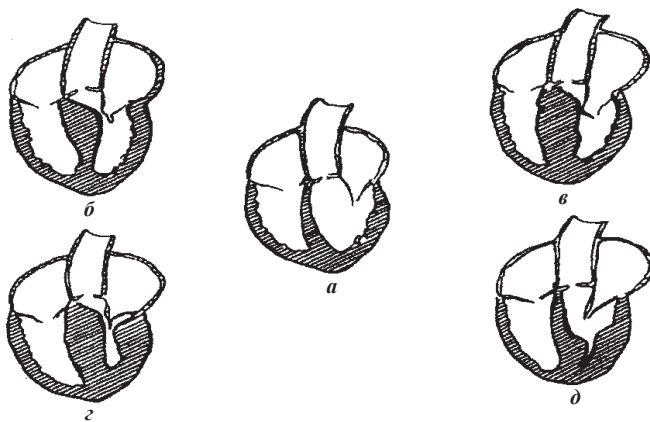


Рис. 1.4. Схематическое изображение основных морфологических типов ГКМП:
а — нормальное сердце; *б* — гипертрофия МЖП преимущественно базальных отделов;
в — гипертрофия МЖП на всем протяжении; *г* — гипертрофия МЖП и стенки левого
 желудочка; *д* — гипертрофия преимущественно верхушки ЛЖ

Еще одна большая проблема ГКМП — возникновение ишемии миокарда, то есть ухудшение кровоснабжения сердечной мышцы. Этому есть две причины: сдавление сосудов гипертрофированным миокардом и диастолическая дисфункция — как известно, само сердце наполняется кровью именно в фазу диастолы.

Также у ГКМП есть более редкие причины:

- наследственные заболевания: болезнь Фабри, нейрофиброматоз;
- нейромышечные болезни: атаксия Фридриха;
- эндокринные патологии: акромегалия, феохромоцитома;
- метаболические расстройства: амилоидоз;
- применение лекарственных препаратов (анаболических стероидов, такролимуса, гидроксихлорохина).

Макроскопически при ГКМП имеются:

- а) диффузная или очаговая гипертрофия миокарда;
- б) структурное изменение митрального клапана с расположением передней створки под углом к плоскости клапана, ее утолщение и выпадение в просвет выносящего тракта ЛЖ;
- в) полость ЛЖ небольших размеров;
- г) гипертрофированное и дилатированное левое предсердие.

Микроскопически при ГКМП определяют:

- а) гипертрофия кардиомиоцитов с измененной формой ядер, окруженных светлой зоной («периферическим нимбом»);

б) нарушение взаимной ориентации мышечных волокон (результат мутаций саркомеров);

в) очаги фиброза и рубцовых изменений.

Принято выделять следующие формы ГКМП: семейная, у пожилых, спорадическая. Также выделяется гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (25 %) и гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия (75 %).

Гемодинамические варианты обструктивной кардиомиопатии:

– с наличием субаортальной обструкции в покое (с так называемой базальной обструкцией);

– с лабильной обструкцией выходного тракта желудочков, характеризующейся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового градиента давления без видимой причины;

– с латентной обструкцией, которая выявляется только при физической нагрузке и провокационных фармакологических пробах.

Классификация ГКМП по степени повышения давления в ЛЖ:

1) I степень: давление до 25 мм рт. ст.;

2) II степень: давление от 25 до 36 мм рт. ст.;

3) III степень: давление от 36 до 44 мм рт. ст.;

4) IV степень: давление выше 45 мм рт. ст.

Существуют и другие классификации степени повышения давления в ЛЖ.

В основе патогенеза любых форм ГКМП лежит диастолическая дисфункция. Характерно снижение эластичности и сократительной способности гипертрофированного миокарда, сдавление коронарных сосудов гипертрофированным миокардом и несоответствие коронарного кровотока в неизмененных сосудах гипертрофированного миокарда, нарушение скорости проведения возбуждения в желудочках с асинхронным сокращением различных отделов миокарда, асинергизм сокращения отдельных участков миокарда со снижением пропульсивной способности ЛЖ.

Различают следующие варианты течения ГКМП:

1. Стабильное, доброкачественное течение.

2. Внезапная смерть.

3. Прогрессирующее течение, характеризующееся усилением одышки, слабости, утомляемости, болевого синдрома (атипичные боли/стенокардия), появлением пресинкопальных и синкопальных состояний, нарушением диастолической функции ЛЖ.

4. «Конечная стадия», характеризующаяся неуклонным прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН), обусловленной ремоделированием миокарда и систолической дисфункцией ЛЖ.

Развитие фибрилляции предсердий и связанных с ней осложнений (тромбоэмболических) является самостоятельным фактором плохого прогноза у пациентов с ГКМП.

Так как основную опасность для жизни пациента представляет ГКМП с обструкцией выносящего тракта, то чаще всего применяется гемодинамическая классификация (табл. 1.11).

Таблица 1.11

Гемодинамическая классификация ГКМП

Разновидность ГКМП	Показатели давления в левом желудочке	Клиническая картина
Необструктивная форма	Давление менее 30 мм рт. ст. в покое и при выполнении нагрузочной пробы	Симптомов нет, либо есть незначительные боли в грудной клетке при физических приступах учащенного сердцебиения
Латентная форма	Давление менее 30 мм рт. ст. в покое, более 30 мм рт. ст. при нагрузочной пробе	Частые боли в сердце, неприятные ощущения перебоев головокружения, предобморочные состояния
Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия	Давление превышает 30 мм рт. ст. в покое	Выраженные боли в грудной клетке, частые приступы потери сознания, признаки ХСН

Пациент с ГКМП может долгое время чувствовать себя вполне здоровым и не испытывать никаких неприятных ощущений. Первыми симптомами могут быть загрудинные боли или потеря сознания во время физической нагрузки.

В клинической картине ГКМП выделяют типичную триаду симптомов:

- боли в грудной клетке;
- нарушения ритма;
- синкопальные состояния (обмороки).

Боль в области сердца очень напоминает таковую при стенокардии (тянущие/сжимающие боли за грудиной, усиливающиеся при физической нагрузке), потому что она обусловлена ишемией миокарда. Характерным отличием является то, что она не только не облегчается после приема нитроглицерина, а может стать еще сильнее. Это объясняется тем, что препарат расширяет сосуды, из-за чего снижается АД. Это заставляет сердце биться чаще; высокая частота сердечных сокращений уменьшает фазу диастолы, в которую как раз происходит кровоснабжение миокарда.

Обмороки или предобморочные состояния (головокружение, потемнение в глазах, чувство «дурноты») возникают из-за обструкции утолщенным миокардом выходного отдела ЛЖ, вследствие чего ухудшается кровоснабжение головного мозга. Также причиной обмороков выступают различные аритмии.

- На поздних стадиях болезни появляются признаки ХСН:
- общая слабость, быстро наступающая утомляемость;
 - одышка, которая усиливается при выполнении физической работы или в лежащем положении;
 - ощущение тяжести или ноющей боли в правом боку под ребрами из-за увеличения печени;
 - отечность ног, особенно заметная по вечерам.

Наличие симптоматики и ее выраженность зависят от степени утолщения стенок сердца и стремительности развития этого процесса, который у всех протекает по-разному. Иногда ГКМП быстро приводит к инвалидности, а у кого-то может наблюдаться абсолютно бессимптомное течение, что сопутствует хорошему прогнозу.

Диагностика ГКМП начинается с вопросов о «семейных» болезнях, так как ГКМП — это генетическое заболевание. Уточняется, была ли подобная болезнь у кого-нибудь из близких родственников пациента, умер ли кто-то из членов семьи в молодом возрасте от сердечной патологии (диагноз наиболее вероятен, если пациенту от 20 до 40 лет).

Большое внимание во время осмотра уделяется аускультации сердца. Довольно часто удается услышать систолический шум в III и IV межреберьях по левому краю грудины. Его выраженность говорит о степени обструкции выходного отдела ЛЖ.

Основной метод диагностики ГКМП — ЭхоКГ с режимом доплерографии, в процессе которой можно обнаружить следующие изменения:

- 1) толщина МЖП более 15 мм, а задняя стенка ЛЖ — без утолщения;
- 2) высокое давление в выходном тракте ЛЖ (более 30 мм рт. ст.);
- 3) соприкосновение створки митрального клапана с МЖП;
- 4) дрожание створок клапана аорты в момент систолы.

Иногда пациента просят выполнить физическое упражнение (присесть 10 раз). Это позволяет выявить скрытую обструкцию выводящего тракта ЛЖ.

В табл. 1.12 представлены инструментальные критерии диагноза ГКМП.

Таблица 1.12

Инструментальные критерии диагноза ГКМП (W. J. McKenna и соавторы, 1994)

Метод	Большие критерии	Малые критерии
ЭКГ	Признаки гипертрофии ЛЖ с нарушением реполяризации; инверсия зубца Т в I, aVL, V3–V6 (≥ 3 мм) или II, III, aVF (≥ 5 мм). Аномальные зубцы Q (> 5 мс) или 1/4R по крайней мере в двух отведениях II, III, aVF, V1–V4 или I, aVL, V3–V6	Блокада одной из ножек пучка Гиса или умеренно выраженные нарушения проводимости (V4–V6). Умеренные нарушения реполяризации в V4–V6. Глубокий зубец S в отведении V2 (> 25 мм)

Метод	Большие критерии	Малые критерии
ЭхоКГ	Толщина МЖП (передней части) ≥ 13 мм, толщина МЖП (задней части) ≥ 15 мм, толщина задней стенки ЛЖ ≥ 13 мм, толщина ЛЖ (своб.) ≥ 15 мм. Систолическое смещение створок МК (контакт створки с МЖП)	Толщина МЖП (передней части) ≥ 12 мм, толщина МЖП (задней части) ≥ 14 мм, ТЗС ≥ 12 мм, толщина задней стенки ЛЖ (своб.) ≥ 14 мм. Умеренное систолическое смещение створок МК. Увеличение створок МК

В отдельных случаях, когда обычные методы обследования не позволяют поставить точный диагноз ГКМП, может проводиться коронароангиография и генетическое исследование для выявления мутаций.

Примеры формулировки диагноза:

1. Гипертрофическая кардиомиопатия, обструктивная форма (градиент давления в выходном тракте левого желудочка 59 мм рт. ст.), недостаточность аортального клапана с регургитацией 2-й степени. Операция миосептэктомия, пластика аортального клапана. Осложнения: эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. НИ (ХСН ФК II).

2. Гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма (градиент давления в выходном тракте левого желудочка 15 мм рт. ст.), недостаточность митрального клапана с регургитацией 2-й степени. Операция миосептэктомия, пластика аортального клапана. Осложнения: пароксизмальная форма фибрилляции/трепетания предсердий. ЭФИ и РЧА трепетания предсердий. НИ (ХСН ФК I).

3. Гипертрофическая кардиомиопатия, латентная форма (градиент давления в выходном тракте левого желудочка в покое 18 мм рт. ст., при физической нагрузке 48 мм рт. ст.), недостаточность митрального клапана с регургитацией 2-й степени. Операция миосептэктомия, пластика аортального клапана. Осложнения: НИ (ХСН ФК II).

Лечение. Задачи лечения пациентов с ГКМП:

1. Уменьшение симптомов заболевания и продление жизни пациентов путем воздействия на основные нарушения гемодинамики.

2. Лечение возможной стенокардии, тромбоэмболических и неврологических осложнений.

3. Уменьшение выраженности гипертрофии миокарда и предотвращение ее увеличения.

4. Профилактика и лечение аритмий, сердечной недостаточности, предотвращение внезапной смерти.

Общие мероприятия: запрет занятий спортом, ограничение значительных физических нагрузок.

Фармакотерапия:

1. *Бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол).* Эффективные лекарственные средства, уменьшающие выраженность клинических проявлений (одышки, болей в сердце, приступов сердцебиения) и замедляющие прогресс заболевания.

2. *Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем)* назначают при наличии у пациента противопоказаний к приему бета-адреноблокаторов (бронхиальная астма, хроническая бронхообструктивная болезнь легких, АВ-блокады II и III степени);

3. *Диуретики. Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон)* используются при развитии ХСН. Торасемид, гидрохлортиазид применяются при тяжелых явлениях застоя: постоянной одышке, выраженных отеках ног, скоплении жидкости в грудной и брюшной полостях.

4. *Антикоагулянты.* У многих пациентов с ГКМП довольно часто развивается фибрилляция предсердий, при которой повышен риск тромбообразования и инсульта; это является показанием для назначения антикоагулянтной терапии (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан).

Согласно рекомендациям ESC (2024 г.) антикоагулянтная терапия показана пациентам с риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VA 2 балла с классом рекомендаций 1А. Оценку 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VA рекомендуется рассмотреть как индикатор повышенного риска тромбоэмболических осложнений и основание для антикоагулянтной терапии с классом рекомендаций 1а (без всяких оговорок об информированном желании пациента о риске кровотечений). Антикоагулянты показаны всем пациентам с фибрилляцией предсердий и сопутствующей ГКМП, амилоидозом сердца; не менять хорошо подобранную терапию варфарином на ПОАК у пациентов старше 75 лет с полипрагмазией.

5. *Антиаритмические препараты.* Почти у всех пациентов с ГКМП возникают жизнеугрожающие нарушения ритма, с целью контроля которых могут быть назначены амиодарон, соталол.

Большим ГКМП нельзя назначать вазодилаторы. К ним относятся нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, а также блокаторы кальциевых каналов — амлодипин и нифедипин. Эти препараты вызывают рефлекторную тахикардию, что только усугубляет заболевание.

Существуют пациенты, у которых очень высок риск внезапной сердечной смерти: у них в семье уже были подобные случаи, они падают в обморок и имеют на ЭКГ тяжелые нарушения ритма (частые экстрасистолы, частые суправентрикулярные и желудочковые тахикардии и т. д.). Таким пациентам могут быть показаны:

– имплантация кардиовертера-дефибриллятора — швивание под кожу грудной клетки специального устройства, способного сразу же купировать

возникшее нарушение ритма. Оно позволяет свести риски смерти от аритмии практически к нулю;

– радиочастотная катетерная абляция — разрушение лазером участков патологической импульсации.

Хирургические методы лечения:

1. Желудочковая септальная миоэктомия — эффективный и часто применяемый метод, который представляет собой удаление утолщенного участка межжелудочковой перегородки.

2. Септальная алкогольная абляция — обкалывание этиловым спиртом участков гипертрофированного миокарда, что приводит к их гибели и уменьшению толщины стенок левого желудочка.

3. Имплантация СРТ — ресинхронизация — установка специальных электродов в сердце, которые подают соответствующие сигналы. Особенность состоит в том, что благодаря процедуре волна возбуждения идет с небольшой задержкой и захватывает сначала верхушку, затем МЖП, вследствие чего снижается давление в ЛА, и уменьшается степень обструкции его выходного отдела.

К хирургическому лечению есть строгие показания:

1) высокое давление в выходном отделе ЛЖ в состоянии покоя (более 50 мм рт. ст.);

2) выраженное утолщение стенки ЛЖ (больше 30 мм);

3) яркая клиническая симптоматика (боли, обмороки).

Необходимо помнить, что проводимое лечение может поддержать состояние пациента и убрать симптомы нарастающих осложнений. Полностью избавить пациента от клинических проявлений заболевания может только пересадка сердца.

Критерии эффективности лечения:

– устранение или снижение выраженности субъективных симптомов ХСН, сердцебиения, стенокардии;

– устранение опасных для жизни аритмий;

– улучшение качества жизни.

У пациентов с ГКМП может наступить внезапная смерть. Предикторы внезапной смерти у пациентов с ГКМП:

1) молодой возраст;

2) отягощенный семейный анамнез (несколько эпизодов внезапной смерти);

3) синкопальные состояния в анамнезе;

4) перенесенная ранее желудочковая тахикардия;

5) резко выраженная субаортальная обструкция в покое;

6) выраженная диастолическая дисфункция;

7) возникновение ишемии миокарда и артериальной гипотензии при физической нагрузке;

8) распространенная и выраженная гипертрофия миокарда (толщина стенок > 35 мм);

9) эпизоды нестойкой желудочковой тахикардии («пробежек») при холтеровском мониторировании ЭКГ в течение 24–48 ч;

10) молодые мужчины с семейной формой заболевания, обструкцией выходящего тракта, выраженной гипертрофией миокарда;

11) лица среднего возраста (старше 50 лет) с развернутыми клиническими проявлениями, выраженной гипертрофией миокарда с возможным присоединением систолической дисфункции, фибрилляции предсердий, тромбоэмболии, ХСН;

12) пациенты с прогрессирующей диастолической дисфункцией ЛЖ с повышением конечного диастолического давления в ЛЖ, объемной перегрузкой имплантацией левого предсердия с митральной регургитацией.

В табл. 1.13 представлена стратегия лечения ГКМП.

Таблица 1.13

Стратегии лечения ГКМП

Стратегия	Препарат	Название
Уменьшение саркомерной чувствительности к кальцию	Ингибиторы кальциевых каналов L-типа Ингибиторы поздних натриевых каналов	Дилтиазем Ранолазин Электазин
Аллостерическое ингибирование кардиального миозина	Молекулярные ингибиторы АТФазы миозина	МҮК-461
Миокардиальная метаболическая модуляция	Антиоксиданты Ингибиторы картинин-пальмитотрансфераз	n-ацетилцистеин (NAC) Перхексиллин
Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Кандесартан Лозартан

При своевременном диагностировании, адекватном лечении продолжительность жизни пациента с ГКМП может не отличаться от таковой у здоровых людей. Частота смертности при гипертрофической кардиомиопатии в среднем составляет от 1 до 6 % в год.

Контрольные вопросы:

1. Определение гипертрофической кардиомиопатии.
2. Гемодинамические типы гипертрофической кардиомиопатии.
3. Варианты течения гипертрофической кардиомиопатии.
4. Клинические проявления ГКМП.

5. Медикаментозное лечение пациентов с ГКМП.
6. Тактика наблюдения пациентов с ГКМП.
7. Прединдикторы внезапной смерти пациентов с ГКМП.

1.5. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Онкологические заболевания последние несколько десятилетий неизменно занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности в развитых странах. Благодаря широкому внедрению профилактических скрининговых программ среди населения, своевременной диагностике онкопатологии, современным возможностям химиолучевой терапии и высокотехнологичной хирургической помощи удается достичь стойкой ремиссии онкологического заболевания и значительно повысить выживаемость онкологических пациентов. Однако, несмотря на эффективное лечение, тяжесть состояния онкологического пациента нередко определяется развитием и прогрессированием ССЗ, которые могут являться как самостоятельным исходным процессом, так и следствием кардиоваскулотоксичности специфического лечения. Показано, что в течение ближайших 10 лет сердечно-сосудистые осложнения (ССО) приводят к смерти 30 % пациентов, излечившихся от онкологического заболевания. С другой стороны, ССЗ могут являться основанием для прерывания/смены противоопухолевого лечения, а с прогностической — существенно усугубляют степень тяжести пациента, его отдаленную выживаемость, повышают вероятность летального исхода именно от кардиальных осложнений. Учитывая, что многие лекарственные препараты, применяемые при лечении онкологических заболеваний, могут негативно воздействовать на сердце, а согласно статистическим данным частота различных вариантов ССО варьирует в широких пределах и доказанно зависит от используемого противоопухолевого агента, его дозы, комбинации препаратов, важно своевременно на ранних этапах выявлять факторы риска для ССС, что позволит выбрать оптимальный и наиболее безопасный план лечения, важно также осуществлять контроль течения ССЗ во время противоопухолевой терапии.

Все это привело к активному развитию нового направления кардиологии — кардиоонкологии. Официально данный термин был введен в 2016 году после публикации соответствующего Согласительного документа Европейским обществом кардиологов об организации кардиоонкологических служб.

Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность, связанные с противоопухолевой терапией. Одним из наиболее грозных ССО противоопухолевой терапии является систолическая дисфункция ЛЖ

и сердечная недостаточность (СН), которая зачастую приводит к прерыванию противоопухолевого лечения и ухудшению прогноза пациентов. Наиболее часто систолическую дисфункцию ЛЖ связывают с применением антрациклиновых антибиотиков (антрациклиновая кардиомиопатия) и HER2-таргетной терапией (трастузумаб, пертузумаб и др.), однако она может развиваться и вследствие применения других противоопухолевых препаратов, таких как ингибиторы пути сосудистого эндотелиального фактора роста (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб) и ингибиторы протеасом (карфилзомиб). Так, применение антрациклиновых антибиотиков ассоциировано с развитием систолической дисфункции миокарда вплоть до 50 % пациентов, трастузумаба — до 20 %, ингибиторов тирозинкиназы — от 1 до 10 % пациентов.

Антрациклины оказывают прямое токсическое действие на сердце, при этом кардиотоксический эффект четко зависит от дозы. В большинстве случаев антрациклиновая кардиомиопатия возникает в течение первого года после завершения химиотерапии, дисфункция сердца носит медленно прогрессирующий характер, и течение ее тем тяжелее, чем позже она диагностируется. Исследования последних лет свидетельствуют о возможности частичного, а в ряде случаев полного восстановления функции сердца при раннем выявлении дисфункции ЛЖ и назначении терапии СН. Тем не менее в подобной клинической ситуации при повторном назначении антрациклинов вероятность прогрессирования дисфункции сердца очень высока. Однако поражение сердца может возникать и остро в процессе химиотерапии, в этом случае речь идет об острой кардиотоксичности, которая может проявляться в виде аритмии (чаще всего синусовой тахикардии), неспецифических изменений сегмента ST и зубца T на ЭКГ, бессимптомного снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ или перикардialного выпота. В отличие от хронического поражения сердца, острое антрациклиновое поражение протекает благоприятно, в большинстве случаев носит обратимый характер, и его риск не зависит от дозы.

В отличие от антрациклиновой кардиомиопатии дисфункция сердца, связанная с применением трастузумаба, не зависит от дозы и обычно возникает в процессе лечения, при этом в миокарде отсутствуют значительные структурные изменения. Считается, что эта дисфункция в большинстве случаев обратима в течение нескольких месяцев после отмены препарата, в связи с чем возможно повторное назначение трастузумаба после восстановления функции ЛЖ на фоне кардиопротективной терапии и тщательного мониторинга.

Стратификация исходного кардиоонкологического риска. Каждому онкологическому пациенту для более точного прогнозирования вероятности развития ССО перед началом кардиоваскулотоксической химиотерапии рекомендована стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) с определением исходного кардиоонкологического риска посредством использования специальных шкал.

Риск систолической дисфункции ЛЖ существенно возрастает при сопутствующей лучевой терапии, особенно при использовании высокой дозы облучения на область средостения и левую половину грудной клетки (30 Гр и более), в этом случае даже низкие дозы антрациклина (менее 250 мг/м²) небезопасны и ассоциируются с 5-кратным повышением риска СН. Риск дисфункции ЛЖ значительно повышается при одновременном использовании антрациклинов и трастузумаба (по данным исследований тяжелая СН возникала у 16 % пациентов), поэтому современные режимы противоопухолевой терапии предполагают назначение трастузумаба после завершения антрациклин-содержащего этапа. Дисфункция сердца более вероятна при наличии двух и более факторов риска, а также риск особенно высок у пациентов с уже имеющимися ССЗ (инфаркт миокарда в анамнезе, значимый клапанный порок, ФВ ЛЖ менее 55 %), что объясняется истощением компенсаторных механизмов сердца и снижением его адаптации к антрациклиновому повреждению, а также у пациентов старше 60 лет. Все это нашло отражение в шкалах оценки базового риска, разработанных the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Cardio-Oncology Study Group in collaboration with the International Cardio-Oncology Society (HFA-ICOS). На данный момент созданы оценочные шкалы для 6 групп противоопухолевых препаратов: антрациклины, HER2-ингибиторы, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (iVEGF), ингибиторы тирозинкиназы Абельсона 2-го, 3-го поколений (BCR-ABL TKI), ингибиторы протеасом/иммунномодуляторы, RAF и MEK-ингибиторы. В каждую из шкал включена следующая опорная информация: наличие предшествующих ССЗ (СН, кардиомиопатия, доказанная в прошлом кардиоваскулотоксичность, перенесенный инфаркт миокарда, патология клапанов, тромбозы/эмболии, аритмия), данные визуализации сердца (исходная ФВ ЛЖ), уровни биомаркеров (сTn I/T, BNP/NT-proBNP), наличие основных сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, АГ, СД, ХБП, дислипидемия, курение, ожирение), а также предшествующая химио-лучевая терапия (антрациклины, лучевая терапия на область средостения или левую половину грудной клетки). На основании суммы имеющихся у пациента параметров он распределяется в одну из четырех групп риска развития ССО: низкий (< 2 %), умеренный (2–9 %), высокий (10–19 %) и очень высокий риски (> 20 %). Пациенты высокого и очень высокого риска нуждаются в консультации кардиолога, более частом кардиомониторинге в процессе и после окончания лечения.

Для других 7 групп противоопухолевой терапии (фторпиримидины, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы контрольных иммунных точек (ИИКТ), ингибиторы EGFR, лучевая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, CAR-T терапия с целью оценки исходного сердечно-сосудистого риска, помимо выявления традиционных факторов риска ССЗ, показано использование невалидизированных для онкологических

пациентов калькуляторов (шкалы SMART, ADVANCE, SCORE2, SCORE2-OP, ASCVD, U-Prevent).

В отношении кардиоонкологического риска важно отметить, что данный суммарный параметр не является постоянным и может меняться в зависимости от типа и стадии рака, комбинации противоопухолевых препаратов, их суммарной введенной дозы, сопутствующих заболеваний. Эксперты рекомендуют оценивать риск не только исходно, но и повторно в динамике, особенно если запланировано изменение схемы противоопухолевого лечения.

Диагностика. Стандартно всем пациентам необходимо проводить опрос и физикальное обследование для выявления симптомов и признаков, характерных для СН, однако независимо от их наличия все пациенты нуждаются в кардиологическом мониторинге, включающем инструментальные и лабораторные методики. ЭКГ проводится исходно всем онкологическим пациентам до начала противоопухолевой терапии, а также непосредственно во время и после окончания лечения; более частый контроль показан при использовании препаратов, удлиняющих QTc интервал, провоцирующих нарушения ритма и проводимости сердца (BCR-ABL TKI, MEK- и RAF-ингибиторы, ИИКТ).

Также показана исходная оценка уровня доказанных биомаркеров кардиотоксичности (сTn I/T, BNP/NT-proBNP) всем онкологическим пациентам при условии, что их динамика будет отслежена и в ходе лечения, так как повышение уровней биомаркеров напрямую влияет на тактику назначения кардиопротективной терапии (старт препаратов при высоких уровнях сTn и/или BNP/NT-proBNP даже при нормальной ФВ ЛЖ). Уровень тропонина следует определять каждые 3–6 нед. или перед каждым циклом терапии.

Одним из главных инструментов диагностики является классическая ЭхоКГ с серийным определением ФВ ЛЖ, при этом более точной и информативной считается 3D ЭхоКГ с оценкой ФВ ЛЖ, а также speckle-tracking с оценкой глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ (в исследованиях было показано, что снижение GLS ЛЖ во время или после лечения антрациклинами предшествует снижению ФВ, и что снижение GLS на 10–15 % от исходной величины с высокой точностью предсказывает последующее развитие СН). Критерием дисфункции ЛЖ, связанной с противоопухолевым лечением, является снижение ФВ более чем на 10 процентных единиц от исходной величины при абсолютном значении ниже 50 %. Снижение ФВ ЛЖ может быть обратимым, частично обратимым и необратимым. Дисфункция сердца считается обратимой при восстановлении ФВ в пределах 5 % от исходной величины после отмены противоопухолевого препарата и/или назначения терапии СН. При частично обратимом снижении ФВ возрастает более чем на 10 % от своего наименьшего значения, но остается ниже исходной величины более чем на 5 %. Если ФВ возрастает менее чем на 10 % от своего наименьшего значения и остается ниже исходной величины более чем на 5 %, говорят

о необратимой дисфункции ЛЖ. В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии 2020 г. критерием ранней кардиотоксичности является относительное снижение GLS более чем на 12 % от исходной величины или на 5 % в абсолютном значении. При невозможности и/или неинформативности ЭхоКГ в качестве метода диагностики следует рассмотреть МРТ сердца. Для мониторинга функции сердца в процессе терапии целесообразно использовать тот же метод, который применялся при первичной оценке ФВ ЛЖ.

ЭхоКГ рекомендуется проводить всем онкологическим пациентам, относящимся к группам высокого и очень высокого риска развития кардиоваскулотоксических осложнений до, во время и после окончания лечения. Частота обследования зависит от режима противоопухолевой терапии и состояния ССС пациента. У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца повторное определение ФВ ЛЖ следует проводить по завершении антрациклин-содержащей химиотерапии, если доза доксорубицина не превышает 250 мг/м² (или эквивалентной дозы другого антрациклина), а при кумулятивной дозе доксорубицина > 250 мг/м² дополнительное обследование рекомендовано после каждого повышения дозы примерно на 100 мг/м² (200 мг/м² эпирубицина). Пациентам высокого риска может потребоваться более частый мониторинг — после каждых 2–3 циклов терапии. При длительном лечении у бессимптомных пациентов ЭхоКГ следует проводить раз в 6–12 месяцев.

Стратегии профилактики и мониторинга кардиоваскулотоксических осложнений противоопухолевой терапии. Как известно, патогенетически онкологические и ССЗ во многом объединены общими модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска. С целью профилактики дисфункции ЛЖ и других ССО всем пациентам рекомендуется ведение здорового образа жизни, включая здоровое питание, отказ от курения, выявление и контроль традиционных факторов риска до, в процессе и по окончании лечения с достижением целевых уровней АД < 140/90 мм рт. ст., холестерина липопротеидов низкой плотности < 1,8 ммоль/л при высоком риске, < 1,4 ммоль/л при очень высоком риске, НbА1с < 7 % (> 75 лет — 7,5–8 %), а также поддержание адекватного уровня физической активности (согласно толерантности пациента). Всем онкопациентам показано применение первичной либо вторичной стратегий профилактики ССО химиотерапии.

В ряде клинических исследований были продемонстрированы кардиопротективные свойства определенных бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов альдостерона и статинов, что позволило рассматривать их в качестве средств профилактики дисфункции ЛЖ при назначении кардиотоксичной противоопухолевой терапии. Согласно результатам исследований был показан кардиопротективный эффект карведилола, небиволола, бисопролола, эналаприла, лизиноприла, рамиприла,

периндоприла, кандесартана, валсартана, сакубитрил/валсартана, спиронолактона, агорвостатина, фосфокреатина. Единственным препаратом, одобренным FDA у взрослых и детей для профилактики дисфункции ЛЖ и СН, связанных с применением антрациклинов, является дексразоксан.

Ведение онкопациентов в рамках вторичной профилактики ССО химиотерапии сводится к управлению известными ССЗ на основе соответствующих актуальных клинических рекомендаций по конкретной нозологии до, во время и после специфического лечения.

При антрациклинсодержащей терапии всем пациентам исходно показано проведение ЭКГ + ЭхоКГ + уровень биомаркеров. В процессе терапии пациентам низкого и среднего риска контроль биомаркеров показан каждые 2 цикла, ЭхоКГ через 4 курса и спустя 12 мес. после окончания лечения; пациентам высокого и очень высокого риска — биомаркеры перед каждым очередным введением, ЭхоКГ через 2, 4, 6 курсов и 3, 12 мес. после завершения терапии.

Пациентам всех групп риска, планирующим HER2-терапию, рекомендован тщательный контроль за состоянием ССС (ЭКГ, биомаркеры, ЭхоКГ) исходно и далее каждые 3 мес. в течение года приема препарата, в том числе и через 12 мес. после окончания терапии.

Перед назначением препаратов фторпиримидинового ряда (5-фторурацил, капецитабин) в группах высокого и очень высокого риска (на основе результатов шкал SCORE2/SCORE2-OP) необходимо провести скрининг на наличие коронарной патологии (нагрузочные тесты, стресс-ЭХО, КТ-коронарография).

На фоне терапии iVEGF всем пациентам показан строгий постоянный контроль АД, продолжительности интервала QTc по данным ЭКГ; в группах среднего кардиоонкологического риска биомаркеры и ЭхоКГ оцениваются каждые 4 мес. лечения в течение первого года, высокого/очень высокого риска — каждые 3 мес., и далее — каждые 6–12 мес. у всех пациентов.

Отдельного внимания заслуживают пациенты, которым планируется проведение лучевой терапии, захватывающей область сердца (рак левой молочной железы, рак легкого, Ходжкинская и неходжкинские лимфомы). Согласно мнениям экспертов и данным исследований, «безопасной» для сердца дозы облучения не существует, также как и не существует специфических профилактических мер (например, кардиопротективных препаратов) для снижения риска развития неблагоприятных событий. С учетом доказанного влияния традиционных сердечно-сосудистых факторов риска на частоту развития побочных эффектов лучевой терапии показана строгая коррекция всех модифицируемых факторов риска у всех пациентов до и после терапии, а также пожизненное наблюдение с учетом высокой частоты развития отдаленных последствий через многие годы.

Модификация противоопухолевой терапии и лечение дисфункции ЛЖ и СН, связанных с противоопухолевым лечением. При выявлении дисфункции ЛЖ, соответствующей критериям кардиотоксичности, выбор тактики ведения пациента зависит от степени снижения и абсолютного значения ФВ ЛЖ, наличия симптомов СН, времени выявления (в процессе или после окончания противоопухолевой терапии), онкологического прогноза, эффективности противоопухолевой терапии и, следовательно, предполагает мультидисциплинарный подход. Модификация противоопухолевой терапии включает ограничение суммарной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах, изменение режима и продолжительности введения препаратов, использование усовершенствованных способов доставки антрациклинов (липосомальных форм), а также выбор менее кардиотоксичных режимов терапии.

Антрациклин-индуцированная дисфункция сердца. В случае развития очень тяжелой / тяжелой симптомной СН рекомендуется прекратить использование антрациклинов; умеренная СН требует временного прекращения курса. Для пациентов с легкими симптомами СН мультидисциплинарная команда может принять решение о продолжении использования антрациклинов. При умеренной и тяжелой асимптоматической дисфункции также рекомендовано временное приостановление курсов химиотерапии. Пациенты с легкой асимптомной дисфункцией продолжают химиотерапию с частым контролем за состоянием ССС (биомаркеры, GLS).

HER2-индуцированная дисфункция сердца. Рекомендуется прерывание химиотерапии у пациентов с развившейся симптомной СН от умеренной до очень тяжелой и тяжелой асимптомной. Во всех указанных случаях необходимо проведение соответствующей терапии СН согласно актуальным клиническим рекомендациями. При асимптомном умеренном снижении ФВ ЛЖ до уровня 40–49 % разрешено продолжение анти-HER2-терапии при тщательном кардиомониторинге и на фоне максимальной кардиопротективной терапии.

Всем пациентам с подтвержденной симптомной СН и умеренной/тяжелой асимптомной дисфункцией миокарда абсолютно показано проведение полноценного лечения согласно действующим клиническим протоколам и актуальным рекомендациям по СН (иАПФ/БРА, сакубитрил/валсартан, БАБ, АМКР, iSGLT2 с титрованием доз до максимально переносимых). Методы лечения СН, резистентной к медикаментозному лечению, включают имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов, бивентрикулярных электрокардиостимуляторов для проведения ресинхронизирующей терапии, использование аппаратов вспомогательного кровообращения (искусственных желудочков сердца) и трансплантацию сердца.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции ЛЖ / СН представлен на рис. 1.5.

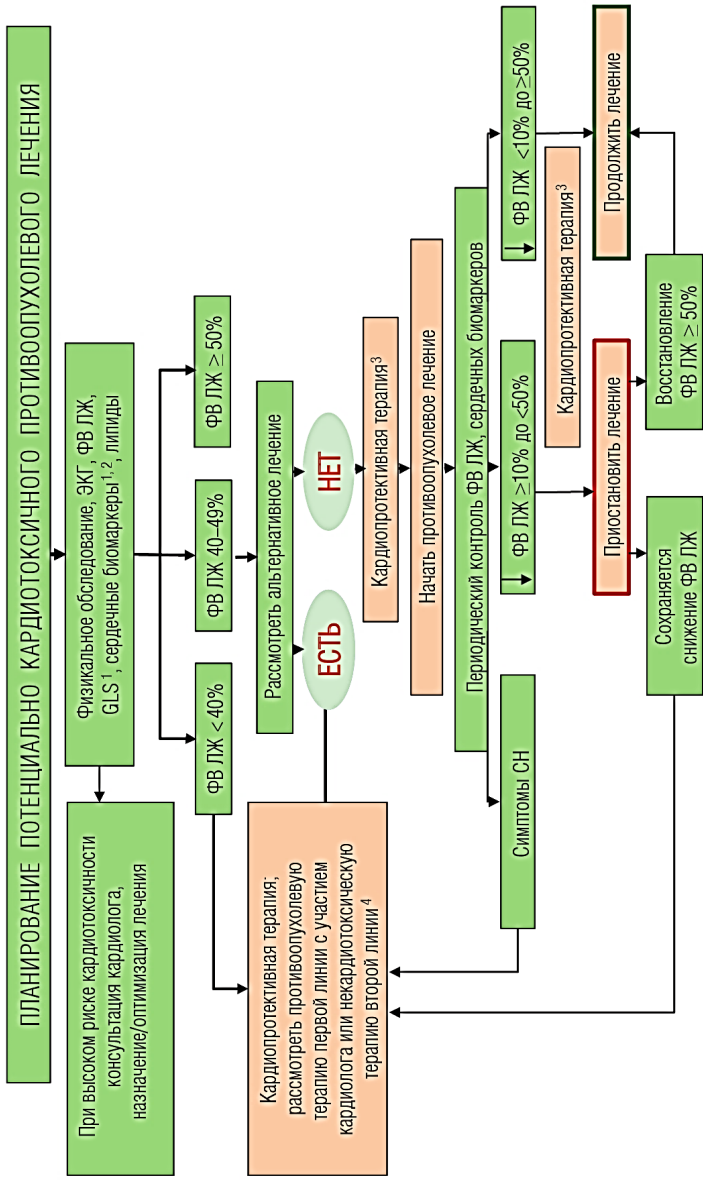


Рис. 1.5. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции ЛЖ и СН (адаптировано с изменениями из Curiñano G. et al., 2020)

Артериальная гипертензия, связанная с противоопухолевой терапией. Причиной развития АГ de novo или выраженной дестабилизации уже существующей АГ может послужить ряд противоопухолевых препаратов: iVEGF, ингибиторы тирозинкиназ 2-го, 3-го поколений BCR-ABL, бригати-ниб, ибрутиниб, фторпиримидины, цисплатин, абиратерон, бикалутамид, энзалутамид и др., а также глюкокортикостероиды, нестероидные анальгетики. Лучевая терапия области шеи также может осложняться развитием АГ за счет повреждения каротидных барорецепторов. Дополнительно риск развития АГ увеличивается при наличии у пациента других факторов риска, включающих стресс, болевой синдром, чрезмерное употребление алкоголя, нарушение функции почек, апноэ во сне, ожирение и снижение физической активности.

Наиболее часто развитие АГ является ранним побочным эффектом iVEGF-терапии и наблюдается в первые 2–4 недели лечения, и, с одной стороны, рассматривается как возможный суррогатный маркер эффективности таргетной терапии, а с другой стороны, служит основной причиной снижения доз или отмены противоопухолевой терапии.

Диагностика. До начала противоопухолевой терапии препаратами, потенциально вызывающими развитие АГ, рекомендуется обследование, направленное на выявление АГ, а также других ССЗ и их факторов риска. Оно включает: сбор анамнеза, физикальное обследование, измерение офисного АД, суточное мониторирование АД и самоконтроль АД при наличии показаний (исключение АГ «белого халата» и «маскированной»), ЭКГ, ЭхоКГ, БАК (определение креатинина и расчет клиренса креатинина и/или СКФ, уровней калия, натрия, липидного спектра), УЗИ почек и дуплексное сканирование почечных артерий — по показаниям.

Повышение САД на 10–20 мм рт. ст. и ДАД на 5–15 мм рт. ст. может возникать даже во время первых циклов химиотерапии уже в течение нескольких часов после ее начала, что может потребовать более быстрого титрования доз антигипертензивных препаратов (каждые 2–3 дня).

Рекомендуется еженедельное измерение АД на первом цикле терапии и затем его определение, как минимум, каждые 2–3 недели во время лечения. После окончания первого цикла химиотерапии, если АД остается на целевом уровне, его контроль может быть ограничен офисным или домашним измерением.

Показанием к временному прекращению специфической противоопухолевой терапии является развитие тяжелой АГ (САД \geq 180 мм рт. ст. или ДАД \geq 110 мм рт. ст.). В дальнейшем необходимо оценить соотношение баланса «риск/польза» между онкозаболеванием и СС-патологией, принять решение о возможности продолжения лечения, снижения доз проводимой противоопухолевой терапии. Возобновление терапии возможно при достижении контролируемой АГ до значений САД < 160 мм рт. ст. и ДАД < 100 мм рт. ст.

Профилактика и лечение АГ, связанной с противоопухолевой терапией. Профилактика повышения АД на фоне противоопухолевой терапии заключается в выявлении и коррекции АГ до начала лечения.

Важное значение имеют немедикаментозные методы лечения АГ: ограничение потребления поваренной соли, отказ от курения и приема алкоголя, нормализация режима питания, достаточные физические нагрузки. Изменение образа жизни должно быть рекомендовано всем пациентам с АГ независимо от уровня АД и степени ССР.

Ввиду отсутствия специфического лечения АГ, индуцированной противоопухолевой терапией, рекомендуется придерживаться общепринятых правил антигипертензивной терапии. С целью коррекции АГ рекомендована стартовая комбинированная терапия, включающая иАПФ/БРА и дигидропиридиновые блокаторы Са-каналов. Применение дилтиазема и верапамила у онкологических пациентов не рекомендовано из-за большого количества неблагоприятных межлекарственных взаимодействий. При недостижении целевых значений АД добавляют БАБ, спиронолактон, нитраты, гидралазин. С осторожностью следует назначать диуретики для снижения АД у данной категории пациентов в связи с тем, что химиотерапия часто осложняется тошнотой и рвотой, которые могут приводить к дегидратации и электролитным нарушениям. Монотерапия может быть рекомендована только пациентам низкого риска ССЗ, с АГ 1-ой степени или пациентам высокого/очень высокого ССР с высоким нормальным АД, а также ослабленным, пожилым пациентам.

Целевые значения АД во время химиотерапии составляют: для большинства лиц < 140 и < 90 мм рт. ст. для САД и ДАД, соответственно; у отдельных бессимптомных пациентов с метастатическим раком — САД 140–160 мм рт. ст. и ДАД 90–100 мм рт. ст. При хорошей переносимости возможно снижение до < 130/80 мм рт. ст., однако не следует допускать снижения АД ниже 120/70 мм рт. ст.

Мониторинг после окончания противоопухолевого лечения.

Сердечно-сосудистый мониторинг после окончания потенциально кардиоваскулотоксической химиотерапии при отсутствии развития ССО во время лечения включает наблюдение за пациентом в течение 12 мес. после последнего введения препарата. У асимптомных пациентов с высоким/очень высоким ССР параметры ЭхоКГ и уровень биомаркеров следует оценивать в динамике через 3 и 12 мес. после окончания лечения, у лиц умеренного/низкого риска — через 12 мес. В дальнейшем визуализацию сердца рекомендовано проводить через 3 года и далее каждые 5 лет. Таким образом, наблюдение за данной когортой пациентов должно быть пожизненным. Ряду пациентов с плохой переносимостью физических нагрузок в течение 12 мес. после завершения терапии онкопатологии при отсутствии изменений на ЭКГ и нормальных уровнях биомаркеров показано выполнение стресс-ЭхоКГ или эргоспирометрии.

В аспекте отдаленного мониторинга за взрослыми пациентами, перенесшими онкологическое заболевание в детстве и подростковом возрасте, важно помнить о том, что эти пациенты имеют повышенный риск развития СН, патологии клапанов, перикарда, ИБС, аритмий.

Всем взрослым пациентам рекомендована ежегодная клиническая оценка сердечно-сосудистого статуса, включая проведение ЭКГ, определение уровней натрийуретических пептидов, риска ССО (калькуляторы SCORE2, SCORE2-OP), модификация факторов риска и коррекция ССЗ. Лицам, перенесшим лучевую терапию, показаны дополнительные методы обследования. Так, следует рассмотреть неинвазивный скрининг на наличие патологии коронарных артерий (стресс-ЭхоКГ, КТ-ангиография, МРТ сердца и др.) каждые 5–10 лет у асимптомных пациентов, которые подверглись лучевой нагрузке > 15 Гр, начиная с 5-го года после завершения лечения. Если лучевой нагрузке были подвержены области головы/шеи, следует проводить УЗИ брахиоцефальных артерий каждые 5–10 лет, начиная с 5-го года. Подобный подход следует рассмотреть и в отношении вовлечения почечных артерий, если лучевая терапия проводилась на область брюшной полости и малого таза.

Контрольные вопросы:

1. Наиболее грозные ССО противоопухолевой терапии.
2. Факторы риска систолической дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности на фоне противоопухолевой терапии.
3. Метод, который является главным в оценке ФВ ЛЖ у пациентов, получающих противоопухолевую терапию.
4. Группы ЛС, которые применяются в лечении дисфункции ЛЖ и СН, связанных с противоопухолевой терапией.
5. Профилактика АГ, связанная с противоопухолевой терапией.
6. Лечение АГ, связанное с противоопухолевой терапией.
7. Целевые значения АД во время химиотерапии.

1.6. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПРОВЕДЕНИЕМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Среди нарушений ритма сердца наиболее распространенной является фибрилляция предсердий (ФП). ФП страдают 0,5–1 % населения земного шара. Как продемонстрировано в исследованиях в округе Олмстед штата Миннесота, скорректированная по возрасту заболеваемость ФП значительно возросла в период с 1980 по 2000 гг., а прогнозируемое число лиц с ФП в США увеличится в 2 раза к 2050 г., что подчеркивает острую потребность в первичной стратегии профилактики развития ФП (рис. 1.6).

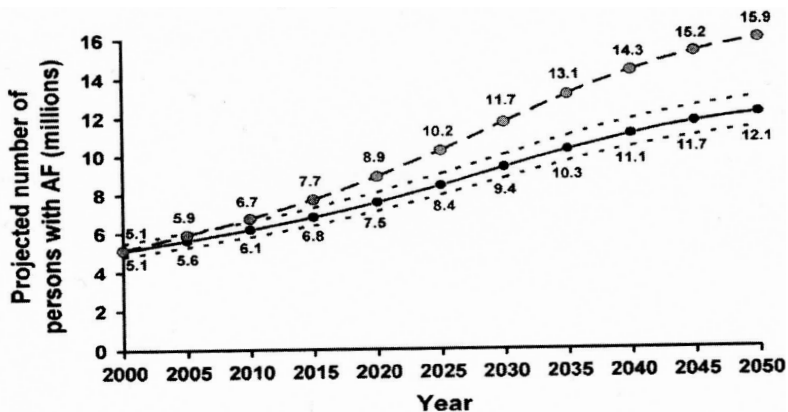


Рис. 1.6. Тенденции распространенности ФП в США

Распространенность ФП в зависимости от возраста и пола представлена в табл. 1.14.

Таблица 1.14

Распространенность ФП в зависимости от возраста и пола

Возрастная группа, лет	Число мужчин с ФП (число всех мужчин)	ФП у мужчин, %	Число женщин с ФП (число всех женщин)	ФП у женщин, %
10–19	0 (72)	0	0 (65)	0
20–29	0 (541)	0	1 (618)	0,16
30–39	1 (945)	0,1	1 (1051)	0,1
40–49	2 (826)	0,2	6 (1073)	0,6
50–59	10 (1030)	1,0	14 (1414)	1,0
60–69	26 (901)	2,9	40 (1308)	3,1
70–79	22 (358)	6,1	56 (670)	8,4
80–89	17 (148)	11,5	33 (372)	8,9
90 и старше	0 (11)	0	5 (50)	10,0
Всего	78 (4832)	1,6	156 (6621)	2,4

Распространенность ФП у женщин оказалась выше в 1,5 раза, однако важно учитывать разницу в демографической пирамиде между мужчинами и женщинами (с возрастом выживаемость мужчин становится ниже, чем женщин), что влияет на распространенность ФП в общей популяции. При проведении стандартизации по возрасту распространенность ФП составила 18,95 и 21,33 на 1 тыс. человек среди мужчин и женщин соответственно.

Несмотря на значительный прогресс в лечении пациентов с ФП, данная аритмия остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в мире. По данным за 2010 г., число лиц с ФП в мире составило 20,9 млн среди мужчин и 12,6 млн среди женщин. Причем с более высокими показателями заболеваемости в экономически развитых странах.

Анализ статистических данных показывает, что распространенность ФП составляет приблизительно 3 % у взрослых в возрасте 20 лет и старше в большей степени среди пожилых людей. Так, распространенность ФП у людей в возрасте 60–69 лет достигает 6 %, 70–89 лет — 9–14 %, в возрасте старше 90 лет — 22 %.

Кроме того, в ближайшие годы прогнозируется не только увеличение числа пациентов с ФП, но и связанных с ней осложнений (рис. 1.7).

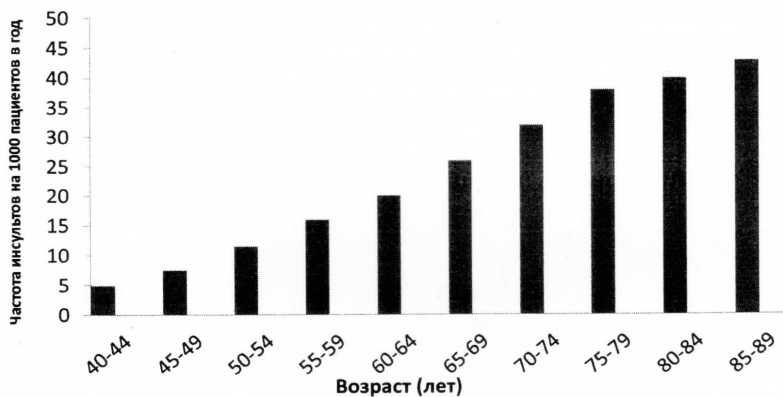


Рис. 1.7. Частота развития инсульта после установки диагноза ФП

По данным Ю. Н. Беленкова и соавторов (2021), общая смертность при ФП увеличивается в 1,5–4 раза, что в основном связано с развитием тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и сердечной недостаточностью. Так, риск развития инсульта у пациентов с ФП, которые не получают противотромботическую терапию, увеличился в 3–5 раз. Расчетный риск развития инсульта у пациентов с ФП в России составляет 4,2 % в год, а летальность в связи с ФП — 12,3 на 100 тыс. населения в год. ФП является причиной 20–30 % ишемических инсультов у лиц всех возрастов и 36 % — у лиц старше 80 лет. В последние годы отмечается рост бессимптомных инсультов. Так, по данным Европейского регистра GLORIA-AF выявлено, что перенесенный инсульт у лиц с ФП с бессимптомным течением встречался чаще более чем в 2 раза (14,7 % против 6 %) по сравнению с лицами, имеющими клинические проявления [18, 20, 26, 35].

Необходимо отметить, что из года в год во всем мире отмечается увеличение числа пациентов с ФП. Вероятнее всего, это связано как со старением населения, так и с увеличением встречаемости факторов риска ФП и улучшением диагностики. Риск развития ФП в течение жизни увеличился на протяжении двух последних десятилетий. Среди пациентов с ФП у двух из пяти пациентов развивается сердечная недостаточность, и у одного из пяти — инсульт.

Последние годы для оценки риска развития инсульта при ФП наиболее широко используется шкала CHA₂DS₂-VASc. Чем больше баллов по шкале, тем выше частота развития инсульта, и наоборот.

На рис. 1.8 представлен риск возникновения инсульта и риск кровотечений.

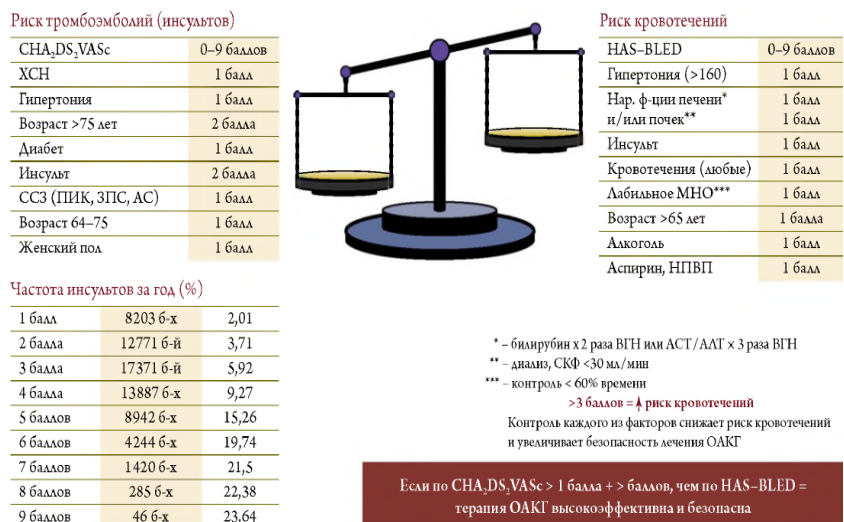


Рис. 1.8. Риск возникновения инсульта и риск кровотечений (в 2024 г. ESC предложена шкала CHA₂DS₂-VA)

Для профилактики тромбозмобилических осложнений у пациентов с ФП используется варфарин и новые оральные антикоагулянты (в литературе обозначаемые сегодня как НОАК или прямые оральные антикоагулянты — ПОАК): дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эндоксабан. На рис. 1.9 представлены рекомендации Европейского общества кардиологов 2016 года по выбору антикоагулянта для конкретного пациента с ФП, а на рис. 1.10 — механизм действия антикоагулянтов.

М. Anjum et al. изучали целесообразность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и одним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc. Целью данного

исследования было изучение риска инсульта и кровотечений у пациентов с ФП 1 баллом по CHA2DS2-VASc. Участниками обсервационного исследования были пациенты с ФП и одним баллом по шкале CHA2DS2-VASc. Наблюдение за ними продолжалось в период с 2011 по 2018 г. Изучались риски ишемического инсульта и больших кровотечений.

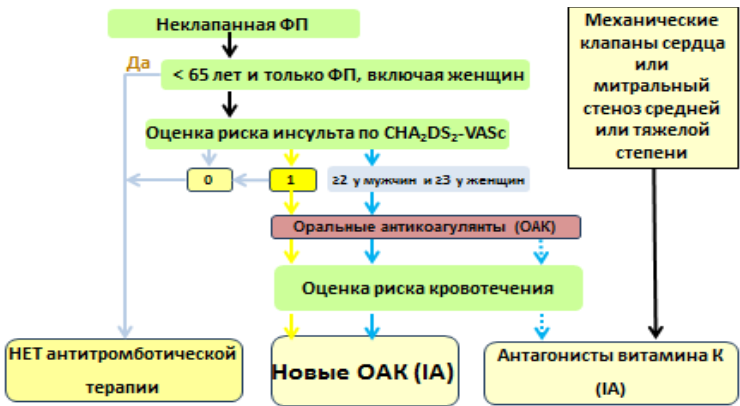


Рис. 1.9. Рекомендации ESC 2016 по ФП: выбор антикоагулянта для конкретного пациента



Рис. 1.10. Механизм действия антикоагулянтов

Результаты исследования:

1. Среди пациентов с ФП частота развития инсульта была ниже в случае антикоагулянтной терапии: 0,51 против 1,05 % в год (скорректированное отношение рисков 0,47; 95 % доверительный интервал 0,37–0,59). В то же время прием антикоагулянтов ассоциировался с повышенным риском больших кровотечений (скорректированное отношение рисков 1,37; 95 % доверительный интервал 1,16–1,63).

2. Пациенты с ФП, не получающие антикоагулянты, характеризовались большим риском ишемического инсульта в сравнении с участниками без ФП (скорректированное отношение рисков 2,47; 95 % доверительный интервал 2,17–2,81).

Таким образом, у пациентов с ФП и одним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc антикоагулянтная терапия сопровождается снижением риска инсульта, но увеличивает риск кровотечений. При этом риск инсульта у таких пациентов все же выше, чем в общей популяции.

Варфарин является одним из первых антикоагулянтов, однако у него есть ряд недостатков:

- необходимость регулярного лабораторного контроля;
- масса лекарственных и пищевых взаимодействий;
- узкий терапевтический диапазон;
- опасность развития тяжелых геморрагических осложнений.

При назначении варфарина подбор дозы необходимо проводить таким образом, чтобы достигался целевой уровень МНО 2,0–3,0. При уменьшении значений МНО менее 2,0 растет опасность развития ишемического инсульта и, наоборот, при увеличении — опасность кровоизлияний и кровотечений. В настоящее время принято считать, что варфарин показан пациентам с ФП и искусственными клапанами сердца, а также при наличии умеренного или тяжелого митрального стеноза. Применение дабигатрана, аписабана, ривароксабана или эдоксабана в этих случаях не может быть одобрено, поскольку нет данных.

Варфарин активно вступает во взаимодействие с другими препаратами.

Усиливают активность оральных антикоагулянтов следующие лекарственные препараты: аллопуринол, амиокардин, хинидин, анаболические стероиды, аспирин, тиклопидин, ацетаминофен, клофибрат, хлоралгидрат, цефокситин, омепразол, ранитидин, циметидин, диазоксид, симвастатин, стрептокиназа, урокиназа, сульфаниламины, тиреоидные гормоны и другие.

Снижают активность оральных антикоагулянтов такие препараты, как антациды, сукральфат, антигистаминные препараты, барбитураты, оральные контрацептивы, холестирамин, циклоспорин, галоперидол, мепробамат и другие.

Антикоагулянтную терапию варфарином или другими препаратами следует приводить пожизненно.

ПОАК имеют ряд преимуществ:

- 1) предсказуемый эффект без необходимого рутинного мониторинга коагуляции;
- 2) небольшое количество взаимодействий с другими лекарственными средствами и пищей;
- 3) короткий период полувыведения;
- 4) улучшенное соотношение риска и ожидаемой пользы.

В литературе широко обсуждается вопрос не только о необходимости применения антикоагулянтов при ФП для профилактики инсульта, но и о том, что более эффективно и безопасно — ПОАК или варфарин. Так, в исследовании, проведенном на Тайване, приняли участие 15361 пациентов с ФП, получавших ПОАК, в возрасте более 85 лет с очень высоким риском эмболических (CHA₂DS₂-VASc 5,8 баллов) и геморрагических (HAS-BLED 3,7 баллов) осложнений. У пациентов, получавших ривароксабан, регистрировалось снижение риска ишемического инсульта на 22 %, внутричерепного кровоизлияния — на 55 %, смерти от любой причины — на 44 %, суммы неблагоприятных событий (большое кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, смерть от любой причины) — на 36 % по сравнению с варфарином ($p < 0,05$ для всех сравнений). В этом же исследовании лечение дабигатраном или апиксабаном не сопровождалось статистически значимым снижением риска ишемического инсульта в сравнении с приемом варфарина. До недавнего времени для принятия решения об антикоагулянтной терапии пациентов старческого возраста можно было использовать преимущественно данные ретроспективных анализов, имеющих ряд недостатков и уступающих по уровню доказательности данным проспективного характера. В настоящий момент в проспективном наблюдательном когортном исследовании SAFIR AC получены результаты безопасности применения ривароксабана в сравнении с АВК у гериатрических пациентов с ФП. Аналогичные результаты получены и у других исследованиях, в частности, RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF, РКИ ПОАК.

ПОАК, не являющиеся антагонистами витамина К, все шире применяются для предотвращения инсульта у пациентов с ФП. В отличие от антагонистов витамина К, эти препараты имеют заранее установленные дозы и режим приема, не требуют мониторинга коагуляции.

В табл. 1.15 представлены ПОАК и их характеристика.

При назначении дабигатрана необходимо снижать его дозу при совместном применении с верапамилом, амиодароном, ингибиторами протонной помпы (ИПП). В то же время, при сравнении показателей безопасности и эффективности ПОАК установлено, что дабигатран может увеличивать частоту острого коронарного синдрома, а ривароксабан — больших желудочно-кишечных кровотечений.

Прямые оральные антикоагулянты

Препарат	Показания	Дозы	Коррекция дозы	Противопоказания
Дабигатран	Профилактика инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП, профилактика и лечение ТВГ и ТЭЛА	150 мг 2 раза в сутки	110 мг 2 раза в сутки (возраст ≥ 80 лет, повышенный риск кровотечения или совместное использование с верапамилом)	Клиренс креатинина < 30 мл/мин, печеночная недостаточность, активное кровотечение
Ривароксабан	Профилактика инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП	20 мг 1 раз в сутки	При клиренсе креатинина < 50 мл/мин — 15 мг 1 раз в сутки	Клиренс креатинина < 15 мл/мин, печеночная недостаточность, связанная с коагулопатией, клинически значимый риск кровотечения
	Профилактика и лечение ТВГ и ТЭЛА	15 мг 2 раза в день 3 недели, затем 20 мг 1 раз в сутки	15 мг 1 раз в день при преобладании риска кровотечения над ТВГ и ТЭЛА	
	Профилактика атеротромботических событий при ОКС	2,5 мг 2 раза в сутки	–	
Апиксабан	Профилактика инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП	5 мг 2 раза в сутки	2,5 мг 2 раза в сутки при не менее 2-х показателях: возраст ≥ 80 лет, креатинин $> 1,5$ мг/дл или вес < 60 кг, клиренс креатинина 15–29 мл/мин	Клиренс креатинина < 15 мл/мин, печеночная недостаточность
	Профилактика и лечение ТВГ и ТЭЛА	10 мг 2 раза в сутки 7 дней, далее 5 мг 2 раза в сутки	–	
	Профилактика повторных ТВГ и ТЭЛА	2,5 мг 2 раза в сутки	–	

Препарат	Показания	Дозы	Коррекция дозы	Противопоказания
Эдоксабан	Профилактика инсульта и системной эмболии при клапанной ФП	60 мг 1 раз в сутки	30 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин	Клиренс креатинина < 15 мл/мин, печеночная недостаточность связанная с коагулопатией, клинически значимый риск кровотечения
	Профилактика и лечение ТВГ и ТЭЛА			

Профиль безопасности у ПОАК лучше, чем у варфарина. Однако риск больших (в том числе жизнеугрожающих) кровотечений составляет не менее 2,3–3,1 % в год.

Согласно данным Дрезденского регистра, частота больших кровотечений у принимающих дабигатран пациентов достигает 2,3 % в год, ривароксабан — 3,1 % в год. Абсолютное количество пациентов, получающих ПОАК, стремительно растет, расширяются показания к их приему.

Поэтому абсолютное число пациентов с большими кровотечениями на фоне приема ПОАК будет со временем только увеличиваться.

В настоящее время единственным путем предотвращения инсульта и других тромбоэмболических осложнений при ФП является применение антикоагулянтов. Однако в повседневной практике не всегда назначаются антикоагулянты, и ФП остается причиной 20–30 % ишемических инсультов у лиц всех возрастов и 36 % инсультов у пациентов старше 80 лет. В литературе имеются данные исследований, в которых указано, что 30–50 % пациентов с ФП не принимают НОАК из-за боязни развития кровотечений. Одним из грозных осложнений антикоагулянтной терапии является риск кровотечений, особенно в пожилом возрасте. Хотя по данным исследований риск развития инсульта и других ишемических осложнений в большинстве случаев превышает риск кровотечений, особенно в пожилом возрасте. Тем не менее, необоснованное опасение пациента и врача по поводу риска развития кровотечений начинает превышать риск развития инсульта. А необоснованное прерывание приема антикоагулянтов повышает вероятность развития инсульта в 3 раза. Поэтому боязнь кровотечений не должна быть препятствием к назначению антикоагулянтов. Единственным условием не назначения антикоагулянтов является наличие абсолютных противопоказаний к их приему.

Условия минимизации риска кровотечений во время приема антикоагулянтов:

- 1) контроль гипертензии;
- 2) у пациентов старше 75 лет применение дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки;

- 3) отказ от алкоголя;
- 4) отказ от назначения антикоагулянтов пациентам с высоким риском падений и тяжелой деменцией;
- 5) отказ от применения гепарина и низкомолекулярных гепаринов при вынужденной временной отмене НОАК.

Пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку имеют высокий риск развития кровотечений. Необходимо выявить и по возможности устранить все модифицируемые факторы риска кровотечений (табл. 1.16).

Таблица 1.16

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений, основанные на шкалах оценки риска развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антикоагулянты (HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, ABC)

Немодифицируемые	Модифицируемые
Возраст старше 65 лет.	Артериальная гипертензия/повышенное САД.
Большое кровотечение в анамнезе.	Сопутствующий прием антиагрегантов/НПВП.
Тяжелое нарушение функции почек.	Злоупотребление алкоголем.
Тяжелое нарушение функции печени.	Отсутствие приверженности к ПОАК.
Онкологическое заболевание.	Опасные профессии/увлечения.
Генетические факторы (полиморфизм CYP 2C9).	Терапия «моста» с гепарином.
Инсулт в анамнезе.	Лабильное МНО (целевой диапазон должен быть 2,0–3,0, целевое значение TGR > 70 %).
Сахарный диабет 1-го и 2-го типа.	Ошибка при назначении ПОАК/выборе дозы
Когнитивные нарушения/деменция	

Необходим учет и других факторов риска кровотечений как уровень медицинской грамотности, комплаентность, риск падений, низкая масса тела, обезвоживание и даже учет лиц, которые помогают следить за уходом и при необходимости за общением пациента с врачом.

Факторы риска кровотечений при лечении варфарином:

- 1) скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин;
- 2) прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- 3) снижение уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза за более чем на 15,5 %.

Варфарин подавляет синтез четырех факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), что уменьшает образование тромбина. Снижение образования тромбина не только препятствует росту тромбов, но может также стимулировать эндогенный фибринолиз за счет снижения активации активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ).

Американская коллегия кардиологов в 2020 г. предложила **классификацию кровотечений** у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты:

1. Тяжелое большое кровотечение:

- а) внутричерепное, внутриглазное, спинномозговое;
- б) кровотечение в дыхательных путях (заднее носовое, гемоторакс);
- в) внутрибрюшное, в забрюшинном пространстве, перикарде; внутримышечное, внутрисуставное, гемодинамически значимое;
- г) кровотечение со снижением уровня гемоглобина на 20 г/л и более или требующее введения 2 и более доз эритроцитарной взвеси;
- д) желудочно-кишечное кровотечение, которое не является кровотечением критической локализации, но может привести к нарушению гемодинамики.

2. Малые кровотечения:

- а) кровотечения, не соответствующие перечисленным критериям;
- б) малые кровотечения, при которых ПОАК не отменяются, достаточен пропуск одного приема.

Тактика при передозировке варфарина, без кровотечения:

1. МНО в пределах 3–5, нет кровотечения: снизить дозу или пропустить прием варфарина. Если незначительно выше верхней границы, то уменьшать дозу не обязательно.

2. МНО 5–9, нет кровотечения: пропустить 1–2 последовательных приема варфарина. При риске кровотечения — витамин К 1–2,5 мг внутрь.

3. МНО > 9, нет кровотечения: отмена варфарина. Витамин К 2,5–5 мг внутрь. Ежедневный контроль МНО, при необходимости — дополнительно витамин К.

Тактика при активном кровотечении на фоне приема варфарина:

- выполнить механическую компрессию вместо кровотечения;
- оценить гемодинамику, коагулограмму, общий анализ крови и функцию почек;
- оценить антикоагулянтный анамнез (прием последней дозы антикоагулянта).

Неотложная помощь при кровотечениях во время приема варфарина:

а) при малом кровотечении — отмена варфарина до МНО менее 2,0;

б) при кровотечении средней тяжести — отмена варфарина, витамин К 10 мг внутривенно капельно, свежезамороженная плазма, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VII;

в) при большом/жизнеопасном кровотечении — отмена варфарина, витамин К 10 мг внутривенно капельно, свежезамороженная плазма, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa.

Неотложная помощь при кровотечениях во время приема ПОАК:

- а) при малом кровотечении — отмена препарата на 1 день;
б) при кровотечении средней тяжести — восстановление ОЦК, переливание эритроцитарной массы, устранение причины (гастроскопия), сорбенты/промывание желудка при последней дозе менее 4 часов назад;
в) при большом/жизнеопасном кровотечении — специфический антидот (идаруцизумаб для дабигатрана, андексанет-альфа для ингибиторов фактора Ха). Переливание свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата препарата протромбинового комплекса.

В настоящее время для лечения кровотечений используются антидоты ПОАК (табл. 1.17).

Таблица 1.17

Антидоты ПОАК

Характеристики	Идаруцизумаб*	Андексанет**	Цирапантаг (арипазин)**
Мишень	Дабигатран	Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, аписксабан, эдоксабан)	Все ПОАК, НМГ, НФГ
Молекула	Фрагмент гуманизованного моноклонального антитела	Рекомбинантная форма фактора Ха	Синтетическая молекула
Механизм действия	Взаимодействие со свободным, тромбин-связанным дабигатраном и его метаболитом — глюкуронидом, связывает дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с фибрином	Высокоаффинно связывает прямые ингибиторы фактора Ха и блокирует способность непрямых ингибиторов фактора Ха (фондапаринукса и НМГ) связываться с антитромбином III	Связывается со своими мишенями за счет ионных и водородных связей
Дозировка	Болос 2,5 мг внутривенно дважды с интервалом в 15 мин	400 мг болосно с продолжением инфузии 4 мг/мин в течение 2 ч	Однократно 100 мг внутривенно

* Имеются данные клинического применения, применяются на практике.

** Одобрен FDA.

Показания к применению антидотов к ПОАК:

1) жизнеугрожающие кровотечения: внутричерепное кровоизлияние, симптомная или быстро нарастающая эпидуральная гематома, неконтролируемое кровотечение;

2) кровотечение в закрытых пространствах или жизненно важных органах: интраспинальные, интраокулярные, перикардальные, легочные, ретроперитонеальные, внутримышечные с развитием синдрома сдавления;

3) продолжающиеся большие кровотечения, несмотря на местные мероприятия, проведенные для достижения гемостаза, либо высокий риск рецидива кровотечения в связи с нарушенным выведением новых оральных антикоагулянтов или их передозировкой;

4) экстренное инвазивное вмешательство с высоким риском кровотечения, которое не может быть отложено до момента выведения антикоагулянта;

5) срочное хирургическое вмешательство или манипуляция с высоким риском перипроцедурального кровотечения: нейрохирургические операции (на головном и спинном мозге), люмбальная пункция, кардиохирургическое вмешательство, операция на сосудах (диссекция аорты, протезирование аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательства на печени или иные оперативные вмешательства большого объема.

Антидоты, возможно, следует применять, если имеется потребность в экстренной хирургической операции или вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Антидоты не следует применять в случаях:

- плановой хирургии;
- желудочно-кишечного кровотечения, которое купируется местными манипуляциями;
- высокой концентрации антикоагулянтов, выраженной гипокоагуляции без клинических проявлений в отсутствие кровотечения;
- потребности в экстренной хирургической операции или вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью.

В табл. 1.18 представлены показатели, которые следует оценивать перед введением антидота.

Таблица 1.18

Показатели, которые следует оценивать перед введением антидота

Показатели	Оценка
Время последнего приема антикоагулянта и клиренс креатинина	Пациенту с клиренсом креатинина > 60 мл/мин антидот вводить целесообразно в течение интервала времени, соответствующего 3–5 периодам полувыведения ПОАК (по мнению экспертов ISTN, этот период времени составляет 24 часа). У пациента с клиренсом креатинина < 30 мл/мин и продолжающимся кровотечением антидот может быть введен и позднее

<i>Коагулологические показатели</i>				
Показатели	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Эдоксабан
Специфические показатели коагулограммы, позволяющие оценить антикоагулянтный эффект ПОАК (должны быть откалиброваны для каждого препарата)	Разбавленное тромбиновое время (дТТ). Этакриновое время свертывания (ЕСТ)	Анти-Ха активность		
Неспецифические показатели (результаты могут сильно зависеть от приборов и реактивов, ориентироваться на них можно лишь косвенно)	Удлиняет АЧТВ, тромбиновое время (ТВ) в большей степени, чем ПВ. ТВ — самый чувствительный показатель. Нормальное ТВ — дабигатран не действует; нормальное АЧТВ (чувствительный тест) — маловероятно, что дабигатран является причиной кровотечения	Практически не влияет на ПВ и АЧТВ. Нормальные базовые коагулологические показатели не исключают значительного эффекта препарата	Ривароксабан и эдоксабан удлиняют ПВ больше, чем АЧТВ, не влияют на ТВ	
Концентрация антикоагулянта в плазме	При серьезном кровотечении антидот следует вводить при концентрации препарата > 50 нг/мл. Перед экстренным хирургическим вмешательством с высоким риском кровотечения антидот следует вводить при концентрации препарата > 30 нг/мл. Важно знать время последнего приема НОАК (чтобы прогнозировать, будет ли концентрация лекарства в дальнейшем расти или падать). Период полувыведения дабигатрана — 12–14 ч, ривароксабана — 5–9 ч (11–13 ч у пожилых), апиксабана — 12 ч, эдоксабана — 10–14 ч			

В табл. 1.19 представлена наиболее часто применяемая схема лечения кровотечений, возникающих при приеме пероральных антикоагулянтов.

Лечение кровотечений, возникающих на фоне приема ПОАК

Кровотечение	Прямые ингибиторы (дабигатран)	Ингибиторы Ха фактора
Не угрожающее жизни	<ol style="list-style-type: none"> 1. Спросите о последнем приеме препарата и режиме дозирования. 2. Местные гемостатические меры. 3. Введение жидкости и адекватный диурез. 4. Переливание эритроцитарной массы, если это необходимо. 5. Переливание тромбоцитарной массы (при тромбоцитопении $< 60 \cdot 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопении). 6. Свежезамороженная плазма (не является компонентом лечения). 7. Возможно, транексамовая кислота. 8. Десмопрессин (при коагулопатии или тромбоцитопатии) 	Нормализация через 12–24 ч
Угрожающее жизни	Оцените сроки нормализации уровней ПОАК в плазме: – нормальная функция почек: через 12–24 ч; – СКФ 50–80 мл/мин: через 24–36 ч; – СКФ 30–50 мл/мин: через 36–48 ч; – СКФ < 30 мл/мин: больше 48 ч; – поддержание диуреза; – идаруцизумаб	Все перечисленное выше. Андексанет — сначала болюсное введение, далее инфузия в течение 2 ч. Ривароксабан (последний прием > 7 ч назад) или аписксабан — 400 мг болюсно, далее инфузия 480 мг (4 мг/мин). Ривароксабан (последний прием < 7 ч или время неизвестно) или эдоксабан: 800 мг болюсно, инфузия 960 мг (8 мг/мин)

Примечание. Концентрат протромбинового комплекса 50 ед/кг (с дополнительным введением 25 ед/кг, если это необходимо). Активированный концентрат протромбинового комплекса (50 ед/кг; максимально 200 ед/кг/сут).

В табл. 1.20 представлены обобщенные данные по рекомендациям для врачей, которые назначают пероральные антикоагулянты.

План ведения пациента, принимающего ПОАК

Процедуры	Интервал	Комментарий
1. Оценка приверженности	Каждое посещение	1. Попросить пациента принести карточку приема ПОАК и полный список применяемых лекарственных препаратов, оценить приверженность. 2. Напомнить о важности строгого графика приема препарата. 3. Сообщить о средствах помощи (приложения для смартфонов и т. д.)
2. Оценка риска тромбозмболии	Каждое посещение	1. Наличие инсульта, ТИА, поражения периферических артерий. 2. Оценка легочной циркуляции
3. Оценка риска кровотечения	Каждый визит	1. Риск кровотечения: возможны ли профилактические меры? 2. Есть ли необходимость в пересмотре показаний к применению ПОАК, дозы или времени приема?
4. Оценка побочных эффектов	Каждое посещение	Тщательно оценить связь с приемом ПОАК, принять решение о продолжении или временном прекращении приема или изменить режим и тип ПОАК
5. Сопутствующая терапия	Каждое посещение	Оценка возможности лекарственного взаимодействия, даже при временном использовании
6. Лабораторные анализы (гемоглобин, показатели функции почек и печени)	Ежегодно	Всем пациентам, кроме тех, которые указаны ниже
	Через 6 месяцев	Возраст старше 75 лет (особенно при приеме дабигатрана) или ослабленные пациенты
	Индивидуально	При СКФ ниже 60 мл/мин — интервал определяется по формуле: СКФ/10 мл/мин = срок (месяцы), через который следует осуществлять визиты
	При необходимости	Если имеется заболевание, которое может повлиять на функцию почек или печени
7. Оценка и минимизация модифицируемых факторов риска кровотечений	Каждое посещение	Например, неконтролируемая АГ (САД > 60 мм рт. ст.), предрасположенность к кровотечению (сопутствующий прием АСК, НПВП), лабильное МНО (при приеме АВК, чрезмерном употреблении алкоголя)
8. Оценка оптимального дозирования ПОАК	Каждое посещение	Выбранная доза, правильная или нет

Контрольные вопросы:

1. Факторы риска возникновения инсульта у пациентов с ФП.
2. Факторы риска кровотечений у пациентов с ФП.
3. Целевые уровни МНО при лечении варфарином.
4. Преимущества ПОАК.
5. Меры минимизации риска кровотечений во время приема антикоагулянтов.
6. Виды больших и малых кровотечений на фоне приема ПОАК.
7. Меры неотложной помощи при кровотечениях во время приема варфарина.
8. Меры неотложной помощи при кровотечениях во время приема ПОАК.

1.7. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Значительная доля преждевременных смертей в мире связана с метаболическими заболеваниями. Метаболический синдром (МС) — симптомокомплекс, который характеризуется абдоминальным ожирением, повышенным артериальным давлением (АД), гипертриглицеридемией, снижением уровня ХС ЛПВП и повышенным уровнем глюкозы в крови натощак. МС является фактором высокого риска развития ССЗ, СД 2 типа, ассоциирован с нарушением реологических свойств крови, изменением иммунного статуса, развитием гиперурикемии, неалкогольной жировой болезни печени, остеоартрита, синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), синдромом поликистозных яичников, ростом случаев онкологических заболеваний.

Распространенность МС увеличивается с возрастом: регистрируется у 10 % людей в возрасте 20–29 лет, 20 % — в возрасте 40–49 лет и 45 % — в возрасте 60–69 лет. Однако в последние десятилетия стал чаще выявляться среди молодых пациентов, а это популяция людей активного трудоспособного возраста, наиболее значимая для общества. Среди лиц с нарушением толерантности к глюкозе распространенность МС составляет 50 %, а при СД 2-го типа — 80 %. По прогнозам в ближайшие 20 лет ожидается увеличение частоты встречаемости МС на 50 %. Эксперты ВОЗ оценили такую ситуацию следующим образом: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой и для развивающихся стран».

Критерии диагноза МС. Критерии диагностики МС продолжают уточняться и обсуждаться. Следует отметить, что все составляющие МС сегодня являются установленными факторами риска развития ССЗ, а их сочетание у одного пациента многократно ускоряет их развитие.

Различными международными организациями предложены несколько различающиеся критерии МС. Согласно одним рекомендациям, к обязательным факторам для диагностики МС относится наличие лабораторных признаков инсулинорезистентности или различных нарушений углеводного обмена вплоть до СД (критерии ВОЗ, 1998; Американской ассоциации клинических эндокринологов, ААСЕ, 2003). Согласно другим рекомендациям, в основу диагностики МС положено сочетание трех из пяти признаков без выделения ведущего (NCEP ATP III National Cholesterol Education Program Treatment Panel III, 2001; АНА American Heart Association, 2023). В данном случае МС диагностируется при наличии любых трех и более симптомов из пяти: абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин), гликемии плазмы натощак > 6,1 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, ЛПВП < 1,04 ммоль/л у мужчин, 1,29 ммоль/л у женщин, АД > 130/85 мм рт. ст.

Абдоминальное ожирение положено в основу диагностики МС согласно критериям Международной диабетологической федерации (International Diabetes Federation IDF, 2005), согласно которым МС диагностируется при наличии у пациента абдоминального ожирения (у европеоидов ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин) и как минимум 2 дополнительных критериев из пяти: повышения уровня ТГ в крови (> 1,7 ммоль/л), снижения уровня ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин, 1,3 ммоль/л у женщин либо медикаментозная коррекция данной дислипидемии), повышенного АД (> 130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия по поводу АГ), повышенного уровня глюкозы плазмы натощак (> 5,6 ммоль/л или медикаментозная терапия гипергликемии).

Абдоминальное ожирение также является основным критерием диагностики МС согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009), Консенсуса экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом (2013).

Различия в подходах к диагностике МС значительно затрудняют интерпретацию полученных клинико-лабораторных данных. В 2009 г. ряд ведущих международных организаций (IDF/АНА/ННЛВІ и другие научные сообщества) попытались унифицировать подходы к диагностике МС и приняли критерии, согласно которым МС диагностируется при наличии у пациента трех из пяти признаков (перечисленных в критериях IDF, 2005) без выделения ведущего.

Современные представления о патогенезе МС. Широкая распространенность МС во многом обусловлена ожирением, которое в последние годы носит характер эпидемии. Ожирение является фактором риска ССЗ и ассоциировано с повышением общей смертности. ССЗ являются ведущей причиной сокращения продолжительности здоровой жизни, что характеризуется

показателем DALY (количество потерянных лет здоровой жизни) у людей с высокими значениями ИМТ (≥ 25 кг/м²). Рост ожирения среди населения сопровождается увеличением распространенности ассоциированных с ним осложнений и заболеваний, таких как АГ, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа, СОАС, ИБС, остеоартрит, желчнокаменная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени и жировое повреждение поджелудочной железы, мочекаменная болезнь, подагра. Для ожирения характерны системное воспаление и протромботические состояния, к его последствиям также относят микроальбуминурию, снижение СКФ, развитие ССО, ХСН и ФП.

Развитие методов визуализации, таких как КТ и МРТ, стало значительным достижением в изучении состава человеческого тела и его связи с риском ССЗ. С помощью этих методов можно получить изображения поперечного сечения тела на любом уровне, количественно оценить площади или объемы жировой ткани. Методы позволили изучить топографию жировой ткани и разделить ее на висцеральную и подкожную.

В норме депонирование жира происходит преимущественно в подкожной жировой ткани (бурая жировая ткань) и на нее приходится более 80 % всей жировой прослойки, тогда как висцеральная жировая ткань (белая жировая ткань) составляет около 10 % у женщин и 20 % у мужчин. Бурая жировая ткань в отличие от белой ассоциирована с высоким расходом энергии и способствует сохранению нормальной композиции тела.

Роль генетической предрасположенности в распространении эпидемии ожирения существенно уступает вкладу образа жизни. В основе накопления жировых масс в организме лежит переизбыток животных жиров и малоподвижный образ жизни. Жиры более калорийны, чем белки и углеводы: 1 грамм жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы — по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи. В условиях гиподинамии и отсутствия дефицита энергии расходование жира из депо практически не происходит, его запасы становятся чрезмерными, превышая депонирующую способность подкожной жировой ткани, и жир начинает накапливаться в других депо, в которых физиологически обычно не хранится. Происходит эктопическое отложение белой жировой ткани в области шеи, эпикардиально и перикардиально, внутривисцерально, в забрюшинном пространстве, мезентериально и периваскулярно, в скелетной мускулатуре, в поджелудочной железе и в воротах почек.

Люди с избыточной массой тела, ожирением и низким уровнем висцерального жира характеризуются более благоприятным сердечно-сосудистым профилем, и такое ожирение называют метаболически здоровым. Метаболически здоровое ожирение не является редким состоянием:

по различным данным, его распространенность, в зависимости от возраста и пола, может варьировать от 10 % до 30 %. Когда людей с метаболически здоровым ожирением сравнивают с пациентами с избытком висцеральной жировой ткани, последние представляют подгруппу лиц с самым высоким риском ССЗ, независимо от ИМТ.

Однако результаты долгосрочных наблюдений свидетельствуют в пользу того, что, как правило, метаболически здоровое ожирение — это переходная фаза на пути к формированию сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска, нарушений обмена веществ, а не отдельное состояние или самостоятельное заболевание. Преждевременная общая смертность у лиц с метаболически здоровым ожирением выше, чем у лиц без ожирения.

В научных исследованиях отмечена взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, инсулинорезистентностью (ИР) и нарушениями метаболизма. *Значительное увеличение массы висцерального жира* (по данным КТ соответствующее площади 130 см²), как правило, *сочетается с метаболическими нарушениями*. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β-адренорецепторов (особенно β3-типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов, являются местом синтеза ряда факторов, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием. Висцеральное ожирение сопровождается развитием гормональных нарушений: повышением уровня кортизола, тестостерона и андростендиона у женщин, снижением уровня прогестерона, соматотропного гормона, тестостерона у мужчин.

В висцеральной жировой ткани синтезируется широкий спектр адипокинов, цитокинов и пептидов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов, а также влияющих на функциональную активность различных органов и тканей, в том числе мышц, печени, мозга и сосудов. Часть этих белков является провоспалительными цитокинами, часть принимает участие в метаболизме липидов, в то время как другие вовлечены в работу системы комплемента и сосудистый гемостаз.

Наряду со скелетными мышцами и печенью жировая ткань является инсулинзависимой. Прямое действие инсулина на скелетные мышцы обеспечивает утилизацию и хранение глюкозы посредством увеличения транспорта глюкозы и синтеза гликогена. В печени инсулин активирует синтез гликогена, активирует липогенез, снижает глюконеогенез. В висцеральной жировой ткани инсулин подавляет липолиз, повышает транспорт глюкозы и липогенез.

Состояние ИР, которое развивается под действием ряда генетических, а также приобретенных факторов, таких как ожирение, гиподинамия, состояние хронического воспаления, характеризуется снижением реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации и приводит к развитию системной гиперинсулинемии. Физиологическое значение ИР — снизить утилизацию глюкозы и усилить процессы анаболизма.

Второй аспект ИР как адаптивной реакции — в период избытка энергии запасание ее в форме жиров. ИР как снижение клеточного ответа на инсулин складывается из снижения количества рецепторов инсулина на поверхности клетки и нарушения трансдукции сигнала (пострецепторного дефекта). Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой стороны — патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД 2-го типа, ИБС и других проявлений атеросклероза. Это доказано большим количеством экспериментальных и клинических исследований. До тех пор, пока поджелудочная железа способна увеличивать секрецию инсулина, чтобы преодолеть ИР, толерантность к глюкозе остается в норме. Гиперинсулинемия нарастает по мере развития ИР. Постоянная потребность в интенсивной выработке инсулина истощает секреторный аппарат β -клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению регуляции уровня глюкозы крови и постепенно — к развитию СД 2-го типа. Избыток инсулина, стимулируя липолиз, приводит к повышению содержания свободных жирных кислот (СЖК), что ведет к дальнейшему снижению чувствительности к инсулину на уровне печени и скелетных мышц.

В настоящее время ИР рассматривается не только как нарушение ответа систем организма на экзогенный или эндогенный инсулин, но и как нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков, изменение синтеза ДНК, процессов роста и дифференцировки клеток, тканей организма, регуляции транскрипции генов. ИР имеет место практически в 100 % случаев при наличии ожирения и в более 80 % случаев СД 2-го типа.

В условиях ИР при висцеральном ожирении, вследствие изменения активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, замедляется распад липопротеинов, богатых ТГ. Это приводит к изменениям липидного профиля, характеризующимся увеличением уровня тощачковых и постпрандиальных ТГ, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, синтеза аполипопротеина В и малых плотных частиц ЛПНП, снижением ХС ЛПВП и аполипопротеина А, что способствует быстрому развитию атеросклероза.

Влияние ИР и компенсаторной ГИ на развитие АГ обусловлено дисфункцией эндотелия сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, повышением активности симпатической нервной системы, увеличением сердечного выброса, вазоконстрикцией и повышением общего периферического сосудистого сопротивления, повышением реабсорбции натрия в почечных канальцах, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), нарушением в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с развитием гиперкортицизма. В свою очередь, хроническая гиперактивация

симпатической нервной системы ведет к дальнейшему снижению чувствительности тканей к инсулину.

При МС часто происходят изменения функциональной активности тромбоцитов в сторону повышения адгезивной и агрегационной способности. Выделяемые активированными тромбоцитами тромбоксан А₂ и тромбоцитарный фактор роста определяют склонность к тромбообразованию при МС. С ростом уровня катехоламинов в крови усиливаются агрегационные свойства тромбоцитов, и повышается вязкость крови, что способствует тромбообразованию в местах повреждения эндотелия коронарных артерий. Высокая ЧСС и усиление сократительной способности миокарда в условиях симпатической активации увеличивают риск повреждения атеросклеротических бляшек за счет гидродинамического удара, что лежит в основе острых коронарных синдромов.

Адипокины, синтезируемые в висцеральной жировой ткани, вносят свой вклад в патогенез МС. Адипокины, главным образом участвующие в патогенезе ожирения и МС, – лептин, адипонектин, резистин. Дисбаланс между этими адипокинами может приводить к ослаблению передачи сигналов инсулина, состоянию хронического воспаления и нарушению симпатической регуляции. У пациентов с ожирением и СД уровень циркулирующих резистина и лептина повышен, в то время как уровень адипонектина понижен. Адипонектин — циркулирующий гормон, повышающий чувствительность тканей к инсулину и обладающий антиатерогенными свойствами, секретруется исключительно адипоцитами. Также адипонектин стимулирует окисление глюкозы и СЖК в мышцах, повышает чувствительность к инсулину, уменьшает высвобождение глюкозы из гепатоцитов, подавляет адгезию моноцитов и трансформацию макрофагов в пенистые клетки в сосудистой стенке. Другой важный адипокин — лептин. Лептин — это гормон пептидной структуры, секретруемый адипоцитами пропорционально объему жировых масс. Основное действие лептина заключается в подавлении аппетита, стимуляции термогенеза, повышении окисления жирных кислот, снижении уровня глюкозы и уменьшении массы тела и объема жира. При ожирении наблюдается резистентность к лептину при его избыточной концентрации в плазме.

Современными исследованиями доказывается роль адипоцитокинов в формировании ИР и патогенезе МС. Интересен факт, что медиаторы воспаления, такие как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, а также маркеры воспалительного процесса — С-реактивный белок и фибриноген — показывают статистически значимую корреляцию со степенью ожирения и уровнем маркеров ИР. ФНО- α снижает активность проведения инсулинового сигнала через рецептор к инсулину, а также активирует липолиз в жировой ткани и образование СЖК. ИЛ-6 снижает экспрессию липопротеиновой липазы, что может иметь

важное значение для локальной регуляции поступления СЖК в жировую ткань, и увеличивает продукцию ТГ печенью.

Лечение пациентов с МС. Современные подходы к проблеме МС охватывают профилактику, раннюю диагностику и агрессивное многофакторное медицинское лечение.

Лечение МС носит комплексный патогенетический характер и направлено на снижение массы тела и уменьшение количества висцерального жира, снижение ИР, контроль целевого уровня АД, гликемии, липидного профиля плазмы крови, а также коррекцию ассоциированных с МС патологических состояний и улучшение качества жизни. Эти цели достигаются мероприятиями по изменению образа жизни, а также медикаментозной терапией. Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого пациента. Эта мероприятия должны проводиться пожизненно.

Снижение массы тела — одна из приоритетных задач в терапии МС, способствующая уменьшению объема висцерального жира, что приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину, снижению уровня глюкозы плазмы крови, снижению активности РААС и, как следствие, снижению АД. Для достижения этой цели необходимо создать энергетический дефицит — преобладание расхода энергии над ее поступлением. Создание энергетического дефицита достигается за счет гипокалорийной диеты и физических нагрузок.

Необходимо рекомендовать такое ограничение суточной калорийности, которое пациент сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия. Краткосрочные медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, не оправдали себя. Нельзя резко ограничивать калорийность на короткий срок, так как это не помогает изменить стереотип питания, а способствует компенсаторному снижению скорости основного обмена и, следовательно, быстрой прибавке веса после прекращения данного диетического режима, что ведет к низкой комплаентности пациентов. Чтобы повысить приверженность пациентов к лечению, нужно ставить реально достижимые цели. Для составления сбалансированной диеты нужно рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом

индивидуальных энергозатрат. Пациенту даются общие рекомендации по умеренному сокращению на 500–1000 калорий в день, чтобы обеспечить снижение массы тела без вреда для здоровья. Для уменьшения калорийности рекомендуется ограничить потребление пищи с высокой энергетической ценностью (включая пищу, содержащую животные жиры, продукцию сетей быстрого питания, кондитерские изделия, сладкие напитки, алкоголь), резко ограничить или не использовать при приготовлении пищи трансжиры.

Высокую эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых событий, коррекции всех компонентов МС показало использование средиземноморской диеты. Ряд исследований и метаанализов продемонстрировали, что соблюдение средиземноморской диеты ассоциируется со снижением риска ССЗ и общей смертности, а также способствует существенному снижению уровней амбулаторного АД, глюкозы и липидов плазмы крови.

Европейским обществом кардиологов дана характеристика здорового питания, которое включает следующие рекомендации:

- 1) рекомендована средиземноморская или ей подобная диета;
- 2) предпочтение отдается растительной пище;
- 3) насыщенные жиры должны составлять менее 10 % рациона;
- 4) трансжиры нужно минимизировать насколько возможно, ограничить употребление переработанных продуктов;
- 5) ограничить соль до менее 5 г в день;
- 6) употреблять 30–45 г пищевых волокон, преимущественно из цельнозерновых продуктов;
- 7) употреблять более 200 г фруктов в день (в 2–3 приема) и более 200 г овощей в день (в 2–3 приема);
- 8) уменьшить употребление красного мяса до 350–500 г в неделю, переработанное мясо должно быть минимизировано;
- 9) употреблять рыбу 1–2 раза в неделю, предпочтительно жирную;
- 10) ограничить алкоголь до менее 100 г в неделю.

Поскольку в генезе ожирения существенную роль играют нарушения пищевого поведения, врач должен активно выявлять их признаки и при необходимости мотивировать пациента на работу с психотерапевтом.

Физические нагрузки являются важным компонентом рекомендаций по изменению образа жизни. Обязательным компонентом двигательного режима является утренняя гимнастика, которая повышает активность человека и положительно влияет на состояние всех органов и систем. Для проведения утренней гимнастики можно использовать разнообразные комплексы гимнастических упражнений с учетом возраста, пола, самочувствия, условий. Современные представления о необходимом уровне физической активности в повседневной жизни отражены в так называемой пирамиде физической активности (рис. 1.11).



Рис. 1.11. Пирамида физической активности

Предпочтение отдается аэробным упражнениям умеренной интенсивности (ходьба, в том числе скандинавская, плавание, бег, лыжи, велосипед, теннис, танцы), которые следует начинать с непродолжительной (10–15 мин) нагрузки низкой интенсивности (например, ходьба) с постепенным увеличением ее интенсивности и продолжительности до 30–60 мин в день.

Для пациентов с МС предпочтительны ежедневные физические нагрузки умеренной интенсивности 150–300 минут в неделю в сочетании с анаэробными нагрузками от 1 до 3 раз в неделю (силовые упражнения для укрепления основных групп мышц). Повышенная физическая активность уменьшает содержание висцерального жира, увеличивает мышечную массу, снижает АД, улучшает толерантность к глюкозе, повышает чувствительность к инсулину, улучшает липидный профиль.

Медикаментозное лечение ожирения показано при ИМТ > 30 кг/м² или при ИМТ > 27 кг/м² (при наличии факторов риска и/или ассоциированных заболеваний), при не достижении клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата. В клинические рекомендации разных стран по лечению ожирения в качестве препаратов первой линии включены семаглутид 2,4 мг, лираглутид 3,0 мг, фентермин-топирамат пролонгированного действия (ER) и налтрексон-бупроприон ER, основанные на доказательствах средней степени достоверности. В нашей стране клиническим протоколом, утвержденным постановлением Минздрава Республики Беларусь № 85 от 21.06.2021 «Диагностика и лечение пациентов с ожирением (взрослое население)» в качестве лекарственного средства для лечения ожирения указаны орлистат и лираглутид. Начальная доза орлистата — 120 мг/сут внутрь с увеличением при необходимости до 360 мг/сут в 3 приема после еды в течение 1–3 месяцев. Эффективность препарата снижается при отсутствии жиров

в порции пищи. Продолжение лечения целесообразно при снижении массы тела на $> 5\%$, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа — $> 3\%$ от исходной за 3 месяца терапии. Максимальная продолжительность лечения 4 года. Лираглутид вводится подкожно 1 раз в сутки. Начальная доза — 0,6 мг/сут с титрацией до 3,0 мг/сут, прибавляя по 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости. Лечение прекращают при отсутствии снижения массы тела за 3 месяца на 5% и более от исходной.

При наличии у пациента с ожирением нарушений углеводного обмена рекомендуется метформин. Начальная доза составляет 500 мг 1 раз в день во время еды. Через 5–7 дней при отсутствии побочных явлений со стороны органов пищеварения доза увеличивается до 850–1000 мг/сут. В случае появления побочных эффектов дозу препарата следует уменьшить до первоначальной и попытаться увеличить ее позже. Терапевтическая доза — 1,5–2,5 г/сут.

Наиболее радикальным современным методом коррекции ожирения и МС является хирургическое лечение. В настоящее время *бариатрическая хирургия* — не просто хирургия ожирения, она позволяет эффективно воздействовать на заболевания и состояния, объединенные понятием МС. Комплексное лечение основных составляющих МС с помощью бариатрической хирургии, а затем и корригирующих пластических операций нацелено на увеличение продолжительности и повышение качества жизни. Хирургическое вмешательство (бариатрическая хирургия) показано при ИМТ > 40 кг/м² у пациентов в возрасте 18–60 лет при неэффективности модификации образа жизни. Хирургическое вмешательство может быть предложено пациентам с индексом массы тела > 35 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний: сахарного диабета 2-го типа, синдрома апноэ во сне, артериальной гипертензии, синдрома поликистозных яичников, бронхиальной астмы, остеоартрита с выраженными функциональными нарушениями и других заболеваний.

Значимость курения как фактора риска ССЗ трудно переоценить. В контексте МС важно, что курение провоцирует эндотелиальную дисфункцию, которая является важнейшим звеном его патогенеза. Многие исследования показали отрицательное влияние курения на чувствительность к инсулину. Курение способствует гиперинсулинемии, а также дислипидемии. Поэтому полный отказ от курения является одним из важнейших факторов немедикаментозного воздействия при МС.

В последние годы стала очевидной взаимосвязь между дисбиозом кишечника и рядом хронических заболеваний, в том числе и МС. В исследованиях на животных, получающих питание с высоким содержанием жиров, показано, что *применение пробиотиков* может снизить резистентность к инсулину. Новое направление в лечении пациентов с МС — *трансплантация*

фекальной микробиоты (ТФМ) — процедура переноса (трансфера) фекального материала, содержащего живые бактерии, грибки и бактериофаги, а также вырабатываемые ими пребиотики, белки слизи, желчные кислоты и другие компоненты, от здорового донора к пациенту. В ходе клинических исследований продемонстрировано, что ТФМ от здорового человека оказывает положительный эффект при таких заболеваниях, как ожирение, СД 2-го типа и МС. На сегодняшний день метод ТФМ одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA — Food and Drug Administration) и активно изучается специалистами разных областей. Данное направление нуждается в дальнейшей разработке.

Тем не менее режим питания с ограничением потребления калорий и увеличение физической активности имеют решающее значение для коррекции метаболических нарушений, наблюдаемых у пациентов с МС.

Медикаментозное лечение пациентов с МС должно быть направлено на коррекцию факторов и маркеров риска (повышенное АД, дислипидемия, гипергликемия) с целью снижения их уровней до целевых значений, установленных в современных клинических руководствах, что нашло отражение в соответствующих главах учебного пособия, посвященных лечению пациентов с АГ, коррекции дислипидемий, подходах к лечению пациентов с преддиабетом.

Контрольные вопросы:

1. Диагностические критерии МС.
2. Механизмы формирования МС.
3. Определение метаболически здорового ожирения.
4. Определение инсулинорезистентности.
5. Цели лечения пациентов с МС.
6. Характеристики здорового питания.
7. Рекомендуемые уровни физической активности в повседневной жизни.
8. Лекарственные средства для лечения ожирения.
9. Определение бариатрической хирургии.

1.8. КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) является одной из наиболее актуальных задач современного здравоохранения. ХНИЗ приводят к росту нагрузки на системы здравоохранения, наносят ущерб экономическому развитию и создают угрозу благополучию значительных групп населения. По данным ВОЗ, от ХНИЗ в мире ежегодно умирает 41 млн человек, что составляет 71 % всех случаев смерти, из них более 15 млн человек умирают в возрасте от 30 до 69 лет.

К основным ХНИЗ, на которые приходится более 80 % всех случаев преждевременной смертности населения, относятся:

1. ССЗ, прежде всего связанные или обусловленные атеросклеротическим заболеванием ССС (АССЗ): АГ, ИБС, цереброваскулярные болезни, от которых умирает 17,9 млн человек ежегодно.

2. Злокачественные новообразования — 9,3 млн смертей.

3. Хронические респираторные заболевания, прежде всего, хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма — 4,1 млн смертей.

4. Сахарный диабет (СД) — 1,5 млн смертей.

ССЗ являются не только ведущей причиной смертности, но и ведущей причиной потери лет жизни с поправкой на инвалидность во всем мире, даже несмотря на то, что в некоторых развитых европейских странах в последние годы произошло существенное снижение смертности от ССЗ, и они потеряли свои лидирующие позиции, отчасти уступив место онкологическим заболеваниям. Экспертами ВОЗ прогнозируется дальнейший рост ССЗ и смертности, как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни.

Актуальность проблемы профилактики ССЗ в современном обществе остается значимой с медицинской и социальной точек зрения. Особое внимание следует уделять ранней диагностике, выявлению главных факторов риска, организационным мероприятиям по предупреждению, адекватному лечению и снижению смертности от заболеваний сердца. Проведение активной кардиоваскулярной профилактики на широком популяционном уровне и в ежедневной клинической практике — важнейшее условие дальнейшего снижения смертности.

В Законе о здравоохранении Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП (с изменения и дополнения от 25 октября 2023 г. № 308-3) медицинская профилактика определена как «комплекс медицинских услуг, направленных на сохранение и укрепление здоровья пациента, формирование здорового образа жизни, снижение вероятности возникновения и распространения заболеваний и патологических состояний, их раннее выявление, установление причин и условий их возникновения и развития, а также на предотвращение неблагоприятного воздействия на здоровье человека факторов среды его обитания».

Согласно современным подходам, кардиоваскулярная профилактика должна быть направлена на:

1. Оценку факторов риска (ФР) ССЗ, суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и его снижение за счет модификации всех имеющихся ФР. Важно сохранение низкого риска у лиц с малой вероятностью развития заболевания.

2. Раннюю диагностику ССЗ. Заболевания, обусловленные атеросклерозом, начинают развиваться задолго до появления первых клинических

симптомов. Пациенты часто умирают внезапно, вследствие несвоевременной диагностики, не получив медицинской помощи.

3. Использование эффективных (доказанных) методов лечения, в том числе в рамках диспансерного наблюдения и применения высокотехнологичных методов, для снижения риска осложнений, улучшения прогноза и качества жизни больных. Существующие методы лечения ССЗ (медикаментозные, эндоваскулярные и хирургические) не приводят к полному излечению. Риск ССО у пациентов остается высоким и должен быть снижен за счет проведения мероприятий по вторичной профилактике ССЗ.

4. Пропаганду здорового образа жизни у населения. Медицинские работники должны играть важную роль в продвижении здорового образа жизни в содружестве со средствами массовой информации и другими задействованными структурами.

5. Создание условий для ведения населением здорового образа жизни за счет согласованных действий на всех уровнях (национальном, региональном и местном) и в целом ряде секторов, таких как здравоохранение, образование, сельское хозяйство, спорт, транспорт, градостроительство, экология, труд, промышленность и торговля, финансы и экономическое развитие.

В кардиоваскулярной профилактике ВОЗ выделяется три основные стратегии: популяционная стратегия, стратегия высокого риска, вторичная профилактика:

1. Популяционная стратегия направлена на население в целом. Она включает массовую пропаганду ЗОЖ, повышение уровня медицинской информированности населения и формирование у граждан ответственного отношения к своему здоровью. Важнейшим обстоятельством успешности популяционной стратегии является создание условий для ее реализации на основе вовлечения в этот процесс законодательных, государственных, экономических и общественных механизмов. Популяционная стратегия имеет ключевое значение для снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, так как обеспечивает снижение уровня ФР в популяции без существенных затрат на медицинское обслуживание.

2. Стратегия высокого риска фокусируется на выявлении в популяции лиц с высоким риском ССЗ и проведение у них активных профилактических мероприятий, в том числе с помощью медицинских мер (включая медикаментозные). В первую очередь это касается здоровых лиц с признаками доклинического атеросклероза. Данная стратегия, как и популяционная, направлена на предотвращение новых случаев ССЗ (первичную профилактику).

3. Вторичная профилактика — ранее выявление, коррекция ФР и лечение пациентов, уже имеющих ССЗ. У этой категории лиц профилактические мероприятия должны проводиться наиболее агрессивно, с целью предупреждения осложнений и смертельных случаев.

Наибольший медицинский и социально-экономический эффект достигается при сочетанном применении всех трех профилактических стратегий.

Развитие ССЗ тесно связано с факторами окружающей среды (включая климат и урбанизацию), с особенностями образа жизни и ФР, которые, взаимодействуя с гендерными и генетическими особенностями, способны ускорять развитие данных заболеваний. Результаты крупномасштабного международного исследования INTERHEART показали, что 9 факторов оказывают определяющее влияние на риск развития инфаркта миокарда. Среди них 6 факторов увеличивают риск (дислипидемия (отношение аполипопротеина В к аполипопротеину А1), курение, АГ, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы и СД), и 3 фактора его снижают (употребление в достаточном количестве овощей и фруктов, употребление очень малых доз алкоголя и регулярная физическая активность). Практически те же факторы, и в первую очередь АГ, по данным исследования INTERSTROKE, определяют риск развития мозговых инсультов.

Многочисленные исследования позволили выделить основные ФР ССЗ. Они разделяются на две группы: немодифицируемые факторы, изменить которые невозможно, и модифицируемые факторы, на которые можно повлиять. Кроме того, ФР ССЗ часто подразделяют на поведенческие и кардиометаболические. К немодифицируемым ФР относят пол, возраст, наследственность. С позиции укрепления общественного здоровья и профилактики ССЗ важное значение имеют модифицируемые (управляемые) ФР.

К модифицируемым ФР в большинстве случаев относятся факторы, связанные с образом жизни (поведенческие): табакокурение, избыточная масса тела, низкий уровень физической активности, неправильное питание (в частности, недостаточное потребление фруктов и овощей, злоупотребление алкогольными напитками), длительное психоэмоциональное напряжение или острый стресс. Ежегодно в мире > 7,2 млн случаев смерти обусловлены табакокурением, включая воздействие вторичного табачного дыма, 4,1 млн случаев смерти связаны с избыточным потреблением соли/натрия, 3,3 млн смертей, включая рак, — с чрезмерным потреблением алкоголя, 1,6 млн случаев смерти — с недостаточным уровнем физической активности.

К категории кардиометаболических факторов ФР относят артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, ожирение, гипергликемию.

Артериальная гипертензия. АГ является важнейшим ФР развития целого ряда ССЗ, в том числе приводящих к хронической сердечной недостаточности (ХСН). Риск смерти от осложнений ИБС и инсульта линейно растет по мере увеличения значений систолического и диастолического АД (САД и ДАД).

Проведенный за период 1990–2019 гг. анализ зарегистрированных показателей АД и данных о лечении более 100 млн человек в возрасте 30–79 лет из 184 стран мира (в которых в совокупности проживает 99 % мирового

населения), продемонстрировал, что распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45 % (в среднем 32 %). Не знают о своей АГ 41 % женщин и 51 % мужчин, не получают лечение 53 % женщин и 62 % мужчин.

В Республике Беларусь, по данным исследования STEPS, проведенном в 2020 году, доля взрослых лиц с повышенным АД (САД \geq 140 и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст.) или принимающих антигипертензивное лечение составляет 30,8 %.

Потенциальная польза от снижения АД зависит от значений абсолютно-го риска, а также от уровня абсолютного снижения АД с учетом безопасности и переносимости низких значений АД. Особое внимание необходимо уделять тем пациентам, которые лечатся неэффективно, поскольку они находятся в зоне повышенного риска смерти от ССЗ в силу отягощенности по ФР.

Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов 2024 года по лечению повышенного АД и гипертензии, целевой уровень САД для большинства пациентов составляет 120–129 мм рт. ст. (класс доказательности I), а оптимальным считается САД 120 мм рт. ст. (при переносимости). Только если целевое САД 120–129 мм рт. ст. не переносится, рекомендуется обоснованное достижение как можно более низкого уровня (предпочтительно $<$ 140 мм рт. ст.), особенно в случае ортостатической гипотонии с клиническими проявлениями и/или у пациентов в возрасте \geq 85 лет (класс IIa), или при клинически значимой умеренной или тяжелой старческой астении и/или низкой ожидаемой продолжительности жизни $<$ 3 лет (класс IIb).

Гиперхолестеринемия. Важнейшая роль ХС ЛПНП и других апоВ-содержащих липопротеинов как причины развития атеросклеротических ССЗ убедительно доказана в многочисленных генетических, наблюдательных и интервенционных исследованиях. В то же время длительное поддержание уровня ХС ЛПНП даже на очень низких значениях ($<$ 1,4 ммоль/л) является безопасным способом снижения риска ССО. Уменьшение уровня ХС ЛПНП снижает ССР пропорционально исходному уровню риска, поэтому даже небольшое абсолютное снижение уровня ХС ЛПНП может принести пользу у пациентов высокого и очень высокого риска.

В Республике Беларусь доля населения с повышенным уровнем холестерина (\geq 5 ммоль/л), включая принимающих лекарственные средства от гиперхолестеринемии, достаточно высока и отмечается тенденция к дальнейшему росту: с 38,2 % (2016 г.) до 43,9 % (2020 г.). Кроме того, отмечается увеличение среднего значения уровня общего холестерина в крови с 4,7 ммоль/л в 2016 г. до 5,0 ммоль/л в 2020 г.

Перед началом лечения необходимо исключить наличие вторичной дислипидемии в качестве проявления другого состояния, поскольку лечение основного заболевания может скорректировать гиперлипидемию, не требуя липидснижающей терапии. Это особенно актуально для гипотиреоза.

Вторичные дислипидемии также могут быть вызваны злоупотреблением алкоголем, СД, синдромом Кушинга, заболеваниями печени и почек, а также лекарствами (например, кортикостероидами). Кроме того, изменение ОЖ имеет решающее значение для всех пациентов с уровнем липидов выше оптимального.

Ожирение. Ожирение, являясь независимым фактором ССР, также увеличивает риск развития других ФР, включая АГ, гиперлипидемию, СД.

За последние десятилетия во всем мире значительно увеличился индекс массы тела (ИМТ) населения, как у детей и подростков, так и у взрослых. По данным метаанализа, ИМТ и окружность талии (ОТ) имеют тесную связь с развитием ССЗ атеросклеротического генеза и СД 2 типа. Связь между ИМТ и смертностью имеет линейную форму у некурящих и J-образную форму у курильщиков с пожизненным стажем. У относительно здоровых лиц связь смертности от всех причин с ИМТ имеет J- или U-образную форму с минимальными значениями при ИМТ 20–25 кг/м².

По данным исследования STEPS -2020 в Республике Беларусь 53,3 % лиц имеют избыточную массу тела и ожирение. По прогнозам ВОЗ к 2030 году 30,4 % взрослого населения нашей страны будут иметь ИМТ ≥ 30 кг/м² (29,9 % мужчин и 30,8 % женщин).

Сахарный диабет. СД (1-го и 2-го типа, а также предиабет) является независимым ФР ССЗ, увеличивающим риск ССЗ приблизительно в 2 раза. Естественное течение предиабета — трансформация в СД 2-го типа — наблюдается в 7–15 % случаев. Однако в отличие от СД 2-го типа, развитие предиабета имеет обратимый характер, и, понимая все компоненты и механизмы развития ранней гипергликемии, возможно предупредить или значительно отсрочить во времени дебют СД 2-го типа.

Метаанализ 2017 года показал, что у пациентов с СД с А1С $> 7,0$ % вероятность сердечно-сосудистой смертности была на 85 % выше (отношение рисков 1,85, 95 % ДИ 1,14–2,55) по сравнению с пациентами с А1С $< 7,0$ %. У женщин с СД 2-го типа имеется более высокий риск инсульта. Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа чаще отмечается наличие других ФР ССЗ (в частности, дислипидемии и АГ).

В Республике Беларусь, как и во всем мире, отмечается рост заболеваемости СД 2-го типа. Так, на 1 января 2022 г. в РБ наблюдаются 363 774 пациентов с СД 2-го типа и 19 084 пациентов с СД 1-го типа. Распространенность СД 2-го типа на 100 тысяч населения составила 3935,5. В последние 5 лет число пациентов с СД 2-го типа ежегодно увеличивается на 6–8 %.

Психосоциальные факторы. Как указывается в современных рекомендациях, группа психосоциальных ФР стоит несколько особняком. По поводу некоторых факторов этой группы, в частности, низкого социально-экономического положения, нет общей договоренности, следует ли относить их к модифицируемым, или к немодифицируемым ФР.

Среди социально-экономических факторов с заболеваемостью и смертностью от ССЗ ассоциированы уровень образования, уровень дохода, занятость и социально-экономические факторы среды проживания человека. Механизмы ассоциации неблагоприятных социально-экономических факторов с ССЗ сложные и могут включать наличие у социально-неблагополучных категорий граждан более высокого уровня ФР, более низкой доступности медицинской помощи, более низкой восприимчивости к профилактическим мерам, однако часть этой ассоциации является независимой от других факторов. В исследованиях показано, что низкий социально-экономический статус пациентов с ССЗ ассоциирован с существенным снижением приверженности к медикаментозной терапии, а более низкая доступность процедур по реваскуляризации миокарда — с 34%-ным повышением смертности в течение года после инфаркта миокарда.

Оценка сердечно-сосудистого риска. Принимая во внимание многофакторную этиологию ССЗ, тесную сопряженность ФР друг с другом и их взаимопотенцирующее действие, сформулирована концепция суммарного сердечно-сосудистого риска.

Основная задача профилактических мероприятий — выявление ФР, оценка степени суммарного ССР и его снижение у лиц с повышенным риском и у пациентов с ССЗ (за счет модификации всех имеющихся ФР), а также оздоровление образа жизни с целью сохранения низкого риска у лиц с низкой вероятностью развития заболевания.

Чем выше абсолютный ССР, тем более целесообразно устранение или максимально возможная коррекция ФР, поскольку это в перспективе позволит уменьшить число пациентов с установленными ССЗ, которым потребуются более интенсивное лечение уже с целью предотвращения ССО.

К категории в целом здоровых лиц относятся пациенты без установленных атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы (АССЗ), СД 2-го типа, хронической болезни почек (ХБП), семейной гиперхолестеринемии (СГХС) и тяжелой сопутствующей патологии. Базовая оценка ССР должна осуществляться с помощью шкалы SCORE для европейских стран с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности, которая оценивает 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин в возрасте 40–70 лет. При оценке риска по Шкале SCORE курящим считается человек, потребляющий табак в любом виде, независимо от количества (даже 1 сигарету в день).

В последней версии Европейских рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике (2021 г.) для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ предложено использовать обновленную Шкалу SCORE2 и SCORE2-OP (рис. 1.12).

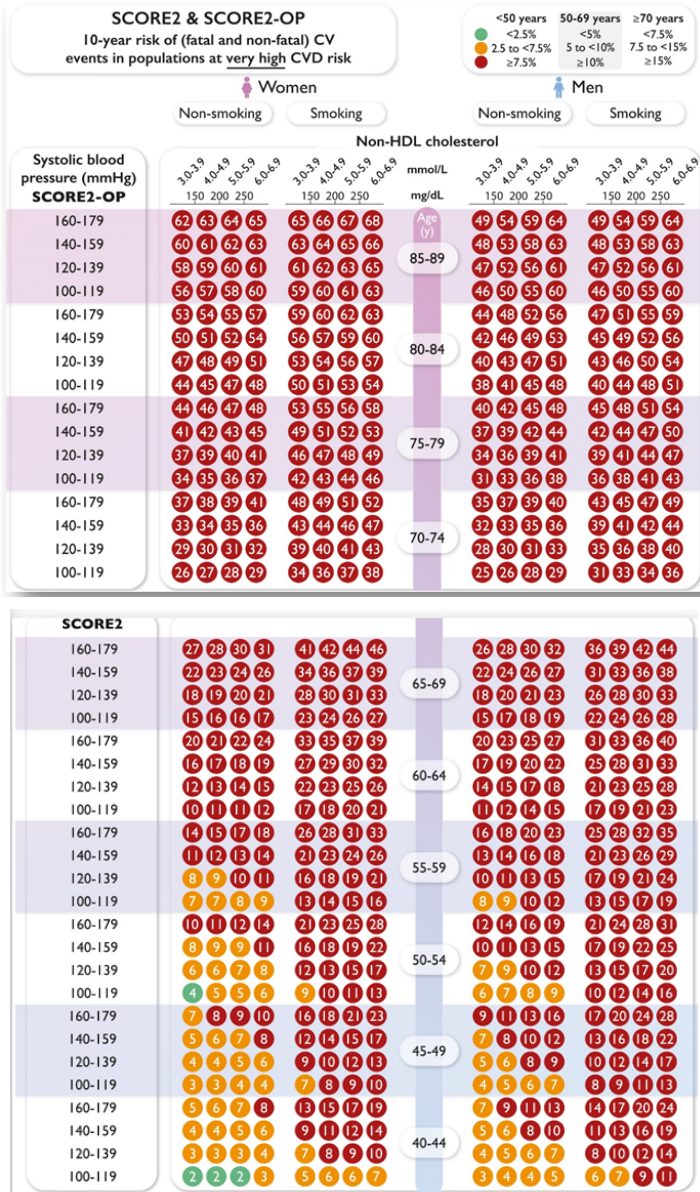


Рис. 1.12. Шкалы риска SCORE2 и SCORE2-OP

Пациенты с установленными АССЗ по умолчанию относятся к категории очень высокого риска ССО. Среди категорий очень высокого риска следует выделять категорию лиц с экстремальным риском.

Экстремальный риск — это сочетание клинически значимого АССЗ с СД 2-го типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых события (осложнения) в течение 2-х лет у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гипополипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛПНП $\leq 1,4$ ммоль/л.

Очень высокий риск — к этой категории относятся лица, имеющие что-либо из нижеперечисленного:

1. Документированное АССЗ, клинически или по результатам обследования, включая перенесенный ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, АКШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий.

2. АССЗ по данным обследований — значимая АСБ (стеноз ≥ 50 %; не включает утолщение КИМ).

3. СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1-го типа с длительностью > 20 лет.

4. Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м².

5. SCORE-2 для лиц в возрасте < 50 лет $\geq 7,5$ %, 50–69 лет ≥ 10 %, SCORE-2OP для лиц в возрасте ≥ 70 лет ≥ 15 %.

6. СГХС в сочетании с атеросклеротическим ССЗ или с ФР.

К категории **высокого риска** относятся лица, имеющие:

1. Значимо выраженный ФР — ОХС > 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.

2. СГХС без ФР.

3. СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР.

4. Умеренную ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м².

5. SCORE-2 для лиц в возрасте < 50 лет $\geq 2,5 - < 7,5$ %, 50–69 лет $\geq 5 - < 10$ %, SCORE-2OP для лиц в возрасте ≥ 70 лет $\geq 7,5 - < 15$ %.

К категории **умеренного риска** относятся:

1. Молодые пациенты (СД 1-го типа моложе 35 лет, СД 2-го типа моложе 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и ФР.

2. Пациенты с показателями SCORE-2 для лиц в возрасте < 50 лет $< 2,5$ %, 50–69 лет < 5 %, SCORE-2OP для лиц в возрасте ≥ 70 лет $< 7,5$ %.

К категории **низкого риска** относятся пациенты с показателями SCORE-2 для лиц в возрасте 50–69 лет и SCORE-2OP для лиц в возрасте ≥ 70 лет < 1 %.

Всем пациентам, имеющим АССЗ и относящимся к категории экстремального и очень высокого риска, рекомендуется отказ от курения, соблюдение здорового образа жизни и медикаментозное лечение ФР. Оценка ССР и эффективности его коррекции у пациентов данной категории должна включать оценку резидуального риска ССО при достижении общепринятых

целевых показателей ФР (например, 10-летнего риска по Шкале SMART (Secondary Manifestations of Arterial Disease) для пациентов с установленным ССЗ, или 1- или 2-летнего риска по Шкале риска EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) для пациентов с ИБС).

Дальнейшая интенсификация лечения ФР с целью достижения более низких целевых уровней ФР является целесообразной для большинства пациентов с учетом 10-летнего ССР, сопутствующих заболеваний, оценки пожизненных рисков ССЗ и пользы от лечения ФР (например, согласно модели SMARTREACH или модели DIAL при наличии СД), хрупкости, общего и психологического состояния пациента и его предпочтений в общем процессе принятия решений.

Резидуальный риск повторных событий у пациентов с установленными АССЗ может варьироваться в очень широких пределах. Известно, что резидуальный риск наиболее высок у пациентов с недавно перенесенным острым ИМ или прогрессирующим сосудистым заболеванием, а также у пациентов с СД и поражением сосудов. Для других категорий пациентов с установленным АССЗ резидуальный риск может быть менее явным и может быть оценен с учетом возраста, модификаторов ФР и специальных калькуляторов риска.

На риск повторных ССО в основном влияют классические ФР, поражение определенных сосудистых бассейнов и функция почек. Существуют калькуляторы для оценки риска в рамках вторичной профилактики — это Шкала риска SMART и шкала риска EUROASPIRE. Шкала риска SMART позволяет оценить 10-летний резидуальный риск у пациентов с АССЗ, включая ИБС, цереброваскулярные заболевания, периферический атеросклероз (доступна на сайте <https://u-prevent.com/calculators>). Шкала риска EUROASPIRE используется для оценки 2-летнего риска повторных событий у пациентов со стабильной ИБС (доступно на сайте <https://www.calconic.com/>).

Если на фоне максимально активной терапевтической тактики сохраняется очень высокий резидуальный риск, можно рассмотреть применение более новых, но менее исследованных профилактических стратегий, таких как использование двойной антитромботической терапии (в том числе с использованием перорального антикоагулянта прямого действия), икозапентэтила и противовоспалительной терапии, в частности, применение колхицина.

Мультиморбидность у пациентов с кардиоваскулярной патологией подразумевает наличие двух или более заболеваний, включая, как минимум, одно ССЗ. У данной категории пациентов индивидуальный профиль мультиморбидности может включать два и более ССЗ, а также два и более некардиальных заболевания (кардиоваскулярная и/или некардиальная мультиморбидность). В группе пациентов с сочетанием кардиоваскулярной и некардиальной мультиморбидности (суммарно 4 и более заболеваний) риск

фатальных и нефатальных осложнений является наиболее высоким. Быстрый рост популяции лиц пожилого возраста в сочетании с улучшением выживаемости после острых ССЗ ведут к увеличению числа пожилых кардиологических пациентов с мультиморбидностью. Это приводит к высоким затратам системы здравоохранения, худшим показателям исходов, более высокой частоте повторных госпитализаций и смертности. До 70 % пациентов в возрасте > 70 лет имеют хотя бы одно ССЗ и две трети — также сопутствующие заболевания.

С другой стороны, как ССЗ, так и мультиморбидность у пациентов с кардиоваскулярной патологией выявляются во все более раннем возрасте, что приводит к увеличению продолжительности периода осуществления лечебно-профилактических мер у мультиморбидных пациентов с ССЗ. Наличие мультиморбидности у пациентов с ССЗ в большинстве случаев впервые регистрируется в среднем, а не пожилом возрасте. Именно у мультиморбидных пациентов молодого и среднего возраста наиболее эффективна профилактика ССО, поэтому основной группой для профилактики прогрессирования кардиоваскулярной мультиморбидности и ее осложнений являются лица трудоспособного возраста с ССЗ.

Наиболее распространенными ССЗ у пациентов старше 60 лет являются АГ, дислипидемия, ИБС, аритмии сердца. У пожилых пациентов с ССЗ наиболее частые сопутствующие некардиальные заболевания — СД, ожирение, ХБП, анемия, артрит, ХОБЛ, депрессия, онкологические заболевания, остеоартрит, снижение остроты зрения. Большинство исследований не выявили гендерных различий частоты и числа сопутствующих заболеваний, однако у мужчин чаще фиксируются сочетанные ССЗ, а у женщин — сопутствующие заболевания, не связанные с кардиоваскулярной патологией, в частности, депрессию, анемию.

У лиц молодого/среднего возраста с ССЗ и мультиморбидностью чаще других диагностируются АГ, ожирение и болезни органов дыхания (последние преимущественно у курящих). В более старшем возрасте АГ остается наиболее частой (80–90 % случаев) кардиоваскулярной патологией у мультиморбидных пациентов с ССЗ. У мультиморбидных пациентов с кардиоваскулярной патологией профилактика заключается прежде всего в предупреждении развития ССО и новых ССЗ.

ФР и вмешательства на индивидуальном уровне. Регулярная физическая активность является главным компонентом профилактики АССЗ. Всем взрослым рекомендуются аэробные физические нагрузки в комбинации с упражнениями на сопротивление и снижение времени малоподвижности. Оптимальная доза различных видов ФА для сердечно-сосудистой и общей профилактики по-прежнему остается спорной и часто пересматривается. Увеличение физической активности умеренной-высокой степени

и уменьшение времени сидя все же является полезным. Предполагается, что любой уровень ФА лучше, чем отсутствие нагрузок. Физическая нагрузка для укрепления здоровья должна назначаться врачами так же, как лекарства, и также должна поощряться другими медицинскими работниками.

Здоровое питание снижает риск ССЗ и других хронических заболеваний, является краеугольным камнем профилактики. Переход от преимущественно мясной пищи к растительной может уменьшить ССЗ. Рекомендуется придерживаться Средиземноморской или подобной ей диеты, ограничить потребления соли, переработанных продуктов, красного мяса. Употребление алкоголя ассоциировано с повышенным риском смертности и является ведущей причиной преждевременной смерти и инвалидности среди лиц 15–49 лет. Медицинские работники могут спрашивать об употреблении алкоголя во время каждого медицинского обследования и должны информировать пациентов о том, что алкоголь высококалориен (содержит 7 ккал/г), не содержит питательных веществ.

Достижение и поддержание здорового веса за счет изменения образа жизни оказывает благоприятные эффекты на ФР (АД, липиды, метаболизм глюкозы) и снижает ССР. Несмотря на то, что множество диет эффективны для похудения, с точки зрения ССР в течение длительного периода рекомендуется придерживаться принципов здорового питания.

Если изменения в питании и физическая активность наряду с другими неинвазивными вмешательствами безуспешны, у лиц с высоким риском можно рассмотреть применение бариатрической хирургии. Также можно рассмотреть применение препаратов для лечения ожирения с протективными эффектами против АССЗ.

Отказ от курения быстро снижает ССР и является самой экономически эффективной стратегией профилактики АССЗ.

Психологическая помощь снижает симптомы стресса и улучшает качество жизни, уменьшает риск суицида и может улучшить сердечно-сосудистые исходы. Лечение пациентов с АССЗ и психиатрическими заболеваниями требует междисциплинарного сотрудничества и коммуникации.

Профилактика ССЗ путем коррекции ФР обычно проводится на протяжении всей жизни. Онлайн-калькуляторы (например, приложение ESC CVD Risk) можно использовать для средней оценки пользы отказа от курения, снижения липидов и снижения АД на индивидуальный уровень риска пациента, выраженный в дополнительных годах жизни без ССЗ. Среднее преимущество в течение жизни легко интерпретировать. Его применение может облегчить обсуждение потенциальных преимуществ терапии с пациентами в рамках процесса совместного принятия решений. Это, в свою очередь, может увеличить вовлеченность пациентов, их мотивацию к изменению образа жизни и приверженность лечению.

Медикаментозное лечение имеющихся у пациента ССЗ должно проводиться с достижением целевых значений и в соответствии с современными клиническими рекомендациями и клиническими протоколами диагностики и лечения.

Контрольные вопросы:

1. Заболевания, которые относятся к хроническим неинфекционным.
2. Современные подходы к кардиоваскулярной профилактике.
3. Три основные стратегии кардиоваскулярной профилактики.
4. Модифицируемые факторы риска ССЗ.
5. Кардиометаболические факторы риска ССЗ.
6. Оценка сердечно-сосудистого риска.
7. Профилактические вмешательства на индивидуальном уровне.

РАЗДЕЛ 2. РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

2.1. ОСТЕОАРТРИТ

Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) в 2015 г. дано определение болезни, которое детализируется, опираясь на последние исследования патогенеза. Остеоартрит (ОА) — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Изменения, происходящие первоначально на молекулярном уровне, приводят затем к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т. д.) и развитию заболевания.

Эпидемиология. ОА — самое частое заболевание суставов, которым по данным ВОЗ страдает более 12 % населения земного шара (700 млн человек), является причиной инвалидности и ухудшения качества жизни пациентов. По экспертным оценкам, за счет увеличения продолжительности жизни и старения населения в ближайшие 30–40 лет число пациентов с ОА может увеличиться вдвое. В Республике Беларусь в 2023 году первичная заболеваемость ОА составила 769 случаев на 100 тыс населения (в 2022 году — 661), значительно выросла первичная инвалидность среди населения в возрасте 18 лет и старше: 4,46 случаев на 10 тыс населения в 2023 году (1,19 — в 2022 году).

Важным аспектом эпидемиологии ОА являются *факторы риска*, ассоциированные с болезнью. Выделяют ФР развития и факторы прогрессирования для разных локализаций ОА (табл. 2.1). ФР продолжают свое действие

на протяжении всего течения патологического процесса, способствуя прогрессированию ОА и ухудшению его прогноза, в том числе и присоединившейся коморбидной патологии. У пациентов с клиническими проявлениями ОА при любом уровне действия ФР прогноз значительно хуже, чем без симптомов ОА. Именно поэтому совместные действия врача и пациента, направленные на устранение ФР, стоят первыми в международных рекомендациях по лечению ОА.

Таблица 2.1

Факторы риска развития и факторы прогрессирования для разных локализаций ОА (Л. И. Алексеева, 2019)

Факторы риска развития ОА		
ОА коленных суставов	ОА тазобедренных суставов	ОА суставов кистей
1. Возраст. 2. Этническая принадлежность. 3. ИМТ. 4. Интенсивные спортивные нагрузки. 5. Женский пол. 6. Физическая активность. 7. Травмы в анамнезе. 8. МПК. 9. Деформации. 10. Слабость четырехглавой мышцы. 11. Узелки Гебердена. 12. Отягощенный семейный анамнез по ОА. 13. Гипермобильность коленного сустава	1. Возраст. 2. Этническая принадлежность. 3. ИМТ. 4. Интенсивные спортивные нагрузки. 5. Физическая активность. 6. Профессиональная деятельность. 7. Травмы в анамнезе	1. Возраст. 2. Этническая принадлежность. 3. ИМТ. 4. Интенсивные спортивные нагрузки. 5. Женский пол. 6. Профессиональная деятельность. 7. Травмы в анамнезе. 8. Сила сжатия кисти. 9. Гипермобильность суставов. 10. Отягощенный семейный анамнез по ОА мелких суставов кистей
Факторы прогрессирования ОА		
1. Возраст. 2. МПК. 3. Синовит. 4. Интенсивные спортивные нагрузки. 5. Субхондральный отек кости по данным МРТ. 6. Деформации. 7. Интенсивная боль в коленных суставах	1. Возраст. 2. Пол. 3. Интенсивные спортивные нагрузки. 4. Симптоматическая активность заболевания	Неизвестно

Патогенетические аспекты. Ранее ОА рассматривали как болезнь «истощения». Считалось, что хроническая перегрузка и нарушение биомеханики сустава приводят к разрушению суставного хряща и, как следствие, к воспалению. Дегенеративные процессы в суставном хряще играют важную роль в патогенезе ОА и других типов воспаления суставов и костей. Но в настоящее время известно, что ОА представляет собой гораздо более сложный процесс, развитие которого обусловлено влиянием воспалительных и метаболических факторов (рис. 2.1).

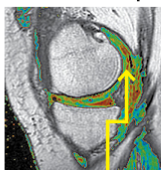
Ремоделирование матрикса хряща

- Матриксные металлопротеазы 1,3,9 и 13
- ADAMTS 4 и 5
- Катепсин К
- Сериновые протеазы (HTRA-1)
- Цитокины (ИЛ 1,6,7,8,17,18, онкостатин М)
- Хемокины (ИЛ 8, связанный с ростом онкоген α , моноцитарный белок хемотаксиса 1, RANTES)
- Лейкотриены, простагландины, S100 протеин, TGF α

«Микрокристаллический стресс»

- Трансглутаминаза
- Неорганический фосфат
- Толл – подобные рецепторы
- NLRP3 (инфламмосома)

Механический стресс



Апоптоз, аутофагия, некропоз хондроцитов

- \downarrow NMGB-2 (группа белков высокой мобильности)
- \downarrow активности аутофагии
- \uparrow кислородных радикалов
- \uparrow активности нитроксидсинтаз

Формирование остеофитов

- TGF β
- BMP 2

Снижение регенерации матрикса хряща

Падение активности

- IFG-1
- TGF β
- BMP-7
- FGF-18

Гипертрофия хондроцитов

- RUNX-2 (фактор транскрипции)
- HIF-2 α (индуцируемый гипоксией фактор)
- Wnt/ β catenin (сигнальный путь активации катенина β)
- ИЛ-8

Рис. 2.1. Разрушение хряща при ОА (Л. И. Алексеева, 2019)

Наиболее выраженные патоморфологические изменения происходят в хрящевом матриксе. Функционально хондроциты, регулируя обмен, осуществляют, с одной стороны, синтез хрящевой ткани (анаболизм), а с другой — процессы деградации (катаболизм) агреканов и других компонентов хрящевой ткани. При ОА баланс нарушается, усиливается как синтез, так и распад матрикса, причем преобладают катаболические процессы. Они приводят к развитию прогрессирующей эрозии хряща и разрушению коллагеновых волокон II типа, а также деградации протеогликановых макромолекул. В основе нарушения метаболизма хряща лежат количественные и качественные изменения, обеспечивающие стабильность структуры коллагеновой сети, которая является основой хрящевого матрикса.

Повреждение хряща при артрозе возникает в результате повышенного синтеза и освобождения из хондроцитов коллагеназы, стромелизина (металлопротеиназы), разрушающих протеогликаны и коллагеновую сеть. Возрастание в пораженном хряще синтеза коллагеназы и стромелизина может быть генетически обусловленным, оно находится под контролем

цитокинов, освобождаемых из синовиальной мембраны, и приводит к дальнейшей деградациии матрикса хряща.

Из провоспалительных цитокинов нельзя переоценить роль ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в патогенезе ОА и иммунном характере воспаления. В повышенных количествах они выявлены в синовиальной оболочке (СО), синовиальной жидкости (СЖ) и хряще у больных ОА. В хондроцитах они повышают синтез протеаз, особенно металлопротеиназ, снижают синтез коллагена II и IX типов, протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеиназ, стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще. Вышеперечисленные факторы играют важную роль в моделировании воспаления и формировании боли, но сегодня у нас есть препараты, точно влияющие на эти триггеры.

Замкнутый круг воспалительной реакции в суставе приводит к уменьшению продукции СЖ и эндогенной ГК, которая участвует в различных клеточных процессах (дифференцировка клеток, пролиферация, смягчает гипертрофию синовиальной оболочки и увеличивает количество синовиальных фибробластоподобных клеток при одновременном уменьшении количества макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и адипоцитов); выполняет физиологические функции (смазка, гидратационный баланс); обладает уникальными реологическими свойствами; является составной частью суставного хряща; снижает механочувствительность болевых рецепторов; уменьшает боль при ОА за счет снижения синтеза простагландина E2 и брадикинина; обладает противовоспалительным действием за счет снижения активности провоспалительных медиаторов, продуцирующих нейрпептиды, высвобождаемые активированными синовиальными клетками, ингибиции активности матриксных металлопротеиназ и аггрекеназ, которые участвуют в деградациии хряща в результате их индукции провоспалительными цитокинами (ИЛ-1); подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, свободных радикалов и протеолитических ферментов в СЖ; выполняет репаративную функцию за счет прямого влияния на хондроциты или синовиоциты, продукцию трансформирующего фактора роста (Transforming growth factor beta, TGF- β), основного фибробластного фактора роста (Fibroblast growth factors, FGF), инсулиноподобного фактора роста (Insulin-like growth factor, IGF); модифицирует структурное повреждение суставов и скорость прогрессирования ОА в дополнение к симптом-модифицирующему эффекту. Гистологические данные подтвердили, что ГК предотвращает деградациии хряща и может способствовать его регенерации. При ОА ГК в СЖ имеет массу молекулы меньше, чем в норме. Уменьшение концентрации ГК, нарушение ее синтеза и активация свободной радикальной деградациии сопровождаются уменьшением эласто-вискозного защитного эффекта, это диктует необходимость дополнять СЖ экзогенным гиалуронатом.

Глубокое изучение патогенетических механизмов ОА привело к выделению различных **фенотипов болезни** в зависимости от преобладающих патофизиологических изменений, а также клинических проявлений заболевания, не только для индивидуального подбора терапии, но и для перехода от недостаточно эффективного симптоматического лечения к более эффективному «болезнь-модифицирующему», разработки профилактических методов с учетом фенотипически детерминированных факторов риска. Фенотип представляет собой совокупность различных характеристик объекта, формирующихся в результате взаимодействия его генотипа с факторами окружающей среды. Существует несколько подходов к выделению определенных фенотипов, особенно при ОА коленных суставов, например, на основании факторов риска или этиологических факторов, например, ожирения, депрессии и т. д. (Dell'Isola A, 2016).

Фенотипы ОА:

1) фенотип минимального заболевания суставов с незначительными симптомами и дискомфортом в течение длительного периода (МJD);

2) фенотип хронической боли (СР);

3) фенотип биомеханических нарушений (МВ);

4) воспалительный фенотип (I);

5) метаболический фенотип (МD);

6) фенотип измененного метаболизма кости и хряща (ВСМ).

Основанием для такого фенотипирования послужили и данные морфологии суставного хряща, имеющие особенности при различных фенотипах и послужившие фундаментальной основой дифференцированного подхода в лечении разных категорий больных ОА.

Отдельно стоит обсудить **посттравматический ОА**, который характеризуется выраженным персистирующим воспалением и быстрым прогрессированием с нарушением функций. Имеется линейная зависимость между болезнью и временем после травмы. Проведение оперативных артроскопических вмешательств не спасает, как считалось ранее, а наоборот усугубляет течение посттравматического ОА. В исследованиях на большой когорте пациентов выявлено, что через 10 лет развитие ОА наблюдалось на 10 % больше у пациентов, которым была выполнена операция. Посттравматический ОА хуже поддается лечению, характеризуется интенсивной болью и часто воспалительным фенотипом.

Новое звено в патогенезе остеоартрита — **кишечная микробиота** (КМБ), которая может опосредованно на системном уровне влиять на течение ОА за счет стимуляции хронической неспецифической воспалительной реакции в СО и субхондральной кости. Причиной является повышение количества циркулирующих липополисахаридов бактериальной стенки. Результатом прямого воздействия КМБ является формирование синдрома

повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) с активацией липополисахаридов бактериальной стенки и слабовыраженного воспаления, с выработкой провоспалительных цитокинов. Их воздействие активирует синовиоциты и хондроциты с последующей продукцией ИЛ-6 и ИЛ-8, что способствует персистенции воспаления. В исследованиях было показано положительное влияние назначения про- и пребиотиков на течение ОА, что делает КМБ перспективной мишенью лечения и профилактики ОА.

Клиническая классификация ОА:

1. Первичный (идиопатический) ОА:

а) локализованный (< 3 суставов):

– суставы кистей;

– коленные суставы;

– тазобедренные суставы;

б) генерализованный (3 и более суставов):

– с поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов;

– с поражением крупных суставов;

– эрозивный.

2. Вторичный ОА:

а) посттравматический — травмы суставов, переломы или остеонекрозы, хирургические вмешательства на суставе (например, менискэктомия), профессиональное заболевание суставов;

б) врожденные, приобретенные или эндемические заболевания — болезнь Блаунта, болезнь Педжета, болезнь Легга–Калве–Пертеса, гемофилии, синдром гипермобильности суставов (синдром Марфана, Элерса–Данло и др.), соскальзывающий эпифиз головки бедренной кости, врожденный вывих бедра, врожденное утолщение вертлужной впадины, эпифизарная дисплазия и другие дисплазии опорно-двигательного аппарата, нарушение механики суставов: неодинаковая длина ног, варусные/вальгусные деформации, сколиоз;

в) метаболические болезни — охроноз, гемахроматоз, болезнь Вильсона, болезнь Гоше и др.;

г) эндокринопатии — акромегалия, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, ожирение;

д) болезни отложения кальция — кристалл-ассоциированные заболевания (подагра, пирофосфатная артропатия, гидроксипатитная артропатия);

е) нейропатия — болезнь Шарко-Мари-Тута;

ж) другие заболевания — аваскулярный некроз кости, ревматоидный артрит, инфекционные артриты, спондилоартриты, болезнь Педжета.

Клиническая картина. ОА — это прежде всего клинический диагноз. В картине заболевания превалирует несколько симптомов:

1. **Боль.** Начало боли постепенное, на протяжении большинства дней предыдущего месяца; причины связаны не с поражением хряща, а обусловлены

изменениями в субхондральной кости (развитие остеоэсклероза, образование остеофитов, микропереломов, очагов отека костного мозга и повышение интрамедуллярного давления), а также воспалением в СО, околоуставных тканях (повреждение связок, мышечный спазм, бурсит, растяжение капсулы сустава). На выраженность боли влияют и факторы, связанные с самим пациентом: возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социоэкономический статус, психологические особенности, коморбидность и др.

Представления о патофизиологических механизмах боли при ОА претерпели изменения: если ранее ОА считался классической моделью ноцицептивной боли, причиной которой являются структурные и биохимические изменения в кости, синовии, мышцах, периартикулярных тканях, то исследования последних лет дают основание полагать, что при ОА боль может носить различный характер (невропатическая, дисфункциональная), что необходимо учитывать при назначении терапии. Боль бывает обычно «механической», то есть усиливается при физической активности и ослабевает в покое; появление воспалительного компонента сопровождается внезапным, без видимых причин, ее усилением, появлением в ночное время, наличием утренней скованности и отечности сустава (признак синовита); для ОА типична «стартовая» боль, возникающая после периода покоя и стихающая на фоне двигательной активности.

2. **Утренняя скованность** в суставе обычно менее 30 минут.

3. **Крепитация** (хруст, треск или скрип) в суставах при активном движении как следствие нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, ограничения подвижности в суставе, недостатка эндогенного глюкозамина или блокады «суставной мышью».

4. **Увеличение** объема сустава чаще происходит в результате пролиферативных изменений, но может быть и следствием синовита, бурсита или отека околоуставных тканей. Однако ОА не свойственны выраженная припухлость и гипертермия сустава.

5. **Деформация** (необратимое изменение формы сустава) часто сопровождается тугоподвижностью.

6. **Уменьшение длины конечности** (поздняя стадия ОА, вторичный ОА).

7. **Изменение периартикулярных структур**, включая атрофию мышц.

8. **Нарушение функции сустава.**

Лабораторные тесты. Патогномоничные для ОА лабораторные тесты отсутствуют. Тем не менее лабораторные исследования проводят:

– для дифференциальной диагностики (при ОА отсутствуют воспалительные изменения в клиническом анализе крови, не выявляются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови преимущественно соответствует норме);

– перед началом лечения (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови: креатинин, глюкоза, общий билирубин, трансаминазы) с целью выявления возможных противопоказаний для назначения ЛС;

– для исключения воспаления (СОЭ и СРБ); умеренное повышение этих показателей может наблюдаться при синовите, а выраженное повышение свидетельствует о другом заболевании;

– при наличии синовита (исследование СЖ при подозрении на воспалительное заболевание суставов, инфекционный артрит, микрокристаллические артриты).

Инструментальная диагностика. «Золотым стандартом» инструментальной диагностики ОА является *рентгенологическое исследование* (рис. 2.2), а другие методы, такие, как МРТ, КТ, УЗИ, рентгеновская денситометрия, используются во вторую очередь и детализируют картину заболевания. В зависимости от степени выраженности сужения суставной щели, субхондрального остеосклероза и размеров краевых костных разрастаний определяется стадия ОА. Чаще всего используется классификация J. H. Kellgren и J. S. Lawrence (1957):

– 0 стадия — отсутствие рентгенологических признаков;

– I стадия — сомнительные рентгенологические признаки: сужения рентгенологической суставной щели нет, или определяется незначительное сужение; заострения или мелкие остеофиты на краях суставных поверхностей;

– II стадия — минимальные изменения: небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты на краях суставных поверхностей;

– III стадия — умеренные проявления: умеренное сужение суставной щели; множественные небольшие или умеренно выраженные остеофиты на краях суставных поверхностей; незначительный субхондральный остеосклероз; небольшие деформации суставных поверхностей;

– IV стадия — выраженные изменения: резко выраженное сужение суставной щели; множественные крупные остеофиты на краях суставных поверхностей; выраженный субхондральный остеосклероз; разной степени выраженности деформации эпифизов костей, образующих сустав.

Возможная ошибка при выполнении рентгенограмм: неправильная позиция конечности, особенно в случае исследования коленных суставов.

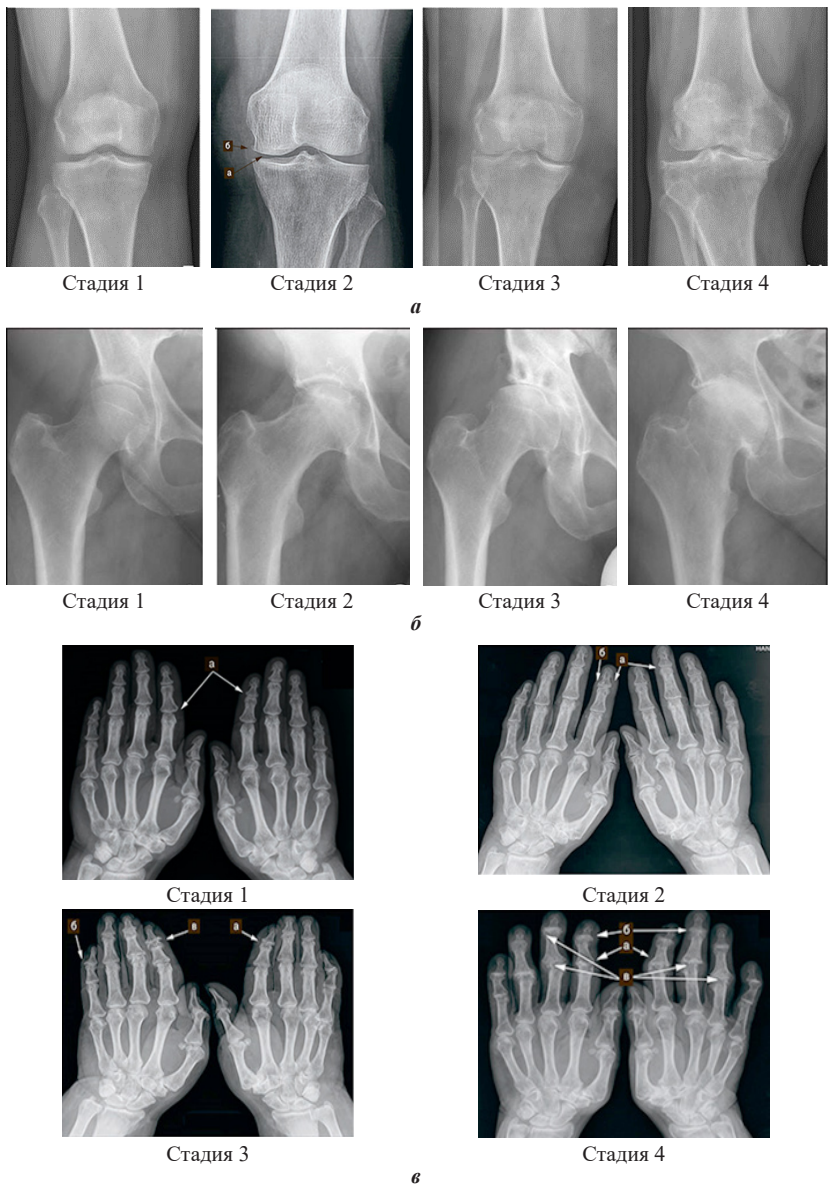


Рис. 2.2. Рентгенологические стадии остеоартрита (некоторые рентгенограммы заимствованы):
 а — ОА коленных суставов; б — ОА тазобедренных суставов; в — ОА суставов кистей

МРТ выполняется при подозрении на раннюю предрентгенологическую стадию ОА, для уточнения состояния менисков, связочного аппарата, окружающих мягких тканей при проведении дифференциально-диагностического поиска. МРТ позволяет получать информацию о состоянии субхондральной губчатой кости. Благодаря выполнению срезов в любых плоскостях, хорошей визуализации сосудистых структур и высокой контрастности мягких тканей МРТ используется в диагностически сложных случаях, например, при необходимости оценки вовлечения сосудистых структур, при дифференцировании доброкачественных и злокачественных образований. К недостаткам МРТ относятся чувствительность к двигательным артефактам; меньшее, чем при КТ, пространственное разрешение; длительность исследования; плохая визуализация костных структур, камней и обызвествлений.

УЗИ суставов выполняется с целью оценки состояния хряща, связочно-го аппарата, синовита, при проведении диагностических и лечебных внутрисуставных пункций под навигационным контролем ультразвука.

Артроскопия проводится для исключения травматического генеза болевого синдрома, удаления суставной «мышы» (при блокировании движений в суставе).

Диагностика ОА. Базируется на классификационных критериях Американской коллегии ревматологов (ACR) и оценке клинических симптомов, рентгенологических и лабораторных признаков поражения суставов в зависимости от локализации процесса, коленных суставов (табл. 2.2), тазобедренных и суставов кистей (табл. 2.3).

Таблица 2.2

Классификационные критерии ОА коленных суставов (ACR)

Клинические и лабораторные критерии	Клинические и рентгенологические критерии	Клинические критерии
Боль + ≤ 5 критериев из 9: – возраст > 50 лет; – скованность < 30 мин; – крепитация; – боль при пальпации; – костные разрастания; – отсутствие гипертермии; – СОЭ < 40 мм/ч; – РФ < 1 : 40; – синовиальная жидкость, характерная для ОА	Боль + ≤ 1 критерий из 4: – возраст > 50 лет; – скованность < 30 мин; – крепитация; – остеофиты	Боль + ≥ 3 критериев из 6: – возраст > 50 лет; – скованность < 30 мин; – крепитация; – боль при пальпации; – костные разрастания; – отсутствие гипертермии
Чувствительность 92 %. Специфичность 75 %	Чувствительность 91 %. Специфичность 86 %	Чувствительность 95 %. Специфичность 69 %

**Классификационные критерии ОА тазобедренных суставов
и мелких суставов кистей (ACR)**

Тазобедренные суставы: клинические и рентгенологические критерии	Мелкие суставы кистей: клинические критерии
1. Боль в тазобедренном суставе. 2. Остеофиты в области бедренной головки и/или в вертлужной впадине. 3. СОЭ ≤ 20 мм/ч (по Вестергрену). 4. Сужение суставной щели	1. Боль или скованность. 2. Костные разрастания ≥ 2 суставов из 10 оцениваемых. 3. < 3 припухших ПЯФ. 4а. Костные разрастания, включающие ≥ 2 ДМФ. 4б. Деформация ≥ 1 сустава из 10 оцениваемых (II и III ДМФ; II и III ПМФ; I запястно-пястный сустав обеих кистей)
1 + 2 других критерия из 3 (2, 3, 4). Чувствительность 89 %. Специфичность 91 %	1, 2, 3 и 4а или 1, 2, 3 и 4б. Чувствительность 92 %. Специфичность 98 %

Основные индексы и шкалы при ОА:

1. Оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

2. Индекс Lequesne: включает оценку боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимально проходимого расстояния (1 вопрос) и повседневной активности (4 вопроса). Балльная оценка ответа на каждый вопрос суммируется и составляет счет тяжести заболевания. Счет в пределах 1–4 классифицируется как легкий ОА, 5–7 — умеренный ОА, 8–10 — тяжелый ОА, 11–13 — очень тяжелый ОА, 14 — крайне тяжелый ОА.

3. Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University): опросник для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли (в покое и при ходьбе — 5 вопросов), скованности (длительность и выраженность — 2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов). Оценка проводится по ВАШ в см — от 0 (нет симптомов/ограничений) до 10 (максимальная выраженность симптомов/ограничений), затем все показатели суммируются.

Дифференциальный диагноз. Диагностика ОА с учетом диагностических критериев трудностей не вызывает. Тем не менее каждую клиническую ситуацию необходимо проанализировать с точки зрения возможности вторичного происхождения ОА: воспалительные ревматологические заболевания суставов (ревматоидный артрит), группа спондилоартритов (анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, ассоциированные со спондилитами), кристаллические артропатии (подагра), пирофосфатная артропатия, артриты, связанные с инфекцией (бактериальный артрит, болезнь Лайма, острая ревматическая

лихорадка и др.), врожденная дисплазия соединительной ткани, фибромиалгия и ревматическая полимиалгия, коморбидные состояния (диабетическая артропатия, паранеопластическая артропатия и др.).

Правила формулировки диагноза ОА:

1. Диагноз устанавливается на основании классификационных критериев ACR.

2. Необходимо указывать локализацию процесса. Если речь идет о поражении не менее 3 групп суставов, следует использовать термин «генерализованный остеоартрит».

3. При формулировке диагноза необходимо указывать рентгенологическую стадию по Kellgren–Lawtence.

4. Следует вносить осложнения ОА и сопутствующую патологию околоуставных мягких тканей (например, синовит, энтезит), наличие деформации.

5. Завершать диагноз определением степени функциональной способности пациента (трудоспособность ограничена временно (ФН1), трудоспособность утрачена (ФН2), нуждается в постороннем уходе (ФН3)).

Примеры формулировки диагноза:

1. Двусторонний гонартроз, ст. 1 справа, ст. 2 слева, киста Бейкера левой подколенной ямки, ФН 1. М17.0.

2. Генерализованный остеоартроз, узелковая форма (узелки Гебердена, Бушара) с поражением крупных суставов, двусторонний коксартроз, ст. 3, двусторонний гонартроз, ст. 3 справа, ст. 3–4 слева, рецидивирующий синовит, супрапателлярный бурсит слева, ФН 3. М15.0.

3. Генерализованный остеоартроз, двусторонний гонартроз, ст. 3, синовит правого коленного сустава, вальгусная деформация коленных суставов, комбинированное плоскостопие, двусторонний Hallux valgus, вальгусная деформация стоп, артроз голеностопных суставов 3 ст., ФН 2. М15.0.

Примечание. Остеоартрит и остеоартроз — равнозначные термины. В Республике Беларусь шифр диагнозов осуществляется по МКБ-10, во всех нормативных документах фигурирует диагноз остеоартроз, поэтому мы в формулировке диагноза используем этот термин.

Лечение. Врач, приступающий к лечению пациента с ОА, ставит перед собой определенные цели: обеспечить понимание пациентом своего заболевания и умение управлять им, то есть изменить образ его жизни, добавить физические упражнения, поддерживающие функцию суставов, защитить суставы, уменьшить боль, улучшить функциональное состояние суставов и предотвратить развитие деформации суставов и инвалидизации пациента, улучшить качество жизни пациента, предотвратить дальнейшее разрушение суставного хряща, избежать побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний.

При этом необходимо учитывать ФР ОА, интенсивность боли и степень нарушения функций сустава, наличие воспаления, локализацию и выраженность структурных нарушений, пожелания и ожидания пациента. Лечение должно быть комплексным и включать нефармакологические, фармакологические и хирургические методы.

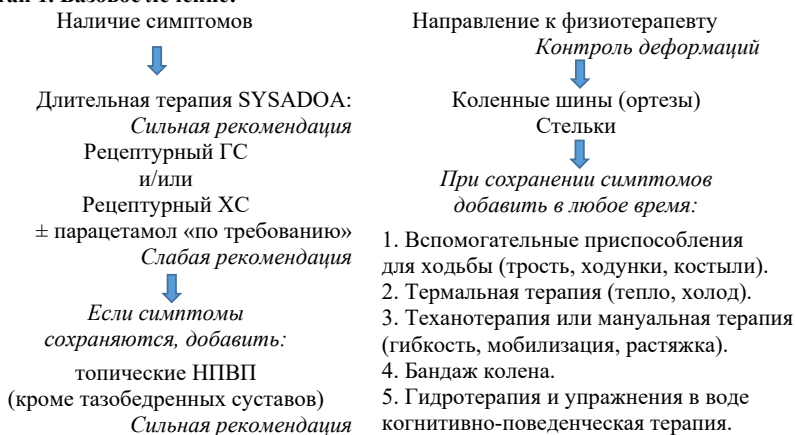
На конгрессе ESCEO в 2019 г. были обновлены предыдущие рекомендации на основании системы фактических данных GRADE и новых систематических обзоров и метаанализов. Были разработаны рекомендации, ориентированные на пациента, основанные на фактических данных, согласованные экспертами по лечению ОА, предназначенные для информирования пациентов, врачей и медицинских работников по всему миру (рис. 2.3).

Базовые принципы и ключевой набор

Базовые принципы: сочетание режимов лечения, включая нефармакологические и фармакологические. *Сильная рекомендация*

Ключевой набор: доступ к информации и образованию, уменьшение массы тела при ее избытке, программа физических упражнений (ЛФК: аэробные, силовые упражнения, в т. ч. восточная гимнастика). *Сильная рекомендация*

Этап 1. Базовое лечение:



Этап 2. Расширенное фармакологическое лечение пациентов с персистирующими симптомами:

Наличие симптомов *Сильная рекомендация*

↓

Пероральные НПВП периодически или длительными курсами			
Нормальный ЖКТ-риск:	Повышенный ЖКТ-риск*:	Повышенный сердечно-сосудистый риск:	Повышенный почечный риск:
– неселективные НПВП и ИПП; – селективные ингибиторы ЦОГ-2 (желательно с ИПП).	– отдавать предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2 (целекоксиб) и ИПП; – помнить об осложнениях при приеме любых НПВП. * В том числе прием низких доз аспирина.	– ограничить применение любых НПВП; – продолжительность лечения < 30 сут для целекоксиба и < 7 сут для неселективных НПВП.	избегать НПВП**. ** При скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин, с осторожностью в других случаях.

↓

При персистенции симптомов:
внутрисуставное введение ГК
или
внутрисуставное введение ГКС*

Слабая рекомендация

* При наличии синовита, только в коленный сустав, не чаще 2 инъекций в год в один сустав.

↓

Этап 3. Если боль сохраняется (неэффективность предшествующей терапии):
дулоксетин, антиконвульсанты, короткие курсы трамадола.

↓

Этап 4. Если боль интенсивная (неэффективность предшествующей терапии):
консультация травматолога-ортопеда, при необходимости — хирургическое лечение.

Рис. 2.3. Рекомендации ESCEO по лечению ОА (2019)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Один из фокусов в лечении ОА направлен на снижение выраженности болевого синдрома и улучшение качества жизни пациента. Центральное место здесь принадлежит НПВП. Основной механизм действия НПВП — блокада циклооксигеназы (ЦОГ). В зависимости от блокирующих свойств по отношению к разным типам циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) среди НПВП выделяют неселективные ингибиторы ЦОГ-1,2 (нс-НПВП), которые в терапевтических дозах блокируют обе изоформы фермента, и ингибиторы ЦОГ-2 селективные

(с-НПВП); ряд экспертов рекомендуют также выделять умеренно селективные (ус-НПВП) ингибиторы ЦОГ-2 (табл. 2.4).

Избегать нежелательных явлений при приеме НПВП позволяет четкое знание инструкций по применению (оптимально — опубликованных на сайте УП Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ). Особое внимание следует уделять *взаимодействию* НПВП с препаратами, которые часто принимает коморбидный пациент.

SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis — симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита) — класс препаратов, которые положительно влияют на симптомы ОА и имеют доказательства болезнь-модифицирующего действия при их длительном применении. В рекомендациях ESCEO (2019) они озвучены как базисные препараты уже на этапе лечения 1. Метаанализы плацебо-контролируемых исследований SYSADOA доказали, что глюкозамин, хондроитина сульфат, диациреин, неомыляемые соединения авокадо/сои оказывают при ОА положительное действие (от незначительного до умеренного). ESCEO рекомендует использование этих препаратов для базисного лечения ОА (но только произведенных на основе качественных фармацевтических субстанций). Последние клинические результаты свидетельствуют об эффективности комбинации этих препаратов, что связывают с их аддитивным действием.

Механизм действия хондроитина сульфата несколько отличается от такового глюкозамина. Показано, что хондроитина сульфат достигает сустава и распределяется в хряще и субхондральных слоях, однако в силу относительно большого размера молекула не проникает в клетки, а его противовоспалительное действие реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов. Глюкозамин пенетрирует в клетки посредством механизма транспорта глюкозы и фосфорилируется в глюкозамин фосфат, который последовательно проходит гексозаминовый биосинтетический путь, образуя N-ацетилглюкозамин, представляющий собой, с одной стороны, субстрат для синтеза протеогликанов, гликолипидов и гликопротеинов, а с другой — субстрат для ацилирования протеина. Глюкозамин уменьшает транслокацию NF-κB и отменяет транскрипцию протеолитических и провоспалительных таргетных генов. Хондроитина сульфат защищает хрящ от повреждающего действия ферментов, разрушающих хрящевую ткань (эластазы, пептидазы, гиалуронидазы), тем самым оказывая противовоспалительное, анальгетическое действие и уменьшая потребность в НПВП; восстанавливает матрикс хряща, так как является субстратом для синтеза протеогликанов, обеспечивающих их упругость, обеспечивает амортизацию за счет сохранения воды в хряще, препятствует его высыханию. Улучшает питание хряща за счет улучшения качественного состава и реологических свойств СЖ.

Таблица 2.4

**Характеристика НПВП и анальгетических препаратов
при ОА (О. М. Драккина, 2018)**

Группа ЛС	Характеристики	Комментарии
Парацетамол	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мягкий анальгетик. 2. Нет значимого противовоспалительного эффекта. 3. Уступает НПВП по анальгетическому потенциалу. 4. Короткий период действия (кратность приема 3–4 раза/сут). 5. Настороженность в отношении безопасности 	При ОА 1 таблетка нимесулида эффективнее 6 таблеток парацетамола
<p>н-НПВП:</p> <p>Ацетилсалициловая кислота Ацеклофенак Декскетопрофен Диклофенак Ибупрофен Индометацин Кетопрофен Кеторолак Лорноксикам Метамизол Напроксен Пироксикам Теноксикам</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Большая частота ЖКТ-осложнений в сравнении с с-НПВП и ус-НПВП. 2. Тенденция к дестабилизации АД. 3. Ухудшает функцию эндотелия. 4. Максимальный риск интерстициального нефрита. 5. Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 	<p>Факторы риска ССО: нелеченая АГ, сердечная недостаточность, ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, состояния с риском тромбозов.</p> <p>ФР НПВП-гастропатии: возраст старше 65 лет, анамнез язвенной болезни верхних отделов ЖКТ, прием антитромботических препаратов (чаще малых доз АСК)</p>
<p>ус-НПВП:</p> <p>Нимесулид Мелоксикам</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Преимущественно блокируют ЦОГ-2: выраженный противовоспалительный и быстрый анальгетический эффект. 2. Блокируют ЦОГ-1: снижают эффекты ЦОГ-1 в области воспаления, минимально влияя на ЖКТ. 3. Улучшают функцию эндотелия. 4. Препятствуют деградации хряща. 5. Наибольшая концентрация в суставе. 6. Возможность длительного применения. 7. Большая безопасность, чем н-НПВП, парацетамол. 8. Большая СС-безопасность по сравнению с с-НПВП. 9. Риск гепатотоксических реакций не выше, чем при использовании других НПВП 	
<p>с-НПВП:</p> <p>Целекоксиб Эторикоксиб</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Большая безопасность для ЖКТ при равной или большей степени эффективности обезболивания в сравнении с н-НПВП. 2. Выше частота ССО. 3. Достаточная эффективность снижения уровня цитокинов в СЖ 	
Опиоиды	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нежелательные явления со стороны ЦНС. 2. Ограничение на выписку опиоидов 	

Нарушения метаболизма хондроитина сульфата и глюкозамина характерны для ишемических, нейродегенеративных заболеваний, судорожных расстройств, сопровождающихся болью. Он важен для поддержания структуры «четырёхкомпонентного синапса» — функциональной единицы центральной нервной системы, включающей не только пре- и постсинаптические окончания нейронов, но и так называемые перинейрональные сети, формируемые при участии клеток глии и волокон хондроитина сульфата. Результаты фундаментальных экспериментальных исследований указывают на целесообразность использования хондроитина/глюкозамина при терапии ишемических и нейродегенеративных заболеваний, а также терапии боли. Экзогенные хондроитины, используемые как фармакологические средства, оказывают противовоспалительный, антиоксидантный, хондропротекторный эффекты, поддерживая регенерацию хряща.

Замедляя резорбцию костной ткани, хондроитина сульфат снижает потерю кальция, что улучшает состояние костной ткани, обладает структурной схожестью с гепарином и обладает гепариноподобным и антитромботическим эффектом, блокирует активность панкреатической липазы и замедляет всасывание жиров в кишечнике, тем самым снижая уровень липидов и холестерина.

Противовоспалительные и регенерирующие эффекты хондроитина, развивающиеся по нескольким молекулярным маршрутам, способствуют повышению сохранности сустава и снижению ноцицептивных сигналов. Имеющиеся данные позволяют сформулировать молекулярно-фармакологическую концепцию действия хондроитина.

Глюкозамина сульфат рассматривается как болезнь-модифицирующее средство, так как обладает структурно-модифицирующим действием. Оптимальная длительность курса терапии глюкозамина для облегчения симптомов ОА — не менее 12 нед. Кроме того, отмечено, что терапевтический эффект может сохраняться в течение двух мес. после окончания курса терапии. Поэтому наиболее оптимальная схема терапии глюкозамина следующая: 3 мес. прием препарата, 3 мес. перерыв, то есть в течение каждого года будет 2 цикла терапии по 3 мес. каждый и 2 перерыва также по 3 мес. Главное различие между фармакологическими эффектами глюкозамина и хондроитина заключается в том, что хондроитина сульфат осуществляет более «медленное», пролонгированное действие, а применение глюкозамина позволяет достигать более «быстрого» эффекта (прежде всего, снятия воспаления и боли). Терапевтическими дозами являются > 1500 мг/сут глюкозамина и > 800 мг/сут хондроитина. Особое внимание следует обратить на лекарственное взаимодействие. При одновременном применении возможно усиление действия не прямых антикоагулянтов, антиагрегантов и фибринолитиков. Поэтому с осторожностью назначают препарат при кровотечениях или склонности к кровотечениям.

К группе SYSADOA относится и *диациреин*. Его патогенетическое действие выражается в значительном угнетении синтеза и активности ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов, снижении чувствительности хондроцитов к ИЛ-1 путем сокращения количества ИЛ-1-рецепторов на клеточной поверхности и увеличения синтеза естественного антагониста ИЛ-1-рецепторов (IL-1ra), предотвращении экспрессии ряда генов, ответственных за развитие воспаления и деградиацию хрящевой ткани. Также он угнетает синтез и активность матриксных металлопротеиназ (ММП) коллагеназы, стромелиназы и др. ферментов, активно разрушающих структурные компоненты хрящевой ткани, обеспечивает сохранность матрикса гиалинового хряща, восстановление баланса анаболических и катаболических процессов. Способность стимулировать синтез гликозаминогликанов, протеогликанов, гиалуроновой кислоты позволяет использовать препарат для базисной терапии остеоартрита.

Еще одним болезнью-модифицирующим веществом, изменяющим патофизиологию при ОА, является экзогенный неденатурированный коллаген II (НК-II), осуществляющий свой антиартритический эффект с помощью специфических таргетных белков и особых молекулярно-физиологических механизмов. В последнее время ему все больше уделяется внимания.

На 2-ом этапе рекомендаций ESCEO появляется использование *внутри-суставной и периартикулярной инъекционной терапии* — метода воздействия на патологический процесс, позволяющего в большинстве случаев добиться незамедлительных положительных результатов. При ряде ревматических заболеваний пусковым механизмом, эпицентром и конечным инвалидирующим субстратом является сустав, локальная терапия которого становится патогенетически обоснованной и клинически значимой. Достоинства метода заключаются в том, что значимо увеличивается интенсивность воздействия непосредственно на проблемную зону, достигается оптимальная лечебная концентрация лекарственного препарата в пораженном органе, что уменьшает потребность в системно назначаемых фармакологических средствах, при этом снижается токсическое действие ЛС на организм, проводится лечение именно тех суставов, нарушение функции которых служит причиной потери трудоспособности, значительно улучшается качество жизни при непосредственном воздействии на пораженные суставы. Локальная терапия не исключает, а часто проводится в сочетании с системным лечением. Группы препаратов, используемых для внутрисуставной и периартикулярной инъекционной терапии: ГКС пролонгированного действия, гиалуроновая кислота.

Внутрисуставное введение пролонгированных ГКС оправдано при моноили олигоартрите через 1–2 недели неэффективного применения НПВС, так как риск отрицательного агрессивного влияния воспалительной СЖ на внутрисуставные структуры, хрящ значительно превосходит гипотетический вред от

процедуры. Следует избегать внутрисуставного введения пролонгированных ГКС у пациентов с неустановленным диагнозом в связи с маскированием клинической картины и отсрочкой постановки правильного диагноза и назначения адекватной базисной терапии. Противопоказано введение пролонгированных ГКС непосредственно в ткань сухожилий в связи с опасностью их разрыва. При проведении внутрисуставных инъекций ГКС следует учитывать местные неблагоприятные реакции. Назначение инъекционных ГКС внутри- или периартикулярно в виде «курса» недопустимо. Внутрисуставная инъекция пролонгированных ГКС обеспечивает длительный противовоспалительный эффект, при правильно спланированной тактике лечения этот срок совпадает с развитием противовоспалительного действия ряда базисных препаратов. Необоснованно частое введение ГКС может приводить к развитию стероидной зависимости, прогрессированию вторичного остеоартроза и асептическому некрозу, снижать функциональную способность пациента.

Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты не только восполняют лубрикативные свойства СЖ и дополнительно амортизируют суставные поверхности, но и обладают многочисленными биологическими эффектами, описанными выше (патогенетические аспекты). Они замедляют сужение суставного пространства, визуализируемое рентгенологически, и останавливают прогрессирование дегенерации хряща, выявляемое при последующей артроскопии. ESCEO отмечает безопасность инъекций гиалуроновой кислоты, более длительное облегчение боли по сравнению с ГКС, низкий риск псевдосептических реакций, рекомендует в качестве хорошей альтернативы пероральным НПВС для пациентов, подверженных риску нежелательных явлений. Гиалуроновая кислота обладает различными физическими и биологическими свойствами в зависимости от молекулярной массы.

Более подробно тактика локальной инъекционной терапии суставной патологии и характеристика препаратов описана в учебно-методическом пособии «Локальная инъекционная терапия суставной патологии» О. В. Дегтярёвой и др., 2023 г.

Хирургические методы включают: артроскопический дебридмент, ультразвуковую холодную абляцию, микрофрактурирование дефектов хряща, аутологичную остеохондропластику и трехмерную аутологичную трансплантацию культуры хондроцитов, артроскопическую лазерную реконструкцию. Комплексный подход сочетает консервативные и хирургические методы с доказательным уровнем эффективности, позволяющие существенно сдерживать прогрессирование патологического процесса.

В последние 30 лет наметился некоторый прогресс в исследованиях, посвященных разработке методик хирургического восстановления суставного хряща при его повреждениях и заболеваниях. Основной задачей при этом является обеспечение оптимальных условий для регенерации или репарации

хрящевой ткани. «Мозаичная хондропластика», или костно-хрящевая аутопластика, является одним из наиболее популярных методов пластики локальных хрящевых или костно-хрящевых дефектов мыщелков бедренной кости. Методика основана на пластике дефекта цилиндрическими костно-хрящевыми трансплантатами с гиалиновым хрящом на конце, взятыми из неконтактных зон мыщелков бедра. Перспективным направлением в современной медицине являются тканевая инженерия и клеточная терапия.

Эндопротезирование сустава — операция по замене поврежденного сустава в результате различных заболеваний или травмы на искусственный. Все эндопротезы состоят из компонентов, в том или ином объеме замещающих ткани, которые образуют суставы. В зависимости от их количества протезы делят на: тотальные, однополюсные, биполярные, протезы суставных поверхностей.

Показаниями к протезированию суставов при ОА является выраженный болевой синдром и нарушение функции конечности.

Абсолютные противопоказания к протезированию суставов:

- невозможность самостоятельного передвижения;
- тяжелые хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (декомпенсированные пороки сердца, сердечная недостаточность 3 ст., сложные расстройства сердечного ритма, нарушение проводимости — атриовентрикулярная блокада 3 ст. с нарушением гемодинамики, трехпучковая блокада);
- тромбоз в стадии обострения;
- патология внешнего дыхания с хронической дыхательной недостаточностью 2–3 ст.;
- воспалительный процесс в области сустава;
- несанированные очаги хронической инфекции;
- перенесенный сепсис;
- гемипарез на стороне планируемой операции;
- выраженная остеопения;
- поливалентная аллергия;
- отсутствие костномозгового канала бедренной кости;
- психические или нейромышечные расстройства, которые повышают риск различных расстройств и нарушений в послеоперационном периоде.

Относительными противопоказаниями являются онкологические заболевания, отсутствие убеждения у самого пациента в необходимости операции и неготовность его к плану послеоперационной реабилитации, обострение или декомпенсация хронических соматических заболеваний, печеночная недостаточность, гормональная остеопатия, ожирение 2–3 ст.

Контрольные вопросы:

1. Факторы риска остеоартрита.
2. Характеристики боли в суставах при остеоартрите.

3. Методы лечения остеоартрита первого этапа.
4. Методы лечения остеоартрита второго этапа.
5. Методы лечения остеоартрита третьего этапа.
6. Методы лечения остеоартрита четвертого этапа.
7. Классификация НПВП.
8. Лекарственные средства, которые относятся к группе SYSADOA.

2.2. СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты (СВ) — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления. В основе современной классификации СВ лежит калибр пораженных сосудов и учитываются основные механизмы их повреждения.

Виды васкулитов:

1. Васкулит с поражением сосудов крупного калибра:
 - 1) артериит Такаясу (устаревшее: неспецифический аортоартериит);
 - 2) гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) и/или ревматическая полимиалгия (ГКА).
2. Васкулит с поражением сосудов среднего калибра:
 - 1) узелковый полиартериит;
 - 2) болезнь Кавасаки.
3. Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра:
 - 1) васкулиты ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА):
 - микроскопический полиангиит (МПА);
 - гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА);
 - эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс) (ЭГПА);
 - 2) иммунокомплексные васкулиты:
 - заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клеток (синдром Гудпасчера) (СГ);
 - криоглобулинемический васкулит;
 - IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна-Геноха) (ГВ);
 - гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q васкулит).
4. Варибельный васкулит:
 - 1) болезнь Бехчета;
 - 2) синдром Когана.

5. Васкулит с поражением сосудов единственного органа:
 - 1) кожный лейкоцитокластический ангиит;
 - 2) кожный артериит;
 - 3) первичный васкулит центральной нервной системы;
 - 4) изолированный аортит;
 - 5) другие.
 6. Васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями:
 - 1) васкулит при системной красной волчанке;
 - 2) ревматоидный васкулит;
 - 3) саркоидный васкулит;
 - 4) другие.
 7. Васкулит, ассоциированный с определенными этиологическими факторами:
 - 1) криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С;
 - 2) васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В;
 - 3) аортит, ассоциированный с сифилисом;
 - 4) лекарственный иммунокомплексный васкулит;
 - 5) лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит;
 - 6) паранеопластический васкулит;
 - 7) другие.
- Эпидемиология отдельных нозологических форм СВ (табл. 2.5) имеет практический интерес.

Таблица 2.5

Эпидемиология СВ

Заболевание	Распространенность (на 1 000 000 населения)	Средний возраст начала заболевания, г.	Географическая распространенность
Узелковый полиартериит	4,6 (2–18)	48±1,7	Нет
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	2,4 (1–3)	50±3,0	Нет
Гранулематоз с полиангиитом	8,5 (5–10)	45±1,2	Северная Европа
Геморрагический васкулит	140 (130–200)	от 4,5 до 17 (более 70 % — моложе 20 лет)	Нет
Артериит Такаясу	2,6 (0,2–2,6)	26±1,2	Азия
Гигантоклеточный артериит	178 (150–200 среди лиц старше 50 лет)	69±0,5	Северная Европа

Например, наиболее распространен среди лиц пожилого возраста гигантоклеточный артериит, больше чем геморрагический васкулит в молодом и детском возрасте.

Диагностика СВ. Диагностика СВ начинается с оценки клинических данных (табл. 2.6). Предполагают диагноз васкулита появление *лихорадки* неясного генеза или необъяснимых *общих симптомов* (слабость, похудание, иногда значительное, снижение работоспособности).

Таблица 2.6

Основные клинические проявления СВ

Клинические проявления	УП	МПА	ГПА	ЭГПА	ГКА	АТ	ГВ	СГ
Лихорадка	++	++	++	++	+	+	+/-	++
Потеря веса	++	+	+	++	++	+	+/-	++
Артралгии/артрит	++	++	++	++	+	+	+++	++
Миалгии	++	++	++	?	+++	+	+	++
Поражения кожи	++	+	++	++	-	+/-	+++	+
Полинейропатии	++	+	+	++	-	-	-	+
Артериальная гипертензия	+	+	+	+	++	++	+	++
Поражение почек	++	+++	+++	++	-	+/-	++	+++
Нефрит	+	+++	+++	++	-		++	+++
Поражения легких	+	++	+++	+++	-	++	+	+++
Астма	+++	-	-	+++	-	-	-	-
Поражение ЛОР-органов	+	+	+++	+	-	-	-	+

Примечание. УП — узелковый полиартериит; МПА — микроскопический полиангиит; ГПА — гранулематоз с полиангиитом; ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ГКА — гигантоклеточный артериит; АТ — артериит Такаясу; ГВ — геморрагический васкулит; СГ — синдром Гудпасчера.

Обычно в таких случаях проводится онкопоиск, но задуматься о наличии системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) и васкулитах необходимо. Еще ближе к диагнозу приводит нас появление симптомов *необъяснимой ишемии* со стороны различных органов, особенно у пациентов молодого возраста при отсутствии факторов риска атеросклероза. А следом появляются внезапно или последовательно висцеральные симптомы васкулита, ассоциированные с поражением многих органов, клинические проявления которых будут определяться локализацией и калибром пораженного сосуда:

- ЦНС: инсульт, множественные мононевриты, развитие слепоты;
- орган зрения: формирование псевдотумора орбиты вследствие образования периорбитальной гранулемы;
- кожа: пурпура, сетчатое ливедо, некрозы, узелки, инфаркты кончиков пальцев;
- костно-мышечная система: миалгии, артралгии, неструктивный олигоартрит;

- почки: гломерулонефрит;
- ЖКТ: глоссит, язвы в полости рта, ишемический колит, вплоть до некроза кишечника, гастроинтестинальные язвы, кровотечения;
- дыхательная система: поражение ЛОР-органов (язвенно-некротический ринит, синусит, поражение органа слуха, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы, может осложняться перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, развитием тяжелого деструктивного пансинусита с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потерей слуха, стенозом гортани) и легких (некротизирующие гранулематозным воспаление, которое при рентгенографическом исследовании определяется в виде узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей);
- сердечно-сосудистая система: стенокардия, инфаркт миокарда, перикардит.

Кожные проявления васкулита многообразны (табл. 2.7).

Таблица 2.7

Элементы кожного высыпания у пациентов с СВ (по L. Y. Xu и соавт., 2009)

Тип васкулита	Пурира пальпируемая	Папулы	Везикулы	Подкожные узелки	Ливедо	Язвы	Дигитальные некрозы
Геморрагический васкулит	++++	+++	–	–	–	–	–
Криоглобулинемический васкулит	++++	++	–	–	–	–	–
Гипокомплементный уртикарный васкулит	+++	–	++	++	–	–	–
Кожный лейкоцитокластический васкулит	++++	++	++	+	–	–	–
Узелковый полиартерит	+++	–	–	++++	++++	+++	++
Микроскопический полиангиит	++++	–	+	+	+	+	+
Гранулематоз с полиангиитом	++++	+++	+	++	–	++	+
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	+++	+++	+	++	+	++	+

Решающее значение в диагностике СВ принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномичных симптомов, характерных для конкретного заболевания (рис. 2.4), соотношение их с классификационными критериями для каждой нозологической формы, с которыми можно ознакомиться в Национальных рекомендациях по ревматологии (2020 г.).



Рис. 2.4. Клинические проявления СВ (некоторые фото заимствованы): *а* — седловидная деформация носа при ГПА; *б* — поражение века и глаз при ГПА; *в* — поражение глазницы при ГПА; *г* — экзофтальм при ГПА; *д* — височная артерия при ГКА; *е* — височная артерия при ГКА; *ж* — гиперпигментация кожи и атрофия мышц височной области в зоне ишемии при ГКА; *з* — скальпированная рана головы при ГКА; *и* — сетчатое ливедо при УП; *к* — язвенно-некротическое поражение кожи при ГПА; *л* — петехии и пурпура при СВ; *м* — папула при СВ; *н* — дигитальные некрозы при криоглобулинемическом васкулите (КГВ); *о* — синдром Рейно при КГВ; *п* — пурпура при КГВ; *р* — пурпура и кожные язвы при КГВ

Результаты большинства рутинных лабораторных тестов являются неспецифическими и должны интерпретироваться в контексте всей клинической картины. Однако данные результаты часто могут помочь подтвердить

диагноз, определить локализацию и степень поражения органов или предположить альтернативные диагнозы. Диагностический поиск можно разделить на 3 группы:

1. Основные лабораторные тесты для выявления воспаления или дисфункции органов: например, общий анализ крови (ОАК), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) или уровень С-реактивного белка, уровни сывороточного альбумина и общего белка, аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), мочевины и креатинина, интерлейкин-6, общий анализ мочи (ОАМ), определение стадии и активности патологического процесса.

2. Лабораторные тесты, которые помогают определить тип васкулита: например, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), иммунограмма.

3. Лабораторные и визуализирующие исследования, которые смогут помочь определить причину васкулита (например, анализы на криоглобулины, антиген гепатита В, антитела к вирусу гепатита С, культуры крови, антинейтрофильные антитела (ANA) общие и иммуноблот, антифосфолипидные антитела) и степень поражения органов.

4. Биопсия (табл. 2.8).

Таблица 2.8

Гистологическая диагностика васкулитов

Гистологические признаки	Тип васкулита
Преимущественно некротизирующий гранулематозный воспалительный инфильтрат с лимфоцитами, макрофагами и многоядерными гигантскими клетками	1. Гигантоклеточный артериит. 2. Первичный ангиит ЦНС (определенные типы). 3. Артериит Такаясу
Фибриноидный васкулярный некроз стенки сосуда со смешанной инфильтрацией, состоящей из различных комбинаций лейкоцитов и лимфоцитов	1. Микроскопический полиангиит. 2. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера). 3. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. 4. Иммунокомплексный васкулит. 5. Узелковый полиартериит. 6. Ревматоидный артрит
Депозиты IgA	IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит)
Незначительное количество или полное отсутствие депозитов иммуноглобулинов и комплемента в стенках сосудов (пауци-иммунные васкулиты, признаки определяются при иммунофлуоресцентном окрашивании)	1. Микроскопический полиангиит. 2. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера). 3. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Гистологические исследования позволяют ответить на ряд вопросов: тип поражения сосудов, характер клеточного инфильтрата, локализация поражения. Обычно проводится биопсия тех органов и тканей, в которых обнаруживаются изменения на основании клинического и лабораторно-инструментального методов исследования: кожно-мышечного лоскута, легких, почки, слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Воспаление может быть сегментарным или распространяться на весь сосуд. В зонах воспаления, расположенных в одном или нескольких слоях сосудистой стенки, наблюдается различная степень клеточной инфильтрации, некротических и рубцовых изменений. Периваскулярная инфильтрация не считается признаком васкулита.

Дальнейшее обследование пациента с СВ определяется клиническими данными. Можно использовать все визуализирующие методики: рентгенографию, МРТ/КТ с контрастным усилением, МСКТ, ПЭТ-КТ, ангиографию, УЗИ, ЭНМГ и т. д.

Эти исследования не являются патогномичными, но помогают выявить вовлечение органа в процесс и степень его поражения (рис. 2.5, 2.6).

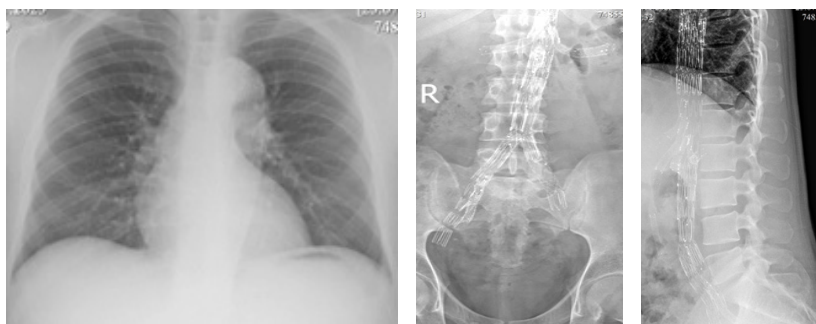


Рис. 2.5. Артериит Такаюсу: стентирование аорты и ее ветвей. Стент-графты аорты и ее ветвей при расслаивающей аневризме

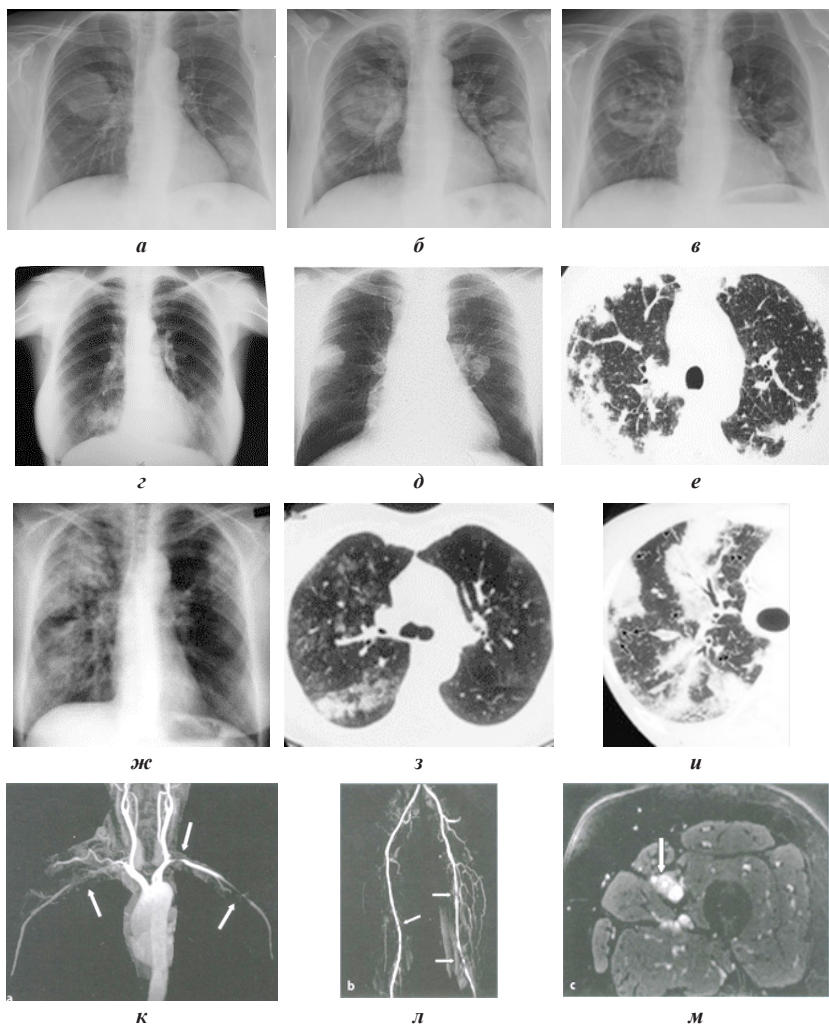


Рис. 2.6. Рентгенограммы органов грудной клетки пациентов с СВ:

а — узловые образования в легких при ГПА (1); *б* — узловые образования в легких с полостями распада (динамика) при ГПА (2); *в* — узловые образования в легких с полостями распада (динамика) при ГПА (3); *г* — рентгенография легких при ГПА; *д* — рентгенография легких при ГПА; *е* — КТ легких при ГПА; *ж* — рентгенография легких при ЭГПА; *з* — КТ легких при ЭГПА; *и* — КТ легких при ЭГПА; *к* — поражение крупных сосудов при ГА; *л* — поражение крупных сосудов при ГА; *м* — поражение крупных сосудов при ГА

Дифференциальный диагноз сложен, можно думать о системном инфекционном процессе, онкологических заболеваниях, СЗСТ (рис. 2.7). Рентгенологическая картина может напоминать легочные микозы, диссеминированный туберкулез легких, паразитарные поражения легких, респираторный дистресс-синдром, ВИЧ-инфекцию, пневмокониозы, экзогенные аллергические альвеолиты, лекарственные поражения легких (метотрексат, амиодарон и др.), радиационные и посттрансплантационные изменения.

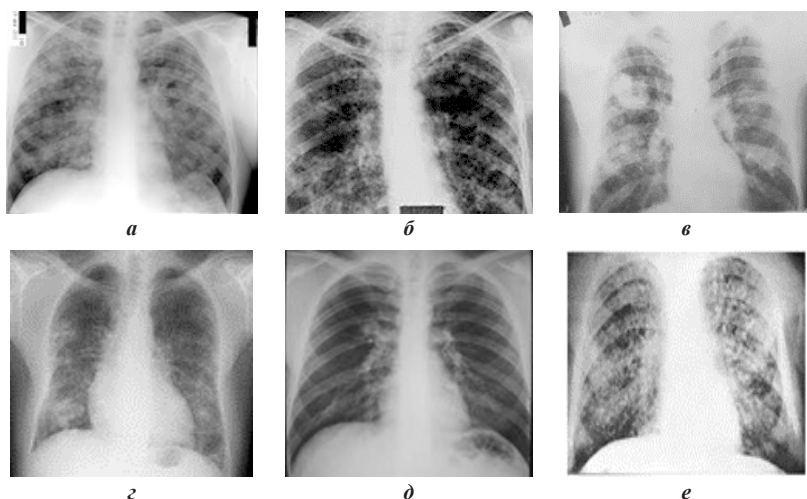


Рис. 2.7. Рентгенограммы органов грудной клетки пациентов с поражением легких различной этиологии:
а, б — туберкулез легких; в, е — легочной микоз; г, д — осложнение при лечении метотрексатом

Путь диагностического поиска при системных васкулитах можно представить в виде алгоритма (рис. 2.8).

Тактика врача общей практики (ВОП) при выявлении у пациента СВ — обязательная срочная госпитализация в отделение ревматологии или нефрологии (при тяжелом поражении почек).

Если говорить об общих принципах лечения СВ, то основной целью является стабилизация состояния пациента и достижение стойкой ремиссии заболевания. Лечение направлено на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания. Этой терапии сопутствуют мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений. Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа:

1. Индукция ремиссии коротким курсом агрессивной терапии.

2. Поддержание ремиссии при помощи длительной (не менее 0,5–2 года) терапии иммуносупрессантами в дозах, достаточных для достижения стойкой клинико- лабораторной ремиссии.

3. Лечение рецидивов.



Рис. 2.8. Алгоритм диагностики СВ

Используются все основные группы лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии: монотерапия ГКС, комбинированная терапия циклофосфамидом (ЦФ) и ГКС, генно-инженерная терапия тоцилизумабом и анти-В-клеточная терапия ритуксимабом, азатиоприн в сочетании с ГКС, лефлуномид, метотрексат, мофетила микрофенолат, нормальный иммуноглобулин, а также лечебный плазмаферез (рис. 2.9).

В терапии, направленной на снижение риска коморбидных заболеваний и осложнений, применяются антимикробные (триметоприм/сульфаметоксазол) и противовирусные препараты (интерферон альфа, видарабин,

ламивудин), антиагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, дипиридамол), антикоагулянты (гепарин, варфарин), вазодилататоры, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статины.

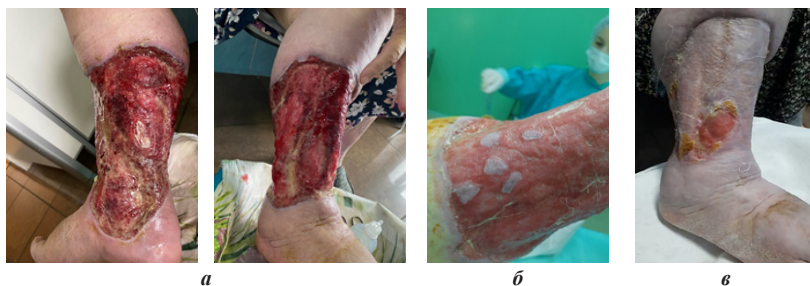


Рис. 2.9. Динамика проявлений кожного лейкоцитокластического васкулита у пациентки 60 лет:
а — кожный лейкоцитокластический васкулит; б — кожный лейкоцитокластический васкулит, через 1,5 месяца лечения; в — кожный лейкоцитокластический васкулит, через 1 год лечения

При постоянном наблюдении за пациентами с СВ должны проводиться профилактические мероприятия. Так, применение ЦФ опасно таким осложнением, как *геморрагический цистит, рак мочевого пузыря*. Профилактика заключается в увеличении потребления жидкости (до 3 л в сут) перед применением ЦФ и в течение 72 последующих ч, частое мочеиспускание, превентивное внутривенное введение 2-меркаптоэтансульфоната натрия (уровень доказательности С). Показано исследование общего анализа мочи 1 раз в нед., тщательное обследование больных с персистирующей гематурией, ранее получавших терапию ЦФ в связи с высокой частотой развития опухолей мочевого пузыря. При применении ЦФ есть опасность возникновения *пневмоцистной пневмонии*. Профилактика заключается в назначении триметоприм/сульфаметоксазол 400/80 мг в сут или 800/160 мг через день. У пожилых пациентов и/или при повышении уровня сывороточного креатинина используют более низкие дозы ЦФ.

Для устранения токсического эффекта метотрексата назначается на постоянной основе фолиевая кислота 3–5 мг в сутки, кроме дня приема метотрексата.

Применение ГКС опасно развитием *ЖКТ-осложнений (гастрит, язвы)*, при этом назначаются блокаторы H₂-рецепторов гистамина или ингибиторы протонного насоса; развитием *остеопороза* (назначаются препараты кальция и витамина D, при подтвержденном остеопорозе — бисфосфонаты); *снижением уровня внутриклеточного калия и магния* (назначается курсовой прием препаратов калия и магния).

При применении ритуксимаба необходим контроль уровня иммуноглобулинов перед каждым введением, а также и у пациентов с рецидивирующей инфекцией.

Ведение пациента на амбулаторном этапе включает проведение ОАК, ОАМ, БАК: определение концентрации мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, калия, СРБ, активности АсАТ, АлАТ 4 раза в год, чаще — по показаниям. Исследование холестерина, липидного спектра крови 1 раз в год, чаще — по показаниям. Исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg, HBc-core, анти-HCV) проводится однократно при диагностическом поиске и/или перед назначением цитостатических иммунодепрессантов. ЭКГ выполняется 2 раза в год, при необходимости — чаще, рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год, при применении метотрексата — 2 раза в год, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопия — 1 раз в год.

Ультразвуковая ангиодопплерография брахиоцефальных сосудов, брюшной аорты выполняется 1 раз в год при поражении сосудов крупного и среднего калибра.

Остальные исследования выполняются по необходимости в зависимости от ведущих симптомов: КТ высокого разрешения или магнитно-резонансная ангиография с контрастным усилением, консультации врача-ангиохирурга, врача-офтальмолога, врача-невролога и т. д.

Только благодаря совместным усилиям ВОП и специалистов другого профиля мы можем достигнуть хороших результатов в ранней диагностике, лечении и предотвращении инвалидизации наших пациентов с СВ.

Контрольные вопросы:

1. Определение СВ.
2. Принципы, положенные в основу современной классификации СВ.
3. Распространенность СВ, наиболее часто встречающийся СВ.
4. Ранние клинические симптомы.
5. Варианты кожных проявлений СВ.
6. Алгоритм диагностики СВ.
7. Дифференциальная диагностика СВ.
8. Основные принципы лечения СВ, профилактические мероприятия для предотвращения осложнений лекарственной терапии.
9. Основные мероприятия для контроля над заболеванием у пациентов на амбулаторном этапе.

РАЗДЕЛ 3. ЗАБОЛЕВАНИЯ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

3.1. Диагностика бронхиальной астмы

Бронхообструктивные заболевания являются одной и наиболее частых причин обращений за медицинской помощью. Одно из них — бронхиальная астма (БА) в настоящее время представляет серьезную проблему для практического здравоохранения.

В клинической практике нередко, несмотря на выявление характерных клинических признаков БА, отмечается несвоевременная диагностика заболевания, позднее назначение больным противовоспалительной терапии. Среди причин можно отметить недостаточный уровень осведомленности врачей о международных рекомендациях, действующих нормативных правовых документах [3].

В 2024 г. в Республике Беларусь утверждена новая редакция клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с бронхиальной астмой». В соответствии с определением, бронхиальная астма — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей с наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, затрудненное дыхание, кашель), вариабельность которых обусловлена бронхиальной гиперреактивностью. В соответствии с п. 5 Клинического протокола первичную диагностику БА в амбулаторных условиях у пациентов осуществляют врачи общей практики, врачи-терапевты. Для уточнения диагноза, коррекции лечения ВОП, врач-терапевт направляет пациента на консультацию к врачу-пульмонологу и/или врачу-аллергологу-иммунологу.

Диагноз БА должен быть полным, а значит, должен основываться на разработанных классификациях и включать клинические формы заболевания, степень тяжести, уровень контроля и др.

БА в зависимости от клинической формы, может быть:

- аллергической;
- неаллергической;
- смешанной.

БА, в зависимости от степени тяжести, может быть:

- легкой;
- средней;
- тяжелой.

Степень тяжести БА определяется по выраженности симптомов, наличию (степени) бронхообструкции — объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) или пиковая скорость выдоха (ПСВ) — и бронхореактивности (суточной вариабельности показателей ОФВ1 или ПСВ). Классификация впервые выявленной БА по степени тяжести представлена в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Классификация впервые выявленной БА по степени тяжести*

Признаки	Легкая БА		БА средней тяжести	Тяжелая БА
	Интермиттирующая	Персистирующая		
Дневные симптомы	Реже 1 раза в нед.	Чаще 1 раза в нед., но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы/ежедневная потребность в бронхолитиках	Ежедневные симптомы: ограниченные физической активности
Ночные симптомы	Реже 2 раз в мес.	Реже 2 раза в мес.	Ночные симптомы	Частые ночные симптомы
Показатели ОФВ1 или ПСВ	≥ 80 % от должного	≥ 80 % от должного	60–80 % от должного	< 60 % от должного
Обострения	Короткие обострения	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	Обострения снижают физическую активность и нарушают сон	Частые обострения
Показатели ОФВ1 или ПСВ	ОФВ1 или ПСВ ≥ 80 % от должного	ОФВ1 или ПСВ ≥ 80 % от должного	ОФВ1 или ПСВ 60–80 % от должного	ОФВ1 или ПСВ < 60 % от должного
Суточная вариабельность показателей ПСВ или ФВ1	< 20 %	20–30 %	> 30 %	> 30 %

* Достаточно наличия одного из перечисленных критериев тяжести соответствующей группы, чтобы отнести пациента к более тяжелой степени тяжести.

Степень тяжести течения БА у пациентов, получающих лечение, определяется на основании объема получаемой противовоспалительной (базисной) терапии, которая позволяет обеспечить контролируемое течение БА. Классификация БА по степени тяжести у пациентов, получающих лечение, представлена в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Классификация БА по степени тяжести у пациентов, получающих лечение

Степень тяжести	Степень терапии для достижения контроля	Получаемое лечение
Легкая	1 или 2 степень терапии	По потребности — бронхолитики или комбинация бронхолитика с низкой дозой ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), регулярный прием низких доз ИГКС или антагонистов лейкотриновых рецепторов (АЛТР)

Степень тяжести	Степень терапии для достижения контроля	Получаемое лечение
Средней тяжести	3 степень терапии	Регулярный прием комбинации низких доз ИГКС с длительно действующими бета2-агонистами (ДДБА)
Тяжелая астма	4 или 5 степень терапии или не контролируемая, несмотря на 5 степень терапии	Регулярный прием средних или высоких доз ИГКС с ДДБА, длительно действующих мускариновых антагонистов (ДДМА) или фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДМА, таргетная терапия и/или терапия системными глюкокортикостероидами (СГКС)

При проведении лечения БА необходимо достижение контролируемого течения заболевания. Уровень контроля астмы — это степень, в которой признаки астмы наблюдаются у пациента, или признаки, которые были уменьшены или устранены в результате лечения. Уровень контроля за заболеванием должен быть отражен в диагнозе в соответствии с действующей классификацией.

БА по уровню контроля может быть:

- контролируемой (полный контроль);
- частично контролируемой (частичный контроль);
- неконтролируемой (отсутствие контроля).

Оценка уровня контроля симптомов БА осуществляется после 3 и более месяцев назначенной терапии или ее коррекции. Оценка уровня контроля симптомов БА проводится на основании критериев, представленных в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Оценка уровня контроля симптомов БА

А. Контроль симптомов БА		Уровень контроля БА		
За последние 4 недели у пациента отмечались		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
1. Дневные симптомы чаще 2 раз в нед.	ДА НЕТ			
2. Ночные пробуждения из-за симптомов БА	ДА НЕТ			
3. Потребность в препарате для купирования симптомов чаще 2 раз в неделю*	ДА НЕТ			
4. Любое ограничение активности из-за БА	ДА НЕТ			

Б. Факторы риска для неблагоприятного исхода БА	
Оценить факторы риска при установлении диагноза и при динамическом наблюдении, в частности, у пациентов с обострениями, затем в ходе диспансерного наблюдения. Спирометрия в начале лечения, через 3 мес. от начала лечения, а также через 6 мес. после начала противовоспалительной терапии для определения наилучших параметров	
<p>Неконтролируемая БА — важный фактор риска обострения.</p> <p>Дополнительные модифицируемые факторы риска обострений:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ЛС: частый прием КДБА (более 3 упаковок в год (по 200 доз; если более 1 упаковки в мес., высокий риск смерти); неадекватные дозы ИГКС (не назначены/не используются/неправильная техника использования). 2. Сопутствующие заболевания и состояния: ожирение, хронический риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пищевая аллергия, беременность. 3. Воздействие табачного дыма, электронных сигарет, аллергенов при сенсибилизации, воздушных поллютантов. 4. Психологические и социоэкономические проблемы. 5. ОФВ1 менее 60 % от должной (после бронхолитика). 6. Маркеры воспаления 2 типа: высокая эозинофилия крови. 7. Другие факторы риска обострений: интубация по поводу астмы в анамнезе; 1 и более тяжелых обострений в год 	Любой из этих факторов риска повышает риск обострений даже при редких симптомах БА
<p>Факторы риска для формирования необратимой обструкции дыхательных путей:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Анамнез: недоношенность, низкий вес при рождении и избыточный вес у детей, хроническая гиперсекреция мокроты. 2. ЛС: отмена ИГКС у пациентов после тяжелого обострения. 3. Внешние воздействия: табачный дым, химические раздражители, профессиональные вредности. 4. Данные обследования: низкий исходный ОФВ1, высокая эозинофилия мокроты 	
<p>Факторы риска побочных эффектов от ЛС:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Системные: частый прием СГКС; продолжительный прием ИГКС в высоких дозах; параллельный прием ингибиторов P450. 2. Местные: высокая доза ИГКС, нарушение ингаляционной техники 	

* За исключением использования бронходилататора профилактически (например, перед физической нагрузкой).

При диагностике заболевания следует учитывать факторы, влияющие на развитие и проявления БА, среди которых можно выделить внутренние факторы и факторы внешней среды [4]:

1. Внутренние факторы:

- генетическая предрасположенность к атопии;
- генетическая предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности;
- пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом — у женщин);
- ожирение.

2. Факторы окружающей среды:

– аллергены: клещи домашней пыли, аллергены домашних животных, аллергены тараканов, грибковые аллергены, пыльца растений, грибковые аллергены;

– инфекционные агенты (преимущественно вирусные);

– профессиональные факторы;

– аэрополлютанты: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым (активное и пассивное курение);

– диета: повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное — антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы).

Для диагностики БА следует тщательно изучить все данные, которые прямо или косвенно позволят предполагать наличие заболевания, а затем верифицировать диагноз. Таким образом, по-прежнему диагностический алгоритм должен включать жалобы, данные анамнеза, объективные данные, данные дополнительных методов обследования. Диагностические критерии для постановки диагноза БА определены клиническим протоколом и представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4

Диагностические критерии БА

1. Наличие переменных респираторных симптомов в анамнезе	
Симптомы	Критерии для установления диагноза БА
Свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель	Как правило, более одного типа респираторных симптомов (у взрослых изолированный кашель редко связан с БА): – симптомы переменны по времени и по интенсивности; – часто симптомы ухудшаются ночью либо сразу после пробуждения; – часто симптомы провоцируются физическими упражнениями, смехом, аллергенами, холодным воздухом; – часто симптомы появляются или ухудшаются на фоне вирусных инфекций
2. Подтвержденное переменное ограничение скорости воздушного потока на выдохе	
Показатели	Решения, определения, критерии
2.1. Зарегистрированное ограничение скорости воздушного потока	По крайней мере один раз в процессе диагностики при низком ОФВ1 необходимо подтвердить, что отношение ОФВ1/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) снижено (в норме составляет > 0,75–0,80)

Показатели	Решения, определения, критерии
2.2. Зарегистрированная повышенная вариабельность показателей функции внешнего дыхания (по данным одного или нескольких приведенных ниже тестов)	Чем больше вариабельность или чем чаще она выявляется, тем больше уверенность в диагнозе. Эти тесты могут быть проведены повторно во время проявления симптомов либо рано утром
2.2.1. Положительный результат теста на обратимость бронхообструкции с использованием БД	Повышение ОФВ1 на > 12 % и на > 200 мл от исходного значения (более достоверным считается повышение на > 15 % и > 400 мл). Изменения измеряются через 10–15 мин после применения 200–400 мкг сальбутамола или эквивалентного ЛС, сопоставимого по бронходилатационному действию (вероятность получения положительного результата выше, если применение БД перед тестом отложено: КДБА — на ≥ 4 часа, ДДБА — на 24 часа, ДДМА — 36 часов)
2.2.2. Повышенная вариабельность ПСВ, измеряемой 2 раза в сутки в течение > 2 нед.	Средняя ежедневная суточная вариабельность ПСВ > 10 %
2.2.3. Значительное повышение показателей функции внешнего дыхания через 4 нед. противовоспалительного лечения	Повышение ОФВ1 на > 12 % и на > 200 мл (или ПСВ на > 20 %) от исходного значения через 4 нед. лечения при отсутствии респираторных инфекций
2.2.4. Положительный результат теста с физической нагрузкой	Снижение ОФВ1 на > 10 % и на > 200 мл от исходного значения
2.2.5. Положительный результат бронхопровокационного теста	Снижение ОФВ1 на ≥ 20 % от исходного значения при использовании стандартных доз метакхолина или гистамина либо на ≥ 15 % при стандартизированной гипервентиляции, использовании гипертонического раствора натрия хлорида или проведении бронхопровокационного теста с маннитолом
2.2.6. Повышенная вариабельность показателей функции внешнего дыхания между визитами (менее надежный признак)	Изменение ОФВ1 на > 12 % и на > 200 мл между визитами при отсутствии инфекций органов дыхания

Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с бронхиальной астмой» определяет объем обязательных и дополнительных диагностических мероприятий в амбулаторных и стационарных условиях, дополнительные диагностические мероприятия.

Обязательные диагностические мероприятия в амбулаторных условиях:

1) сбор анамнеза с оценкой выраженности и продолжительности симптомов, определением триггеров (включая профессиональный анамнез) — при каждом медицинском осмотре;

2) физикальное обследование с оценкой индекса массы тела — при каждом медицинском осмотре;

3) общий анализ крови (ОАК) — однократно при первичном медицинском осмотре, в дальнейшем — при необходимости;

4) сатурация крови (SpO_2) — при каждом медицинском осмотре;

5) спирометрия (функция внешнего дыхания) с бронходилатационным тестом — при первичной диагностике, повторное проведение спирометрии не позже чем через 3 мес. от начала терапии;

6) рентгенография органов грудной клетки (ОГК) — однократно;

7) ЭКГ — однократно.

Обязательные диагностические мероприятия в стационарных условиях:

1) сбор анамнеза — однократно;

2) измерение индекса массы тела — однократно;

3) фиксация эпизодов бронхообструкции с ответом на применение быстродействующих бронхолитиков — при каждом медицинском осмотре;

4) физикальное обследование — при каждом медицинском осмотре;

5) SpO_2 — при каждом медицинском осмотре;

6) ОАК — однократно, повторно — при наличии клинически значимых изменений в исходном ОАК, далее — по медицинским показаниям;

7) биохимический анализ крови (БАК): исследование уровней общего белка, билирубина и его фракций, мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, глюкозы, калия, натрия, хлора, С-реактивный белок — однократно, повторно — при наличии клинически значимых изменений в исходном БАК, далее — по медицинским показаниям;

8) общий анализ мочи — однократно, повторно — при наличии клинически значимых изменений в исходном ОАМ, далее — по медицинским показаниям;

9) спирометрия с бронхомоторными тестами:

10) бронходилатационный тест при наличии исходной бронхообструкции или при наличии симптомов и аускультативной картины, соответствующей бронхообструкции — однократно, далее по медицинским показаниям;

11) бронхопровокационный тест — при исходно нормальных показателях спирометрии без симптомов и аускультативной картины, соответствующей бронхообструкции — однократно, далее по медицинским показаниям;

12) рентгенография ОГК — однократно;

13) ЭКГ — однократно, далее — по медицинским показаниям;

14) консультации врачей-специалистов при наличии медицинских показаний для исключения коморбидной патологии.

Дополнительные диагностические мероприятия:

1) БАК (исследование уровней магния, кальция, лактатдегидрогеназы), липидограмма (общий холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды, коэффициент атерогенности);

2) пикфлоуметрия — не менее 2 раз в день в течение не менее 2 нед., в том числе с оценкой ответа на бронхолитики при их использовании;

3) кожные пробы или исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови — однократно;

4) тест по контролю над БА (АСТ тест);

5) опросник по контролю над симптомами БА (АСQ тест);

6) исследование уровня эозинофилов в мокроте;

7) исследование уровня общего IgE в крови;

8) фибробронхоскопия (ФБС) и/или ФБС с биопсией;

9) исследование газового состава крови;

10) компьютерная томография ОГК;

11) анализ мокроты на микрофлору и чувствительность к ЛС;

12) Манту-тест и/или диаскин-тест;

13) анализ кала на яйца гельминтов трехкратно;

14) консультация врача-иммунолога-аллерголога;

15) консультация врача-профпатолога при подозрении на профессиональную БА;

16) консультация врача-пульмонолога;

17) консультации при наличии медицинских показаний врача-фтизиатра, врача-гастроэнтеролога, врача-оториноларинголога, врача-психотерапевта, врача-торакального хирурга, других врачей-специалистов.

В рекомендациях GINA 2024 добавлен вариант кашлевой астмы. При кашлевой астме спирометрия может быть нормальной, а переменный поток воздуха может присутствовать только при бронхиальном провокационном тестировании. У некоторых пациентов позже могут также развиваться хрипы и реакция на бронходилататоры. Для самостоятельного контроля пациентом за течением заболевания может быть рекомендована пикфлоуметрия.

Спирометрия — важнейший инструментальный метод диагностики БА, позволяет при комплексной оценке определять уровень контроля заболевания. Методология проведения спирометрии постоянно совершенствуется

и проведение ее с использованием современных приборов доступна для широкого использования. Следует отметить, что интерпретировать результаты спирометрии в соответствии с действующими должен не только врач функциональной диагностики, но и ВОП.

Своевременная диагностика БА, назначение современной терапии, контроль за ее эффективностью и ее коррекция позволят существенно снизить негативные последствия заболевания, предотвратить риск развития осложнений.

Контрольные вопросы:

1. Уровень контроля БА.
2. Критерии, которые используются при определении степени тяжести БА.
3. Специальности врачей, которые устанавливают первичный диагноз БА.
4. Факторы, влияющие на развитие и проявления БА.

3.2. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ЛЕЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину.

Имеются общие подходы к лечению больных ХОБЛ всех категорий:

- модификация факторов риска, позволяющая прежде всего снизить риск обострения (отказ от курения, вакцинация от респираторных инфекций, уменьшение экспозиции к внешним и домашним поллютантам);
- применение немедикаментозных методов, при которых существенно улучшается прогноз течения заболевания (респираторная реабилитация, физическая активность, нутритивная поддержка и т. п.);
- лечение сопутствующих заболеваний;
- обучение технике ингаляции и основам самоконтроля;
- прием короткодействующих β_2 -агонистов адrenoрецепторов по потребности.

Стартовая медикаментозная терапия предусматривает назначение всем пациентам с ХОБЛ комбинации длительно действующих антихолинэргических препаратов и длительно действующих β_2 -агонистов адrenoрецепторов (ДДАХП + ДДБА) или одного из этих препаратов в режиме монотерапии. В алгоритме подчеркивается важность двух основных составляющих, определяющих дифференцированный подход к медикаментозной терапии независимо друг от друга, выраженности симптомов заболевания и частоты обострений.

Небольшое преимущество в качестве монотерапии имеют ДДАХП. При невыраженной симптоматике в качестве стартовой терапии рекомендуются длительно действующие бронходилататоры. Стартовая монотерапия одним бронходилататором длительного действия ДДАХП или ДДБА рекомендуется пациентам с невыраженными симптомами:

1. < 2 баллов по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (modified Medical Research Council dyspnea scale — mMRC).

2. < 10 баллов по шкале оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT), при отсутствии или развитии ≤ 1 обострения без госпитализации в течение предшествующего года, а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации.

Пациентам с выраженными симптомами ($mMRC \geq 2$ или $CAT \geq 10$ баллов) необходима стартовая терапия с применением комбинации бронхолитических препаратов ДДАХП + ДДБА независимо от анамнестических сведений об обострениях в течение предшествующего года сразу после установления диагноза ХОБЛ, либо при сохранении симптомов (одышки и снижения переносимости физических нагрузок) на фоне монотерапии одним длительно действующим бронходилататором. Большинство пациентов с ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами — одышкой и снижением толерантности к физическим нагрузкам. Назначение комбинации ДДАХП + ДДБА благодаря максимальной бронходилатации позволяет в большей степени облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией. Объем бронходилатационной терапии (ДДАХП + ДДБА) не рекомендуется уменьшать (при отсутствии нежелательных явлений) даже в случае максимального облегчения симптомов. Это связано с тем, что ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, поэтому полная нормализация функциональных показателей легких невозможна.

Комбинированная терапия, включающая в себя ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), ДДБА и ДДАХП, может быть назначена пациентам следующих категорий:

1. В качестве стартовой терапии — больным с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелым обострением (госпитализациями), если количество эозинофилов в периферической крови составляет ≥ 300 кл/мкл.

2. Пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет ≥ 300 кл/мкл.

3. Пациентам с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелым обострением на фоне лечения ДДАХП + ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет ≥ 100 кл/мкл.

4. При сочетании ХОБЛ и БА.

Наиболее удобным вариантом тройной терапии является применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в одном ингаляционном устройстве (средстве доставки), или так называемых тройных фиксированных комбинаций. При использовании одного ингаляционного устройства облегчается обучение пациентов правильному ингаляционному маневру, повышается приверженность лечению и уменьшается вероятность критических ошибок в технике ингаляции.

Согласно международным рекомендациям по лечению ХОБЛ, пороговым значением, определяющим чувствительность к иГКС, является содержание эозинофилов периферической крови 100 кл/мкл. При значениях эозинофилии крови в пределах 100–300 кл/мкл назначение иГКС возможно, а при содержании эозинофилов > 300 кл/мкл — рекомендовано. Отмечается тесная взаимосвязь между уровнями эозинофилов в крови и эффективностью иГКС. Отсутствие или незначительные эффекты наблюдаются при более низких значениях эозинофилов и усилении эффектов при более высоких значениях. Пациенты с инфекционными обострениями и/или при содержании эозинофилов < 100 кл/мкл возвращаются к терапии ДДАХП + ДДБА. У таких больных рассматривается вопрос о назначении муколитических препаратов, рофлумиласта, азитромицина. При повторяющихся обострениях и/или содержании эозинофилов \geq 100 кл/мкл рекомендуется продолжить терапию иГКС + ДДАХП + ДДБА. Пересмотр базисной терапии необходимо проводить не реже 1 раза в год, подтверждая ее обоснование. При этом количество эозинофилов в крови нельзя использовать в качестве самостоятельного биомаркера без учета риска обострения заболевания и побочных эффектов иГКС.

В случае возникновения повторных обострений при терапии комбинацией ДДАХП + ДДБА у пациента без эозинофилии (< 100 кл/мкл) и/или БА в анамнезе, или при рецидиве обострений на тройной терапии (иГКС + ДДАХП + ДДБА), рекомендуется уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, карбоцистеин, азитромицин). При назначении рофлумиласта (в РБ отсутствует) уменьшается частота среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с показателями объема форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ1) < 50 % должного, бронхитическим фенотипом и частыми обострениями, несмотря на применение бронхитических препаратов длительного действия. В группу мукоактивных препаратов включены несколько веществ с разными механизмами действия. Назначение N-ацетилцистеина 600–1200 мг/сут, карбоцистеина 1500 мг/сут рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС. N-ацетилцистеин, карбоцистеин также обладают антиоксидантными свойствами, при их назначении может уменьшиться число обострений, однако обычно улучшения легочной функции у пациентов с ХОБЛ не наблюдается.

Назначение макролидов в качестве иммуномодулятора (азитромицина в режиме длительной терапии — 3–12 мес. — по 250 мг/сут или 500 мг 3 раза/нед.) рекомендуется пациентам с ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижением слуха, кардиотоксичностью).

Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ, развивающихся на поздних (терминальных) стадиях, является хроническая дыхательная недостаточность, основной признак которой — развитие гипоксемии, то есть снижение содержания кислорода в артериальной крови.

Длительная кислородотерапия (ДКТ) на сегодняшний день является одним из немногих методов терапии, при котором наблюдается снижение летальности у пациентов с ХОБЛ. При гипоксемии не только сокращается жизнь пациентов с ХОБЛ, но и наблюдаются другие существенные неблагоприятные последствия: ухудшение качества жизни, развитие полицитемии, повышение риска сердечных аритмий во время сна, развитие и прогрессирование легочной гипертензии. ДКТ позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии.

При назначении кислородотерапии рекомендуется стремиться к достижению значений $PaO_2 > 60$ мм рт. ст., периферической сатурации кислородом $> 90\%$. ДКТ не рекомендуется проводить пациентам с ХОБЛ, продолжающим курить; не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль над течением ХОБЛ (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, ИГКС и т. д.); недостаточно мотивированным для данного вида терапии.

Лечение обострения ХОБЛ. Под обострением ХОБЛ принято понимать острое ухудшение состояния больного, сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета; появлением и/или нарастанием одышки, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и служит основанием для модификации терапии. Известно, что частота обострений ХОБЛ является важным показателем, который не только определяет скорость прогрессирования легочной обструкции, но и приводит к существенному ухудшению качества жизни и, более того, является фактором риска летального исхода. Так, наибольшему риску умереть вследствие ХОБЛ подвержены пациенты, переносящие ≥ 3 обострения заболевания в течение 1 года.

Показанием для госпитализации больных ХОБЛ с обострением является значительное увеличение интенсивности симптомов болезни:

- внезапного развития одышки в покое;
- плохого ответа на амбулаторное лечение;
- тяжелого течения заболевания;

- возникновения новых клинических проявлений (например, цианоза, периферических отеков);
- нарастающей гипоксемии;
- изменений в ментальном статусе;
- значимой коморбидности (например, сердечной недостаточности или недавно развившейся аритмии);
- частых обострений основного заболевания в анамнезе;
- пожилого возраста;
- недостаточной помощи и ухода, осуществляемых в домашних условиях.

В ряде случаев пациент может быть либо сразу направлен в отделение интенсивной терапии, либо переведен в него из стационарного отделения при наличии следующих показаний:

- 1) тяжелая одышка с неадекватным ответом на начальную экстренную терапию;
- 2) нарушение ментального статуса (спутанное сознание, заторможенность, кома);
- 3) персистирующая/усугубляющаяся гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови
- 4) тяжелый/ухудшающийся респираторный ацидоз ($\text{pH} < 7,25$) несмотря на оксигенотерапию и проводимую неинвазивную вентиляцию легких;
- 5) потребность в искусственной вентиляции легких;
- 6) гемодинамическая нестабильность (необходимость вазопрессорной поддержки).

В отношении использования ГКС необходимо отметить, что всем пациентам с обострением ХОБЛ, которым потребовалась госпитализация, рекомендуется назначение системных ГКС (сГКС) или иГКС. Прием сГКС сокращает сроки наступления ремиссии, эти препараты улучшают функцию легких (по ОФВ1) и уменьшают выраженность гипоксемии, а также помогают снизить риски раннего рецидива и вероятность терапевтической неудачи, сократить длительность пребывания в стационаре. Как правило, рекомендуется курс преднизолона внутрь в дозе 30–40 мг/сут в течение 5–7 дней. Отмечается, что безопасной альтернативой сГКС являются иГКС через небулайзер. Пациенты с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови $> 2\%$ имеют наилучший ответ на прием сГКС.

Классическими критериями, характеризующими обострение ХОБЛ, являются следующие:

- появление или усиление одышки;
- увеличение объема отделяемой мокроты;
- усиление гнойности мокроты.

Наличие всех 3 указанных критериев описывается как I тип обострения, 2 из 3 критериев — как II тип, 1 из 3 критериев — как III тип. Такая

стратификация больных наиболее важна для определения необходимости антибактериальной терапии (АБТ), которая показана в случае I или II типа обострения ХОБЛ, если одним из критериев является наличие гнойной мокроты. Другие симптомы при обострении ХОБЛ: повышение температуры тела и общая слабость. Среди объективных признаков обострения следует упомянуть свистящие хрипы над легочными полями при аускультации.

Клиническими признаками *тяжелой степени обострения ХОБЛ* являются вовлечение вспомогательных дыхательных мышц в респираторный акт, парадоксальное дыхание, усугубление или появление центрального цианоза, развитие периферических отеков, гемодинамическая нестабильность, изменение ментального статуса. Кроме того, для оценки тяжести обострений ХОБЛ и верного определения тактики их лечения применяются следующие дополнительные методы обследования:

- пульсоксиметрия;
- спирометрия;
- рентгенография органов грудной клетки в целях исключения пневмонии, заболеваний из дифференциально-диагностического ряда;
- электрокардиография;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- определение уровня СРБ как дополнительный критерий в решении вопроса о назначении антибактериальной терапии;
- общий и бактериологический анализы мокроты (стационар);
- биохимический анализ крови (стационар);
- коагулограмма с определением D-димера (стационар);
- измерение газов артериальной крови при тяжелом обострении.

ХОБЛ (отделение интенсивной терапии). Известно, что в 75–80 % случаев обострения ХОБЛ имеют инфекционную природу, а наибольшую роль играют такие возбудители, как *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*). Значительно реже в микробиологических исследованиях фигурируют *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Инфицирование *P. aeruginosa* следует заподозрить у пациентов с бронхоэктазами и/или с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ1 < 30 %). Кроме того, к ФР инфицирования *P. aeruginosa* относят предыдущее высеивание *P. aeruginosa* из образцов мокроты, недавнюю госпитализацию (продолжительностью ≥ 2 дней, в последние 90 дней), частый прием антибактериальных препаратов (≥ 4 курсов в течение 1 года) и/или сГКС (накопленная доза по преднизолону > 10 мг за последние 2 нед). Частота обнаружения *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* в качестве провоцирующего фактора обострения ХОБЛ не превышает 5 %.

При выборе антибиотика для лечения обострения ХОБЛ рекомендуется учитывать тяжесть заболевания, ФР терапевтической неудачи (связанные с пожилым возрастом, низким ОФВ1, частыми обострениями, коморбидностью) и анамнез ранее проводимой АБТ.

Степень тяжести ХОБЛ может зависеть от типа возбудителя и выраженности риска инфицированности резистентными к антибиотикам штаммами. Так, у пациентов с ХОБЛ при ОФВ1 > 50 % обострение чаще всего обусловлено *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, как правило, сохраняющими чувствительность к широкому спектру антимикробных препаратов (АМП). Напротив, у больных ХОБЛ при ОФВ1 ≤ 50 % нередко выявляются *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и виды семейства *Enterobacteriaceae* с уже сформированными механизмами антибиотикорезистентности (например, β-лактамазы продуцирующие штаммы *H. influenzae*).

В настоящее время предлагается следующий подход к ведению пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ. У больных без ФР рекомендуется назначение амоксициллина или цефалоспоринов II–III поколения (цефподоксим, цефиксим) в формах для перорального приема. Макролиды (азитромицин, кларитромицин) в настоящее время не рекомендуются для терапии обострений ХОБЛ в связи с их низкой активностью в отношении *H. influenzae*. Кроме того, по результатам микробиологических исследований, есть свидетельства значительного возрастания частоты встречаемости нечувствительных к действию макролидов штаммов *S. pneumoniae*.

Напротив, препараты цефалоспоринов в формах для перорального приема обладают активностью в отношении *H. influenzae*.

Защищенные β-лактамы АМП (амоксициллина/клавуланат) и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), в отличие от макролидов и незащищенного амоксициллина, являются наиболее эффективными препаратами в терапии обострений ХОБЛ.

У пациентов с обострением ХОБЛ и наличием хотя бы 1 ФР (возраст ≥ 65 лет, выраженная коморбидность (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени и почек с нарушениями их функции и др.), частые (≥ 2 раз в год) обострения ХОБЛ, перенесенное менее 12 месяцев назад тяжелое обострение заболевания, использование ГКС или АБТ в предшествующие 3 мес.) рекомендуется прием ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат) или фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин). Оптимальная продолжительность антибиотикотерапии при обострении ХОБЛ составляет 5–7 сут.

Пациентам с обострением ХОБЛ, сопровождающимся продуктивным кашлем, показана комплексная стратегия терапии с применением муколитических препаратов (амброксол, N-ацетилцистеин). Кроме того, при стационарном ведении больного обязательным методом коррекции состояния

является оксигенотерапия, а госпитализированным пациентам с обострением ХОБЛ, особенно с наличием в анамнезе эпизодов венозной тромбоэмболии, по показаниям проводится профилактическая терапия либо низкими дозами нефракционированного гепарина, либо, что предпочтительно, низкомолекулярными гепаринами.

Контрольные вопросы:

1. Препараты, применяемые в стартовой медикаментозной терапии ХОБЛ.
2. Препарат, имеющий небольшое преимущество в качестве стартовой монотерапии ХОБЛ.
3. Пациенты, которым назначается комбинированная (тройная) терапия иГКС+ДДБА+ДДАХП.
4. Критерии обострения ХОБЛ.
5. Показания для госпитализации больных ХОБЛ с обострением.

РАЗДЕЛ 4. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

4.1. ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) представляет собой углубленный локализованный дефект, проникающий глубже мышечной пластинки слизистой оболочки. Эрозия гастродуоденальной слизистой оболочки представляет собой дефект, не проникающий глубже мышечной пластинки слизистой оболочки. Отечественными клиницистами заболевание традиционно представлялось как язвенная болезнь желудка и ДПК — хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и ДПК.

Язва может развиваться в течение жизни у 11–14 % мужчин и у 8–11 % женщин.

Механизмы язвообразования. Согласно современным представлениям, сформированным в 70-х годах прошлого века, образование язвы является следствием нарушения баланса между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и факторами защиты слизистой оболочки желудка и ДПК (так называемые «весы Шейя», по имени автора идеи Н. Shay). Образование язвенного дефекта является результатом воздействия кислого желудочного сока на слизистую оболочку, таким образом, язвенная болезнь желудка и ДПК — кислотоассоциированное заболевание.

Факторы кислотно-пептической агрессии — большая масса обкладочных клеток, гиперпродукцию стимуляторов секреции (прежде всего гастрина),

нарушение нервной и гуморальной регуляции желудочной секреции, повышение выработки пепсиногена и пепсина, нарушение гастродуоденальной моторики. Факторы ослабления защитных свойств слизистой оболочки желудка и ДПК — снижения выработки и нарушение качественного состава желудочной слизи, уменьшения секреции бикарбонатов, снижения регенераторной активности эпителиальных клеток, ухудшения кровоснабжения слизистой оболочки желудка, уменьшения содержания простагландинов в стенке желудка.

Основными этиологическими факторами гастродуоденальных язв, которые через свои механизмы приводят к дисбалансу между факторами агрессии и защиты, являются инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), НПВС и ацетилсалициловая кислота. В отдельных случаях язва может быть вызвана инфекцией группы *Neisseria*, гиперсекреторными состояниями (гипергастринемия, гиперпаратиреоз, системный мастоцитоз), прием других ulcerогенных ЛС.

Инфекция H. pylori. В настоящее время инфекция *H. pylori* рассматривается в качестве главного этиологического фактора язвенной болезни. Механизмы язвообразования с участием *H. pylori* множественные: это целый ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы), повреждающих защитный барьер слизистой оболочки, а также различные цитотоксины.

В настоящее время можно наблюдать некоторое снижение числа осложнений язвенной болезни (это не относится к кровотечениям, обусловленным приемом НПВС, антикоагулянтов и антитромбоцитарных ЛС), что связывают — наряду с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и доступностью эндоскопической диагностики — с широким внедрением методов исследования инфекции *H. pylori* и эрадикационной терапии.

Факторы риска развития гастродуоденальных язв и эрозий при применении НПВС:

- наличие в анамнезе осложненной или неосложненной язвы;
- возраст старше 60 лет;
- использование высоких доз НПВС;
- употребление одновременно двух и более НПВС;
- совместный прием НПВС/АСК, включая дозу 70–100 мг, с любым из следующих ЛС: антикоагулянтами (прямыми и непрямыми, в том числе новыми — дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном), антитромбоцитарными ЛС (клопидогрелем, тиклопидином), системными глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина;
- курение;
- употребление крепких алкогольных напитков;
- тяжелое сопутствующее заболевание (активное злокачественное новообразование, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, нахождение в палате отделения анестезиологии и реанимации из-за длительной

механической вентиляции и следующих патологий: болезнь печени; сердечно-сосудистое заболевание; респираторное заболевание; сахарный диабет);

– инфекция *H. pylori*.

Наличие нескольких факторов риска значительно увеличивает риск желудочно-кишечных осложнений лечения НПВС. Риск развития НПВС-гастропатии не зависит от длительности приема НПВС.

Стрессовыми язвами называют острые язвы, возникающие при распространенных ожогах, черепно-мозговых травмах, острых нарушениях мозгового кровообращения, нейрохирургических операциях, инфаркте миокарда, сепсисе, тяжелых ранениях, обширных операциях.

Большое значение в развитии язвенной болезни имеет наследственная предрасположенность: при язве желудка она составляет 15–40 %, а при язве ДПК может достигать 60–80 %. Наследственными факторами называют генетически детерминированное увеличение массы обкладочных клеток, увеличением уровня пепсиногена, гипергастринемия, дефекты слизиобразования и др.

Этиологическая роль алиментарных факторов — нерегулярного приема пищи, употребления жареной, копченой пищи, продуктов с большим содержанием соли, экстрактивных веществ, консервантов, усилителей вкуса — хотя и обсуждается, однако в настоящее время не доказана.

Причина развития язвенного процесса у части пациентов не определяется.

Клинические проявления. Основной симптом язвенной болезни желудка и ДПК — боль в верхней части живота различной выраженности. Боль обычно имеет определенный ритм, связанный с приемом пищи (на голодный желудок, после еды), в ночное время. Возможно наличие других жалоб: дискомфорта в эпигастральной области, отрыжки, изжоги, тошноты, рвоты. В части случаев возможно малосимптомное или бессимптомное течение заболевания.

Гастродуоденальные язвы и эрозии, обусловленные приемом НПВС, часто имеют множественный характер, нередко протекают малосимптомно и манифестируют внезапными желудочно-кишечными кровотечениями.

В неосложненных случаях язва протекает обычно с чередованием периодов обострения (продолжительностью от 3–4 до 6–8 нед.) и ремиссии (длительностью от нескольких нед. до многих лет).

Критерии оценки степени тяжести гастродуоденальной язвы у пациента:

– легкое течение: обострения язвы реже 1 раза в год;

– среднетяжелое течение: обострения язвы 1–2 раза в год;

– тяжелое течение: обострения язвы 3 раза в год и чаще или возникновение осложнений.

Осложнениями гастродуоденальных язв являются кровотечение, пенетрация, перфорация, перигастрит, перидуоденит, пилородуоденальный

стеноз (компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный), малигнизация. Наиболее частым осложнением стрессовых язв является кровотечение.

Стрессовые гастродуоденальные язвы часто протекают малосимптомно, отличаются склонностью к желудочно-кишечным кровотечениям и характеризуются высокой летальностью, обусловленной тяжестью фонового заболевания.

Диагностика. Основным методом диагностики язвы желудка и ДПК — эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). В зависимости от локализации выделяют язвы желудка (кардиального и субкардиального отделов, тела желудка, антрального отдела, пилорического канала), язвы ДПК (луковицы, постбульбарного отдела), а также сочетанные язвы желудка и ДПК. По числу язвенных поражений различают одиночные и множественные язвы, а в зависимости от размеров язвенного дефекта — язвы малых размеров (в диаметре до 20 мм в желудке и до 10 мм в ДПК) и больших размеров (в диаметре 20 мм и более в желудке и 10 мм и более в ДПК).

При язве желудка обязательна биопсия из краев язвы.

Стадии заживления язвы желудка по Sakita-Miwa:

1. А (Active): активная стадия (обострение):

– А1: слизистая оболочка, окружающая язву, выглядит набухшей в результате отека, регенерация эпителия отсутствует;

– А2: отек слизистой оболочки вокруг язвы уменьшился, край язвы отчетливо виден, и в крае язвы появились первые ростки регенерирующего эпителия. По периметру язвы часто прослеживается красный ободок, а непосредственно по краю — циркулярный белый струп. Сходящиеся складки слизистой оболочки обычно прослеживаются вплоть до края язвы.

2. Н (Healing): стадия заживления:

– Н1: слой белого фибрина, покрывающий язву, становится тонким, а регенерирующий эпителий распространяется непосредственно на основание язвы. Градиент между краем и дном язвы сглаживается. Но кратер язвы все еще существует, край язвы отчетливо виден. Диаметр язвенного дефекта составляет примерно от половины до двух третей диаметра язвы в стадии А1;

– Н2: язвенный дефект меньше, чем в стадии Н1, и регенерирующий эпителий покрывает большую часть дна язвы. Площадь слоя белого фибрина составляет примерно от четверти до трети площади язвы в стадии А1.

3. S (Scarring): стадия рубца:

– S1: регенерирующий эпителий полностью покрывает дно язвы. Белый слой фибрина исчез. Первоначально зона регенерации выглядит ярко красной. При прицельном осмотре можно увидеть большое количество капилляров. Сформировался «красный рубец»;

– S2: в срок от нескольких месяцев до нескольких лет исходно красный рубец принимает цвет окружающей слизистой оболочки. Сформировался «белый рубец».

В настоящее время рентгенологическое исследование с целью диагностики язвы желудка и ДПК используют очень редко: при невозможности провести ЭГДС, при проведении дифференциального диагноза с инфильтративно-язвенной формой рака для оценки перистальтики стенки желудка, при установлении нарушений эвакуаторной функции желудка и диагностике стеноза выходного отдела желудка, а также при подозрении на перфорацию для выявления свободного газа в брюшной полости.

Всем пациентам до начала лечения проводится диагностика инфекции *H. pylori* одним из методов:

- а) быстрый уреазный тест с биоптатом желудка;
- б) гистологическое исследование биоптатов желудка, взятых не из края язвы;
- в) ¹³C-дыхательный тест;
- г) определение антигенов *H. pylori* в кале;
- д) определение антител к *H. pylori* в сыворотке крови: может быть использовано в случае имевшего место за последние 2 нед. приема ингибитора протонной помпы (ИПП), за последние 4 нед. приема любых антибактериальных лекарственных средств (ЛС); либо при тяжелой атрофии слизистой оболочки желудка, либо в случаях желудочно-кишечного кровотечения. Серологическое исследование не применяется при эрадикационной терапии в анамнезе.

Лечение. Целью лечения гастродуоденальных язв является купирование (уменьшение) болевого синдрома, достижение заживления язвы, при *H. pylori*-позитивных язвах — достижение эрадикации *H. pylori*, профилактика последующих рецидивов, осложнений гастродуоденальных язв.

Общие мероприятия. Пациент получает комплекс рекомендаций по прекращению употребления алкоголя, прекращению курения, соблюдению принципов здорового питания с ограничением грубой пищи, ограничению применения гастротоксических ЛС (например, НПВС) и других химических раздражителей.

Показания для госпитализации: язва желудка или язва ДПК больших размеров (2 см и более в желудке или 1 см и более в ДПК), язва желудка или язва ДПК с осложнениями в анамнезе или с угрозой развития осложнений, тяжелое течение язвы желудка или ДПК или резистентность к стандартной терапии (сохранение язвенного дефекта в течение 2 месяцев и более при локализации язвы в желудке, 1,5 месяцев и более — при локализации язвы в ДПК). При осложнениях язвы желудка или ДПК (кровотечение, стеноз, пенетрация, перфорация) пациент госпитализируется в хирургическое отделение.

Фармакотерапия. При *H. pylori*-ассоциированных язвах *эрадикационная терапия* инфекции *H. pylori* с последующим контролем ее эффективности является главным подходом к лечению. Проводится в период обострения, в период ремиссии и при осложнениях язвы.

Эрадикационная терапия может быть назначена пациенту эмпирически до получения результатов теста на *H. pylori* в случае, если соблюдаются все следующие условия:

- 1) язва локализуется в луковице ДПК;
- 2) ранее эрадикационная терапия пациенту не проводилась;
- 3) пациент не принимал НПВС. У такого пациента шанс иметь *H. pylori* приближается к 100 %.

Протоколы эрадикационной терапии *H. pylori* постоянно изучаются, наиболее эффективные включаются в международные согласительные документы (с 1996 г. в Европе обновляются Маастрихтские соглашения, актуален Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022), которые анализируются специалистами и являются основой формирования национальных.

С 2016 г. выбор протокола ставится в зависимость от резистентности *H. pylori* к антибиотикам — кларитромицину, а также левофлоксацину и метронидазолу (к тетрациклину, рифампицину и амоксициллину резистентность *H. pylori* встречается редко — в 1–2 % случаев, а к солям висмута не формируется вообще). Резистентность *H. pylori* к кларитромицину оценивается у пациента индивидуально (материалом для исследования служит биоптат слизистой оболочки желудка) или на основании информации о региональной резистентности.

При наличии результатов исследования резистентности *H. pylori* к кларитромицину у пациента (отсутствие индивидуальной резистентности) или известном низком региональном уровне резистентности к кларитромицину (менее 15 %) возможно применение в качестве терапии 1-й линии стандартной тройной терапии с кларитромицином.

При отсутствии информации об индивидуальной или региональной антибиотикорезистентности, а также при известной высокой (более 15 %) региональной резистентности к кларитромицину следует в качестве 1-й линии лечения отдать предпочтение протоколам квадротерапии с коллоидными препаратами висмута (коллоидный висмута трикалия дицитрат). Не следует применять протоколы с антибиотиками (кларитромицином или фторхинолоном), которые пациент использовал при лечении каких-либо заболеваний в течение года, предшествующего эрадикации.

Основные протоколы эрадикационной терапии с доказанной наибольшей эффективностью представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Основные протоколы эрадикационной терапии

№ п/п	Название протокола	Содержание (компоненты протокола)	Длительность лечения (дни)
1	Стандартная висмут-содержащая квадротерапия	ИПП в стандартной дозе внутрь 2 раза/сут + коллоидного висмута трикалия дицитрата внутрь по 120 мг 4 раза/сут за 30 минут до еды, последний прием возможен на ночь + тетрациклин внутрь 500 мг 4 раза/сут + метронидазол внутрь 500 мг 3 раза/сут во время или после еды	10–14
2	Висмут-содержащая квадротерапия с фуразолидоном и амоксицилином	ИПП в стандартной дозе внутрь 2 раза/сут + коллоидного висмута трикалия дицитрата внутрь по 240 мг 2 раза/сут за 30 минут до еды + амоксицилин внутрь 1000 мг 2 раза/сут + фуразолидон внутрь 200 мг 2 раза/сут	14
3	Трехкомпонентная терапия, содержащая кларитромицин	ИПП в стандартной дозе внутрь 2 раза/сут + кларитромицин внутрь 500 мг 2 раза/сут + амоксицилин внутрь 1000 мг 2 раза/сут	14
4	Левифлоксацин-содержащая тройная терапия	ИПП в стандартной дозе внутрь 2 раза/сут + левифлоксацин внутрь 500 мг 2 раза/сут + амоксицилин внутрь 1000 мг 2 раза/сут	10–14
5	Висмут-содержащая квадротерапия с левифлоксацином	ИПП в стандартной дозе внутрь 2 раза/сут + левифлоксацин внутрь 500 мг 2 раза/сут + амоксицилин внутрь 1000 мг 2 раза/сут + коллоидного висмута трикалия дицитрата внутрь по 240 мг 2 раза/сут за 30 минут до еды	14
6	Тройная терапия с рифабутином	ИПП в стандартной или двойной дозе внутрь 2 раза/сут + амоксицилин внутрь 1000 мг 2 раза/сут + рифабутин внутрь 300 мг 1 раз/сут или внутрь 150 мг 2 раза/сут	10

№ п/п	Название протокола	Содержание (компоненты протокола)	Длительность лечения (дни)
7	Оптимизированная висмут-содержащая квадротерапия	ИПП в двойной дозе внутрь 2 раза/сут + коллоидного висмута трикалия дицитрата внутрь по 120 мг 4 раза/сут за 30 минут до еды, последний прием возможен на ночь + тетрациклин внутрь 500 мг 4 раза/сут + метронидазол внутрь 500 мг 4 раза/сут во время или после еды	14
8	Оптимизированная тройная терапия	ИПП в двойной дозе внутрь 2 раза/сут + кларитромицин внутрь 500 мг 2 раза/сут + амоксицилин внутрь 1000 мг 2 раза/сут	14
9	Оптимизированная сопутствующая квадротерапия	ИПП в двойной дозе внутрь 2 раза/сут + кларитромицин внутрь 500 мг 2 раза/сут + амоксицилин внутрь 1000 мг 2 раза/сут + метронидазол внутрь 500 мг 2 раза/сут во время или после еды	14

Переход на последующую линию лечения (2-я после 1-й, 3-я после 2-й, 4-я после 3-й) предполагает подтвержденную неэффективность предшествующей эрадикационной терапии (любые тесты на *H. pylori*, кроме серологического). Варианты иерархии протоколов эрадикационной терапии у пациентов с учетом резистентности к кларитромицину представлены на рис. 4.1 и 4.2.

Дополнительно с целью уменьшения побочных эффектов при проведении эрадикационной терапии возможно назначение пробиотиков.

При назначении эрадикационной терапии в период обострения с наличием язвенного дефекта после ее проведения следует продолжить антисекреторную терапию до достижения 4–6 недель при дуоденальной язве или 8–10 недель при желудочной язве, либо до полного заживления язвы, если в вышеуказанные сроки лечения не наступила репарация.

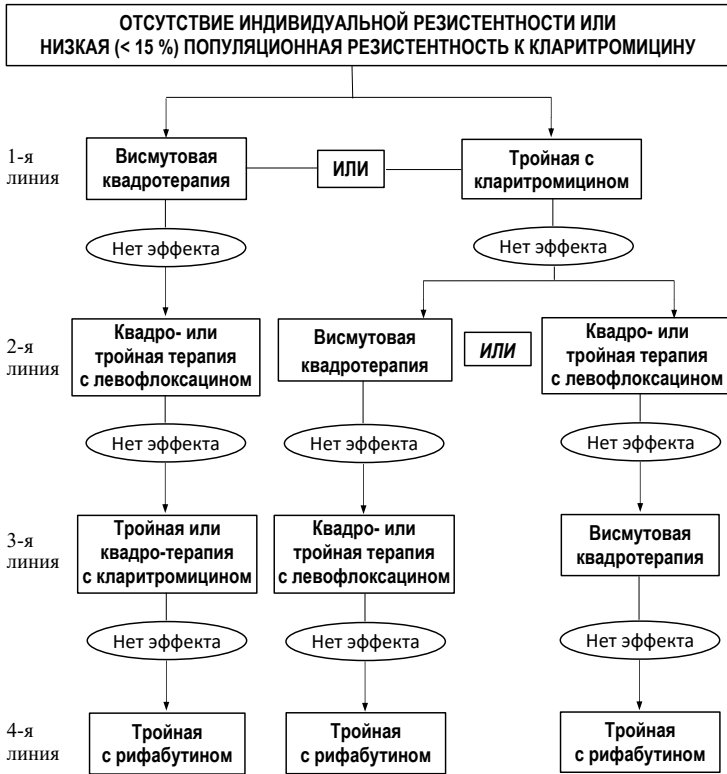


Рис. 4.1. Алгоритм эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов при отсутствии индивидуальной резистентности к кларитромицину или при низкой популяционной резистентности к кларитромицину



Рис. 4.2. Алгоритм эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в случаях наличия результатов исследования индивидуальной резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину (отсутствие резистентности) или отсутствия результатов индивидуальной чувствительности *Helicobacter pylori* к кларитромицину при неизвестной или высокой популяционной резистентности к кларитромицину

Антисекреторная терапия. При отсутствии у пациента инфекции *H. pylori* пациенту проводится антисекреторная терапия: ИПП в стандартной дозе внутрь 1 раз/сут утром натощак за 30–60 мин до еды. Продолжительность антисекреторной терапии — 4–6 нед. при дуоденальной язве или 8–10 нед. при желудочной язве, либо до заживления язвы, если в вышеуказанные сроки лечения не наступила репарация.

Висмута трикалия дицитрат. Массовое применение ЛС висмута началось в 70-е годы: висмут занял позицию одного из основных средств лечения рецидива язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в качестве монотерапии курсами внутрь по 120 мг 4 раза в день длительностью 4 нед. В настоящее время монотерапия висмутом при язве желудка и ДПК применяется редко. С открытием *H. pylori* интерес к препаратам висмута возрос благодаря его эффективности в сочетании с антибиотиками и антисекреторными ЛС при эрадикации *H. pylori*, особенно с актуализацией проблемы резистентности к антибиотикам. В настоящее время протоколы эрадикационной терапии *H. pylori* с висмутом являются протоколами 1-й линии у пациентов при

отсутствии информации об индивидуальной или региональной антибиотико-резистентности, а также при известной высокой (более 15 %) региональной резистентности к кларитромицину.

Дополнительные средства. При выраженных клинических проявлениях используются антациды (гидроксид алюминия и магния или алюминия фосфата) до 2 нед. или и/или прокинетики — домперидон 10 мг 3 раза/сут внутрь до 1 нед. или итоприд 50 мг 2–3 раза/сут внутрь до 4-х нед. или миоспазмолитики — дротаверин внутрь по 80 мг 3 раза/сут внутрь или тримебутин 100–200 мг 3 раза/сут либо 300 мг 2 раза/сут внутрь.

Контроль. Заживление язвы желудка у пациента контролируется эндоскопически в сроки 2–8 нед. от начала лечения — до полного заживления язвы с выполнением биопсии из участка постъязвенного рубца для исключения рака желудка. Заживление язвы ДПК контролируется эндоскопически в сроки 2–6 нед. от начала лечения; допускается ведение неосложненной дуоденальной язвы без эндоскопического контроля в случае полноценного проведения эрадикационной терапии и купирования клинических проявлений.

Эффективность эрадикационной терапии контролируется результатами гистологического исследования (ЭГДС с биопсией из тела желудка (2 биоптата) и антрального отдела желудка (2 биоптата) или результатами ¹³C-дыхательного теста на *H. pylori* или анализа кала на антигены *H. pylori* через 4–8 нед. после окончания эрадикационной терапии и не ранее, чем через 2 нед. после прекращения приема ИПП и не ранее, чем через месяц после прекращения приема любых антибактериальных ЛС.

Профилактика. Противорецидивные мероприятия при гастродуоденальной язве включают эрадикационную терапию при наличии инфекции *H. pylori*, лечение ИПП «по требованию» при появлении симптомов и антисекреторное лечение при наличии факторов риска.

Мероприятия по снижению риска развития гастродуоденальных осложнений применения НПВС/АСК:

1) информирование пациента о риске приема НПВС/АСК и иных ulcerогенных ЛС, независимо от наличия факторов желудочно-кишечного риска (включая низкий риск);

2) использование парацетамола в случаях, когда имеет значение преимущественно анальгезирующий, а не противовоспалительный эффект;

3) назначение НПВС с лучшим профилем безопасности для верхних отделов желудочно-кишечного тракта (циклооксигеназа-2-селективные, например, целекоксиб, эторикоксиб), мелоксикам, нимесулид, ацеклофенак;

4) при наличии низкого риска в случае клинических или эндоскопических проявлений НПВП-гастропатии в анамнезе назначение ребамипида (таблетки, 100 мг) по 100 мг 3 раз в сут внутрь или ИПП в половинной стандартной дозе на период приема НПВП или другого ulcerогенного ЛП;

5) при наличии умеренного риска развития гастроинтестинальных осложнений на фоне приема НПВС назначение ИПП в половинной или в полной стандартной дозе, или ребамипида (100 мг 3 раза/сут внутрь) на период приема НПВС или другого ulcerогенного ЛС;

6) профилактическое назначение ИПП в стандартной дозе при наличии высокого риска развития гастродуоденальных интестинальных осложнений на фоне приема НПВС на весь период применения НПВС.

При стрессовых язвах (в отделениях анестезиологии и реанимации), язвенном кровотечении или необходимости быстро снизить кислотопродукцию назначается парентеральное введение одного из следующих ИПП:

– омепразол 40 мг; при язвенном кровотечении 40–80 мг/сут или 80 мг/сут в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин с последующей непрерывной инфузией в дозе 8 мг/ч продолжительностью 3 сут;

– пантопразол 40–80 мг/сут, при язвенном кровотечении 160 мг/сут;

– эзомепразол 20–40 мг/сут, при язвенном кровотечении 40–80 мг/сут или 80 мг/сут в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин с последующей непрерывной инфузией в дозе 8 мг/ч продолжительностью 3 сут.

Далее осуществляется перевод на пероральный прием ИПП.

Продолжительность парентеральной антисекреторной терапии соответствует времени невозможности приема пищи и/или наличия язвенного кровотечения; продолжительность пероральной антисекреторной терапии: 4–6 недель при дуоденальной язве или 8–10 недель при желудочной язве, либо до заживления язвы, если в вышеуказанные сроки лечения не наступила репарация.

Контрольные вопросы:

1. Этиологические факторы язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.
2. Методы диагностики инфекции *H. pylori*.
3. Стрессовые язвы.
4. Факторы риска язв и эрозий, ассоциированных с приемом НПВС.
5. Условия эмпирической эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.
6. Протоколы 1-й линии эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.
7. Содержание четырехкомпонентного протокола эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

4.2. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени (ЦП) — диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и перестройкой нормальной архитектоники печени, приводящий к образованию структурно аномальных узлов, сопровождающийся нарушением сосудистой системы печени с формированием артериовенозных и портально-венозных анастомозов; увеличение сопротивления кровотоку в портальной

вене (ПВ) из-за капилляризации синусоидов способствует развитию портальной гипертензии (ПГ).

Этиологические факторы ЦП: алкоголь, вирусы парентеральных гепатитов, неалкогольная жировая болезнь печени, наследственные (гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит альфа1-антитрипсина) и аутоиммунные заболевания.

Клинические проявления. Естественное течение ЦП состоит из компенсированной фазы, за которой следует фаза декомпенсации.

Компенсированная фаза: клинические проявления отсутствуют или слабо выраженные и/или неспецифические: увеличение и уплотнение печени, слабость, абдоминальный дискомфорт, умеренная спленомегалия, телеангиэктазии, сосудистые звездочки в области верхнего плечевого пояса или лица, эритема ладоней, красный язык, гинекомастия, дис/аменорея, расширение венозного рисунка на коже живота. Выживаемость пациентов более 12 лет.

Декомпенсация ЦП: характеризуется развитием явных клинических признаков — асцита, острого гастроинтестинального кровотечения, печеночной энцефалопатии (ПЭ) и желтухи. После декомпенсации ЦП становится системным заболеванием, с мультиорганной/системной дисфункцией. Декомпенсация представляет собой прогностический рубеж, так как выживаемость пациентов после развития декомпенсации составляет примерно 2 года. На этом этапе пациенты очень уязвимы к бактериальным инфекциям.

Острая декомпенсация ЦП ассоциирована с вновь возникшим асцитом в течение 2 нед. и/или первым эпизодом или рецидивом острой ПЭ и/или острым гастроинтестинальным кровотечением в сочетании с бактериальной инфекцией любой локализации. Наиболее тяжелый вариант острой декомпенсации ЦП определяется термином «острая-на-хроническую печеночная недостаточность» (acute-on-chronic liver failure — ACLF).

Острая-на-хроническую печеночную недостаточность характеризуется недостаточностью одного, двух, трех и более органов или систем, кроме печени (почечная, церебральная, дыхательная, циркуляторная, гемостатическая) — ACLF-1, ACLF-2, ACLF-3, чему предшествует системная воспалительная реакция. Критически важным положением определения является высокая 28-дневная летальность; прогноз выживаемости оценивается по количеству утраченных/замещенных функций органов и шкале CLIF-C-ACLF.

Прогрессирующая неострая декомпенсация ЦП проявляется медленным развитием асцита, поддающейся амбулаторной медикаментозной коррекции ПЭ 1–2 ст. по шкале West Haven или выше, прогрессирующей гипербилирубинемией при нехолестатических ЦП. Прогноз выживаемости оценивается по шкале тяжести ЦП по Чайлд-Пью, в баллах модели терминальной стадии

заболевания печени, калиброванных по уровню натрия в сыворотке крови (далее — MELD и MELD-Na).

Стабильная декомпенсация ЦП характеризуется наличием клинических признаков декомпенсации (рефрактерный асцит, гепаторенальный синдром (ГРС), варикозные гастроинтестинальные кровотечения, гипонатриемия, рецидивирующие ПЭ и желтуха) и увеличением балла Чайлд-Пью или MELD и MELD-Na.

Диагностика ЦП и отдельных состояний. Диагноз ЦП устанавливается при сочетании признаков:

– хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) — изменения структуры, уплотнения, отклонения лабораторных тестов (снижения альбумина, увеличения международного нормализованного отношения), повышения билирубина, активности АЛАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП);

– ПГ — увеличения диаметра портальной, селезеночной или мезентериальных вен, наличия варикозных вен пищевода и/или желудка, экстрапеченочных варикозных вен, увеличения селезенки, асцита, а также фиброза F3-4 при наличии проходимой ПВ и отсутствии надпеченочной ПГ (синдрома Киари и кардиогенной гепатопатии).

Морфологические признаки ЦП: диффузный фиброз с формированием ложных долек.

Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП):

1) 1 ст.: небольшие, неизвитые ВРВП, которые сглаживаются инсuffляцией воздуха; диаметр вен не превышает 5 мм, вены вытянутые, располагаются только в нижней трети пищевода;

2) 2 ст.: извитые ВРВП, занимающие менее 50 % просвета дистального отдела пищевода; диаметр вен от 5 до 10 мм, вены распространяются на среднюю треть пищевода;

3) 3 ст.: большие и извитые ВРВП, которые занимают более 50 % просвета дистального отдела пищевода; диаметр вен более 10 мм, напряженные, с тонкой стенкой, расположены вплотную друг к другу, на поверхности вен «красные знаки».

Осложнения ЦП. Выделяют следующие осложнения ЦП:

1. **Асцит** — скопление жидкости в брюшной полости (градация асцита представлена в табл. 4.2).

Таблица 4.2

Градация асцита

Степень	Характеристики
1	Асцит выявляется при визуализирующих исследованиях
2	Асцит определяется при физикальном исследовании
3	Напряженный асцит

Рефрактерный асцит — асцит, который не контролируется ограничением натрия и максимальными дозами диуретиков или быстро рецидивирует после парацентеза.

2. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — инфицированный асцит в отсутствие интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции (вторичный бактериальный перитонит).

Критерии СБП:

– положительные культуры (*E. coli*, *K. pneumonia*, *Pneumococcus*) асцитической жидкости (могут быть положительными до нейтрофильного ответа);

– повышение абсолютного содержания нейтрофилов в асцитической жидкости ($> 250/\text{мм}^3$);

– отсутствие очевидного интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции.

3. Синдром гипонатриемии — уровень натрия в сыворотке крови < 130 ммоль/л с наличием клинических проявлений или без них.

Градации синдрома гипонатриемии:

– малоопасная гипонатриемия: натрий в сыворотке крови > 125 ммоль/л, бессимптомная или без тяжелых симптомов;

– гипонатриемия с клиническими проявлениями: натрий в сыворотке крови < 125 ммоль/л, но > 115 ммоль/л, обычно без тяжелых симптомов;

– тяжелая гипонатриемия: натрий сыворотки крови < 115 ммоль/л.

4. Гепаторенальный синдром. Критерии ГРС как специфического варианта ОПП (ГРС-ОПП):

– диагноз ЦП с асцитом;

– диагноз ОПП на основании повышения сывороточного креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов или на ≥ 50 % от начального уровня в течение последних 3 месяцев;

– отсутствие ответа со стороны сывороточного креатинина после 2 дней отмены диуретиков и проведения плазмозамещающей терапии альбумином в дозе 1 г/кг массы тела;

– отсутствие шока;

– отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксичных лекарственных средств (ЛС);

– отсутствие макроскопических признаков структурного повреждения почек, а именно: отсутствие протеинурии (> 500 мг/сут), микрогематурии (> 50 эритроцитов в поле зрения), патологических изменений почек при УЗИ.

5. Печеночная энцефалопатия (ПЭ) — дисфункция головного мозга, причиной которой является печеночная недостаточность и/или портокапталное шунтирование. Представлена широким спектром неврологических и психических нарушений от субклинических проявлений до комы.

Критерии ПЭ:

- расстройства психики (сознания, интеллекта, личности);
- нервно-мышечные симптомы (в том числе, астериксис);
- отклонения психометрических тестов;
- изменения ЭЭГ;
- повышенный уровень аммиака в крови (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Классификация ПЭ по степени тяжести

Степень	Описание	Критерии
Без нарушений	Отсутствует ПЭ, отсутствует анамнез ПЭ	Результаты тестов нормальные
Минимальная (МПЭ)	Отклонение результатов тестирования или нейрофизиологические изменения без клинических проявлений.	Отклонения результатов тестирования
I	Эйфория или беспокойство, тревожность. Снижение продолжительности концентрации внимания. Нарушение счета: сложения и вычитания. Нарушение ритма сна	Несмотря на сохранение ориентации во времени и пространстве у пациента есть некоторые познавательные (поведенческие) отклонения относительно его личности, выявляемые при клиническом осмотре или со слов родственников либо медицинского персонала.
II	Летаргия или апатия, дезориентация во времени, очевидное изменение личности, ненадлежащее поведение, диспраксия, астериксис	Дезориентирован во времени (минимум 3 неправильных ответа: число, день недели, месяц, сезон или год) ± другие упомянутые признаки
III	Сонливость или полуступор, отвечает на стимулы, грубая дезориентация, причудливое поведение	Дезориентация также и в пространстве (минимум 3 неправильных ответа: страна, государство, город, область или место) ± другие ментальные признаки
IV	Кома	Нет ответа даже на болевые стимулы

Оценка тяжести ЦП. Оценка тяжести ЦП и его состояний проводится на основании шкалы Чайлд-Пью (табл. 4.4) и предиктивных индексов (табл. 4.5).

Таблица 4.4

Шкала тяжести ЦП по Чайлд-Пью

Признаки	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	Нет	Умеренный, поддающийся терапии	Выраженный, труднообильный
Энцефалопатия	Нет	I и II степени	III и IV степени
Сывороточный альбумин (г/л)	Более 35	28–35	Менее 28
Сывороточный билирубин (мкмоль/л) при первичном биларном циррозе (мкмоль/л)	Менее 34 17–67	34–51 68–169	Более 51 Более 170
МНО	Менее 1,7	1,7–2,2	Более 2,2
Оценка	Класс А Класс В Класс С	5–6 баллов 7–9 баллов 10–15 баллов	

Таблица 4.5

Основные предиктивные индексы при ЦП

Индекс	Формула расчета	Применение и интерпретация	
MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	$MELD = 10 \{0.957 \ln(\text{креатинин сыворотки}) + 0.378 \ln(\text{общий билирубин}) + 1.12 \ln(\text{МНО}) + 0.643\}$, где МНО — международное нормализованное отношение; Ln — натуральный логарифм, креатинин сыворотки — в мг/дл, билирубин — в мг/дл	Для оценки тяжести хронических заболеваний печени и определения показаний к трансплантации печени. Оценка прогноза:	
		MELD ≥ 40 30–39 20–20 10–19 ≤ 0	3-мес. смертность 71,3 % 52,6 % 19,6 % 6,0 % 1,9 %
Индекс Меддрей (дискриминантная функция Меддрей)	$\text{Индекс Меддрей} = 4.6 \times (\text{ПТВ пациента} - \text{ПТВ контроля}) + \text{билирубин (мкмоль/л)} / 17,1$, где ПТВ — протромбиновое время	Для прогнозирования течения алкогольного гепатита и определения показаний к назначению ГКС: индекс Меддрей ≥ 32 — вероятность летального исхода в течение месяца составляет 50 %, показано назначение ГКС	

Индекс	Формула расчета	Применение и интерпретация	
		Дисфункция	Недостаточность
Система оценки острой на фоне хронической печеночной недостаточности ACLF (CLIF-C Organ Failure score)	Органы и системы (CLIF-C OF)		
	Церебральная (ПЭ)	ПЭ I–II	ПЭ III–IV
	Респираторная, PO ₂ /FiO ₂ или SpO ₂ /FiO ₂	–	< 200 или ≤ 214
	Циркуляция	–	Потребность в вазопрессорах
	Печень (билирубин, мкмоль/л)	–	> 205
	Коагуляция (МНО)	–	> 2,5
	Почки (креатинин, мкмоль/л)	132–168	> 177 Потребность в почечно-заместительной терапии
	Степень ACLF	Характеристика	
	ACLF-1	Почечная недостаточность (креатинин более 177 мкмоль/л) или недостаточность одного органа/системы (печени, коагуляции, циркуляции, легких) + дисфункция почек (креатинин 132–158 мкмоль/л) и/или ПЭ I–II ст.	
	ACLF-2	Недостаточность 2 органов	
	ACLF-3a	Недостаточность 3 органов	
	ACLF-3b	Недостаточность 4 органов	
		Риск летальности (%)	
	Степень ACLF	28 дней	90 дней
	ACLF-1	22,1	40,7
	ACLF-2	32,0	52,3
	ACLF-3	77,0	79,1

Лечение. Цели лечения ЦП — устранение этиологического фактора, сохранение функциональной ткани печени (уменьшение активности процесса, торможение прогрессирования фиброза), сохранение компенсации и предупреждение осложнений, купирование декомпенсации.

Обице мероприятия: отказ от алкоголя, курения; минимизация использования ЛС, имеющих в качестве побочных эффектов токсическое воздействие на печень, НПВС, снотворных; ограничение физической активности — при декомпенсации, отрицательной динамике лабораторных показателей, ухудшении общего состояния.

Питание. Полноценное питание с суточным калоражем 35–40 ккал/кг/сут, потреблением белка 1,2–1,5 г/кг/сут.

При асците — ограничение натрия до 2 г/сут (соли — до 5 г/сут).

При острой (тяжелой) ПЭ в первые 24–48 часов пищевой белок ограничивается до 20 г, могут вводиться смеси для энтерального питания с богатым содержанием разветвленных аминокислот, на основе разветвленных аминокислот; после выхода из острой фазы введение белка постепенно повышается на 10 г/сутки каждые 3–5 дней до 1,2–1,5 г/кг или до появления признаков нарушения толерантности к белку; если по истечении острой фазы пациент не способен есть, проводят энтеральное питание. При легкой ПЭ и МПЭ — пищевой белок 1 г/кг массы тела, предпочтение растительному белку, смеси для энтерального питания на основе разветвленных аминокислот. Возможна модификация режима питания: еда на ночь. При минимальной ПЭ — пищевой белок 1,2–1,5 г/кг, предпочтение растительному белку, смеси для энтерального питания общего назначения или с богатым содержанием разветвленных аминокислот.

При гипонатриемии (менее 125 ммоль/л) — ограничение жидкости.

При операциях, инфекционных осложнениях, кровотечениях, мальнутриции — повышение энергетической ценности рациона до 45 ккал/кг/сут и содержания белка — до 1,8 г/кг/сут, в том числе за счет применения высокоэнергетических смесей для энтерального питания.

При недостаточности питания (мальнутриции) — смеси для энтерального питания общего назначения либо на основе разветвленных аминокислот.

Разветвленные аминокислоты: валин/лейцин/изолейцин внутривенно 200 мл, 400 мл или (валин/лейцин/ изолейцин/аргинин/глицилглицин), или внутрь до 0,25 г/кг/сут длительно.

При наличии признаках активности процесса в печени: силимарин внутрь 210–420 мг/сут.

При холестазе: урсодезоксихолевая кислота 12–15 мг/кг/сут внутрь и/или адеметионин внутрь 1000 мг/сут или внутривенно 800–1600 мг/сут.

Лечение асцита проводится в соответствии с учетом клинической ситуации (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Режимы лечения асцита

Клиническая ситуация	Лечение
Первый эпизод умеренного асцита	Недиуретическая терапия (режим ограничения натрия), при неэффективности — спиронолактон 100 мг/сут утром во время еды, при отсутствии эффекта (потеря массы менее 2 кг/нед) — увеличение дозы (максимальная доза 400 мг/сут); при неэффективности спиронолактона или развитии гиперкалиемии — дополнительно фуросемид внутрь с постепенным увеличением дозы с 40 до 160 мг/сут; по мере уменьшения асцита дозы диуретиков снижают до минимально возможных, обеспечивающих отсутствие асцита

Клиническая ситуация	Лечение
Рецидивирующий асцит	Спиронолактон 100 мг внутрь во время еды утром в комбинации с фуросемидом внутрь 40 мг до еды, при недостаточном эффекте через 3–5 дней дозы удваиваются (спиронолактон 200 мг/сут и фуросемид 80 мг/сут) и далее каждые 3–5 дней увеличиваются в той же пропорции до максимальных доз спиронолактона 400 мг/сут, фуросемида 160 мг/сут; по мере уменьшения асцита дозы диуретиков снижают до минимально возможных, обеспечивающих отсутствие асцита
Выраженный асцит (асцит 3 ст, напряженный асцит)	Однократный парацентез с эвакуацией большого объема жидкости (5–10 л) в сочетании с инфузионной терапией в конце парацентеза — альбумин 8–10 г на каждый литр эвакуированной жидкости, плазмозаменители, кристаллоиды) с последующим назначением диуретиков
Рефрактерный асцит	Серийные парацентезы 1 раз в 2–3 нед. в сочетании с инфузионной терапией в конце парацентеза
	В качестве потенциального метода лечения при асците 2 и 3 ст. и, особенно, при рефрактерном асците должна рассматриваться трансплантация печени
Спонтанный бактериальный перитонит	Эмпирическая антибактериальная терапия: – у пациентов без клинико-эпидемиологических рисков инфицирования полирезистентными штаммами: цефотаксим в/в 2 г каждые 8 часов, 5–10 дней или ципрофлоксацин в/в 200 мг каждые 12 ч 7 дней либо каждые 12 часов 2 дня, затем внутрь 500 мг 2 раза/сут — 5 дней; – у пациентов с клинико-эпидемиологическими рисками инфицирования полирезистентными штаммами: пиперациллина/тазобактам в/в 4г/0,5г 3 раза/сут или меропенем внутривенно 1 г каждые 8 часов; – эмпирическая эскалация антибактериальной терапии: меропенем внутривенно 1 г каждые 8 часов
	Этиотропная терапия согласно результату бактериологического исследования асцитической жидкости

Лечение ГРС. Выявление и лечение инфекций. Отмена диуретиков, бета-блокаторов, вазодилаторов, НПВС, других ЛП, имеющих в качестве побочных эффектов токсическое воздействие на почки. Коррекция гиповолемии при наличии ее признаков (инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов). При уровне сывороточного креатинина $> 132,5$ мкмоль/л назначение вазоконстрикторов и альбумина: преимущественно терлипессина в/в в начальной дозе 1 мг каждые 4–6 часов (максимальная суточная доза 12 мг) в сочетании с альбумином 20–40 г/сут; при отсутствии возможности введения

терлипрессина рекомендовано использование норэпинефрина от 0,5 мг/час до 3 мг/час до обратного развития ГРС или максимально 14 дней.

Лечение ПЭ. Активный поиск и устранение провоцирующих факторов (желудочно-кишечное кровотечение, инфекции, прием диуретиков, транквилизаторов, гепатотоксичных средств). Назогастральный зонд при тяжелой ПЭ. Очистительная клизма (у пациентов с тяжелыми нарушениями сознания или при кровотечении). Лактулоза при острой ПЭ через рот или назогастральный зонд 30–45 мл каждые 1–2–4 ч до наступления эвакуации кишечного содержимого и далее в индивидуально подобранной дозе, обеспечивающей мягкий стул 2–3 раза/сут (обычно 15–45 мл каждые 8–12 ч); клизмы с лактулозой (300 мл в 1 л воды) вводятся на 1 ч, в течение которого пациенту придают позу Тренделенбурга; при хронической ПЭ — внутрь в индивидуально подобранной дозе, обеспечивающей мягкий стул 2–3 раза/сут (обычно 15–45 мл каждые 8–12 ч). Орнитин: при острой (тяжелой) ПЭ в/в 20–40 г/сут, в других случаях — внутрь 9–18 г/сут; разветвленные аминокислоты внутривенно, внутрь (до 0,25 г/кг/сут); метронидазол при острой (тяжелой) ПЭ внутрь 800–1000 мг/сут или рифаксимин внутрь 1200 мг — 7 дней; адеметионин внутрь 500–1500 мг или в/в 800–1600 мг/сут.

Профилактика осложнений. Профилактика кровотечения из ВРВП:

1. *Профилактика первого эпизода пищевого (или желудочного) варикозного кровотечения* (показания: ВРВП > 5 мм или ВРВП < 5 мм у пациентов с ЦП классов В или С либо при наличии «красных знаков») — неселективные бета-блокаторы (цель: снижение частоты сердечных сокращений на 25 % или до 55 уд/мин). Пропранолол: внутрь начальная доза 20 мг 2 раза/сут, повышение до максимально переносимой (максимальная доза 160 мг/сут, обычно по 20–40 мг 4 раза/сут), или карведилол: внутрь начальная доза 6,25 мг 2 раза/сут, повышение до максимально переносимой (максимальная доза 50 мг/сут). Эндоскопическое лигирование (склерозирование) при непереносимости бета-блокаторов и ВРВП 2–3 степени.

2. *Профилактика рецидива кровотечения из ВРВП* (начинается через 5 дней после кровотечения) — октреотид в дозе 25–50 мкг/час внутривенно инфузатом или 600–1200 мкг/сут в течение 3–5 сут от начала кровотечения. Неселективные бета-блокаторы (цель: снижение ЧСС на 25 % или до 55 уд/мин). Пропранолол: внутрь начальная доза 20 мг 2 раза/сут, повышение до максимально переносимой (максимальная доза 160 мг/сут при назначении по 20–40 мг 4 раза/сут), или карведилол: внутрь начальная доза 6,25 мг 2 раза/сут, повышение до максимально переносимой (максимальная доза 50 мг/сут). Комбинация неселективных бета-блокаторов с приемом внутрь изосорбида мононитратом 10–20 мг 2 раза/сут. Эндоскопическое лигирование (склерозирование) при неэффективности бета-блокаторов

(кровотечение развилось на фоне их профилактического приема), непереносимости бета-блокаторов либо как альтернатива бета-блокаторам.

Профилактика СБП (показания: наличие гастроинтестинального кровотечения у пациента с рефрактерным асцитом) — норфлоксацин внутрь 400 мг 2 раза/сут 7 дней или ципрофлоксацин в/в 200 мг каждые 12 часов 7 дней.

Профилактика ГРС: предотвращение снижения объема плазмы (контроль потери жидкости при лечении диуретиками и лактулозой), избегать больших объемных парацентезов (5–10 л).

Контрольные вопросы:

1. Характеристика фаз цирроза печени.
2. Меры при компенсированном циррозе печени.
3. Признаки декомпенсации цирроза печени.
4. Варианты декомпенсации цирроза печени.
5. Признаки острой декомпенсации цирроза печени.
6. Основные осложнения цирроза печени.

4.3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Болезнь Вильсона

Болезнь Вильсона (Вильсона-Коновалова) — аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма меди, характеризующееся токсическим накоплением меди, главным образом в печени и ЦНС, вызванное дефицитом транспортера АТР7В, обеспечивающего инкорпорацию меди в церулоплазмин и трансмембранный транспорт и выведение с желчью меди, что приводит к избыточному ее накоплению в печени, мозге, роговице глаза и других органах с последующим их повреждением. Вызвана гомозиготными или компаундными гетерозиготными мутациями гена АТР7В (описано более 300 мутаций). В Республике Беларусь наиболее частая мутация — Н1069Q.

Клинические проявления. Манифестирует заболевание широким спектром симптомов со стороны печени и ЦНС, а также изменением других органов и систем, может протекать и бессимптомно. Обычный возраст манифестации — 5–45 лет, а начальные симптомы полиморфны и изменчивы:

1. Печень: повышение активности трансаминаз, гепатомегалия, изолированная спленомегалия; процесс в печени может быть в виде стеатоза, острого гепатита, хронического гепатита, ЦП, острой печеночной недостаточности (ОПН).

2. ЦНС: тремор, непроизвольные движения конечностей, головы, нарушение координации движений, походки, мышечная дистония, дизартрия, дисфония, дисфагия, головные боли; психоэмоциональные нарушения (изменение личности, депрессия, психозы, снижение когнитивных функций, психоэмоциональные расстройства, нарушение поведения, сна).

3. Глаза: кольца Кайзера-Флейшера, помутнение хрусталика (катаракта в виде «подсолнуха»).

4. Кровь: Кумбс-негативная гемолитическая анемия.

5. Почки: проксимальная канальцевая дисфункция, нефролитиаз.

6. Эндокринная и половая система: задержка полового созревания, гинекомастия, менструальные нарушения, снижение фертильности, спонтанные аборты, нарушение толерантности к глюкозе, гипопаратиреоидизм, акромегалия.

7. Опорно-двигательный аппарат: ранний остеопороз, спонтанные переломы, артриты, артропатии крупных суставов, рабдомиолиз.

8. Кожа: гиперпигментация, голубые лунки у ногтевого ложа.

Заболевание может проявляться с преимущественно печеночными или неврологическими проявлениями.

Диагноз. Болезнь Вильсона следует рассматривать при наличии у пациента одного или нескольких следующих симптомов:

– нарушение функции печени неясной этиологии, независимо от возраста;

– необъяснимое заболевание печени, связанное с неврологическим или психиатрическим расстройством;

– ОПН при неиммунной гемолитической анемии, включая острый внутрисосудистый гемолиз;

– рецидивирующий самоограничивающийся гемолиз.

Болезнь Вильсона следует заподозрить у любого пациента с ОПН и с неиммунной гемолитической анемией, провести срочное обследование с оценкой необходимости трансплантации печени.

Диагностическими методами являются определение церулоплазмينا сыворотки крови, офтальмологическое исследование при помощи щелевой лампы (кольца Кайзера-Флейшера, определение суточной экскреции меди с мочой, молекулярно-генетическое исследование (определение мутаций гена АТР7В) (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Диагностические тесты болезни Вильсона

Параметры	Характеристики	Нормальные значения
Церулоплазмин сыворотки крови	1. Сниженный уровень характерен, но не патогномоничен. 2. Низкие цифры (< 150 мг/л) ассоциируются с болезнью Вильсона и имеют диагностическое значение при наличии кольца Кайзера-Флейшера. 3. Крайне низкие цифры церулоплазмينا (от < 50 мг/л) строго указывают на болезнь Вильсона. 4. Нормальные цифры церулоплазмينا не исключают болезнь Вильсона-Коновалова	170–270 мг/л

Параметры	Характеристики	Нормальные значения
Суточная экскреция меди с мочой	1. Уровень > 100 мкг/сут (> 1,6 мкмоль/сут) у пациентов с симптомами является диагностическим. 2. Базальный уровень при нелеченной форме 100–1000 мкг/сут, в начале лечения экскреция меди значительно повышается и достигает уровня 2000–5000 мкг/сут (дополнительный диагностический тест)	20–50 мкг/сут
Кольцо Кайзера-Флейшера	1. Выявляется при осмотре в щелевой лампе. 2. Отсутствие кольца Кайзера-Флейшера не исключает болезнь Вильсона	
Биопсия печени	1. Количественное определение меди (> 250 мкг/г сухого вещества ткани печени — лучшее доказательство диагноза). 2. Морфологическая картина обычно соответствует картине аутоиммунного гепатита; возможны фиброз, стеатоз и ЦП	15–55 мкг/1 г
Молекулярно-генетическое исследование	Определение мутаций гена АТР7В	

Диагностические критерии:

– кольца Кайзера-Флейшера и положительные результаты биохимических тестов обмена меди: снижение церулоплазмينا сыворотки крови, суточная экскреция меди с мочой > 100 мкг/сут;

– наличие мутаций гена АТР7В (не является обязательным при наличии у пациента предыдущих критериев; отсутствие мутаций не исключает заболевание).

На практике пользуются балльной системой диагностики болезни Вильсона (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Балльная система диагностики болезни Вильсона

Типичные клинические симптомы и признаки	Баллы
1. Кольца Кайзера-Флейшера: – имеются	2
– отсутствуют	0
2. Неврологические симптомы: – тяжелые	2
– легкие	1
– отсутствуют	0

Типичные клинические симптомы и признаки	Баллы
3. Сывороточный церулоплазмин: – нормальный (> 200 мг/л) – 100–200 мг/л – < 100 мг/л	0 1 2
4. Кумбс-негативная гемолитическая анемия: – имеется – отсутствует	1 0
5. Содержание меди в печени (в отсутствие холестаза): – > 5 норм (> 4 мкмоль/г) – 0,8–4 мкмоль/г – нормальное (< 0,8 мкмоль/г) – роданин-позитивные гранулы	2 1 –1 1
6. Экскреция меди с мочой (в отсутствие острого гепатита): – нормальная – 1–2 нормы – > 2-х норма – нормальная, но повышается > 5 значений верхней границы нормы после пенициллина	0 1 2 2
7. Мутации: – в 2 хромосомах – в 1 хромосоме – мутации не выявлены	4 1 0
Суммарная оценка: – 4 и более — диагноз подтвержден; – 3 — диагноз возможен, но нуждается в большем количестве тестов; – 2 и менее — диагноз маловероятен	

Картина ОПН при болезни Вильсона:

- тяжелая Кумбс-негативная гемолитическая анемия (острый внутрисосудистый гемолиз);
- коагулопатия, нечувствительная к парентеральному введению витамина К;
- относительно умеренное повышение активности сывороточных аминотрансфераз (обычно < 2000 Е/л);
- нормальная или субнормальная активность щелочной фосфатазы (обычно < 40 Е/л);
- быстрое прогрессирование до почечной недостаточности (табл. 4.9).

Прогностический индекс болезни Вильсона, проявляющейся ОПН

Формула расчета	Применение и интерпретация			
Сумма баллов, определяемых в соответствии с таблицей, приведенной ниже	Для прогнозирования течения ОПН и определения показаний к трансплантации печени (ТП): индекс ≥ 11 — высокая вероятность смертельных исходов без ТП			
Тесты	1	2	3	4
Билирубин, мкмоль/л	100–150	151–200	201–300	> 300
АсАТ, Ед/л	100–150	151–300	301–400	> 400
МНО	1,3–1,6	1,7–1,9	2,0–2,4	> 2,4
Лейкоциты, 10^9 /л	6,8–8,3	8,4–10,3	10,4–15,3	< 15,3
Альбумин, г/л	34–44	25–33	21–24	< 21

Лечение. Цели лечения пациента с болезнью Вильсона:

- 1) начальная фаза: достижение отрицательного баланса меди;
- 2) поддерживающая фаза: поддержание достигнутого баланса меди;
- 3) коррекция осложнений.

Диета: ограничение продуктов с высоким содержанием меди (печень, другие субпродукты, ракообразные, орехи, шоколад, грибы), исключение витаминно-минеральных комплексов, содержащих медь, контроль потребления меди из других источников (препараты для энтерального питания, питьевая вода).

Начальная терапия. Хелатирующая терапия: пеницилламин внутрь 250–500 мг/сут, увеличивая дозу на 250 мг каждые 4–7 дней до максимальной 1000–1500 мг/сут (за 1 час до еды или спустя 2 часа после еды, в 2–4 приема), для профилактики дефицита пиридоксина одновременно — пиридоксина гидрохлорид в/м 50 мг/нед. или внутрь 25 мг/сут. *Или подавление интестинальной абсорбции меди:* цинка сульфат внутрь 124 мг (45 мг элементарного цинка) 3 раза/сут за 30 мин до еды (цинк может быть средством первой линии лечения пациентов с неврологическими проявлениями и пресимптомных пациентов). *Или комбинация пеницилламина и цинка сульфата* (при тяжелых формах поражения печени); интервал между приемом пеницилламина и цинка должен быть 4–5 часов; после стабилизации переход на монотерапию пеницилламином или цинка сульфатом.

Наличие у пациента с предполагаемой или доказанной болезнью Вильсона острой декомпенсации функции печени является противопоказанием к назначению пеницилламина.

Сразу после начала лечения пеницилламином экскреция меди с мочой составляет 1000–2000 мкг/сут; при стабильном течении — 200–500 мкг/сут.

У пациентов, получающих цинка сульфат, экскреция меди с мочой составляет менее 100 мкг/сут.

Поддерживающая терапия. *Пеницилламин* внутрь 750–1000 мг/сут с одновременным назначением пиридоксина гидрохлорида, для профилактики дефицита пиридоксина одновременно — пиридоксина гидрохлорид (раствор для инъекций 5 %) внутримышечно 50 мг/нед. или внутрь 25 мг/сут или *цинка сульфат* внутрь 124 мг (45 мг элементарного цинка) 3 раза в сутки.

Коррекция доз ЛС производится по мере снижения экскреции меди с мочой.

Лечение пеницилламином и/или цинка сульфатом назначается пожизненно; во время беременности лечение должно быть продолжено со снижением дозы пеницилламина во втором и третьем триместрах. Проводится симптоматическая коррекция неврологических проявлений и психофармакологическая коррекция.

При острой и острой на фоне хронической печеночной недостаточности оценка необходимости ТП осуществляется всегда при наличии критериев острой декомпенсации функции печени или полиорганной недостаточности; в дополнение к мероприятиям интенсивной терапии назначают ГКС: преднизолон внутривенно 10 мг/кг/сут или 500 мг/сут взрослому в течение 3 дней с последующей деэскалацией дозы на ½ ежедневно до полной отмены, экстракорпоральные методы детоксикации (продленная вено-венозная гемодиализация, высокообъемный плазмаферез).

Гемохроматоз

Гемохроматоз — HLA-ассоциированное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, связанное с высокой интестинальной абсорбцией железа, ведущей к патологической депозиции избытка железа (перегрузке железом) в печени и других органах. Гемохроматоз — аутосомно-рецессивное заболевание и для большинства пациентов характерен генотип p.282Y/p.C282Y гена HFE, возможны генотипы p.C282Y/p.H63D или p.H63D/p.H63D при подтвержденной перегрузке железом с/без других причин (классический гемохроматоз). Реже гемохроматоз может быть результатом мутаций генов, кодирующих гепсидин (HAMP), рецептор 2 трансферрина (TFR2), геможелин (HJV), ферропортин (SLC40A1), но у взрослых пациентов для диагностики гемохроматоза идентификация специфических генетических вариантов не требуется. В Республике Беларусь средняя частота мутации гена HFE p.C282Y — 3,7 %, генотипа — p.282Y/p.C282Y, p.H63D — 15,7 %, p.H63D/p.H63D — до 3 %, гетерозиготное носительство патологического гена — 10–13 % населения.

Кроме того, ПЖ также может возникнуть как осложнение гематологических расстройств, требующих хронической трансфузионной терапии,

повторных инъекций парентерального железа или чрезмерного приема железа (вторичная перегрузка железом).

Клинические проявления. Типичный возраст начала манифестации у мужчин — 40–60 лет, у женщин — в постменопаузальный период.

Клинические проявления гемохроматоза:

1. Печень: гепатомегалия, отклонения биохимических тестов.
2. ССС: кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости, АГ, прогрессирующая недостаточность кровообращения.
3. Эндокринная система: СД, гипофизарный гипогонадизм, гипокортицизм, гипотироз.
4. Костномышечная система: атипичная артропатия.
5. Кожа: диффузная пигментация кожи (меланодермия).

Классическая симптоматика — гепатомегалия, СД, гиперпигментация кожи — свидетельствует о поздней стадии заболевания.

Диагноз. Гемохроматоз следует рассматривать при наличии у пациента одного или нескольких следующих симптомов:

- заболевание печени неуточненной этиологии;
- изменения сывороточных маркеров обмена железа: увеличение содержания сывороточного ферритина (СФ) и коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ);
- СД 1-го типа, особенно в сочетании с патологией печени, патологией сердца или преждевременной сексуальной дисфункцией;
- артропатия, сексуальная дисфункция у мужчин.

Диагностические тесты гемохроматоза представлены в табл. 4.10.

Таблица 4.10

Диагностические тесты гемохроматоза

Тесты и их характеристики	Нормальные значения
<i>Параметры феррокинетики</i>	
Увеличение сывороточного железа — клиническая значимость невысокая	Мужчины 10,6–28,3 мкмоль/л Женщины 6,6–26,0 мкмоль/л
Увеличение коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) > 70 %	20–40 %
Увеличение сывороточного ферритина (СФ)	10–200 мкг/л
<i>Биопсия печени</i>	
Окраска по Перлсу	
<i>Молекулярно-генетические методы</i>	
Выявление мутаций HFE-гена (ПЦР-диагностика)	

Диагностические критерии:

– генотип р.С282Y/р.С282Y в сочетании с проявлениями перегрузки железом;

– генотипы р.С282Y/р.Н63D или р.Н63D/р.Н63D при подтвержденной перегрузке железом с/без других причин (мутация р.Н63D ассоциирована с более высоким риском умеренной ПЖ).

Лечение. Общие мероприятия: ограничение потребления алкоголя, избыточного введения витамина С, продуктов питания, богатых железом, употребление продуктов, снижающих абсорбцию железа (чай).

Флеботомии — терапия первой линии, основной метод лечения гемохроматоза у лиц, гомозиготных по С282Y (генотип р.С282Y/р.С282Y) с признаками перегрузки железом, в том числе у пациентов с ЦП (допускается выполнение флеботомий в амбулаторных условиях — в дневном стационаре):

1. *Индукционная фаза:* частота флеботомий — 1 раз в 1–2 нед., объем удаляемой крови во время одной процедуры — 400–500 мл (в зависимости от массы тела пациента и переносимости). Перед каждой процедурой флеботомии следует определить уровень гемоглобина: при уровне гемоглобина менее 120 г/л следует уменьшить частоту кровопусканий, при уровне менее 110 г/л — процедуры временно прекратить. После каждой 4-й процедуры флеботомии следует проконтролировать СФ и после снижения его уровня до 200 мкг/л контроль СФ следует осуществлять каждые 1–2 сеанса лечения; целевое значение СФ — 50 мкг/л; обычно это происходит через 1,5–2 года лечения. Рекомендуется контролировать уровень фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в плазме крови у пациентов, которым требуется большое количество кровопусканий; при необходимости вводить добавки витаминов.

2. *Фаза поддерживающего лечения:* частота кровопусканий 2–6 в год. Контроль гемоглобина следует осуществлять перед каждой процедурой, контроль СФ и коэффициента НТЖ — каждые 6 мес; целевое значение СФ — 50–100 мкг/л;

Хелаторы железа (относятся к терапии второй линии): деферазирокс внутрь, средняя доза 10 мг/кг/сут; применяется в отдельных случаях при невозможности флеботомии после тщательной оценки соотношения риска и пользы его применения специалистом.

Пациенты с серологическими маркерами перегрузки железом, являющиеся гомозиготами (генотип р.Н63D/р.Н63D) или компаундгетерозиготами (р.С282Y/р.Н63D), после подтверждения накопления железа в печени (магнитнорезонансная томография или биопсия печени) могут лечиться флеботомиями после индивидуальной клинической оценки.

Симптоматическое лечение назначается при поражении других органов (СД, артропатия, гипогонадизм, поздняя кожная порфирия).

Пациенты с гематохроматозом относятся к группе риска по гепатоцеллюлярному раку и нуждаются в скрининге методом УЗИ печени и определения АФП каждые 6 мес.

Дефицит α 1-антитрипсина

Дефицит α 1-антитрипсина (А1АТ) — хроническое заболевание, сопряженное с/или вызываемое аутосомно-рецессивным нарушением белкового метаболизма, протекающее в типичных случаях с ненормально низкими значениями сывороточного А1АТ (α 1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting, 1997). А1АТ относится к семейству серпинов — главных антипротеаз человеческой плазмы, обеспечивает 90 % всей антипротеазной активности плазмы. Главной его функцией является инактивация протеаз полиморфноядерных гранулоцитов (эластазы, протеиназы), трипсина, химотрипсина, катепсина G, тканевого калликреина, фактора Ха, плазмина, тромбина, высвобождающихся при воспалительных реакциях. Протективный и противовоспалительный эффект А1АТ заключается в предотвращении протеолитического повреждения ткани легких путем ингибирования нейтрофильной эластазы, а также участия в ряде других механизмов.

Нормальная концентрация А1АТ в крови — 2,0–4,0 г/л. Должный уровень А1АТ почти полностью обеспечивается печенью. С общим кровотоком А1АТ попадает в легкие и другие органы. Часть А1АТ синтезируется локально альвеолоцитами, макрофагами, нейтрофилами, моноцитами, интерстициальными клетками, в небольших количествах — клетками кишечного эпителия и паренхимы почек.

Упомянуется не менее 186 вариантов мутаций. Частота гетерозиготного носительства мутаций структурного гена SERPINA1, отвечающего за продукцию А1АТ, 1 : 50. Различия электрофоретической подвижности вариантов А1АТ лежит в основе классификации фенотипов мутации; аллелям гена А1АТ присваивается буквенный код от А до Z. Нормальный вариант аллелей А1АТ обозначается буквой М, нормальным генотипом является ММ, его наследование обеспечивает нормальный уровень А1АТ, принимаемый за 100 %. Дефицитными аллелями гена Р1 называют аллели, которые обуславливают снижение уровня А1АТ в сыворотке крови, наиболее частыми из которых являются варианты S и Z. Различные комбинации существующих аллелей определяют генотип конкретного человека. Z-аллель рассматривается в качестве главного дефекта, обуславливающего дефицит А1АТ. У носителей Z мутации от 80 до 90 % А1АТ в местах синтеза (печень) образует полимеры с потенциальным токсическим воздействием, при этом в кровоток поступает небольшое количество А1АТ, которое не способно обеспечить ингибирование эластазы нейтрофилов, поэтому носители этого аллеля имеют высокий

риск развития эмфиземы легких. При генотипе ZZ A1AT в крови полностью отсутствует. S-аллель является причиной умеренного снижения A1AT.

Наибольший вклад в недостаточность A1AT вносят нулевые аллели (Pi-null). В случае редкого гомозиготного генотипа по этим аллелям A1AT ни одним из методов обнаружить A1AT не удастся.

Клинические проявления. Носительство мутации может быть бессимптомным или манифестировать патологией легких, печени; более редкими являются поражение кожи, сосудов, почек, поджелудочной железы, кишечника. Клинические проявления:

1. Легкие: эмфизема (способствует курение), ХОБЛ.

2. Печень: неонатальный гепатит с холестазом, у взрослых — хронический гепатит, ЦП.

3. Другие органы: паникулит, связь с фибромускулярной дисплазией артерий, аневризмами и расслоением сосудов головного мозга, ревматоидным артритом, гломерулонефритом, хроническим панкреатитом, колитом.

Диагноз. Дефицит A1AT диагностируется с помощью комбинации исследования уровня A1AT в сыворотке крови, фенотипирования A1AT и/или генотипирования A1AT (чаще всего методом полимеразной цепной реакции) и/или секвенирования гена A1AT (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Диагностические тесты дефицита A1AT

Тесты	Характеристики
Скрининговые	Уровень A1AT сыворотки крови Нормальные значения: – иммунотурбидиметрический метод — 0,9–2,0 г/л; – иммуноэлектрофорез, радиальная иммунодиффузия — 1,5–3,5 г/л; – нефелометрический метод — 1,2–3,5 г/л
Молекулярно-генетическое исследование	Определение Z и S аллелей гена PI (гомо- и гетерозиготное состояние/носительство)
Биопсия печени	Выявление ШИК-положительных включений, устойчивых к воздействию диастазы

Лечение. Специальных лекарств для лечения пациентов с дефицитом A1AT не существует, но при ранней диагностике возможна модификация образа жизни для снижения риска развития и прогрессирования ХОБЛ и заболеваний печени. Неспецифическое лечение ХОБЛ и заболеваний печени проводится в соответствии с действующими принципами. В терминальной стадии заболеваний легких и печени проводится трансплантация органов; после трансплантации печени реципиент приобретает донорский фенотип, и рецидива заболевания печени не возникает.

Единственным методом коррекции дефицита А1АТ является аугментационная терапия, которая заключается во введении экзогенного А1АТ из продуктов крови для увеличения концентрации в сыворотке крови пациента выше предполагаемого защитного порога (11 мкмоль/л). Препараты необходимо вводить внутривенно, обычно еженедельно: инфузия А1АТ в дозе 60 мг/кг каждые 7 дней может поддерживать общую концентрацию А1АТ в сыворотке выше 0,5 г/л в течение интервала между дозами. Неудобство еженедельных инфузий А1АТ на протяжении всей жизни привело к предположению, что расширенные схемы дозирования (каждые 14, 21 или 28 дней) могут быть предпочтительными. Предварительные результаты показывают, что режимы дозирования А1АТ каждые 2 или 3 недели могут быть адекватными, но для увеличения интервала между дозами до 21 дня требуется значительное увеличение дозы вводимого А1АТ, чтобы поддерживать общие концентрации А1АТ в сыворотке крови выше рекомендованного целевого значения. Эффекты аугментационной терапии А1АТ связываются с заметным снижением частоты и тяжести легочных инфекций, замедлением темпов потери легочной ткани, улучшением качества жизни.

Аугментационная терапия А1АТ направлена только на предотвращение прогрессирования заболевания легких, она не способствует восстановлению повреждений легких и не влияет на процесс в печени, так как механизмом повреждения печени является накопление дефектного А1АТ в гепатоцитах, а не дефицит антипротеаз. Согласно литературным данным, в ближайшем будущем появится несколько новых методов коррекции дефицита А1АТ (например, ингаляционные А1АТ или синтетические пероральные ингибиторы эластазы). Генная терапия с использованием рекомбинантных серпинов считается потенциально полезной. Изучаются инновационные стратегии на основе малых молекул и малых интерферирующих РНК (миРНК), которые сейчас проходят клинические испытания и направлены на снижение протеотоксичности и поддержание белкового гомеостаза в печени. Стратегия, ориентированная на снижение печеночных эффектов аномального А1АТ, включает в себя препараты, которые усиливают внутриклеточную деградацию мутантного А1АТ. Такими препаратами оказались фазирсиран, карбамазепин, флуфеназин и пимозид др.; поскольку некоторые из них безопасно использовать для других показаний, ожидается, что стратегия может быть быстро перенесена в клинические испытания.

Наследственные неконъюгированные гипербилирубинемии

Билирубин — конечный продукт распада гема. Образовавшийся билирубин (свободный, неконъюгированный) характеризуется жирорастворимостью и в крови связан с альбумином. Когда уровень неконъюгированного билирубина превышает связывающую способность альбумина, его концентрация

повышается, и билирубин проникает в липофильные ткани, такие как мозг, что становится причиной повреждения нервной ткани. Билирубин удаляется из организма с желчью, для чего должен связаться (конъюгировать) в печени с глюкуроновой кислотой: конъюгированный билирубин приобретает свойство водорастворимости и возможность экскретироваться с желчью. Конверсию билирубина до водорастворимого моно- и диглюкуронида в гепатоцитах обеспечивает фермент билирубин-уридин-5-дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT1A1).

Накопление неконъюгированного билирубина в крови (неконъюгированная гипербилирубинемия) происходит вследствие повышенного разрушения эритроцитов (гемолиз) или нарушения функции печени.

Общая характеристика. К врожденным наследственным неконъюгированным гипербилирубинемиям относятся синдромы Жильбера, Криглера-Найяра 1-го типа и Криглера-Найяра 2-го типа (или болезнь Агас).

Синдром Жильбера — доброкачественное наследственное с неполной пенетрантностью заболевание, характеризующееся легкой интермиттирующей неконъюгированной гипербилирубинемией в отсутствие гепатоцеллюлярного заболевания или гемолиза. Рассматривается как наиболее распространенное нарушение, известное у людей. Распространенность варьирует в зависимости от использованных диагностических критериев. По данным С. Р. Strassburg (2010), в европейской популяции частота гомозиготного носительства мутаций гена UGT1A1, обуславливающих синдром Жильбера, составляет от 2 до 10 %.

Синдром Криглера-Найяра 1-го типа — очень редкое заболевание (0,1 на 1 млн новорожденных). Проявляется в раннем детском возрасте, ассоциируется с тяжелой желтухой и неврологическими нарушениями (билирубиновая энцефалопатия). Синдром Криглера-Найяра 2-го типа или болезнь Агас — редкая причина неконъюгированной гипербилирубинемии у детей и взрослых. Должен предполагаться во всех случаях тяжелой негемолитической желтухи с неконъюгированным билирубином у новорожденных.

Все три синдрома имеют одну генетическую и патофизиологическую природу с количественными различиями. Клиническая манифестация ранжируется от бессимптомной, эпизодической и мягкой гипербилирубинемии при синдроме Жильбера до ядерной желтухи, необратимых повреждений головного мозга и смерти при синдроме Криглера-Найяра 1-го типа.

Механизм. В основе синдрома Жильбера, как и синдромов Криглера-Найяра 1-го и 2-го типов, лежит наследственный дефицит фермента UGT1A1. Полная или частичная потеря активности UGT1A1 обусловлена генетическими дефектами и не позволяет обеспечить конъюгацию билирубина, что приводит к накоплению неконъюгированного билирубина в сыворотке крови.

Синдром Жильбера является частью спектра измененной глюкуронизации, которая распространяется на синдром Криглера-Найяра 2-го типа и на смертельный синдром Криглера-Найяра 1-го типа. При синдроме Жильбера активность UGT1A1 снижена на 60–70 %, а его остаточная активность составляет 25–30 % от должной. При синдроме Криглера-Найяра 2-го типа активность UGT1A1 составляет 10–30 % от нормальной. По данным М. А. Naque et al. (2011) 10 % активности фермента позволяет поддерживать билирубин ниже уровня риска развития серьезных неврологических повреждений; энзиматический уровень UGT1A1 повышается применением фенобарбитала и может контролироваться постоянным его приемом во избежания ядерной желтухи. Синдром Криглера-Найяра 1-го типа характеризуется полным или почти полным отсутствием UGT1A1, что становится причиной тяжелой гипербилирубинемии с развитием необратимых изменений головного мозга, формированием ядерной желтухи с возможным фатальным исходом.

Генетика. Дефицит фермента UGT1A1 и обусловленная им неконъюгированная гипербилирубинемия является результатом мутаций гена UGT1A1. Мутации приводят к снижению или потере активности фермента UGT1A1 и как следствие — к уменьшению конверсии билирубина с накоплением в крови неконъюгированного. К настоящему времени установлено большое количество (более 100) вариантов мутаций UGT1A1, что является причиной широкого спектра проявлений — от легкой гипербилирубинемии до опасной для жизни желтухи. Имеются данные, что синдромы ассоциируются с отдельными вариантами мутаций. Для синдрома Криглера-Найяра 1-го типа характерен целый ряд дефектов гена UGT1A1 (делеция, миссенс-мутации, инсерция и др.), для синдромов Жильбера и Криглера-Найяра 2-го типа — точечные мутации.

У пациентов с синдромом Жильбера отмечается редукция активности фермента UGT1A1 — как у гомозигот, так и компаундных гетерозигот и гетерозигот. Гомозиготность недостаточна для проявления гипербилирубинемии при синдроме Жильбера, которая частично зависит от скорости выработки билирубина.

Клинические проявления. Спектр нарушений различается прежде всего по уровню билирубина в плазме, реакции на введение фенобарбитала, являющегося индуктором UGT1A1, наличию или отсутствию глюкуронидов билирубина в желчи.

Синдром Жильбера. Характеризуется интермиттирующей бессимптомной желтухой с небольшой неконъюгированной гипербилирубинемией, обычно не выше 60 мкмоль/л. Типичен дебют эпизодом желтухи в пубертатном возрасте. Провоцирующие факторы — интеркуррентные заболевания (инфекции), стресс, месячные, голодание, обезвоживание, физические нагрузки, отсутствие сна, алкоголь, хирургическое вмешательство, прием

некоторых ЛС. Несмотря на повышенный уровень сывороточного билирубина, риск развития повреждения головного мозга отсутствует. Симптомы, которые могут наблюдаться во время эпизода желтухи, непосредственно не являются результатом синдрома Жильбера и обусловлены провоцирующими факторами.

Синдром Криглера-Найяра 1-го типа. Уровень билирубина превышает 340 мкмоль/л и может достигать 850 мкмоль/л. При наиболее тяжелых формах активность UGT1A полностью отсутствует. У нелеченных пациентов развиваются неврологические нарушения с риском ядерной желтухи и летального исхода.

Синдром Криглера-Найяра 2-го типа. Ассоциируется с менее высокой концентрацией билирубина в сыворотке крови — от 60 до 340 мкмоль/л и имеет лучшие исходы. Остаточная активность UGT1A1 позволяет поддерживать уровень билирубина ниже риска развития серьезных неврологических повреждений.

Различия между синдромами Жильбера и Криглера-Найяра 2-го типа трудно определяемы, так как границы между ними неясны. Комбинация мутаций дает основание для промежуточной концентрации билирубина, что не позволяет точно различить синдромы (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Характеристика врожденных неконъюгированных гипербилирубинемий

Характеристики	Синдромом Жильбера	Синдром Криглера-Найяра 1-го типа	Синдром Криглера-Найяра 2-го типа
Остаточная активность UGT1A1, %	По разным данным — 30 %, 25–30 %	По разным данным — 10–30 %, менее 10 %	Полностью или почти полностью отсутствует
Содержание общего билирубина в сыворотке крови	17,1 до 102,6 мкмоль/л	342–769,5 мкмоль/л	102,6–342 мкмоль/л
Эффект фенобарбитала	Применение не требуется	Отсутствует	Снижение билирубина в сыворотке крови на 30 %
Прогноз	Хороший	Серьезный, требуются специальные меры, в том числе трансплантация печени	Пожизненное применение фенобарбитала предотвращает развитие неврологических осложнений

Диагноз. Диагностическими признаками синдрома Жильбера являются:
 – повышение неконъюгированного билирубина сыворотки крови; конъюгированный билирубин составляет менее 20 % общего билирубина; общий

билирубин сыворотки крови более 17 мкмоль/л и, хотя может колебаться, редко превышает 85 мкмоль/л;

- гемоглобин, ретикулоциты и картина крови в норме;
 - лабораторные биохимические печеночные тесты и альбумин в норме;
- коагулограмма в норме;
- билирубин в моче в норме;
 - рецидивирующие эпизоды саморазрешающейся желтухи, особенно в ответ на триггерные факторы;
 - нет клинических симптомов гепатобилирного заболевания.

В целом синдром Жильбера является диагнозом исключения, может быть подтвержден молекулярно-генетическим исследованием UGT1A1. Исследователи проблемы единодушно считают, что молекулярно-генетическое исследование не является обязательным и может быть выполнено только при диагностических проблемах.

Диагностика синдромов Криглера-Найяра рассматривается в контексте неонатальных желтух.

Дифференциальный диагноз. Проводится с другими причинами неконъюгированной гипербилирубинемии: гемолиз различного генеза, чрезмерное разрушение гемоглобина, например, вследствие реабсорбции больших гематом, прием некоторых ЛС, тиреотоксикоз (может приводить к снижению активности UGT1A1).

Лечение. Различается в зависимости от формы наследственной неконъюгированной гипербилирубинемии.

Синдром Жильбера — состояние доброкачественное, не ассоциируется с хроническим заболеванием печени и не прогрессирует, не уменьшает ожидаемую продолжительность жизни. Никакого конкретного лечения обычно не требуется (в отдельных случаях возможно назначение фенобарбитала). Пациента необходимо предупредить о провоцирующих факторах желтухи.

Синдром Криглера-Найяра 1-го типа. Применение фенобарбитала неэффективно. Имеются данные о методах контроля билирубина и его нейротоксичных эффектов (фототерапия, плазмаферез, фармакотерапия), восстановления активности UGT1A1 в гепатоцитах (клеточная терапия, генная терапия), о трансплантации печени.

Синдром Криглера-Найяра 2-го типа требует начатого в раннем возрасте постоянного пожизненного приема фенобарбитала в дозе 5 мг/кг/сут во избежание неврологических осложнений, в том числе ядерной желтухи. Пациенты не должны принимать ЛС, которые способствуют отсоединению билирубина от альбумина (пенициллины, сульфониламиды, салицилаты, цефтриаксон, фуросемид).

Особенности применения ЛС у пациентов с синдромом Жильбера. UGT1A1 участвует не только в конъюгации билирубина, но и ряда других

молекул, в том числе некоторых ЛС. Вариации глюкуронизации, рассматриваемые с позиции фармакогеномики, могут влиять на метаболизм ЛС и стать причиной неожиданной их токсичности. Это установлено в первую очередь на фоне применения иринотекана и атазанавира. Имеющиеся данные дали основание рекомендовать избегать назначения упомянутых и некоторых других ЛС лицам с синдромом Жильбера: индинавира, гемфиброзила, особенно в комбинации со статинами, статинов, нилотиниба и иматиниба. В отдельных случаях может быть рекомендовано тестирование на наличие мутаций гена UGT1A1.

Протективные свойства билирубина. В последние годы в многочисленных исследованиях были продемонстрированы сильные антиоксидантные и антимуtagenные эффекты билирубина и предположена защитная его роль в отношении различных заболеваний, опосредованных окислительным стрессом. Билирубин как эндогенный антиоксидант может иметь протективный эффект путем защиты липидов, белков и других макромолекул от окисления. Потенциальная польза для здоровья слегка повышенного уровня билирубина при синдроме Жильбера тесно связана со сниженной распространенностью онкологических и ССЗ, СД 2-го типа (и связанных с ним факторов риска), а также смертности от ССЗ и всех причин. Одна из теорий, объясняющих антиоксидантные свойства билирубина, связывает их с антитромботическим эффектом через снижение активации тромбоцитов. Таким образом, потенциальная нейротоксичность билирубина подвергается сомнению.

Контрольные вопросы:

1. Признаки болезни Вильсона.
2. Диагностические критерии болезни Вильсона.
3. Признаки острой печеночной недостаточности.
4. Признаки гемохроматоза.
5. Диагностические критерии гемохроматоза.
6. Признаки дефицита альфа1-антитрипсина.
7. Критерии дефицита альфа1-антитрипсина.
8. Механизм синдрома Жильбера.
9. Диагностические признаки синдрома Жильбера.
10. Лечение синдрома Жильбера.

4.4. ЭКЗОКРИННАЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Поджелудочная железа (ПЖ) — один из важнейших органов пищеварительной системы, экзокринная продукция которого (ферменты и карбонаты) в значительной степени определяет эффективность пищеварения. Уменьшение массы функционирующей экзокринной паренхимы в результате атрофии и фиброза, неоплазии или нарушение оттока панкреатического секрета

в двенадцатиперстную кишку (ДПК) при наличии блока протоков ПЖ конкрементом, опухолью, густым секретом приводит к развитию экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН). Лечение ЭПН остается сложной задачей и включает нутритивную коррекцию, этиотропную и заместительную терапию.

Базовые сведения об анатомии и физиологии ПЖ. ПЖ является альвеолярно-трубчатой железой, условно делится на четыре части: головку, перешеек, тело и хвост. Головка ПЖ прилежит к ДПК и лежит в подковообразном сгибе ДПК, хвост расположен в воротах селезенки. Впереди от ПЖ располагаются желудок и начальный отдел ДПК.

Получая кровь из различных бассейнов (ветви брюшной аорты и чревного ствола), ПЖ хорошо васкуляризирована. Артерии образуют богатую сеть анастомозов, как в самой ПЖ, так и вокруг нее. Особенностью микроциркуляторного русла ПЖ является островково-ацинарная портальная система, благодаря которой ацинарные клетки омываются кровью, оттекающей непосредственно от островков Лангерганса. Иннервация ПЖ осуществляется структурами вегетативной нервной системы, представленной ветвями блуждающего нерва (холинэргические или парасимпатические) и волокнами солнечного сплетения (симпатические).

Главный панкреатический проток (вирсунгов) формируется из слияния внутри- и междольковых выводных протоков I порядка, которые в свою очередь образуются от слияния протоков II–IV порядка. Вирсунгов проток проходит по всей ПЖ и открывается в ДПК на большом дуоденальном (фатеровом) соске. Добавочный панкреатический проток расположен в головке ПЖ, формируется за счет междольковых протоков головки и крючкообразного отростка, в 60–80 % случаев соединяется с главным панкреатическим протоком в области шейки и открывается на большом дуоденальном соске (у 10 % людей открывается самостоятельно).

Сфинктерный аппарат фатерова соска образован мощным мышечным слоем вокруг устья общего желчного протока и главного панкреатического протока (сфинктер Одди) — и слоем циркулярных и продольных мышечных волокон вокруг общей ампулы соска.

Рабочей структурой экзокринного аппарата ПЖ являются ацинусы, которые вместе с сетью протоков составляют более 80 % массы ПЖ. Ацинарные клетки секретируют ферменты ПЖ в неактивной форме (в виде проферментов).

Эндокринная и экзокринная функции ПЖ. Эндокринная часть ПЖ представлена группами эпителиальных клеток, известных как островки Лангерганса. Они составляют около 2 % от общего объема ПЖ, богато снабжены капиллярами и нервными волокнами. Выделяют четыре типа эндокринных клеток: В-клетки (β , наиболее многочисленные), А-клетки (α), Д-клетки, F-клетки (PP), которые секретируют соответственно инсулин,

глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид. Кроме того, выделяют клетки APUD-системы, продуцирующие гастроинтерстициальные гормоны и биологически активные вещества: vasoинтестинальный пептид; EC-клетки — серотонин, гистамин, мотилин, катехоламины; G-клетки — гастрин, эндорфины, энкефалины, холецистокинины; S-клетки — секретин.

Экзокринная функция ПЖ заключается в образовании и выделении до 1,5–3 л панкреатического сока. Секреция начинается через 3–5 минут после начала приема пищи и продолжается довольно долго (8–10 часов). Сок ПЖ имеет щелочную реакцию ($pH = 7,1-8,2$), богат электролитами и ферментами. В норме панкреатические ферменты секретируются в избытке, то есть имеется примерно десятикратный их резерв. Ферменты расщепляют практически все группы питательных веществ и играют основную роль в кишечном полости пищеварении.

Панкреатические ферменты:

1. Протеолитические ферменты (пептидазы) — трипсины I и II, химо-трипсины A и B, эластазы (1 и 2), аминопептидазы, коллагеназы, калликреин. Они участвуют в глубоком расщеплении белков до аминокислот. Выделяются в неактивной форме, активируются под влиянием энтерокиназы ДПК.

2. Липолитические ферменты — липаза, фосфолипаза A и B, колипаза, холинэстераза, щелочная фосфатаза — участвуют в расщеплении жира на жирные кислоты и глицерин. Активация липазы происходит в присутствии желчи.

3. Амилолитические ферменты — α -амилаза (11 изоферментов), мальтаза, лактаза, сахараза. Амилаза, в отличие от предшествовавших групп ферментов, выделяется в активном состоянии, принимая участие в расщеплении крахмала и гликогена. Оптимум pH для амилазы — $7,0-7,2$.

4. Нуклеазы (нуклеатические ферменты) воздействуют на белок ядер (рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза).

Состав панкреатического сока меняется в зависимости от вида пищи, которая стимулирует панкреатическую секрецию: при преобладании белков увеличивается выделение протеаз, углеводов — карбангидраз, жирной пищи — липазы.

Кроме того, в соке ПЖ содержатся бикарбонаты, альбумины, иммуноглобулины, хлориды, лактоферрин, белок «панкреатических камней» (Stone Protein). Бикарбонаты создают среду, оптимальную для работы ферментов. Среди катионов особое значение придается содержанию кальция, которое меняется в зависимости от характера стимуляции секреции. Кальций участвует в регуляции внутриклеточного синтеза ферментов и их поступления в протоки. Stone Protein — фосфогликопротеин, синтезирующийся в ацинарных клетках. Он предотвращает образование нерастворимых кальциевых камней в перенасыщенной среде.

Секреция воды, бикарбонатов и основных панкреатических ферментов регулируется либо нейровегетативным путем — через парасимпатическую иннервацию (система блуждающего нерва), либо гуморальным — под действием энтерогормонов: секретин и холецистокинин-панкреозимина. Ингибиторами секреции ПЖ являются: панкреатический полипептид, соматостатин, глюкагон, энкефалины, адренокортикотропный гормон, глюкокортикостероиды, желудочный ингибирующий пептид. Различные вещества, ответственные за ингибирование панкреатической секреции, действуют по принципу обратной связи в процессе и после приема пищи.

Основными стимуляторами экзокринной секреции ПЖ являются секретин и панкреозимин (холецистокинин), которые продуцируются слизистой ДПК. Установлено, что секретин и соляная кислота способствуют секреции жидкой части панкреатического сока, а панкреозимин стимулирует только выделение панкреатических ферментов. Кроме того, стимуляторами панкреатической секреции являются инсулин, антидиуретический гормон, гистамин, ацетилхолин.

В физиологических условиях секреция панкреатических ферментов ацинарными клетками намного превышает (более чем в 10 раз) количество необходимых для процесса пищеварения ферментов.

Ферменты, выделяемые железой, в протоках находятся в неактивном состоянии. Их активация происходит в ДПК с участием желчи, кишечных ферментов и при pH среды с 9,0 в протоках ПЖ до 6,0 в просвете ДПК. В этом процессе ведущая роль принадлежит бикарбонатам секрета ПЖ: недостаточная продукция последних снижает уровень pH и делает малоэффективной работу ферментов, функционирующих в просвете тонкой кишки.

Основной процесс пищеварения с участием ферментов ПЖ происходит в ДПК; по мере продвижения химуса в дистальном направлении по кишечнику активность основных ферментов ПЖ постепенно снижается.

Кроме того, скорость и степень инактивации различных классов панкреатических ферментов различаются. Панкреатическая амилаза довольно стабильна. Около 60 % протеаз достигают тощей кишки и от 20 % до 30 % — подвздошной кишки. Липаза же инактивируется очень быстро и лишь малая ее часть достигает дистальных отделов тонкой кишки.

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН). ЭПН определяется как снижение экзокринной активности ПЖ в кишечнике до уровня, препятствующего нормальному пищеварению.

Механизмы ЭПН:

1. Уменьшение синтеза панкреатического секрета: повреждение паренхимы ПЖ (хронический панкреатит (ХП), муковисцидоз, рак ПЖ, острый панкреатит, резекции ПЖ, врожденные дефекты — синдром Shwachman-Diamond и др.)

2. Нарушение транспорта панкреатического секрета: обструкция протоков ПЖ (опухоль ПЖ, муковисцидоз).

3. Нарушение панкреатической стимуляции: снижение высвобождения холецистокинина дуоденальной слизистой (целиакия, следствие хирургического лечения).

4. Нарушение синхронизации процесса пищеварения: постпрандиальный асинхронизм взаимодействия нутриентов с секретом ПЖ и желчью (последствие хирургического лечения болезни Крона, синдром короткой кишки, резекция желудка по Бильрот II).

ЭПН характеризуется прогрессирующим снижением секреции и выделения всех панкреатических ферментов и бикарбонатов, однако в наибольшей степени нарушается способность ПЖ синтезировать и выделять липазу. Как правило, переваривание жира нарушается раньше, чем переваривание углеводов и белков, поскольку секреция липазы снижается на более ранних стадиях заболеваний ПЖ, чем секреция протеаз и амилазы, поэтому основное клиническое следствие ЭПН — нарушение переваривания (мальдигестия) и всасывания (мальабсорбция) жиров, что приводит к развитию стеатореи. В норме большая часть усвоения жиров и жирорастворимых витаминов происходит в ДПК, и значительно меньше — в тощей кишке. ЭПН приводит к глубоким расстройствам пищеварения вследствие неполного расщепления ингредиентов питания, особенно жира, и нарушению процессов всасывания (мальабсорбции). По мере нарастания ферментной недостаточности процесс пищеварения становится неполноценным, что приводит к цепи метаболических расстройств не только в обмене жира и белков, но и в процессах всасывания витаминов, в том числе жирорастворимых (А, D, Е, К) с развитием клиники авитаминоза.

Заболевания с риском развития ЭПН. ЭПН встречается во многих состояниях: в клинической практике наиболее частыми являются ХП, рак ПЖ и острый некротизирующий панкреатит (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Заболевания, сопровождающиеся ЭПН

Заболевания	Частота ЭПН
Хронический панкреатит	10 % при установлении диагноза, 60–90 % в течение 10–12 лет
Острый панкреатит	Ранняя фаза 60 %, отдаленный период 33 %
Опухоли ПЖ	Резецируемые: до операции 20–44 %, после операции — 60 %. Операция по Whipple: 85–95 %. Дистальная панкреатэктомия: 20–50 %
Резекция и хирургические вмешательства на ПЖ	60 % после панкреатодуоденэктомии и дистальной панкреатэктомии

Заболевания	Частота ЭПН
Гастроинтестинальные хирургические вмешательства	Тотальная/субтотальная гастрэктомия: 40–80 %
Муковисцидоз	85 % (в зависимости от формы)
Сахарный диабет	Тип 1: 10–56 (в зависимости от тяжести). Тип 2: 27 %
Врожденные (Shwachman-Diamond и др.)	–
Воспалительные заболевания кишечника	14–74 %

Клиническая картина ЭПН. Клинически у пациентов с ЭПН могут наблюдаться неспецифические желудочно-кишечные симптомы, отражающие нарушение пищеварения, включая стеаторею, потерю массы тела, диарею, боли в животе и вздутие живота (табл. 4.14).

Таблица 4.14

Симптомы ЭПН

Клинический признак	Механизм развития
<i>Желудочно-кишечные эффекты</i>	
Диарея	Присутствие в кишечнике непереваренных компонентов пищи (осмотическая диарея)
Стеаторея	Снижение всасывания жира (поздний симптом, который ассоциируется с тяжелой ЭПН и проявляется при потере более 90–95 % панкреатической паренхимы или функции ПЖ)
Вздутие живота	Микробное переваривание неусвоенных питательных веществ (углеводов)
Абдоминальные боли	Повышение внутрикишечного давления
<i>Системные нутритивные эффекты</i>	
Непреднамеренная потеря веса	Дефицит макронутриентов
Анемия	Дефицит витамина В ₁₂
Саркопения	Дефицит макро- и микронутриентов
Остеопороз, остеопения	Дефицит витамина D
Парестезии, боль в костях	Снижение всасывания кальция, витамина D, остеопороз
Кожные проявления	Дефицит витаминов А, В ₁₂ , незаменимых жирных кислот
Неврологические эффекты	Дефицит витаминов Е, В ₁₂
Геморрагический синдром	Дефицит витаминов К, Е
Депрессия	Дефицит витаминов D, В ₁₂
Усталость, слабость	Дефицит витаминов Е, В ₁₂
Глоссит, стоматит, хейлит	Дефицит витамина В ₁₂ и других витаминов группы В, фолиевой кислоты

Диагностика ЭПН. Для диагностики ЭПН предложен ряд тестов: коэффициент абсорбции жира («золотой стандарт»), прямой тест оценки функции ПЖ (определение ферментов в дуоденальном аспирате), триглицеридный (¹³C) дыхательный тест, применение секретина при магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, исследование фекальной эластазы-1 (ФЭ-1). В повседневной клинической практике оценка ЭПН проводится путем триглицеридного дыхательного теста и наиболее доступного — определения ФЭ-1.

Характеристика ФЭ-1: специфичность для ПЖ, отражение общей секреции ПЖ, стабильность при прохождении через ЖКТ, незначительные колебания в кале, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов, специфичность для человеческой эластазы (на результаты теста не влияет проведение заместительной ферментной терапии). Для исследования достаточно 100 мг кала, образцы могут храниться до трех дней при температуре 4–8 °С.

Значение ФЭ-1 менее < 200 мкг/г кала считается сниженным и может указывать на ЭПН, а менее 100 мкг/г кала больше соответствуют ЭПН. Некоторые исследователи предполагают, что значение ФЭ-1 менее 50 мкг/г является наиболее надежным для тяжелой ЭПН. Ограничением теста ФЭ-1 является то, что он нечувствителен к легкой ЭПН. Тест наиболее точен при анализе сформированного или полусформированного стула; в условиях очень водянистого стула ФЭ-1 может быть разбавлена и оказаться ложно нормальной.

Чувствительность уровня ФЭ-1 менее 200 мкг/г для ЭПН при тестировании у пациентов с известными факторами риска составляет 25–65 % при легкой ЭПН, 33–100 % — при умеренной и 82–100 % — при тяжелой. Ложноположительные результаты возникают при высоком содержании воды в стуле, например, при диарее.

Специфичность уровня ФЭ-1 в < 200 г/г было показано, что 55–100 % (хотя в 6 из 7 исследований показывают специфичность > 90 %).

Тест на фекальную эластазу является наиболее подходящим начальным тестом и должен проводиться на образце полутвердого или твердого кала. Уровень фекальной эластазы < 100 мкг/г кала является хорошим доказательством ЭНПЖ, а уровни 100–200 мкг/г являются неопределенными для ЭНПЖ.

Состояния с очень высокой вероятностью наличия ЭПН:

- рак головки ПЖ;
- предоперационное и послеоперационное лечение рака головки ПЖ с сохранением привратника или без него;
- тотальная панкреатэктомия;
- стеаторея или симптомы мальабсорбции у пациентов с ХП с расширенным протоком ПЖ или выраженной кальцификацией ПЖ;

- тяжелый острый панкреатит;
- муковисцидоз.

При ХП морфологические признаки заболевания и ЭПН связаны, и у большинства пациентов отмечается их корреляция. Вместе с тем ЭПН возможна при нормальной морфологической картине ПЖ.

Состояния, при которых требуется предварительное обследование на наличие ЭПН:

- синдром диспепсии при резистентности к лечению с известными сопутствующими заболеваниями или без них;
- симптомы нарушения пищеварения в виде стеатореи, потери массы тела, диареи, боли в животе и/или вздутие живота;
- сопутствующие заболевания и состояния: целиакия, синдром раздраженного кишечника с диареей, ВИЧ, сахарный диабет 1-го типа, острый тяжелый панкреатит после начальной фазы.

Положительный результат теста на ФЭ-1 требует современной визуализации ПЖ для исключения заболевания ПЭ, прежде всего обструктивной опухоли ПЖ

Коррекция ЭПН. Для восстановления пищеварительных процессов при ЭПН ПЖ необходимо поддержание достаточного уровня ферментативной активности в ДПК. Основным направлением в ведении таких пациентов, особенно при невозможности устранения причин развития заболевания, является заместительная терапия ферментными панкреатическими препаратами (ПФП). Основная цель заместительной терапии — обеспечение адекватного усвоения липидов для удовлетворения потребностей в макро- и микроэлементах, вторичная цель — уменьшение стеатореи и кишечных симптомов.

Для достижения цели требуется обеспечить достаточную ферментную активность в полости ДПК одновременно с поступлением пищи для восстановления усвоения питательных веществ (пищеварения и последующего всасывания).

Адекватная терапия ЭПН требует использования высоких доз ПФП. Основным компонентом ПФП, определяющим эффективность терапии расстройств пищеварения, является липаза. По оценкам, ПЖ здорового взрослого человека вырабатывает не менее 900 000 единиц липазы с каждым приемом пищи. Для предотвращения стеатореи требуется приблизительно 90 000 единиц липазы (10 % от нормы). У большинства пациентов сохраняется некоторая остаточная функция ПЖ, поэтому начальной дозой у взрослых является 40 000–50 000 единиц липазы во время каждого основного приема пищи и половина этого количества во время перекусов. Последующую дозировку можно корректировать в зависимости от выраженности ЭПН, от размера приема пищи и содержания жира.

Дозировку ПФП можно корректировать (увеличивать для больших приемов пищи или приемов пищи с высоким содержанием жира и уменьшать для небольших или с малым содержанием жира приемов пищи). Максимальная доза липазы у взрослых не установлена, однако, если дозы превышают 100 000 единиц, должны быть исключены сопутствующие заболевания, которые могут быть причиной симптомов.

Все доступные в настоящее время ПФП имеют свиное происхождение (экстракт поджелудочной железы свиньи называется панкреатин). Препараты включают липазу, амилазу и смесь протеаз, маркируются на основе содержания в них липазы (в единицах). У людей есть другие механизмы для переваривания белков и углеводов, но не жиров, поэтому фокус заместительной ферментной терапии сосредоточен на дозе липазы и содержании жира в пище.

ПФП производятся в виде таблеток и гранул (микротаблетки, микросферы, минимикросферы). Основной проблемой является доставка активных ферментов через кислый желудок в ДПК (в кислой среде желудка до 92 % липазы может разрушиться).

Современные ПФП разработаны в соответствии со следующими принципами:

- высокое содержание липазы;
- наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;
- маленький размер гранул (микротаблетки, микросферы, минимикросферы);
- быстрое высвобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки.

Гранулы (микротаблетки, микросферы, минимикросферы) покрыты кишечнорастворимой оболочкой и помещены в кислоторастворимую капсулу. После проглатывания капсулы во время приема пищи после ее растворения в желудке гранулы высыпаются и смешиваются с желудочным содержимым. По мере эвакуации пища вместе с гранулами в силу их малого размера перемещаются в ДПК, где в слабощелочной среде ДПК оболочка гранул растворяется с высвобождением ферментов. Таким образом моделируется физиологический процесс пищеварения в ДПК.

ПФП необходимо принимать во время еды. Типичный режим состоит в том, чтобы разделить таблетки таким образом, чтобы они принимались как в начале, так и во второй части приема пищи. Если пациент не может проглотить капсулы, их следует открыть, поместить в ложку холодной кислой пищи (фруктовое пюре, яблочное пюре, варенье или фруктовый йогурт) и глотать через определенные промежутки времени на протяжении всего приема пищи, а также прополоскать рот прохладной водой, чтобы предотвратить изъязвление.

Терапия ПФП обычно проводится на протяжении всей жизни, хотя корректировка дозировки и даже ее снижение могут рассматриваться у пациентов, которые чувствуют себя хорошо и имеют приемлемые параметры питания.

Оценка эффективности ПФП. Показатели успешного лечения с помощью ПФП: уменьшение стеатореи и связанных с ней желудочно-кишечных симптомов, увеличение массы тела, мышечной массы и мышечной функции, а также улучшение уровня жирорастворимых витаминов.

Даже в высоких дозах ПФП не так эффективны, как нормальная секреция ПЖ, и не устраняют стеаторею полностью.

Возможные причины неэффективности ПФП:

1) неадекватная доза (обычно 50 000 единиц липазы на один прием основной прием пищи и 25 000 единиц липазы на один перекус);

2) несоблюдение схемы лечения: снижение дозы и порядка приема препарата (прием до или после еды);

3) применение ПФП, не имеющих кислотозащитной оболочки, без ингибиторов желудочной секреции;

4) инактивация желудочной кислотой ПФП, имеющих кислотозащитную оболочку;

5) применение лекарственных форм в виде таблеток, которые из-за крупных размеров поступают в ДПК не одновременно с пищей;

6) сопутствующие заболевания, которые могут быть причиной жидкого стула (дефицит лактазы, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, сахарный диабет, перенесенная ваготомия).

Побочные эффекты терапии ПФП. ПФП безопасны, нежелательные явления встречаются крайне редко (менее 1 %) и носят чаще всего дозозависимый характер. Среди них можно отметить:

– дискомфорт в эпигастральной области;

– гиперурикемию;

– аллергическую реакцию на свиной белок;

– фиброз терминальной части подвздошной кишки и правых отделов ободочной кишки (при высоких дозах ферментов у больных муковисцидозом);

– раздражение кожи в перианальной области.

Контрольные вопросы:

1. Состав экзокринного секрета ПЖ.

2. Основные причины ЭПН.

3. Определение панкреатина.

4. Принцип дозирования ПФП.

5. Дозы ПФП.

РАЗДЕЛ 5. АНЕМИИ

Анемия — группа клинико-гематологических синдромов, общим признаком которых является снижение концентрации гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови (гемоглобин < 130 г/л для мужчин, < 120 г/л для женщин, < 110 г/л для беременных женщин).

Основные стандартизованные характеристики анемий. Эритроцитарные индексы используются для оценки вида патогенетического варианта анемии (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Эритроцитарные индексы

Размер эритроцита		Соотношение гемоглобина и объема эритроцита	
Средний объем эритроцита (mean corpuscular volume, MCV), мкм ³ (fl)	Тип анемии	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin, MCH), пг	Тип анемии
80–98 (100)	Нормоцитарная	27–33	Нормохромная
Менее 6,5	Микроцитарная	Менее 27	Гипохромная
Более 8,0	Макроцитарная	Более 33	Гиперхромная

Функциональное состояние костного мозга. Определяется количеством ретикулоцитов (в норме 0,6–0,8 %) и наличием мегалобластов или мегалоцитов. В зависимости от способности к регенерации костного мозга и уровню ретикулоцитов анемии подразделяются на гиперрегенераторные и гипо-, арегенераторные.

Патогенетическая классификация анемии. Выделение патогенетических вариантов проводится на основании стандартизованных характеристик анемии с учетом клинических данных:

1. Острая постгеморрагическая анемия.
2. Железодефицитная анемия.
3. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные).
4. Гемолитические анемии.
5. Анемии, обусловленные нарушением пролиферации клеток костного мозга.
6. Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов.
7. Анемия хронического заболевания.

Выделение патогенетических вариантов анемии позволяет определять профиль лечения пациента (общая врачебная практика, гематология, при выявлении источника кровотечения госпитализация пациента осуществляется в профильное отделение стационара — хирургическое, гинекологическое,

проктологическое, иные, а при отсутствии установленного источника кровопотери — в терапевтическое либо гастроэнтерологическое отделение), назначение патогенетически обоснованного лечения.

5.1. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — анемия, обусловленная дефицитом железа (ДЖ) в организме. ДЖ — наиболее частая причина анемии как в развитых, так и в развивающихся странах.

Физиология обмена железа. Количество железа в организме регулируется его всасыванием в кишечнике, которое в свою очередь определяется рядом факторов: количеством железа в организме, поступлением его с пищей, биодоступностью, активностью эритропоэза.

Суточный рацион питания взрослого человека содержит от 8 до 10 мг железа, биодоступность которого зависит главным образом от вида пищевого железа: существует гемовое и негемовое железо. Различия между видами железа являются решающими для понимания их биодоступности. Гемовое железо содержится в наибольшем количестве в так называемом «красном мясе» (телятина, говядина, баранина, свинина) и легко абсорбируется; в рыбе, морепродуктах, мясе птицы его меньше. Негемовое железо содержится в растительной пище, отличается меньшей биодоступностью ввиду наличия в ней ингибиторов всасывания (фитатов, инозита, танинов). Улучшает всасывание железа аскорбиновая кислота. В целом из растительной пищи усваивается менее 5 % железа. Рекомендуемое потребление железа зависит как от физиологических характеристик человека (возраст и пол), так и от пищи (содержание и соотношение гемового и негемового железа, определяющее его биодоступность).

Железо всасывается в проксимальной части кишечника, наиболее интенсивно — в ДПК. Регуляция и ограничение кишечной абсорбции железа осуществляется с участием сложной системы медиаторов, прежде всего гепсидина, который препятствует избыточному всасыванию железа. После всасывания железо транспортируется в составе трансферрина, синтезируемого печенью. В физиологических условиях занято не более 33 % железосвязывающих рецепторов трансферрина плазмы — этот показатель определяется как коэффициент насыщения трансферрина железом.

Железо хранится в организме в составе двух ферродепонирующих белков — ферритина и гемосидерина. Ферритин связывает и секвестрирует железо в виде растворимой, нетоксичной формы, доступной в ответ на требование клеток. Ферритин присутствует в большинстве типов клеток, но наибольшие его запасы находятся в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах; в небольшом количестве присутствует в плазме крови

(сывороточный ферритин — СФ), его уровень отражает количество железа в депо. Ферритин является не только железодепонирующим белком, но также играет роль белка острой фазы.

Потребность в железе зависит от возраста, пола и физиологического состояния. После рождения по мере роста ребенка потребности возрастают и достигают максимума в ювенильный период, при этом у девочек они выше в связи с физиологическими потерями, далее потребности снижаются. У мужчин нефизического труда потребность в железе составляет 1 мг/сут и остается на этом уровне в течение всей жизни. У женщин репродуктивного возраста потребность выше (до 2 мг/сут), во время беременности и лактации составляет 6–8 мг/сут, после наступления менопаузы приближается к таковой у мужчин.

У взрослого здорового мужчины 70 кг в среднем содержится около 4 г железа, у женщины фертильного возраста того же веса — около 3 г. Распределение железа в организме: около 60 % содержится в гемоглобине, около 9 % — в миоглобине и ферментах, примерно 30 % входит в состав ферритина (депо железа).

Естественные потери происходят при слущивании эпителия кожи, ЖКТ, почечных канальцев и незначительных кровопотерях — эти потери эквивалентны 1 мг/сут железа; у женщин из-за менструаций эти потери повышаются до 2 мг/сут.

Дефицит железа. ДЖ — дефицит общего количества железа, обусловленный несоответствием между возросшими потребностями организма и его поступлением, или потерями, приводящими к отрицательному балансу. Может развиться вследствие неадекватного потребления или малой биодоступности железа пищи. Повышенные потребности в период беременности требуют около 700–850 мг железа для матери и плода.

Потери крови, даже очень небольшие, являются частой причиной ЖДА (потеря 2 мл эритроцитов означает потерю 1 мг железа). Источники кровопотери многочисленны: обильные менструации, заболевания ЖКТ, прием НПВС, антитромбоцитарных ЛС, антикоагулянтов, носовые, десневые, легочные, почечные кровотечения. Высокую потребность в железе имеют доноры крови.

Существует ряд причин ДЖ вследствие нарушения всасывания железа: потеря и дисфункция абсорбции энтероцитами (целиакия, болезнь Крона), резекция кишечника, гастроэнтеростомия, прием некоторых ЛС.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является доказанной причиной ЖДА; возможные механизмы — скрытые потери крови при эрозиях желудка, снижение абсорбции железа вследствие атрофического гастрита, использование железа бактериями. При ЖДА неясного генеза рекомендуется эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*.

Клинические проявления. ЖДА характеризуется анемическим и сидеропеническим синдромами.

Сидеропенический синдром проявляется симптомами трофического поражения кожи и слизистых оболочек: сухость кожи, ломкость ногтей, заеды в углах рта, атрофические процессы в пищеводе и желудке, сидеропеническая дисфагия, *pica chlorotica*, влечение к некоторым запахам, снижение мышечной силы и тонуса физиологических сфинктеров с недержанием мочи.

Лабораторная диагностика. Из лабораторных характеристик общего анализа крови наиболее характерны признак — гипохромия, снижение МСН. Важную диагностическую информацию относительно ДЖ предоставляют тесты феррокинетики — сывороточный ферритин (СФ) и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ). Уровень СФ — основной показатель, наиболее полно и адекватно отражающий состояние депо железа в организме. Вместе с тем относится также к острофазовым белкам и может увеличиваться при воспалении, опухоли и таким образом маскировать дефицит железа.

Критерии диагноза ЖДА:

1) **основные:** снижение уровня гемоглобина ниже 130 г/л для мужчин, 120 г/л для женщин и 110 г/л при беременности; снижение показателей эритроцитарных индексов менее референтных значений; снижение уровня СФ менее 30 нг/мл; снижение уровня железа сыворотки крови ниже референтных значений;

2) **дополнительные:** повышение железосвязывающей способности сыворотки; снижение КНТЖ ниже референтного значения.

Лечение. При возможности предпринимаются меры по устранению причины ДЖ. Независимо от его причины целью лечения является введение необходимого количества железа для повышения уровня гемоглобина и восполнения запасов железа.

Лечение ЖДА в амбулаторных условиях проводится пероральными железосодержащими ЛС в дозе до 200 мг/сут в пересчете на элементарное железо в течение 4–6 нед. до нормализации уровня гемоглобина, после чего продолжается прием в дозе до 100 мг/сут в течение 2–3 мес. до содержания уровня СФ не менее 40 мкг/л.

Основные группы железосодержащих ЛС:

- ионные: соли 2-валентного железа (II) (сульфата, fumarата, глюконата, сукцината, глутамата, лактата, хелата и другие), соли 3-валентного железа (III);
- неионные (на основе органических соединений железа): протеинсукциниллат железа, полимальтозат железа.

Назначение железосодержащих ЛС для парентерального применения осуществляется в стационарных условиях или в условиях отделения дневного пребывания при неэффективности пероральных форм железа,

их непереносимости из-за выраженных гастроинтестинальных побочных эффектов, при наличии воспалительных заболеваний ЖКТ, рефрактерных к лечению железодефицитных состояниях различного происхождения, постоянных значимых потерях крови.

Показаниями к госпитализации пациентов с ЖДА являются: содержание гемоглобина < 70 г/л; содержание гемоглобина < 80 г/л и тяжелое общее состояние пациента, в том числе нарушение гемодинамики. Методом лечения пациентов с ЖДА в стационарных условиях является трансфузия эритроцитарных компонентов крови (ЭКК).

Профилактика. Профилактический прием железосодержащих ЛС показан пациентам из группы риска развития ДЖ: беременным женщинам и женщинам в период лактации; женщинам с промежутком между беременностями менее 2 лет; с наследственными геморрагическими гемостазиопатиями с продолжающимися или рецидивирующими кровотечениями; с хронической болезнью почек с установленным ДЖ; с содержанием СФ менее 40 мкг/л; женщинам с длительностью менструаций более 5 дней.

Варианты медицинской профилактики:

- 1) 80–100 мг/сут внутрь в течение 3 мес. 1 раз/год;
- 2) 80–100 мг/сут внутрь в течение 6 нед. 2 раза/год, один из курсов в весенний период;
- 3) 80–100 мг 1 раз/нед внутрь в течение 1 года.

Контрольные вопросы:

1. Главные источники пищевого железа.
2. Проявления сидеропенического синдрома.
3. Лабораторные критерии железодефицитной анемии.
4. Лечебные дозы железосодержащих ЛС.
5. Группы риска ДЖ.
6. Профилактические дозы железосодержащих ЛС.

5.2. Витамин-В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемии

Витамин-В₁₂-дефицитная анемия — заболевание, обусловленное снижением уровня витамина В₁₂ в организме, что влечет за собой нарушение синтеза ДНК в клетках, относится к морфологической группе мегалобластных анемий. Фолиеводефицитная анемия (ФДА) — один из видов мегалобластных анемий, обусловленный дефицитом фолатов в организме (концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови менее $< 3,86$ нг/мл). Витамин-В₁₂-дефицитная анемия и ФДА, как правило, являются вторичными (симптоматическими) и представляют собой осложнение других заболеваний.

Физиология обмена витамина В₁₂. Витамин В₁₂ является жизненно важным микронутриентом, обязательным для образования эритроцитов, роста и поддержания нервной системы. Весь витамин В₁₂ в природе имеет исключительно микробное происхождение и синтезируется определенными бактериями в ЖКТ животных. Образовавшийся витамин В₁₂ всасывается в кишечнике животного-хозяина и накапливается в его тканях. Человек получает витамин В₁₂, употребляя в пищу продукты животного происхождения. Наилучшими источниками витамина В₁₂ являются продукты жвачных животных, причем самые высокие концентрации обнаруживаются в печени и почках животных. В растительной пище естественные биологически активные формы витамина В₁₂ не содержатся.

При обычном режиме питания в организм поступает 5–15 мкг/сут. витамина В₁₂, ежедневные потери очень невелики (2–5 мкг), а оборот медленный. Общее содержание витамина В₁₂ в организме человека колеблется от 2000 до 5000 мкг (основная его часть содержится в печени), так что взрослые имеют запасы витамина В₁₂ на несколько лет. Недостаточное поступление с пищей витамина В₁₂ редко является причиной его дефицита. Кратковременное потребление рационов питания, в которых отсутствует витамин В₁₂, и/или использование ЛС, влияющих на всасывание, обычно недостаточно для развития тяжелого дефицита витамина В₁₂.

Всасывание витамина В₁₂ и преобразование его в активные формы является очень сложным многоэтапным процессом с участием желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки. Принципиальными этапами являются связывание с внутренним фактором Кастла (ВФ), поступление через подвздошную кишку, транспорт во все другие клетки при связывании с транскобаламином II. Установлен независимый от ВФ механизм всасывания витамина В₁₂ — пассивная диффузия, посредством которой поступает незначительное количество не связавшегося с ВФ поступившего с пищей витамина В₁₂ (приблизительно 1 %). Идентификация альтернативного, независимо от ВФ механизма всасывания витамина В₁₂ привела к открытию, что при введении внутрь достаточно больших его доз (в диапазоне 100–100 000 мкг) этого достаточно для обеспечения его суточной потребности.

В общей популяции недостаточность витамина В₁₂ является относительно распространенным явлением, частота которого увеличивается с возрастом.

Физиология обмена фолиевой кислоты. Человек получает фолиевую кислоту вместе с пищей либо благодаря синтезу микробиотой кишечника. Фолиевая кислота в значимых количествах содержится в зеленых овощах с листьями, а также в других растительных продуктах. Фолиевая кислота в организме необходима для репликации ДНК, нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов. Является коферментом, участвующим в различных метаболических процессах.

Клинические проявления дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Недостаток витамина В₁₂ характеризуется гематологическими и неврологическими эффектами, начиная от мягких проявлений (усталость и парестезии) до тяжелых — панцитопении и поражения нервной системы. Большинство случаев приводят к легким симптомам, в то время как классическая пернициозная анемия в настоящее время встречается гораздо реже и связана с тяжелым дефицитом. Недостаток фолиевой кислоты характеризуется гематологическими эффектами.

Лабораторная диагностика витамин-В₁₂-дефицитной анемии и ФДА. В периферической крови: повышение МСН и МСV, снижение числа ретикулоцитов, наличие мегалобластов, телец Жоли и колец Кебота в эритроцитах, нейтропения, гиперсегментация ядер нейтрофилов, тромбоцитопения.

В пунктате костного мозга: мегалобластный тип кроветворения, наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

До начала лечения проводится исследование уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови.

Лечение. Методами лечения пациентов с витамин-В₁₂-дефицитной анемией в амбулаторных условиях и/или в условиях отделения дневного пребывания являются:

– введение ЛС цианокобаламина 500 мкг/сут в течение 30 дней до нормализации показателей уровня гемоглобина и/или витамина В₁₂, после чего пациент переводится на поддерживающее лечение;

– парентеральное введение цианокобаламина внутримышечно или внутривенно по 500–1000 мкг 1 раз/нед. в течение 2 мес., а затем 2 раза/мес. в течение 2 мес. (поддерживающее лечение);

– парентеральное введение цианокобаламина внутримышечно или внутривенно по 500 мкг 1 раз/мес в течение 2–3 лет, при необходимости — пожизненно (пациентам после гастрэктомии, удаления обширных участков тонкого кишечника, старческого возраста с атрофическим гастритом);

– энтеральный прием препаратов витамина В₁₂: в начальной дозе 1000 мкг 2 раза/сут. ежедневно в течение 4 нед., далее — поддерживающая терапия 1000 мкг 1 раз/сут. 2 нед.

При невозможности устранения причины дефицита витамина В₁₂ лечение назначается пожизненно.

Методами лечения пациентов с ФДА в амбулаторных условиях являются:

– применение фолиевой кислоты в дозировке 6–15 мг/сут в течение 4–6 нед. до нормализации показателей крови, внутрь до нормализации показателей крови, после чего пациент переводится на поддерживающее лечение;

– применение фолиевой кислоты по 5–10 мг внутрь 1 раз/нед. в течение 2 мес., затем 2 раза/мес. в течение 2 мес. (поддерживающее лечение).

Медицинскими показаниями к госпитализации пациентов с витамин-В₁₂-дефицитной анемией и ФДА являются: содержание гемоглобина < 70 г/л; содержание гемоглобина < 80 г/л и тяжелое общее состояние пациента, обусловленное заболеванием, вызвавшим дефицит фолиевой кислоты; тромбоцитопения < 30 · 10⁹/л и/или наличие геморрагического синдрома, и/или лейкопения с уровнем нейтрофилов < 1,0 · 10⁹/л.

При наличии тяжелых неврологических симптомов предпочтительно начать парентеральное введение витамина В₁₂ 1000 мкг/сут внутримышечно или внутривенно 1 раз/сут в течение 1 нед., затем — по 500 мкг/сут внутримышечно или внутривенно 1 раз/сут в течение 30 дней либо до нормализации показателей крови. Фолиевая кислота назначается по 6–15 мг/сут внутрь в течение 4–6 нед. до нормализации показателей крови.

Критериями эффективности лечения пациентов с витамин-В₁₂-дефицитной анемией и ФДА являются: ретикулоцитарный криз через 5–10 дней лечения (ретикулоциты более 3 %); нормализация показателей крови: гемоглобин > 120 г/л у женщин, > 130 г/л у мужчин, > 110 г/л у беременных женщин, тромбоциты > 150,0 · 10⁹/л, лейкоциты > 4,0 · 10⁹/л; снижение МСВ не менее, чем на 5 fl; нормализация содержания витамина В₁₂.

Профилактика. Профилактический прием витамина В₁₂ показан пациентам из группы риска развития его дефицита: лицам старческого возраста, после резекции желудка, с аутоиммунным гастритом, после резекции обширных участков тонкого кишечника, строгим вегетарианцам на фоне длительного (не менее 12 мес.) применения блокаторов H₂-рецепторов, ингибиторов протонной помпы или метформина (более 4 мес.). Профилактическое лечение включает многолетнее (пожизненное) введение ЛС витамина В₁₂ по 500 мкг 1 раз/мес.

Профилактический прием фолиевой кислоты показан пациентам из группы риска развития ее дефицита, в том числе — беременным женщинам и женщинам в период лактации, с гипергомоцистеинемией, ассоциированной с мутациями генов фолатного цикла, с гемолитической анемией, с первичным миелофиброзом, с резекцией обширных участков тонкого кишечника, с синдромом мальабсорбции, принимающим метотрексат и другие антагонисты фолиевой кислоты, с хронической почечной недостаточностью и программным гемодиализом, с патологией печени, с эксфолиативными дерматитами, с вынужденным ограничением зеленых овощей в диетах (в том числе при приеме варфарина).

Контрольные вопросы:

1. Пищевые источники витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.
2. Лабораторные признаки витамин-В₁₂-анемии и ФДА.
3. Основные причины витамин-В₁₂-анемии.
4. Основные причины ФДА.
5. Лабораторные критерии витамин-В₁₂-анемии и ФДА.
6. Лечебные дозы витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

5.3. АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Апластическая анемия (АА) — заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, обусловленной аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовых кроветворных клеток.

Этиология и патогенез. Одним из ведущих механизмов нарушения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественницы гемопоэза. Костно-мозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон γ , фактор некроза опухолей α и другие цитокины) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин-2) приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественниц. Происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга. Определенную роль в патогенезе АА могут играть и другие механизмы развития костномозговой недостаточности, связанные с нарушениями микроокружения (стромы костного мозга) и с клональными перестройками в стволовых клетках крови (СКК) в результате хромосомных аномалий, геномной нестабильности, истощения теломерных участков ДНК в СКК, и соматическими мутациями, характерными для миелоидных заболеваний. Уменьшение пула гемопоэтических клеток костного мозга сопровождается нарушением обмена железа и отложением токсического железа в костном мозге, миокарде, печени, эндокринных и половых органах, что вызывает нарушение функции этих органов. Нарушение обмена железа, гемосидероз внутренних органов усугубляются длительной гемотрансфузионной терапией, необходимой у большинства больных АА.

Классификация приобретенной АА:

1. Идиопатическая АА: этиологический фактор неидентифицирован.
2. Вирус-ассоциированные: вирусные гепатиты, вирус Эпштейна-Барр, вирус иммунодефицита человека, парвовирус В19 у больных с иммунодефицитом.
3. Лекарственные и токсические: хлорамфеникол, бензин, радиация.
4. Вторичная АА (апластический синдром): на фоне иммунных заболеваний — системная красная волчанка и другие диффузные заболевания соединительной ткани (гипогаммаглобулинемия (общая вариабельная иммунная недостаточность, синдром Ниймеген, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром); тимома и карцинома тимуса, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, злокачественные лимфопролиферативные заболевания (Т-лейкоз).

Клинические проявления. Основными клиническими проявлениями АА являются анемический и геморрагический синдромы, а также тяжелые инфекционные осложнения.

Жалобы анемического характера, развитие геморрагического синдрома различной интенсивности и инфекционных осложнений на фоне глубокой трехростковой цитопении определяют дебют клинических проявлений АА. Данные проявления могут развиваться остро или постепенно нарастать, в зависимости от тяжести заболевания. Рекомендуется при АА из анамнестических данных выявлять связь с возможными токсическими ЛС или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий. В анамнезе заболевания должны быть уточнены все эпизоды инфекционных осложнений, проведенная антибиотическая терапия, данные бактериологических посевов в течение последних 2–3 лет, частота и потребность в гемотранфузионной терапии.

Диагноз. Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений болезни и данных лабораторного обследования.

Критерии диагноза:

1. Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин < 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $< 2,0 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \cdot 10^9$ /л).

2. Уменьшение клеточности костного мозга < 25 % (по отношению к возрастной норме), или клеточность > 25 %, но < 50 % при содержании миелоидных элементов (то есть исключая лимфоциты и плазматические клетки) < 30 % и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга (стерильная пункция).

3. Аплазия костного мозга (преобладание жирового костного мозга) в биоптате подвздошной кости (билатеральная трепанобиопсия).

Критерии тяжести АА:

1. Нетяжелая АА: гранулоцитопения $> 0,5 \cdot 10^9$ /л.

2. Тяжелая АА: гранулоцитопения $< 0,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопения $< 20 \cdot 10^9$ /л.

3. Сверхтяжелая (очень тяжелая) АА: гранулоцитопения $< 0,2 \cdot 10^9$ /л.

При определении тяжести АА учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения.

Лечение. Программное лечение пациентов с АА — комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно, начиная с момента диагностики заболевания, осуществляемых в определенном алгоритме, включающих комбинированную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) — антитимоцитарный глобулин (АТГ), циклоспорин А, при необходимости — стимуляторы кроветворения, заместительную гемотранфузионную терапию (эритроцитарная

взвесь, концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма), хелаторную терапию (при перегрузке железом вследствие многочисленных гемотрансфузий).

Контрольные вопросы:

1. Определение апластической анемии.
2. Главные причины апластической анемии.
3. Основные клинические проявления апластической анемии.
4. Лекарственные средства, имеющие в качестве нежелательных явлений гранулоцитопению.

5.4. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитическая анемия (ГА) — анемия, отличительным признаком которой является ускоренное разрушение эритроцитов с последующим высвобождением продуктов их распада, увеличением неконъюгированного билирубина. ГА представлены как самостоятельными нозологическими формами, так и проявлениями других системных аутоиммунных, онкологических и гематологических заболеваний.

Общие вопросы патогенеза гемолитических анемий. Наличие анемии или ее отсутствие у конкретного пациента будет зависеть от того, насколько преобладает скорость гемолиза над скоростью пролиферации и дифференцировки эритроидной клетки в зрелый эритроцит. В связи с гибелью большого количества эритроцитов при гемолизе высвобождаются продукты обмена гемоглобина, основная деградация и инактивация которых происходит в печени; в связи с увеличенным количеством билирубина в последующем повышена вероятность формирования желчных камней.

Детальное изучение генеза гемолиза у пациента имеет важное значение для выбора тактики коррекции и лечения анемии. Классификация гемолитических анемий дает представление об их разнообразии.

Классификация гемолитических анемий (Л. И. Идельсон, 1979):

А. Наследственные (врожденные) гемолитические анемии:

I. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембран эритроцитов:

1) нарушение структуры белка мембраны:

– наследственный микросфероцитоз;

– наследственный эллиптоцитоз;

– наследственный стоматоцитоз;

– гемолитические анемии, связанные с наследственным отсутствием резус-фактора;

- 2) нарушение липидов мембран:
- наследственный акантоцитоз;
 - наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением обновления фосфадитилхолина;
 - наследственные анемии с внутрисосудистым гемолизом, связанные со снижением количества полиненасыщенных жирных кислот мембраны.

II. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов:

1) недостаток активности ферментов пентозофосфатного цикла:

- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- дефицит фосфоглюконатдегидрогеназы;

2) недостаток активности ферментов гликолиза:

- дефицит пируваткиназы;
- дефицит гексокиназы и др.;

3) недостаток активности ферментов обмена глутатиона:

- дефицит синтетазы глутатиона;
- дефицит редуктазы глутатиона;
- дефицит пероксидазы глутатиона;

4) нарушение активности ферментов, участвующих в использовании

АТФ:

– дефицит АТФ-азы;

– дефицит аденилатциклазы;

5) нарушение активности ферментов обмена нуклеотидов;

6) нарушение активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов.

III. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина:

1) анемии, связанные с нарушением синтеза цепей глобина:

- бетаталассемия (гомозиготная, гетерозиготная);
- бета-дельта-талассемия;

– альфаталассемия (гомозиготная, гемоглобинопатия H, гетерозиготная средняя, гетерозиготная малая, бессимптомное носительство гена альфаталассемии);

2) анемии, связанные с нарушением структуры цепей гемоглобина:

– анемии, обусловленные носительством стабильных аномальных гемоглобинов (S, C, D, E и др.);

– анемии, обусловленные носительством нестабильных аномальных гемоглобинов.

Б. Приобретенные гемолитические анемии:

I. Гемолитические анемии, связанные с воздействием антител:

1) изо-(алло-)иммунные — при резус-конфликте, переливании несовместимой группы крови. У реципиента антитела вырабатываются против чужеродного антигена эритроцитов. Может наблюдаться у реципиентов, получивших множественные трансфузии эритроцитов;

2) трансиммунные — при передаче антител через плаценту плоду. Это антитела, которые вырабатываются в другом организме (в организме беременной), но, попадая в организм плода, приводят к гемолизу его эритроцитов внутриутробно и/или при рождении. Например, при передаче антител плоду от матери (беременной), которая страдает аутоиммунной гемолитической анемией. Трансиммунная ГА у новорожденного требует систематического наблюдения и лечения в связи с длительным периодом полураспада иммунных антител класса IgG;

3) гетероиммунные (гаптеновые) — вызваны вирусами или бактериями, а также лекарственными препаратами, не являющимися антигеном, но которые изменяют антигенность собственных эритроцитов;

4) аутоиммунные анемии с антителами против антигенов эритроцитов периферической крови:

– с неполными тепловыми агглютинидами;

– с тепловыми гемолизинами;

– с полными холодовыми агглютинидами;

– с двухфазными гемолизинами. Часто наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях, при лимфопролиферативных заболеваниях, при системной красной волчанке;

5) аутоиммунные гемолитические анемии с антителами против антигенов нормобластов костного мозга, вызывающие парциальную красноклеточную аплазию.

II. Гемолитическая анемия, связанная с изменением структуры мембраны, обусловленным соматической мутацией — пароксизмальная ночная гемоглинурия (болезнь Маркиафавы-Микели).

III. Гемолитическая анемия, связанная с механическим повреждением оболочки эритроцита:

1) механический гемолиз при протезировании сосудов и клапанов сердца;

2) маршевая гемоглинурия;

3) микроангиопатическая гемолитическая анемия:

– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

– гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера);

– анемия, обусловленная злокачественной гипертонией;

– анемия, обусловленная гемангиомой;

– анемия при спленомегалии.

IV. Гемолитические анемии, обусловленные химическим повреждением эритроцитов:

- 1) при воздействии свинца и других тяжелых металлов;
- 2) при отравлении кислотами;
- 3) при воздействии органических гемолитических ядов;
- 4) при избыточном приеме алкоголя и поражении печени.

V. Гемолитические анемии, обусловленные недостатком витаминов (например, E, B₁₂, B₉).

VI. Гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами (малярия).

Виды гемолиза. Гемолиз при ГА обычно подразделяют на внутрисосудистый и внутриклеточный (внесосудистый).

Внутрисосудистый гемолиз характеризуется разрушением эритроцитов преимущественно внутри сосудистого русла; содержимое эритроцитов (свободный гемоглобин, ферменты, содержимое цитоплазмы, обломки стенки эритроцитов) попадает в кровоток, где происходит активация каллекреин-кининовой системы, системы гемостаза (факторов свертывания, противосвертывающей системы, фибринолитической системы) вплоть до развития ДВС-синдрома и почечной недостаточности. Такой гемолиз чаще носит острый характер, сопровождается лихорадкой, значительным потемнением мочи, резким ухудшением состояния, тромбозами, органной недостаточностью. В основе внутрисосудистого гемолиза лежит повреждение мембраны эритроцитов активированным комплементом, например, при пароксизмальной гемоглобинурии, или антителами при переливании несовместимой по ABO группе крови эритроцитов, а также тепловыми гемолизинами при аутоиммунной ГА. Кроме того, острый гемолиз вызывают и гемолитические яды от укусов некоторых змей.

Внутриклеточный гемолиз характеризуется разрушением эритроцитов клетками ретикулоэндотелиальной системы, преимущественно в селезенке. Такой вариант гемолиза чаще носит хронический или подострый характер. Может возникать при аутоиммунных ГА, при переливании несовместимых эритроцитов по резус-фактору или другим групповым антигенам. При иммунном варианте участвуют в основном иммунные неполные антитела класса IgG или IgA. Гибель происходит в макрофагальных клетках селезенки.

У пациентов с врожденными мембранопатиями гемолиз происходит в селезенке: эритроциты с дефектной мембраной, проходя через синусы, где диаметр их просвета в 1,5–2 раза меньше размера эритроцитов, не могут деформироваться или, деформировавшись, не способны восстанавливать свою двояковогнутую форму, поэтому разрушаются. Помимо дефектов мембраны могут быть ферментопатии, при которых происходит гибель эритроцитов в

селезенке в одних случаях за счет постепенного их разрушения макрофагами, а также за счет нарушения осмотической стойкости эритроцитов.

Клинические проявления. Три основных синдрома позволяют заподозрить у пациента ГА — анемический, синдром гемолиза и синдром повышенной регенерации эритроидного ростка.

Для синдрома гемолиза характерны:

- желтуха, иктеричность склер и других видимых слизистых оболочек;
- увеличение селезенки (реже печени);
- повышение неконъюгированного билирубина в сыворотке крови;
- повышение ЛДГ в сыворотке крови (при внутрисосудистом гемолизе);
- уробилиногенурия, гиперхолия кала.

Для синдрома повышенной регенерации эритроидного ростка характерны:

- ретикулоцитоз (обычно в периферической крови свыше 5 % или 50 ‰);
- наличие нормобластов (эритробластов) и нормоцитов (эритрокариоцитов) в периферической крови;
- гиперплазия костного мозга с увеличением количества эритроидных элементов костного мозга.

Диагноз. При постановке диагноза ГА выполняются диагностически наиболее значимые лабораторные тесты:

1) клинический анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и изучением морфологии эритроцитов и их предшественников (эритробласты, нормобласты, нормоциты);

2) исследование осмотической резистентности эритроцитов;

3) прямая проба Кумбса — для подтверждения аутоиммунного характера ГА;

4) непрямая проба Кумбса — для определения наличия аллоантител в крови;

5) определение активности ЛДГ в сыворотке крови;

6) исследование билирубина и его фракций в сыворотке крови;

7) исследование сывороточного железа, СФ в сыворотке крови;

8) оценка миелограммы;

9) общий анализ мочи (оценка уробилина).

Для дифференциальной диагностики различных видов ГА на уровне специализированной медицинской помощи используются дополнительные лабораторные исследования. Своевременная диагностика ГА позволяет правильно подобрать адекватную терапию и не допустить развития тяжелых осложнений и неблагоприятного исхода.

Отдельные формы гемолитических анемий. *Наследственный микросфероцитоз.* Наследственный микросфероцитоз — генетически детерминированный дефект мембраны эритроцита (потеря белка спектрина), приводящий к характерному изменению формы эритроцитов — микросфероцитозу

с нарушением их способности деформироваться и разрушению в селезенке с развитием ГА. Продолжительность жизни эритроцитов значительно уменьшена: срок их пребывания в кровеносном русле может составлять 12–14 дней (вместо нормальных 80–120 дней).

Клинические и лабораторные проявления. Несмотря на врожденный характер, болезнь лишь в редких случаях проявляется в первые дни после рождения, обычно симптомы проявляются при среднетяжелой форме в подростковом возрасте, у девочек манифестация заболевания часто отмечается с наступлением менструаций. При легких формах манифестация ГА отмечается в более зрелом возрасте, часто после оперативных вмешательств, психотравм, родов, инфекций. В тяжелых случаях, манифестирующих в раннем детстве, у пациентов возможны деформации лицевого скелета («башенный череп», высокое стояние неба, микрофтальмия, нарушение расположения зубов, узких глазниц), иногда отмечается укорочение мизинца.

Клиническая картина варьирует в широком диапазоне — от бессимптомного до тяжелого с массивным гемолизом. В легких случаях уровень гемоглобина может быть нормальным, незначительно повышено содержание неконъюгированного билирубина в сыворотке крови, увеличение селезенки. Постоянная гипербилирубинемия повышает вероятность образования билирубиновых конкрементов в желчном пузыре и протоках. Как правило, имеется семейный анамнез.

Микросфероцитарная ГА имеет хроническое течение и сопровождается периодическими кризами и ремиссиями. Гемолитический криз возникает под влиянием провоцирующих факторов (инфекция, переохлаждение, переутомление, беременность, психологический стресс, оперативное вмешательство и др.) и проявляется резким усилением симптомов на фоне непрерывно текущего гемолиза. Криз может проявляться повышением температуры тела в связи с массовым распадом эритроцитов, увеличением желтухи и спленомегалии. Выявление микросфероцитов и большого числа ретикулоцитов в периферической крови помогает подтвердить диагноз. Анемия носит нормохромный характер. При гемолитических кризах отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до единичных миелоцитов и метамиелоцитов.

Диагноз. Микросфероцитарная ГА в большинстве случаев устанавливается в подростковом возрасте, но может быть в более старшем возрасте. При латентном течении заболевание может проявиться внезапным гемолитическим кризом после провоцирующего фактора.

Прогноз как правило благоприятный. Клинические проявления в большинстве купируются после спленэктомии. Продолжительность жизни приближается к среднестатистической в популяции.

Аутоиммунные гемолитические анемии. Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) — гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которое вызвано неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов. Причина развития АИГА — срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам.

АИГА разделяют на первичные (идиопатические) и более распространенные вторичные, встречающиеся при других заболеваниях. Вторичные АИГА чаще всего сопряжены с диффузными заболеваниями соединительной ткани (например, с системной красной волчанкой, а также врожденными иммунодефицитами, злокачественными новообразованиями, некоторыми инфекциями. В одних случаях АИГА обнаруживают в ходе длительно текущей болезни, в других гемолиз предшествует проявлению указанных заболеваний, нередко затрудняя своевременную диагностику.

Серологические свойства аутоантител легли в основу деления АИГА на четыре формы:

- 1) с неполными тепловыми агглютинидами (80 % всех больных);
- 2) с полными холодовыми агглютинидами (12–15 % всех случаев);
- 3) с тепловыми гемолизинами;
- 4) с двухфазными холодовыми гемолизинами Доната-Ландштейнера.

Тип антител во многом определяет клинические проявления гемолиза, выбор лечения и прогноз.

Клинические и лабораторные проявления АИГА. Основные клинические и лабораторные проявления АИГА — нормоцитарная анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению уровня гемоглобина, бледность и желтушность кожи и склер. Могут быть темная моча и боли в поясничной области, нередко субфебрильная температура и небольшое увеличение размеров селезенки.

Лабораторное обследование выявляет снижение уровня гемоглобина, от умеренного до 26–36 г/л, уменьшение количества эритроцитов при высоком ретикулоцитозе. Число лейкоцитов и тромбоцитов обычно не изменено, но при интенсивном гемолизе возможны лейкоцитоз с омоложением лейкоцитарной формулы, а также тромбоцитоз или тромбоцитопения. В мазке периферической крови, как правило, — сочетание микросфероцитов с крупными ортохромными эритроцитами, но в зависимости от свойств антител могут наблюдаться холодовая агглютинация и, иногда, шистоциты. Ключевые изменения биохимических показателей крови: неконъюгированная гипербилирубинемия (преобладает непрямая, неконъюгированная фракция), повышение активности ЛДГ в сыворотке в 2–8 раз (в зависимости от интенсивности гемолиза).

Прямая проба Кумбса в большинстве случаев положительна, но при массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, может быть отрицательной. При гемолизиновых формах АИГА и тяжелом гемолитическом кризе с активацией комплемента обнаруживают повышение уровня свободного гемоглобина плазмы (гемоглобинемия), темный, бурый или вишневый цвет мочи (гемоглобинурия).

Лечение. Тактика лечения АИГА зависит в первую очередь от ее серологической разновидности и остроты гемолитического криза.

Независимо от формы АИГА первой линией терапии остаются ГКС — преднизолон и эквивалентные дозы дексаметазона, триамцинолона, метилпреднизолона. При этом начальная доза преднизолона зависит, как правило, от остроты процесса. Общепринятая начальная доза — 1 мг/кг в сутки (50–80 мг/сут). Снижать дозу преднизолона начинают по 5–10 мг за 2–3 дня и продолжают до тех пор, пока суточная доза не достигнет 25–30 мг. Далее отмена препарата проводится значительно медленнее — по 2,5 мг за 5–7 дней. После достижения дозы ниже 10–15 мг должен сохраняться замедленный темп отмены. Такая тактика предполагает прием преднизолона в течение 3–4 мес. Пульс-терапия проводится метилпреднизолоном (10–30 мг/кг/сут) или дексаметазоном (40 мг/кг/сут); метилпреднизолон обычно вводят по 1000 мг/сут в течение 2–5 дней (как правило, 3 дней). Пульс-терапию чаще всего применяют для обрыва гемолиза на первом этапе тяжелой АИГА, а затем возвращаются к обычному приему ГКС внутрь.

Терапия второй линии — спленэктомия, третьей линии — применение ретуксимаба (моноклональные антитела к кластерам дифференцировки зрелых В-лимфоцитов — анти-CD20), а также иммуносупрессивная терапия.

При лечении криза первичной и вторичной АИГА принципиальных различий нет.

Контрольные вопросы:

1. Признаки гемолиза.
2. Признаки повышенной регенерации эритроидного ростка.
3. Диагностически наиболее значимые лабораторные тесты ГА.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Авдеев, С. Н.* Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев, И. В. Лещенко, З. Р. Айсанов // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 587–594.
2. *Алгоритмы* диагностики, лечение и мониторинг наследственных заболеваний печени (инструкция по применению), утв. 12.06.2013, рег. № 093-0612 / Н. Н. Силивончик, Н. Б. Гусина, Н. В. Румянцева [и др.]. – URL: <http://med.by/methods/pdf/093-0612.pdf>.
3. *Алексеева, Л. И.* Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение / Л. И. Алексеева, Е. А. Таскина, Н. Г. Кашеварова // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 9–21.
4. *Алексеева, Л. И.* Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений / Л. И. Алексеева // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 75–82.
5. *Анализ* распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным ЭССЕ-РФ) / В. А. Метельская, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 15–23.
6. *Аронов, Д. М.* Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 296 с.
7. *Бекетова, Т. В.* Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и фондом васкулитов / Т. В. Бекетова, И. Ю. Попов, В. В. Бабак // Научно-практическая ревматология. – № 59 (6). – С. 684–692.
8. *Кардиоваскулярная* профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 5452. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
9. *Гаджиева, Л. Р.* Функциональные ЭКГ тесты с использованием дозированных физических нагрузок : учеб. пособие / Л. Р. Гаджиева, С. Б. Ткаченко, М. В. Палченкова. – М. : ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. – 103 с.
10. *Гемолитические* анемии : учеб. пособие / Н. А. Романенко, С. В. Грицаев, Е. Р. Шилова [и др.]. – СПб. : Амико-Принт, 2023. – 164 с.
11. *Гипертрофическая* кардиомиопатия : клиническое руководство / С. М. Комиссарова, В. В. Андрушук, Л. И. Пляцинская [и др.]. – Минск : Профессиональные издания, 2023. – 84 с.
12. *Гипертрофическая* кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена МАДД / А. А. Полякова, А. Я. Гудкова, А. Н. Крутиков [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 29–40.
13. *Гиперхолестеринемия* у мужчин и женщин различного возраста. Ч. 1. Клиническое и прогностическое значение / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, С. А. Патарая [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 9. – С. 84–89.
14. *Гипертрофическая* кардиомиопатия. Некомпактный миокард левого желудочка : клинические руководства / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, А. А. Ефимова ; под общ. ред. Н. П. Митьковской. – Минск : Профессиональные издания, 2023. – 84 с.
15. *Горбич, Ю. Л.* Сепсис: общая характеристика, диагностика и неотложная терапия : учеб. пособие / Ю. Л. Горбич. – Минск : БелМАПО, 2021. – 116 с.

16. Гудкова, А. Я. Гипертрофическая кардиомиопатия: современные возможности фармакологических подходов к лечению / А. Я. Гудкова, А. А. Стрельцова, А. А. Костарева // *Терапевтический архив*. – 2019. – № 9. – С. 129–136.

17. *Диагностика* и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения. – Минск : Профессиональные издания, 2021. – 286 с.

18. *Диагностика* и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения : клинический протокол / Ю. В. Горгун [и др.]. – Минск : Профессиональные издания, 2016. – 214 с.

19. *Диагностика*, лечение и мониторинг наследственных заболеваний печени (наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α 1-антитрипсина) : учеб.-метод. пособие / Н. Н. Силивончик, Н. Б. Гусина, Н. В. Румянцева [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2012. – 47 с.

20. *Диагностика* и лечение язвенной болезни у взрослых : клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, П. В. Царьков [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 49–70. – URL: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.

21. *Евразийские* клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии / И. Е. Чазова, Ф. Т. Агеев, А. В. Аксенова [и др.] // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2022. – № 1. – С. 6–79.

22. *Нагрузочные* пробы в диагностике и определении клинической значимости желудочковых аритмий / Е. С. Жабина, Т. Э. Тулинцева, В. М. Тихоненко [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2021. – Т. 24, № 9. – С. 52–58.

23. *Зайцев, А. А.* Пациент с хронической обструктивной болезнью легких — клинические размышления / А. А. Зайцев, А. С. Белевски // *Практическая пульмонология*. – 2023. – № 1. – С. 17–22.

24. *Кардиоваскулярная* профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншеле [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28, № 5 (5452). – DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452.

25. *Клинические* рекомендации – Бронхиальная астма – 2021–2022–2023 от 23 июня 2021 г. : утв. Минздравом РФ. – URL: http://disuria.ru/_ld/10137_kr21J45J46MZ.pdf.

26. *Клинические* рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) у взрослых : утв. на IV Конгрессе гематологов России в апреле 2018 г. – URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/291/84cbcaeb-518f-4a7d-b081-88f7fbb016fc.pdf.

27. *Клинические* рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.) / Е. А. Михайлова, З. Т. Фидарова, Л. А. Шишигина [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 208–226.

28. *Клинические* рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая) / Ф. Т. Агеев, С. А. Габрусенко, А. Ю. Постнов [и др.] // *Евразийский Кардиологический Журнал*. – 2014. – № 3. – С. 4–23.

29. *Клинические* рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики) / А. М. Лила, Л. И. Алексеева, Е. А. Таскина [и др.] // *Терапия*. – 2023. – № 1. – URL: <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.7-22>.

30. *Корнеев, Н. В.* Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии / Н. В. Корнеев, Т. В. Давыдова. – СПб. : МЕДИКА, 2007. – 128 с.
31. *Корнева, Ю. С.* Микробиота кишечника — новое звено в патогенезе остеоартрита / Ю. С. Корнева, М. Б. Борисенко, Р. В. Деев // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 1. – С. 38–43.
32. *Котовская, Ю. В.* Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов / Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева, И. В. Сергиенко // Кардиология. – 2020. – № 6. – С. 119–132.
33. *Краткий курс лекций по терапии : учеб-метод. пособие / М. В. Штонда, М. С. Пристром, С. А. Петров [и др.].* – Минск : БелМАПО, 2021. – 237 с.
34. *Лавренова, Е. А.* Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е. А. Лавренова, О. М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 48–55.
35. *Лаптева, Е. С.* Гериатрическая кардиология / Е. С. Лаптева, А. Л. Арьев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 192 с.
36. *Лила, А. М.* Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов / А. М. Лила, Л. И. Алексеева, А. Р. Бабаева // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 143–147.
37. *Лила, А. М.* Современные подходы к фенотипированию остеоартрита / Л. И. Алексеева, К. А. Тельшев // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 4–8.
38. *Лисицына, Е. М.* Современный подход к патогенезу, диагностике и лечению остеоартроза коленного сустава / Е. М. Лисицына, М. П. Лисицын, А. М. Заремук // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – № 6. – С. 57–67.
39. *Локальная инъекционная терапия суставной патологии : учеб-метод. пособие / О. В. Дегтерёва, М. В. Штонда, М. С. Пристром, Е. П. Воробьева.* – Минск : БелМАПО, 2023. – 36 с.
40. *Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга.* – М. : Практика, 2011. – 272 с.
41. *Метаболический синдром : пер. с англ. / под ред. В. Фонсеки.* – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
42. *Митьковская, Н. П.* Сердце и метаболический риск / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Л. И. Данилова. – Минск : Белорусская наука, 2008. – 277 с.
43. *Мурашко, В. В.* Электрокардиография : учеб. пособие / В. В. Мурашко, А. В. Струтынский. – 17-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2021. – 360 с.
44. *Нарушения липидного обмена : клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.]* // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 250–297.
45. *Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями. Остеоартрит // Рецепт.* – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 288–299.
46. *Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями. Асептический некроз костей (остеонекроз) // Рецепт.* – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 414–424.

47. *Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями. Системные васкулиты и ревматическая полимиалгия* // Рецепт. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 920–946.

48. *Пиманов, С. И. Функциональные желудочно-кишечные расстройства: Римский IV консенсус : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. – Витебск : ВГМУ, 2016. – 190 с.*

49. *Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с бронхиальной астмой» : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30 апреля 2024 г. № 84. – URL: <http://www.pravo.by> (дата обращения: 31.10.2024).*

50. *Об организации работы врача общей практики : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 февраля 2018 г. № 177. – URL: <http://www.pravo.by> (дата обращения: 31.10.2024).*

51. *Пристром, М. С. Средства профилактики преждевременного старения и сохранения активного долголетия / М. С. Пристром, М. В. Штонда, И. И. Семененков. – Минск : Вышэйшая школа, 2022. – 286 с.*

52. *Профилактика ССЗ — скоординированная система мер на популяционном или индивидуальном уровне, направленная на устранение или минимизацию последствий ССЗ и связанной с ними инвалидности. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : клиническое руководство / Е. А. Медведева, И. Д. Козлов ; под общ. ред. Н. П. Митьковской. – Минск : Профессиональные издания, 2023. – 78 с.*

53. *Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, А. М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 4 (3235). – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235.*

54. *Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 457–467.*

55. *Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК). Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 105–139.*

56. *Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. / А. Н. Мешков, А. И. Ершова, А. Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 62–67.*

57. *Павлов, В. П. Ревмоортопедия / В. П. Павлов, В. А. Насонова. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 472 с.*

58. *Ревматология / под ред. Э. Адебаджо, Л. Данкли ; пер. с англ. ; под ред. А. М. Лилы. – М. : МЕДпресс-информ, 2022. – 304 с.*

59. *Рубан, А. П. Диагностика нарушений бронхиальной проходимости и оценка контроля бронхиальной астмы : учеб.-метод. пособие / А. П. Рубан, В. Э. Сушинский, И. А. Маничев. – Минск : БГМУ, 2024. – 32 с.*

60. *Светлицкая, О. И. Острый респираторный дистресс-синдром : учеб.-метод. пособие / О. И. Светлицкая, И. И. Канус. – Минск : БелМАПО, 2020. – 38 с.*

61. Уэстт, С. Д. Секреты ревматологии / С. Д. Уэстт ; пер. с англ. ; под ред. О. М. Лесняк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 760 с.
62. Силивончик, Н. Н. Декомпенсированный цирроз печени : практ. пособие / Н. Н. Силивончик, Е. И. Адаменко. – Минск : Профессиональные издания, 2023. – 64 с.
63. Силивончик, Н. Н. Лекарственные поражения печени в таблицах : учеб.-метод. пособие / Н. Н. Силивончик, А. Г. Захаренко. – Минск : БелМАПО, 2021. – 33 с.
64. Силивончик, Н. Н. Лекарственные препараты висмута в клинической практике : пособие для врачей / Н. Н. Силивончик, С. И. Пиманов. – Минск : Экоперспектива, 2024. – 43 с.
65. Силивончик, Н. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени / Н. Н. Силивончик. – Минск : Энциклопедикс, 2020. – 76 с.
66. Силивончик, Н. Н. Поражения желудочно-кишечного тракта, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных средств : учеб.-метод. пособие / Н. Н. Силивончик, Г. Д. Ситник. – Минск : БелМАПО, 2022. – 32 с.
67. Силивончик, Н. Н. Наследственные неконъюгированные гипербилирубинемии / Н. Н. Силивончик, Т. Н. Якубчик, О. А. Жигальцова-Кучинская // Гепатология и гастроэнтерология. – 2023. – № 1. – С. 15–20.
68. *Терапия* : учеб. пособие. Ч. 1 / М. В Штонда, М. С. Пристром, Н. Н. Силивончик [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2023. – 400 с.
69. Титов, В. Н. Основы первичной профилактики атеросклероза / В. Н. Титов // Клиническая медицина. – 2014. – № 12. – С. 19–29.
70. Трисветова, Е. Л. Пульмонология : учеб. пособие / Е. Л. Трисветова. – Минск : Новое знание, 2022. – 389 с.
71. Ультразвуковая диагностика болезней костно-мышечной системы и инъекции под ультразвуковым контролем : практ. руководство / П. Ристегини ; пер. с англ. В. Ю. Халатова ; под ред. А. М. Лилы. – М. : МЕДпресс-информ, 2023. – 256 с.
72. Ультразвуковая диагностика патологии опорно-двигательного аппарата / Е. М. Ермак. – М. : Фирма Стром, 2015. – 592 с.
73. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза / Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. – М., 2015.
74. Физикальное исследование костно-мышечной системы : иллюстрированное руководство : пер. с англ. / под ред. С. П. Миронова, Н. А. Еськина. – М. : Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 472 с.
75. Функциональные нагрузочные пробы в превентивной кардиологии : учеб. пособие / В. Н. Ким, А. В. Носарев, Ю. Г. Бирулина [и др.]. – Томск : СибГМУ, 2020. – 70 с.
76. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. – М. : Медиа Медика, 2004. – 168 с.
77. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease / M. E. Rinella [et al.] // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 77. – P. 1797–1835.
78. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence — focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract / P. D. Thompson [et al.] // *The European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 27. – P. 2526–2539.
79. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyère [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2019. – Vol. 49, № 3. – P. 337–350.

80. *Comparative analysis of metabolic syndrome diagnostic criteria and its effects on prevalence in a multiethnic population* / C. B. H. Asato, D. C. Nelson-Hurwitz, T. Lee, A. Grandinetti // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2021. – № 19. – P. 347–351.

81. *Association between sarcopenia and metabolic syndrome in middle-aged and older non-obese adults : a systematic review and meta-analysis* / H. Zhang [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 3. – P. 364.

82. *Associations between serum levels of cholesterol and survival to age 90 in postmenopausal women* / A. X. Maihofer [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2020. – Vol. 68, № 2. – P. 288–296.

83. *Atherosclerotic Coronary Plaque Regression and Risk of Adverse Cardiovascular Events : a Systematic Review and Updated Meta-Regression Analysis* / I. Latan [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2023. – Vol. 8, № 10. – P. 937–945.

84. *Balkau, B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)* / B. Balkau, M. A. Charles // *Diabetic Medicine*. – 1999. – Vol. 16. – P. 442–443.

85. *Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients* / S. E. Nissen [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 388, № 15. – P. 1353–1364.

86. *Bielsa, I. Update of systemic vasculitides nomenclature. International Chapel Hill Consensus Conference, 2012* // *Actas Dermo-Sifiliograficas*. – 2015. – Vol. 106, № 8. – P. 605–608.

87. *Cardiovascular-kidney-metabolic health : a presidential advisory from the American Heart Association* / Ch. E. Ndumele [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 148, № 20. – P. 1606–1635.

88. *Combination lipid-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention* / S.-L. Lee [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 82, № 5. – P. 401–410.

89. *Comparison of the three most commonly used metabolic syndrome definitions in the chinese population : a prospective study* / Y. Huang [et al.] // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13. – P. 12.

90. *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition* / S. M. Grundy [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2004. – Vol. 24. – P. 13–18.

91. *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology* / W. J. McKenna [et al.] // *British Heart Journal*. – 1994. – Vol. 71, № 3. – P. 215–218.

92. *Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial* / K. K. Ray [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2019. – Vol. 4, № 11. – P. 1067–1075.

93. *Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance* / T. Tsunoda [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2013. – Vol. 100, № 1. – P. 46–52.

94. *Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial* / P. H. Jones [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2004. – Vol. 26, № 9. – P. 1388–1399.

95. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon [et al.] // *The European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 41. – P. 4229–4361.

96. 2019 ESC/EAS Guidelines of the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach [et al.] // *The European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 111–188.

97. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren [et al.] // *The European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227–3337.

98. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 69, № 2. – P. 406–460.

99. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure // *Journal of Hepatology*. – 2023. – Vol. 79, № 2. – P. 461–491.

100. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary // *Diabetologia*. – 2024. – Vol. 67, № 11. – P. 2375–2392.

101. European Guideline on the diagnosis and therapy of pancreatic exocrine insufficiency UEG, EPC, EDS, ESPGHAN and ESPCG evidence-based recommendations. – URL: https://www.europeanpancreaticclub.org/media/resources/files/PEI_Guidelines_Meeting_at_UEG_2023_Oct_15.pdf (date of access: 05.10.2024).

102. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis / E. Giacomo [et al.] // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2023. – Vol. 19, № 6. – P. 378–393.

103. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486–2497.

104. Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in nondiabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner / T. Nakamura [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2009. – Vol. 60, № 6. – P. 525–528.

105. Concordance among diagnostic criteria for metabolic syndrome is inconsistent in Spanish adolescents / A. Fernández-Aparicio, J. S. Perona, J. Schmidt-Rio Valle, E. González-Jiménez // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 51. – P. e13384.

106. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management & Prevention 2024. – URL: <https://ginasthma.org/2024-report/> (date of access: 15.10.2024).

107. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. 2023 report. – URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2> (date of access: 31.10.2024).

108. Gorbunova, O. A new look at gilbert syndrome (literature review) / O. Gorbunova, E. Chernysheva // *Georgian Medical News*. – 2019. – № 296. – P. 75–81.

109. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. M. Alberti [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – № 16. – P. 1640–1645.

110. *Hutten, B. A.* Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study / B. A. Hutten // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2023. – Vol. 11, № 9. – P. 667–674.
111. *Khazzam, M. S.* AAOS Clinical Practice Guideline: Management of Glenohumeral Joint Osteoarthritis / M. S. Khazzam, M. L. Pearl // *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2020. – Vol. 28, № 19. – P. 790–794.
112. *Kyoto* global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano [et al.] // *Gut*. – 2015. – Vol. 64, № 9. – P. 1353–1367.
113. *LDL-C* reduction with lipid-lowering therapy for primary prevention of major vascular events among older individuals / N. W. Andersson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 82, № 14. – P. 1381–1391.
114. *Lipoprotein (a)*, hypertension, and cardiovascular outcomes: a prospective study of patients with stable coronary artery disease / R. S. Rosenson [et al.] // *Hypertension Research*. – 2021. – Vol. 44, № 9. – P. 1158–1167.
115. *Management of Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66. – P. 6–30.
116. *Management of Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report / P. Malfertheiner [et al.] // *Gut*. – 2022. – Vol. 71, № 9. – P. 1724–1762.
117. *New developments in hypertrophic cardiomyopathy* / R. M. Cooper [et al.] // *The Canadian journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 33, № 10. – P. 1254–1265.
118. *Non-HDL* cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well-controlled LDL cholesterol: a cohort study / M. K. Hansen [et al.] // *The Lancet Regional Health: Europe*. – 2023. – Vol. 36. – P. 100774.
119. *Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study* / B. L. Plassman [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2007. – Vol. 29, № 1–2. – P. 125–132.
120. *Prevalence of metabolic syndrome in elderly and agreement among four diagnostic criteria* / M. Nogueira Saad [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2014. – Vol. 102. – P. 263–269.
121. *Rates of antimicrobial resistance in Helicobacter pylori* isolates from clinical trial patients across the US and Europe / F. Mégraud [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 118, № 2. – P. 269–275.
122. *Rees, H. W.* AAOS Clinical Practice Guideline: Management of Osteoarthritis of the Hip / H. W. Rees, M. Barba // *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2020. – Vol. 28, № 7. – P. 292–294.
123. *Statins* and risks of dementia among patients with heart failure: a population-based retrospective cohort study in Hong Kong / Q.-W. Ren [et al.] // *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. – 2024. – Vol. 44. – P. 101006.
124. *Statin* therapy increases lipoprotein(a) levels / S. Tsimikas [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 24. – P. 2275–2284.
125. *STEPS: Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь*, 2020 г. – URL: WHO/EURO:2022-4674-44437-62813-rus.pdf (дата обращения: 14.10.2024).
126. *Strassburg, C. P.* Pharmacogenetics of Gilbert’s syndrome / C. P. Strassburg // *Pharmacogenomics*. – 2008. – Vol. 9, № 6. – P. 703–715.
127. *Strassburg, C. P.* Gilbert-Meulengracht’s syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? / C. P. Strassburg // *Drug Metabolism Reviews*. – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 168–181.

128. *Alberti, K. G. M. M.* The metabolic syndrome—a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw ; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.

129. *Tokgozoglu, L.* The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies / L. Tokgozoglu, P. Libby // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 34. – P. 3198–3208.

130. *Treat-to-target* or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: Randomized clinical trial / S. Hong [et al.] // *JAMA*. – 2023. – Vol. 329, № 13. – P. 1078–1087.

131. *Two* phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol / K. K. Ray [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 16. – P. 1507–1519.

132. *United* European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Löhr [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2017. – Vol. 5. – P. 153–199.

133. *Usefulness* of new criteria for metabolic syndrome optimized for prediction of cardiovascular diseases in Japanese / Y. Yamazaki [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2024. – Vol. 31. – № 4. – P. 382–395.

134. *Whitcomb, D. C.* AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review / D. C. Whitcomb, A. M. Buchner, C. E. Forsmark // *Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 165, № 5. – P. 1292–1301.

135. *Worldwide* trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1,201 population-representative studies with 104 million participants // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398 (10304). – P. 957–980.

136. *Алгоритмы* диагностики, лечение и мониторинг наследственных заболеваний печени (инструкция по применению), утв. 12.06.2013, рег. № 093-0612 / Н. Н. Силивончик, Н. Б. Гусина, Н. В. Румянцева [и др.]. – URL: <http://med.by/methods/pdf/093-0612.pdf> (дата обращения: 20.09.2024).

137. *Клинический* протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с нефрологическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь : утв. приказом М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 22 сент. 2011 г. № 920. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 14.09.2024).

138. *Клинический* протокол «Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях» : утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 авг. 2021 г. № 99. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 10.10.2024).

139. *О внесении* изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 и 31 октября 2007 г. № 99 : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 09 сент. 2014 г. № 66. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 21.10.2024).

140. *О выполнении* диспансеризации населения : постановление Коллегии М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 03 окт. 2017 г. № 20.1. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 07.10.2024).

141. *О Государственной* программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 19 янв. 2021 г. № 28. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 15.09.2024).

142. *О здравоохранении* : Закон Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435–XII ; с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 10.10.2024).

143. *О медицинском* применении отдельных лекарственных средств и порядок их отпуска из аптек : инструкт. письмо М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 23 июля 2009 г. № 12-1-10/831-681. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 21.09.2024).

144. *О мерах* по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов : приказ М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 29 нояб. 2015 г. № 1301. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 03.10.2024).

145. *О мерах* по улучшению доступности оказания медицинской помощи : инструкт. письмо М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 20 янв. 2006 г. № 02-3-04/738. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 20.10.2024).

146. *Об организации* работы врача общей практики : приказ М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 27 февр. 2018 г. № 177. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 07.10.2024).

147. *О порядке* представления информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные препараты : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 17 апр. 2015 г. № 48 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 21.09.2024).

148. *О Правилах* медицинской этики и деонтологии : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 07 авг. 2018 г. № 64. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 15.09.2024).

149. *О санитарно-эпидемиологическом* благополучии населения : Закон Республики Беларусь от 07 янв. 2012 г. № 340–3 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 20.09.2024).

150. *Об обращении* лекарственных средств : Закон Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161–3 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 07.10.2024).

151. *Об установлении* форм «Медицинская справка о рождении», «Врачебное свидетельство о смерти (мертворождении)» и утверждении инструкций о порядке их заполнения : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 16 дек. 2010 г. № 168 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 01.10.2024).

152. *Об утверждении* Инструкции о порядке выписки рецепта врача и о внесении изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 31 окт. 2007 г. № 99 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 15.09.2024).

153. *Об утверждении* Инструкции о порядке констатации смерти и признании утратившим силу постановления М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 2 июля 2002 г. № 47 : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 20 дек. 2008 г. № 228 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 20.09.2024).

154. *Об утверждении* Инструкции о порядке проведения диспансеризации : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 12 авг. 2016 г. № 96. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 17.09.2024).

155. *Об утверждении* Инструкции об определении требований к состоянию здоровья граждан, связанных с воинской обязанностью : постановление М-ва обороны Республики Беларусь и М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 03 янв. 2020 г. № 1/1 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 15.09.2024).

156. *Об утверждении* клинических протоколов «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией», «Диагностика и лечение системной токсичности при применении местных анестетиков : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 01 июня 2017 г. № 50 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 20.10.2024).

157. *Об утверждении* клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях : приказ М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 02 июля 2013 г. № 764. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 03.10.2024).

158. *Об утверждении* клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 01 июня 2017 г. № 54. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 17.09.2024).

159. *Об утверждении* клинического протокола оказания скорой (неотложной) медицинской помощи взрослому населению и признании утратившими силу отдельных структурных элементов приказа М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 13 июня 2006 г. № 484 : приказ М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 30 сент. 2010 г. № 1030 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 20.10.2024).

160. *Об утверждении* надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 : с изм. и доп. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 05.10.2024).

161. *Об утверждении* некоторых клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 06 июня 2017 г. № 59. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 18.09.2024).

162. *Об утверждении* клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с бронхиальной астмой» : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 30 апр. 2024 г. № 84. – ЭТАЛОН: инф.-поисковая система (дата обращения: 11.10.2024).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Раздел 1. Сердечно-сосудистые заболевания	7
1.1. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии	7
1.2. Стресс-визуализирующие методы исследования в кардиологии	19
1.3. Лечение дислипидемии.....	27
1.4. Гипертрофическая кардиомиопатия	43
1.5. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии.....	53
1.6. Профилактика и лечение кровотечений, связанных с проведением антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий	63
1.7. Метаболический синдром	79
1.8. Кардиоваскулярная профилактика.....	89
Раздел 2. Ревматические заболевания	101
2.1. Остеоартрит	101
2.2. Системные васкулиты	121
Раздел 3. Заболевания бронхо-легочной системы	133
3.1. Диагностика бронхиальной астмы	133
3.2. Хроническая обструктивная болезнь легких: лечение	141
Раздел 4. Заболевания желудочно-кишечного тракта.....	148
4.1. Гастродуоденальные язвы	148
4.2. Цирроз печени	159
4.3. Наследственные заболевания.....	169
Болезнь Вильсона	169
Гемохроматоз	174
Дефицит α 1-антитрипсина.....	177
Наследственные неконъюгированные гипербилирубинемии ...	179
4.4. Эзокринная панкреатическая недостаточность.....	184
Раздел 5. Анемии	194
5.1. Железодефицитная анемия.....	195
5.2. Витамин- B_{12} -дефицитная и фолиеводефицитная анемии	198
5.3. Апластическая анемия	202
5.4. Гемолитические анемии.....	204
Список использованной литературы.....	212

Учебное издание

Штонда Марина Викторовна
Пристром Марьян Станиславович
Силивончик Наталья Николаевна и др.

ТЕРАПИЯ

Учебное пособие

В двух частях

Часть 2

Ответственная за выпуск М. В. Штонда
Редактор О. П. Головницкая
Компьютерная вёрстка М. Г. Лободы

Подписано в печать 05.12.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 13,02. Уч.-изд. л. 12,93. Тираж 90 экз. Заказ 12.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.