

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

НАО «Медицинский Университет Астана»

Туребеков Д.К., Саркулова С.М., Базарова А.В., Рахметова В.С.,
Рахимбекова Г.А., Мукатова И.Ю., Жусупбекова Л.И.,
Кыстаубаева З.К., Токсарина А.Е.

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ОСНОВАМ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

(учебное пособие)
для студентов

г. Астана, 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

НАО «Медицинский Университет Астана»

Туребеков Д.К., Саркулова С.М., Базарова А.В., Рахметова В.С.,
Рахимбекова Г.А., Мукатова И.Ю., Жусупбекова Л.И.,
Кыстаубаева З.К., Токсарина А.Е.

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ОСНОВАМ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

(учебное пособие)
для студентов

г. Астана, 2023

УДК 616.1/9(075.8)

ББК 54.1я73

И 32

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Дурманова А.К. – PhD, д.м.н., заведующий программы общей терапии лечебно-консультативного отдела Департамента внутренней медицины КФ «University Medical Center»

Дербисалина Г.А. - к.м.н., доцент, заведующий кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана»

Авторы: Туребеков Д.К., Саркулова С.М., Базарова А.В., Рахметова В.С., Рахимбекова Г.А., Мукатова И.Ю., Жусупбекова Л.И., Кыстаубаева З.К., Токсарина А.Е.

И 32. Избранные лекции по основам внутренних болезней. Учебное пособие. / Туребеков Д.К., Саркулова С.М., Рахметова В.С., Базарова А.В., Рахимбекова Г.А., Мукатова И.Ю., Жусупбекова Л.И., Кыстаубаева З.К., Токсарина А.Е. – г. Астана, 2023 год - 183 с.

Настоящее учебное пособие содержит лекционный материал по внутренним болезням согласно тематического плана дисциплины «Основы внутренних болезней» бакалавриата медицинского университета. Материал представлен по разделам - нефрологии, кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, гематологии и ревматологии. Авторами освещены с позиции доказательной медицины наиболее распространенные патологии внутренних органов в краткой форме, удобной для самостоятельного изучения. Учебное пособие предназначено для студентов бакалавриата по специальности «Общая медицина».

УДК 616.1/9(075.8)

ББК 54.1я73

Утверждено и рекомендовано к изданию Академическим советом НАО «Медицинский университет Астана» в качестве дополнительной учебной литературы.

Протокол № _____ от «___» _____ 2023 г.

@ Туребеков Д.К., Саркулова С.М., Базарова А.В., Рахметова В.С.,
Рахимбекова Г.А., Мукатова И.Ю., Жусупбекова Л.И.,
Кыстаубаева З.К., Токсарина А.Е., 2023 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ	5
<i>(Туребеков Д.К., д.м.н., профессор)</i>	
1.1. Острый диффузный пролиферативный гломерулонефрит	10
1.2. Экстракапиллярный гломерулонефрит или БПГН	13
1.3. Мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит (МПГН)	18
1.4. Мембранопротеративный гломерулонефрит	22
1.5. Мембранозный гломерулонефрит	25
1.6. Болезнь минимальных изменений	30
1.7. Фокально-сегментарный гломерулонефрит (ФСГС)	34
Глава 2. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	40
<i>(Саркулова С.М., д.м.н., профессор)</i>	
2.1. Артериальная гипертензия	42
2.2. Гипертонический криз	72
Глава 3. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА	78
<i>(Саркулова С.М., д.м.н., профессор)</i>	
Глава 4. АНЕМИИ	114
<i>(Жусупбекова Л.И., к.м.н., Рахимбекова Г.А., д.м.н., профессор)</i>	
4.1. Железодефицитная анемия	116
4.2. Мегалобластные анемии	121
4.2.1. В ₁₂ -дефицитная анемия	121
4.2.2. Фолиеводефицитная анемия	124
4.3. Апластические анемии	126
Глава 5. ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ	132
<i>(Мукатова И.Ю., д.м.н., профессор; Токсарина А.Е., магистр)</i>	
Глава 6. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ	146
<i>(Рахметова В., д.м.н., профессор)</i>	
Глава 7. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ, ГИПОГЛИКЕМИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА	157
<i>(Базарова А.В., к.м.н., доцент)</i>	
7.1. Гипергликемия	157
7.2. Сахарный диабет	164
7.3. Гипогликемия	168
Глава 8. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ	177
<i>(Кыстаубаева З.К., к.м.н., профессор)</i>	
Заключение	185

ВВЕДЕНИЕ

В основу этого пособия положены лекции, которые авторы с многолетним опытом, более 20 лет читали для студентов медицинских вузов, на курсах повышения квалификации врачей. Клинические лекции – это особый жанр, когда автор в сжатой, доступной форме излагает современные взгляды на сложные механизмы развития заболевания, воздействия лекарственных препаратов, выстраивая у слушателей/студентов системность восприятия патологии: начиная от нейрофункциональных, патофизиологических и патоморфологических нарушений различных органов и систем, до клинических проявлений, осложнений и терминальной недостаточности. Таким образом, студент имеет возможность применить знания, навыки, полученные на базисных дисциплинах для формирования углубленного клинического мышления. Многолетний профессиональный опыт позволяет автору выделить в лекции главные, приоритетные подходы в вопросах диагностики, лечения, выборе тактики ведения пациентов, основываясь на собственном опыте.

Материалы лекции отражают новейшие международные рекомендации по классификации, диагностике и дифференциальной диагностике, а также алгоритмам лечения разбираемой актуальной хронической и ургентной патологии.

При подготовке материала коллектив авторов стремился к наиболее доступному изложению информации. Для облегчения восприятия пособие снабжено множеством таблиц, схем и рисунков, обеспечивающих более полное усвоение материала.

Пособие предназначено для студентов бакалавриата медицинских ВУЗов.

Глава 1. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

Перечень сокращений

Сокращения	Полное название приведенных обозначений и сокращений
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
Анти-БМК-	антитела к базальной мембране капилляров
АТ	
БПГН	быстро прогрессирующий гломерулонефрит
БМИ	болезнь минимальных изменений
БМК	базальная мембрана капилляров
ГН	гломерулонефрит
ГПА	гранулематозный полиангиит
ИК	иммунный комплекс
ИСТ	иммуносупрессивная терапия
иКН	ингибитор кальциневрина
МПА	микроскопический полиангиит
МПО	миелопероксидаза
МН	мембранозная нефропатия
МЗПГН	мезангиопролиферативный гломерулонефрит
МКГН	мезангиокапиллярный гломерулонефрит
МАС (C _{5b-9})	мембраноатакующий комплекс
НПВП	нестероидный противовоспалительный препарат
ПР – 3	протеиназа 3
ОПСГН	острый постстрептококковый гломерулонефрит
ПУ	протеинурия
PLA2R	подоцитарный трансмембранный рецептор фосфолипазы A2
ОПН	острая почечная недостаточность
ОБК	отношение белок/креатинин
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТХПН	терминальная хроническая почечная недостаточность
ФСГС	фокально-сегментарный гломерулонефрит
ХБП	хроническая болезнь почек
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦФА	циклофосфан
ЭКГН	экстракапиллярный ГН
ЭГПА	эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
IgA	иммуноглобулин А
IgG	иммуноглобулин G
IgM	иммуноглобулин M

Актуальность

Гломерулярные болезни составляют около 25% случаев хронической болезни почек (ХБП) во всем мире. Учитывая прогрессирующий характер течения данного заболевания, развитие чаще в молодом возрасте, крайне важно, своевременная диагностика и лечение, направленное на контроль течения заболевания и предотвращения прогрессирования хронической болезни почек [1, 2].

Определение гломерулонефрита (ГН)

Это групповое понятие, которое объединяет заболевания почек, включающее в себя воспалительные изменения в клубочках почек и клинические признаки:

- гематурия
- протеинурия
- снижение функции почек с задержкой натрия и жидкости, отеками и артериальной гипертензией (АГ)

Классификация гломерулонефритов

- *Первичные* (идиопатические) - заболевания с первичным поражением почек;
- *Вторичные* - поражение почек в рамках системных и иных заболеваний.

По характеру течения:

- *Острый гломерулонефрит* (ОГН) - не более 3-12 недель;
- *Хронический* ГН - ближе к году и более года;
- *Быстро прогрессирующий* (БПГН) - гломерулонефрит с полулуниями, приводящий к почечной недостаточности в течение нескольких недель или месяцев.

Этиология ГН:

- бактериальная инфекция (В-гемолитический стрептококк группы А)
- вирусы (гепатит С, В, ВИЧ,)
- лекарственные средства (препараты золота, Д-пеницилламин, анальгетики, сульфаниламиды, антибиотики)
- простейшие (малярийный плазмодий)
- вакцины, сыворотки
- алкоголь, наркотики
- опухоли (паранеопластический синдром)
- профессиональные воздействия: ионизирующая радиация, углеводороды и органические растворители, бензол
- другие причины

Классификация гистологических форм ГН приведена в таблице 1.1.

Табл. 1.1 Классификация гистологических форм гломерулонефритов

Пролиферативные	Непролиферативные
✓ острый диффузный пролиферативный ✓ экстракапиллярный ГН (ЭКГН с полулуниями) ✓ мезангиопролиферативный ГН (МППГН): IgA-нефропатия ✓ мезангиокапиллярный ГН (МКГН)	✓ болезнь минимальных изменений (БМИ) ✓ фокально-сегментарный гломерулонефрит (ФСГС) ✓ мембранозная нефропатия (МН)

Пролиферативные формы ГН делятся на **эндокапиллярный и экстракапиллярный**:

- эндокапиллярный ГН отличается увеличением клеток в клубочке, т.е. когда в клубочек попадают воспалительные клетки из кровотока, а также эндотелиальные и мезангиальные клетки;

- экстракапиллярный ГН характеризуется увеличением числа клеток парietального эпителия, которые вместе с макрофагами образуют дугообразные утолщения капсулы – так называемые полулуния. Эти полулуния образуются в результате выраженного повреждения стенок клубочковых капилляров с разрушением их целостности и проникновением фибрина из поврежденных капилляров в просвет мочевого пространства (рисунок 1.1).

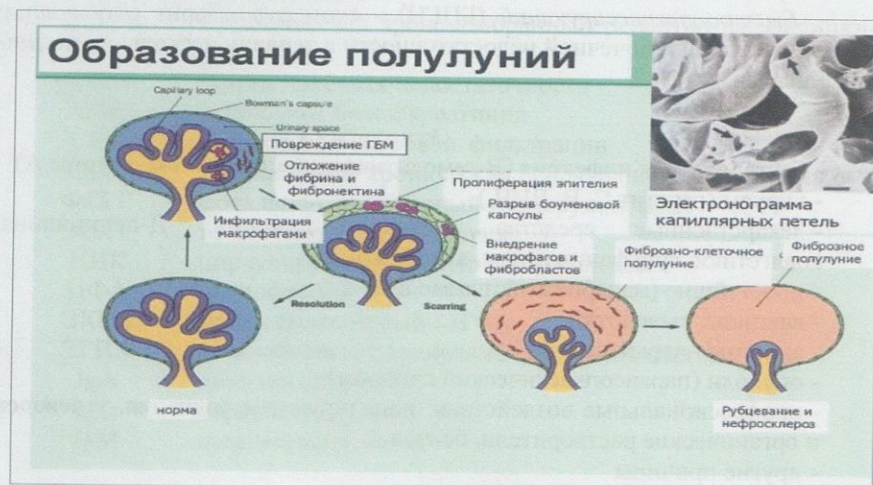


Рис. 1.1 – Схема образования полулуний

Патогенез формирования гломерулонефритов представляет собой сложный процесс, характеризующийся возникновением иммунных и неиммунных патогенетических механизмов (табл. 1.2).

Табл. 1.2 Механизмы возникновения и прогрессирования ГН

Иммунные	Неиммунные
• иммунокомплексный • антительный	• гемодинамические • метаболические

Имунокомплексный механизм

В норме при физиологических условиях циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) откладываются в мезангии, где они фагоцитируются резидентными мезангиальными фагоцитами или циркулирующими моноцитами-фагоцитами. При патологии длительно сохраняющиеся ЦИК подвергаются агрегации с образованием крупных нерастворимых иммунных комплексов (ИК), что создает условия для активации комплемента. Сама активация комплемента, воздействуя на нейтрофилы и моноциты, вызывает дегрануляцию базофилов и тучных клеток, а также стимулирует фактор мембранной атаки, повреждая мембранные структуры [1].

Антительный механизм

В основе антительного механизма лежит синтез антител к антигену неколлаговой части базальной мембраны капилляров (БМК) – гликопротеину. Главным медиатором повреждения являются моноциты, которые инфильтрируют клубочки, формируя полулуния в полости капсулы клубочка. Наблюдаются выраженные структурные повреждения БМК с формированием полулуний, развитием массивной протеинурии и почечной недостаточности [1,2].

Схема патогенеза острого (I) и хронического (II) диффузного гломерулонефрита

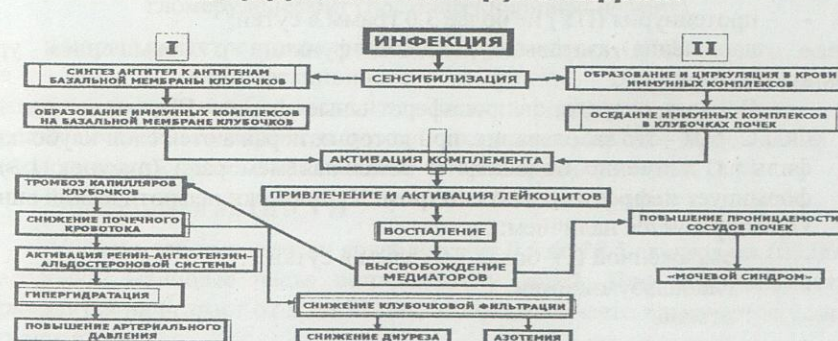


Рис. 1.2 - Схема патогенеза острого и хронического диффузного ГН

Как видно из представленной схемы (рисунок 1.2), в ходе цепной реакции и в ответ на активацию комплемента вырабатываются медиаторы воспаления: цитокины и факторы роста. Выделяют следующие цитокины: с провоспалительным эффектом - интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), с пролиферативным - тромбоцитарный фактор роста (ТцФР) и фиброзирующими эффектами - трансформирующий фактор роста β (ТФР- β). Типичным проявлением воспалительного процесса в клубочках на иммунное повреждение является пролиферация (гиперклеточность) и накопление мезангиального матрикса. Гиперклеточность характеризуется инфильтрацией клубочков циркулирующими мононуклеарными и нейтрофильными лейкоцитами. В свою очередь, накопление мезангиального матрикса – это проявление длительно протекающего воспаления, сопровождающееся склерозированием и облитерацией клубочков и интерстициальным фиброзом как основы прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП).

Неиммунные механизмы:

- **Гемодинамические:**
 - системная гипертензия
 - внутриклубочковая гипертензия
 - гиперфилтрация
- **Метаболические:**
 - гиперлипидемия
 - гиперкоагуляция
 - увеличение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ)
 - избыточное отложение кальция в почках.

Клинически пролиферативные формы, куда относятся острый постстрептококковый ГН, экстракапиллярный ГН, МПГН (Ig-A нефропатия) и МКГН, характеризуются **нефритическим синдромом**, включающим:

- активный мочевой осадок (эритроциты, эритроцитарные цилиндры и лейкоциты);
- протеинурия (ПУ) не более 3,0 грамм в сутки;
- нарушение азотовыделительной функции с повышением уровня креатинина.

В свою очередь, непролиферативные формы ГН, такие как БМИ, ФСГС, МН - это заболевания, при которых поражаются слои клубочкового фильтра, а именно подоциты и базальная мембрана (рисунок 1.3), что формирует **нефротический синдром**. Клинически нефротический синдром характеризуется наличием:

- выраженной ПУ более 3,0 грамм в сутки
- гипоальбуминемии,
- отеков,
- гиперлипидемии.

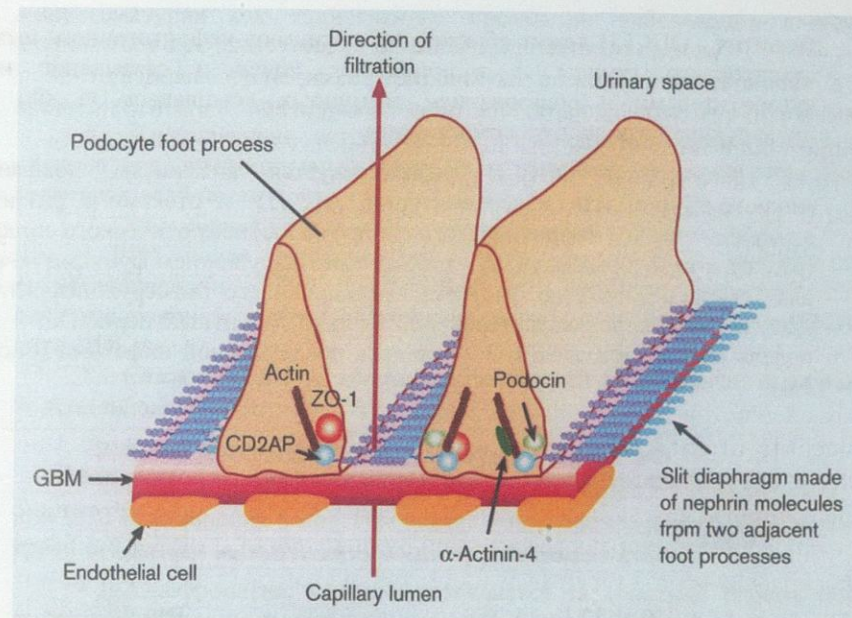


Рис. 1.3 – Строение гломерулярного фильтра

Следует отметить, что среди всех форм ГН мезангиокапиллярный ГН проявляется признаками как пролиферативного, так и непролиферативного поражения. Клинически характеризуется сочетанием как нефритического, так и нефротического синдромов. Далее более подробно представлена каждая форма гломерулонефрита.

1.1. Острый диффузный пролиферативный гломерулонефрит

Синонимы: острый гломерулонефрит, острый постстрептококковый гломерулонефрит (постинфекционный нефрит).

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН) - это одна из форм постинфекционного нефрита с двухсторонним иммунокомплексным, воспалительным процессом в почках с преимущественным поражением клубочков и возможным вовлечением в патологический процесс канальцев и интерстициальной ткани [3,4].

Эпидемиология ОПСГН

Уровень заболеваемости колеблется от 9.5 до 28.5 случаев на 100 000 населения. Наиболее часто встречается у детей. Пик заболеваемости приходится на возраст от 5 до 12 лет. У взрослых часто встречается у лиц старше 60 лет.

Этиологическим возбудителем ОПСГН является нефритогенный штамм стрептококка группы А. В основе патогенетического механизма

развития ОПСГН лежит образование антигенов нефритогенного штамма стрептококка группы А в клубочках почек и связывание их с аутоантителами с образованием иммунных комплексов *in situ* и с последующей активацией комплемента.

Клинически ОПСГН характеризуется внезапным появлением микрогематурии или макрогематурии, АГ, ПУ и отеками с развитием возможно острого нефритического синдрома или нефротического синдрома (редко), в некоторых случаях - преходящим нарушением функции почек, в ряде случаев вплоть до быстро прогрессирующего гломерулонефрита. До начала заболевания характерен длительный латентный период от 1 до 3 недель после фарингита и 3 - 6 недель после кожной инфекции (рисунок 1.4).

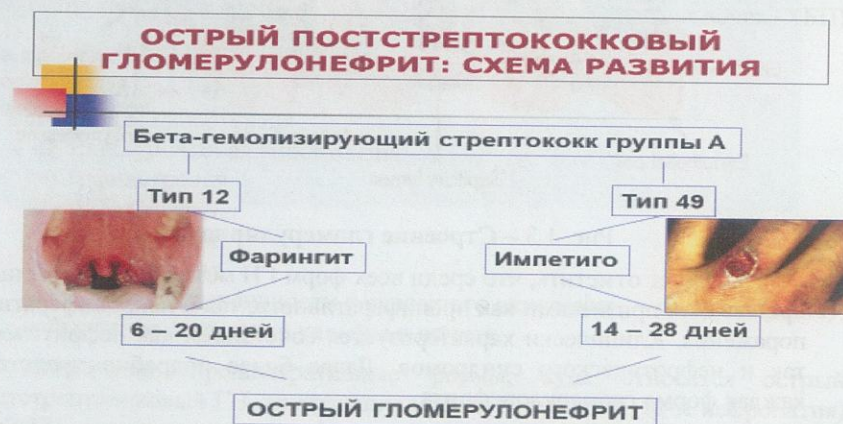


Рис. 1.4 – Схема развития ОПСГН

Симптомы ОПСГН:

1. *Отеки* - чаще генерализованные у детей. У взрослых отеки локализованы на лице или лодыжках. Основная причина отеков - это задержка натрия на фоне снижения скорости фильтрации.
2. *Уменьшение объема мочи (олигурия)* связано со снижением СКФ, задержкой натрия и жидкости. Однако, олигурия носит преходящий характер и обычно проходит через 4-7 дней с последующим исчезновением отеков и нормализацией АД.
3. *Повышение АД* встречается у 50-90% больных с легкой или выраженной степенью повышения. В основе также лежит задержка натрия и жидкости с последующим увеличением объема циркулирующей крови.
4. *Гематурия* - это обязательный симптом ОПСГН. Макрогематурия встречается в 30-50% больных. В большинстве случаев наблюдается

микрогематурия как единственное проявление заболевания и может сохраняться в течение многих месяцев после острого начала.

5. *Протеинурия* имеет различную степень выраженности - от незначительного нефритического вплоть до нефротического уровня (редко).

6. *Лейкоцитурия* встречается в 50% случаев, преимущественно обусловлена лимфоцитурией. Основным условием является стерильный бактериальный посев мочи.

7. *Повышение уровня антистрептококковых антител (АТ)* - более чем в 95% после фарингита и в 80% при кожных инфекциях - антистрептолизин О (АСЛО), антистрептогиалуринидаза, антистрептокиназа, антиникотинамидадениннуклеотидаза (анти-НАД) и анти-ДНКазы.

8. *Снижение уровня комплемента С3 и С4* наблюдается в первые 2 недели заболевания.

Дифференциальная диагностика

- Мембранопролиферативный гломерулонефрит: клиника схожая, но при МПГН изменения в мочевом осадке и повышение уровня креатинина в крови сохраняются более 4-6 недель по сравнению с ОПСГН.

- IgA-нефропатия: клиника развивается за короткий период после инфекции верхних дыхательных путей (менее 5 дней), в том числе гематурия. Повышен уровень IgA сыворотки крови.

- Вторичные нефропатии в рамках СКВ, геморрагического васкулита подтверждаются системными проявлениями. Для геморрагического васкулита не характерна гипокомплементемия. Для СКВ также характерно снижение С3, С4 комплемента, положительный результат АТ к ДНК, антинуклеарного фактора и др.

- Другие постинфекционные ГН, ассоциированные с вирусом гепатита В (HBV) и вирусом гепатита С (HCV), ГН при бактериальном эндокардите - подтверждаются при отсутствии стрептококковой инфекции.

Принципы лечения:

- Этиотропная
 - Патогенетическая
 - Симптоматическая
 - Лечение осложнений
1. *Режим:*
 - Постельный в первые 3-4 недели заболевания
 2. *Диета:*
 - Ограничение потребления соли до 1-2 г/сут и жидкости в острый период.
 - Ограничение белка до 0.5 г/кг при снижении функции почек менее 60 мл/мин до нормализации СКФ и уровня креатинина.
 3. *Этиотропная терапия*

Всем пациентам с подтвержденной стрептококковой инфекцией (положительные результаты посевов с кожи, зева, титры стрептококковых антител в крови) назначается антибактериальная терапия. Кроме того, антибиотики показаны при наличии триады (лихорадка, увеличение миндалин и шейных лимфоузлов) и положительного результата бактериологического исследования.

4. Симптоматическая терапия:

- поддержание водно-электролитного баланса
- нормализация АД
- лечение осложнений

5. Иммуносупрессивная терапия (наличие нефротического синдрома, быстро прогрессирующее течение нефрита с наличием 30% в биоптате полулуний):

- Глюкокортикостероиды с проведением пульс – терапии, далее 1 мг/сут в течение 1-2 месяцев.

6. Заместительная почечная терапия

- При нарушении функции почек (см. рекомендации по лечению острого почечного повреждения).

Прогноз

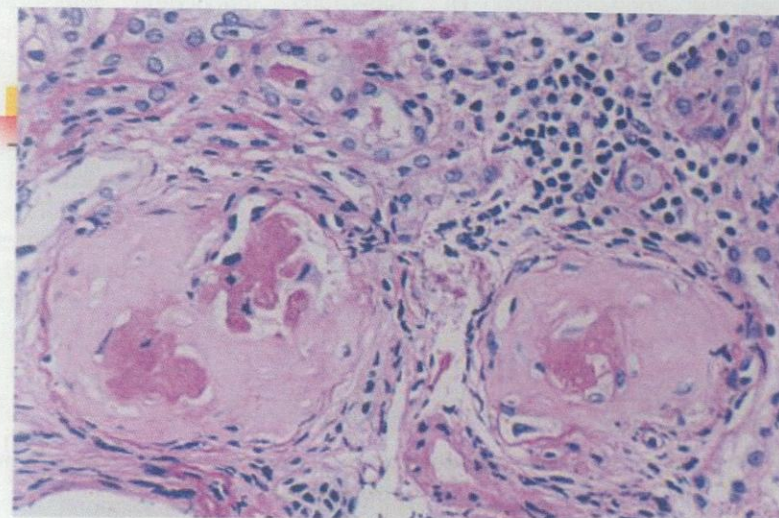
В большинстве случаев прогноз благоприятный. Осложнения отеочного синдрома и эклампсии встречаются редко. В пожилом возрасте в остром периоде ОПСГН чаще бывают одышка, застойные явления в легких, острая сердечная недостаточность, ОПН и смерть. Частота хронической терминальной почечной недостаточности (ТХПН) составляет менее 1%.

1.2. Экстракапиллярный или быстро прогрессирующий гломерулонефрит

Клинически быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) характеризуется острым нефритическим синдромом с быстро нарастающей (в течение нескольких недель или месяцев) почечной недостаточностью [3,4]. Его морфологической основой является экстракапиллярный ГН - наличие более чем в 50% клубочков клеточных или фиброзно-клеточных полулуний (рисунок 1.5).

БПГН характеризуется:

- быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (увеличение уровня креатинина более 2 раз каждые 3 месяца или еще быстрее);
- изменениями в анализе мочи: в моче осадке - измененные эритроциты, эритроцитарные цилиндры, и ПУ субнефротического уровня (до 3.0 грамм);
- при отсутствии лечения ТХПН наступает у 90% в течение 1 года.



Экстракапиллярный гломерулонефрит: фиброзированные полулуния, фрагментированные остатки клубочка. (PAS)

Рис. 1.5 – Морфологическая картина БПГН

Эпидемиология

Среди всех форм ГН частота БПГН составляет 2-10%. Может быть идиопатическим, так и в рамках системных заболеваний:

- ✓ АНЦА-ассоциированный васкулит
- ✓ Синдром Гудпасчера
- ✓ Системная красная волчанка
- ✓ Гранулематоз Вегенера

Патогенез

Как видно из представленного рисунка 1.6, происходит повреждение клубочков с разрывом стенок капилляров с переходом воспалительных клеток и плазменных белков в пространство Шумлянско-Боумана. При этом клеточный состав полулуний состоит из пролиферирующих париетальных клеток и макрофагов. В последующем от степени накопления макрофагов зависит интенсивность развития фиброза или обратного развития полулуний. В свою очередь, преобладание макрофагов приводит к разрыву капсулы и переходу из интерстиция фибробластов и миофибробластов, которые синтезируют матриксные белки: коллагены I и III типа, фибронектин, что приводит к необратимому фиброзу. Привлечение макрофагов зависит также от активности хемокинов, т.е. от моноцитарного хемоаттрактантного протеина-I и макрофагального воспалительного протеина-I, которые в конечном счете стимулируют интерстициальный фиброз. Не менее важным фактором, приводящим к фиброзу полулуний, является фибрин, в который преобразуется фибриноген.



Рис. 1.6 – Электронограмма поврежденных стенок капилляров клубочка

Клинические синдромы при БПГН

- *Остронефритический синдром*: мочевого осадок (эритроциты, цилиндры, лейкоциты), протеинурия до 3,0 грамм, нарушение азотовыделительной функции с повышением уровня креатинина.
- *Синдром быстро прогрессирующей почечной недостаточности*: нарушение функции почек рассматривается в рамках как острой почечной недостаточности (1-2 недели), так и в пределах перехода в хроническую почечную недостаточность в течение года с момента появления первых признаков болезни.

Диагностика БПГН основана на следующих критериях:

1. Клинические и лабораторные признаки нефритического/нефротического синдрома на фоне быстро развивающейся почечной недостаточности (ухудшение функции почек более 2 раз каждые 3 месяца и более).
2. Иммунологические исследования:
 - уровень IgA, IgM, IgG
 - уровень комплементов
 - АНЦА в сыворотке крови с определением специфичности к протеиназе 3 (ПР – 3) и миелопероксидазе (МПО)
 - антитела к базальной мембране капилляров (анти-БМК).

3. Нефробиопсия почки: всем пациентам с подозрением на БПГН показана биопсия почки, которое позволяет определить прогноз и выбор оптимального метода лечения.

Данные гистологического описания: фокальный некротизирующий ГН с разрывом капилляров и истечением крови в Bowman's пространство,

образование полулуний, состоящих из париетального эпителия и макрофагов (затем фиброзных).

Отличительная черта:

- все полулуния фиксируются на одной стадии эволюции (взрывной характер болезни);
- линейное свечение АТ находят у всех больных, независимо от тяжести;
- АТ почти всегда IgG, но в 1/3 случаев IgA (или IgM);
- линейные С3 - 60-70%.

4. Клинические и лабораторные признаки заболеваний, которые наиболее часто вызывают развитие БПГН: СКВ, системные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, лекарственная реакция (таблица 1.3).

Табл. 1.3. Классификация БПГН

Тип БПГН	Характеристика	Клинические варианты	Частота %
I	Опосредованный повреждающим действием антител к БМК, линейные отложения и свечение IgG при иммуногистологическом исследовании	Синдром Гудпасчера. Изолированное поражение почек, ассоциированное с АТ к БМК	5
II	Иммунокомплексный: Гранулярное отложение ИК в клубочках (в мезангии и капиллярной стенке). В сыворотке анти-БМК и АНЦА отсутствуют	Постинфекционный Постстрептококковый При висцеральных абсцессах Люпус –нефрит Геморрагический васкулит IgA –нефропатия Смешанная криоглобулинемия МБПГН	3-40
III	АНЦА-ассоциированный: малоиммунный с отсутствием иммунных отложений при иммунологическом исследовании. Повреждение обусловлено клеточными иммунными реакциями, включая нейтрофилы и моноциты,	Гранулематозный полиангиит (ГПА) Микроскопический полиангиит (МПА) Эозинофильный гранулематоз полиангиитом (ЭГПА)	50

	активированные АНЦА		
IV	Сочетание I и III типов	-	-
V	АНЦА-негативный васкулит почек: с отсутствием иммунных отложений	Идиопатический	5-10

Принципы лечения:

1. Незамедлительная *иммуносупрессивная терапия (ИСТ)* после клинической верификации диагноза с целью предотвращения необратимой катастрофической потери почечной функции: основной критерии - наличие остонефритического синдрома с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью при нормальных размерах почек и исключении других причин ОПН [1,3,4].

- пульс-терапия: метилпреднизолон (в/в капельно 1000 мг 1 раз в сутки в течение 3-х суток с последующим приемом внутрь в виде таблеток с постепенным снижением дозы), при необходимости пульс-терапию повторяют каждые 2-4 недели до восстановления функции почек;

- дополнительно алкилирующие препараты, особенно при выявлении васкулитов, наличии циркулирующих АНЦА: циклофосфан (ЦФА) в сверхвысоких дозах (в/в капельно 0.5 – 2.0 г/м² поверхности тела 1 раз в месяц или внутрь 2 мг/кг 1 раз /сутки, 6-12 месяцев);

При анти-БМК нефрите (тип I) с подтвержденным при нефробиопсии 100% полулунием назначение ИСТ не целесообразно. Однако, при уровне креатинина ниже 600 мкмоль/л назначают ИСТ в сочетании с интенсивным плазмаферезом. Проведение поддерживающей ИСТ при анти-БМК нефрите нецелесообразно. При уровне креатинина более 600 мкмоль/л агрессивная ИСТ терапия малоэффективна.

При иммунокомплексном БПН (тип II) также пульс-терапия метилпреднизолон (в/в капельно 1000 мг 1 раз в сутки в течение 3-х суток с последующим приемом внутрь в виде таблеток с постепенным снижением дозы).

При быстро прогрессирующем волчаночном нефрите назначается в/в циклофосфамид по 500 мг каждые 2 недели в течение 3 месяцев или микофенолата мофетил в дозе 3.0 грамм в сутки в течение 6 месяцев в сочетании с ГКС в виде пульс-терапии метилпреднизолоном в/в капельно 500-750 мг 1 раз в сутки в течение 3-х суток и с последующим приемом 1.0 – 0.5 мг/кг/сутки внутрь в виде таблеток в течение 4 недель с постепенным снижением дозы.

При малоиммунном БПН, ассоциированном с АНЦА (тип III) необходимо назначить циклофосфамид внутрь (2 мг/кг/сутки) или внутривенно (15 мг/кг) с интервалом 2 недели первые 3 инфузии, далее каждые 3 недели в сочетании с ГКС в высоких дозах (0.5 – 1.0 мг/кг внутрь или пульс-терапия 1000 мг в течение 1-3 дней).

2. *Интенсивный плазмаферез* в сочетании с иммуносупрессивной терапией (10-14 сеансов), показанный в случаях:

- при анти-БМК нефрите до появления потребности в гемодиализе,
- без анти-БМК нефрите, ЭКГН, имеющих признаки почечной недостаточности, требующих лечения гемодиализом (креатинин <500 мкмоль/л) на момент постановки диагноза.

При иммунокомплексном нефрите лечение плазмаферезом не показано, но показано при БПН у пациентов с криоглобулинемией.

3. *Нефропротективная терапия*: ингибиторы АПФ.

4. *Заместительная почечная терапия*.

1.3. Мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит (МПН)

Синонимы: IgA-нефрит (нефропатия), болезнь Берже, синфарингитная гематурия

Мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит - это морфологический вариант иммунокомплексного гломерулонефрита, характеризующийся пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангия и отложением иммунных комплексов в мезангии и под эндотелием. Характеризуется преимущественным отложением в клубочках иммуноглобулина А (IgA), могут присутствовать также IgG, IgM и C3 фракция комплемента [2,3,4].

Эпидемиология

МПН (IgA-нефропатия) – наиболее частый вариант первичного ГН в мире, однако ее распространенность варьирует в зависимости от географического региона, составляя, по данным морфологических регистров, от 10-20% в США и Европе, и до 40-45% - в странах Азии.

МПН чаще развивается у представителей азиатской и европеоидной расы, афроамериканцы заболевают реже. Дебют заболевания может начинаться в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на второе и третье десятилетия жизни.

Мужчины заболевают в среднем в 2 раза чаще, чем женщины.

Среди детей с гломерулярной гематурией около трети случаев связано с IgA-нефропатией. В 35-50% случаев рецидивирует в трансплантате и при этом выживаемость трансплантата выше, чем при других болезнях почек [3,4,5].

Этиология МПН

По этиологии МПН может быть первичным (идиопатическим) или вторичным.

Причинами вторичного МПН являются:

- заболевания печени: цирроз печени любой этиологии,
- заболевания кишечника: целиакия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит;
- болезни кожи: псориаз, герпетиформный дерматит;

- заболевания легких и бронхов: саркоидоз, муковисцидоз, идиопатический гемосидероз легких, облитерирующий бронхиолит;
- злокачественные новообразования:
 - рак легкого, гортани, поджелудочной железы, опухоли кишечника,
 - ходжкинская лимфома, Т-клеточные лимфомы (в том числе, грибовидный микоз)
- инфекции и паразитарные заболевания: ВИЧ-инфекция, HBV-инфекция, HCV-инфекция, диссеминированный туберкулез, лепра, хронический шистосомоз, токсоплазмоз;
- другие системные и аутоиммунные заболевания: геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, криоглобулинемия, склеродермия, синдром Шегрена, болезнь Бехчета, синдром Рейтера;
- заболевания, которые могут сочетаться с IgA-нефропатией: АНЦА-васкулиты (гранулематоз Вегенера), диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия.

Классификация МПГН:

- первичная (идиопатическая) IgA -нефропатия
- вторичная IgA-нефропатия.
- с преимущественным отложением IgA (IgA-МПГН; IgA-нефропатия);
- с преимущественным отложением IgM (IgM-МПГН; IgM-нефропатия);
- МПГН с IgG-депозитами или без них («иммунонегативный» МПГН)

В патогенезе, с учетом преимущественного отложения в мезангии IgA, отводится большая роль именно изменениям самой структуры IgA, обусловленным нарушениями процессов гликолизирования и полимерации и, как следствие, происходит нарушение взаимодействия с белками матрикса, рецепторами к IgA на мезангиальных клетках, с компонентами комплемента. Этот процесс приводит к накоплению полимерного IgA в мезангии и активации синтеза почечными клетками цитокинов и факторов роста с развитием характерных морфологических признаков.

Провоцирующими факторами являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей, острые инфекционные или вирусные гастроэнтериты, другие инфекции, вакцинация, УФ-облучение.

Клиническая картина МПГН

- гематурия - разной степени выраженности, вплоть до макрогематурии (40-50%);
- протеинурия - чаще до 1 г/сутки, но возможно более с развитием протеинурии нефротического уровня, т.е более 3,0 г/сут.;
- артериальная гипертензия чаще наблюдается при остром почечном повреждении (в дебюте или при обострении), либо при длительном течении болезни;

- острое почечное повреждение в сочетании с олигурией, отеками и АГ, может возникнуть на любой стадии IgA-нефропатии (как в дебюте, так и при хронической болезни почек (ХБП)), в результате тяжелого острого иммунного повреждения с развитием некротизирующего ГН с полулуниями или преходящей окклюзии канальцев эритроцитами;
- признаки хронической болезни почек развиваются не у всех больных IgA-нефропатией и обычно прогрессируют медленно;
- повышение уровня IgA в сыворотке крови, обнаруживаемое у 35-60% больных.

Варианты клинического течения МПГН:

- 1) Классический с повторными эпизодами макрогематурии
- 2) Бессимптомное течение
- 3) Атипичное течение

Классический с повторными эпизодами макрогематурии (синфарингитная гематурия) (у 30-50% больных):

- чаще развивается у молодых лиц;
- характерно острое начало с эпизода макрогематурии, возникает на фоне инфекционного заболевания (обычно респираторной, реже мочевой, кишечной инфекции и т.д.) одновременно или в первые 2-3 дня болезни и сохраняется от нескольких часов до нескольких дней;
- моча бурого цвета;
- боли в боку/поясничной области;
- наличие сгустков крови в моче не характерно;
- при микроскопическом исследовании осадка мочи обнаруживают эритроциты, эритроцитарные цилиндры;
- протеинурия;
- возможно нарушение функции почек, как правило, обратимое;
- отмечается транзиторная артериальная гипертензия (АГ);
- в промежутках между эпизодами макрогематурии сохраняется персистирующая микрогематурия, или наблюдается полная нормализация анализов мочи.

Бессимптомный (у 30-40% больных)

- чаще развивается у лиц после 40 лет;
- персистирующая микрогематурия в сочетании с ПУ и/или АГ.

Атипичные формы Ig-A нефропатии

- клинические симптомы очень часто схожи с другими вариантами гломерулярного повреждения, но отличаются гистологическими признаками IgA-нефропатии.

Диагностика МПГН:

- выше описанные клинические проявления и положительные результаты лабораторной диагностики (повышение уровня IgA, наличие микро- или макрогематурии),

- результаты биопсии почек с гистологическим исследованием.

Стратификация риска прогрессирования IgA-нефропатии

- В целом, течение IgA-нефропатии благоприятное. У пациентов с IgA-нефропатией при отсутствии или невысоком ($<0,5$ г/с) уровне ПУ риск прогрессирования заболевания невелик.
- Наличие персистирующей ПУ >1 г/с увеличивает риск прогрессирования IgA-нефропатии, независимо от других факторов риска.
- Наибольший риск прогрессирования почечной недостаточности наблюдается при ПУ >3 г/с, повышении уровня сывороточного креатинина ≥ 150 мкмоль/л, наличии АГ или их сочетании.
- Тяжесть морфологической картины является предиктором худшего прогноза.

Принципы лечения

Общие принципы:

- Больным с изолированной гематурией, а также с сочетанием гематурии с минимальной ПУ ($<0,5$ г/сут), нормальной СКФ и отсутствием АГ, лечение не показано. Эти пациенты должны находиться под наблюдением нефролога и раз в 6-12 месяцев проходить обследование (оценка ПУ, уровня креатинина/СКФ, АД) для своевременного выявления показаний к началу терапии.
- При персистировании ПУ $>0,5$ г/сут показана нефропротективная терапия. Возможно присоединение рыбьего жира.
- При ПУ нефротического уровня или персистировании ПУ >1 г/сут (несмотря на терапию иАПФ/БРА в течение 3-6 мес. и адекватный контроль АД) и СКФ >50 мл/мин/1,73 м² показана иммуносупрессивная терапия, включая агрессивную схему лечения [1,6].

Нефропротективная терапия:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ): лизиноприл внутрь 2,5-10 мг 1 раз в сутки или периндоприл внутрь 2-4 мг/сутки 1 раз, или рамиприл внутрь 1,25-5 мг 1 раз в сутки, или фозиноприл внутрь 10 мг 1-2 раза в сутки.
- Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) при ПУ от 0,5 до 1 г/сут (у детей от 0,5 до 1 г/сут/1,73 м²)
- При ПУ >1 г/сут рекомендуется длительное лечение иАПФ или БРА, с повышением дозы препаратов в зависимости от АД и его переносимости.
- При дислипидемии целесообразна коррекция липидных нарушений.

Иммуносупрессивная терапия IgA-нефропатии:

- Пациентам с персистирующей ПУ >1 г/сут необходимо проведение 6-месячного курса монотерапии кортикостероидами. Преднизолон внутрь 60 мг в сутки.

- У больных IgA-нефропатией со СКФ <30 мл/мин/1,73 м² не используются иммуносупрессивные препараты, за исключением случаев IgA-нефропатии с полунуниями и быстрым снижением функции почек.

- При развитии нефротического синдрома или протеинурии более 3,0 г/сут показана активная терапия ГКС, цитостатиками, в том числе пульс-терапия циклофосфаном.

1.4. Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Синонимы: мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН)
мембранопролиферативный гломерулонефрит

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МБПН) - это гломерулопатия, клинически проявляющаяся нефротическим синдромом, нередко гематурией, снижением функции почек и артериальной гипертензией, в сочетании с морфологической картиной пролиферации мезангиальных клеток, с формированием дольчатости клубочков, утолщением или двухконтурностью стенки капилляров (феномен «трамвайной линии»), за счет проникновения мезангиальных клеток в субэндотелиальное пространство, где они в кооперации с эндотелиоцитами продуцируют новое основное вещество внутри интракапиллярной мембраны [1,2,3].

Кроме пролиферации резидентных клеток, отмечается инфильтрация клубочков нейтрофилами и макрофагами, приводящая к воспалительной реакции с экссудативным компонентом как локального, так и диффузного характера.

В 10% всех случаев МБПН могут регистрироваться полунуния и в этом случае клинически отмечается быстропрогрессирующий нефритический синдром.

Эпидемиология

В странах Западной Европы распространенность МБПН варьирует от 4,6% до 11,3%, а в США не превышает 1,2%, составляя примерно 1—6 человек на 1 млн. населения. В странах Восточной Европы, Африки и Азии распространенность МБПН, по некоторым данным, достигает 30%, что связывают с большей распространенностью инфекций, прежде всего, вирусных гепатитов В и С. Следует отметить, что МБПН остается 3-ей и 4-ой по счету причиной ТХПН среди всех остальных форм первичного гломерулонефрита. Часто встречается у мужчин молодого возраста, а также у детей. У пожилых людей наблюдается крайне редко.

Классификация МБПГН

По расположению и характеру электронно-плотных депозитов при электронно-микроскопическом исследовании различают:

I тип - иммунные депозиты расположены под эндотелием и в мезангиальной области клубочков, состоящие из иммуноглобулинов и C3 компонент комплемента.

II тип - (болезнь плотных депозитов - DDD) располагающиеся внутри БМК неясной природы электронно-плотные депозиты, преимущественно состоящих из комплемента.

III тип - субэндотелиальные и субэпителиальные депозиты.

Следует отметить, что по данным иммунофлюоресцентного исследования депозиты состоят главным образом из моноклональных иммуноглобулинов, поликлональных иммуноглобулинов и комплемента, или преимущественно комплемента [3,4,7].

Этиология

- Вирусные гепатиты В и С;
- Хронические бактериальные инфекции (бак.эндокардит, шунт-нефрит, абсцессы);
- Грибковые, паразитарные инфекции (шистосомоз, эхинококкоз, малярия);
- Аутоиммунные заболевания (СКВ, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия, смешанная криоглобулинемия, трансплантационная нефропатия);
- Цирроз печени, саркоидоз, неспецифический язвенный колит;
- Злокачественные новообразования (опухоли, карциномы (легкие, почки, желудок, кишечник), лимфолейкоз, MGUS, миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфомы и др.)

Клиническая картина

Основные симптомы:

- микрогематурия, возможна в 10-20% случаях макрогематурия;
- выраженная протеинурия, вплоть до нефротического уровня;
- снижение азотовыделительной функции почек;
- артериальная гипертензия;
- редко анемия, связанная с активацией комплемента на поверхности эритроцитов;
- гипокомплементемия со снижением уровня C3 и/или C4 (часто при II типе МБПГН).

Следует отметить, что такое сочетание нефротического синдрома с нефритическим синдромом (отеки, АГ, гематурия) с нарушением функции

почек всегда должно насторожить на МБПГН. У 1/3 пациентов может проявиться клиническими признаками БПГН с наличием в почечном биоптате полулуний.

Диагностика МБПГН

Диагноз МБПГН выставляется на основании:

- клинических симптомов, сочетания нефротического и нефритического синдромов;
- результатов нефробиопсии с гистологическим исследованием.

Принципы лечения МБПГН

Иммуносупрессивная терапия при идиопатическом МБПГН показана только в случаях с нефротическим синдромом.

Наиболее оптимальной схемой иммуносупрессивной терапии идиопатического МБПГН при нефротическом синдроме или при медленно прогрессирующем падении функции почек является применение циклофосамида (2-2,5 мг/кг/сут) или микофенолата мофетила (1,5-2 г/сут) в сочетании с преднизолоном (40 мг/сут) по альтернирующей схеме. Продолжительность терапии должна составлять не менее 6 месяцев.

При идиопатическом МБПГН с быстро прогрессирующим нефритическим синдромом показан плазмаферез (по 3 л плазмы за сеанс 3 раза в неделю), пульс-терапия метилпреднизолоном (0,5-1,0 г/сут 3 дня) и далее поддерживающая иммуносупрессивная терапия по схеме.

При идиопатическом МБПГН с протеинурией менее 3,5 г/сутки, отсутствием нефротического синдрома и нормальной рСКФ рекомендуется поддерживающая терапия ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы под контролем протеинурии, СКФ и мочевого осадка.

Если в клинической картине доминирует изолированный мочевого синдром или синдром рецидивирующей макрогематурии, то ограничиваются нефропротективной терапией (диета 7, ИАПФ, АТ1 – антагонисты, статины) и стремятся к полной нормализации АД (не выше 130/80 мм рт. ст.).

Если у больного отмечается субнефротическая протеинурия (менее 3,5 г/сут) и снижение функции почек до уровня ХБП 3-4 стадии, то дополнительно могут быть назначены аспирин (975 мг/день) и дипиридамола (325 мг/день).

При вторичных формах МБПГН главным условием остается лечение основного заболевания. Особенно это касается инфекций.

При HCV-ассоциированном МБПГН с ХБП 1 и 2 ст. вне зависимости от патогенеза (некриоглобулинемический или криоглобулинемический варианты) первой линией терапии является применение пегилированного

интерферона альфа и рибавирина в обычных дозах с учетом генотипа вируса.

При ХБП 3, 4 и 5 стадий, включая диализный период, рекомендуется пегилированный интерферон альфа 2a (135 мкг подкожно 1 раз в неделю) или интерферон альфа 2b (1 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю). Согласно последним рекомендациям KDIGO рибавирин следует использовать с осторожностью при СКФ < 50 мл/мин/1,73 м² [5].

При криоглобулинемическом варианте МБПГН, который протекает с выраженными признаками криоглобулинемического васкулита (кожа, легкие, гломерулонефрит с полулуниями) препаратом выбора является ритуксимаб (анти-CD-20 моноклональное антитело), применение которого приводит к истощению пула В-лимфоцитов, продуцирующих криоглобулины (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4-х недель).

1.5. Мембранозный гломерулонефрит

Синонимы: мембранозная нефропатия, гломерулонефрит с субэпителиальными депозитами, экстрамембранозный нефрит.

Мембранозная нефропатия (МН) - это иммуноопосредованная не пролиферативная форма гломерулопатии, характеризующаяся диффузным утолщением и изменением структуры гломерулярной базальной мембраны вследствие субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов и отложения матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами [2,3,4,7].

Эпидемиология

- МН составляет 12-23% всех морфологических вариантов первичного гломерулонефрита (ГН) у взрослых и 1-5% у детей.

- Первичная МН развивается чаще у взрослых (особенно в возрасте 30-50 лет), среди заболевших преобладают мужчины (2,2м:1ж). У мужчин МН протекает тяжелее, чем у женщин.

- У взрослых МН - самая частая причина нефротического синдрома (НС) - 20-40% случаев, у детей она выявляется менее чем у 2 % больных с НС.

- Вторичная МН чаще развивается у детей (75%), чем у взрослых (25%).

- МН рецидивирует в трансплантате у 10% больных, может развиваться в трансплантате de novo.

Этиология

При мембранозном гломерулонефрите чаще причина остается не известной. Однако, указывается ряд следующих вторичных причин: вирусы, опухоли, лекарственные препараты (таблица 1.4). Кроме того, этиологическая связь может быть с СКВ, аутоиммунным тиреоидитом, синдромом Шигрена, сахарным диабетом, псориазом и др. Известно о

сильной связи одного нуклеотидного полиморфизма в генах, которые кодируют HLA-DQA1 и PLA₂R, встречаемой в 70-80% случаев (подоцитарный трансмембранный рецептор фосфолипазы A2 M-типа). PLA₂R отражает активность заболевания и степень протеинурии. Высокий титр anti-PLA₂R выявляется в крови пациентов с высокой активностью заболевания и массивной протеинурией. И, наоборот, концентрация anti-PLA₂R снижается на фоне лечения и становится неопределяемой в ремиссии заболевания. Рецидив заболевания сопровождается нарастанием титра anti-PLA₂R [3,4].

Табл. 1.4. Часто встречаемые причины мембранозной нефропатии

Инфекции	Опухоли	ЛС
Гепатит В, С Малярия Туберкулез Шистосомоз Филяриоз Сифилис Эхинококкоз	Рак почки Рак легких Рак кишечника Лимфомы Хронический лимфолейкоз	D-пеницилламин Препараты золота Каптоприл НПВС

Патогенез мембранозной нефропатии

В патогенезе In situ формируются иммунные комплексы из связанного с подоцитами антигена и аутоантител IgG-класса, что ведет к активации комплемента по классическому пути с образованием в субэпителиальном пространстве мембраноатакующего комплекса - МАС (C_{5b-9}). Основной субкласс антител при идиопатической МН - IgG₄, при вторичных формах МН могут обнаруживаться субэпителиальные и интрамембранозные депозиты и других субклассов - IgG₁, IgG₃ и др.

МАС (C_{5b-9}) вызывает сублетальное повреждение подоцитов через образование реактивных кислородных радикалов и окисленных производных полиненасыщенных жирных кислот, содержащих 20 углеродных атомов (эйкозаноидов), реорганизацию активного цитоскелета, диссоциацию белков щелевидной диафрагмы путем прямого цитопатического действия. В результате этих повреждений усиливается проницаемость гломерулярной капиллярной стенки, развивается протеинурия.

Клиническая картина

- Нефротический синдром, включающая в себя выраженную ПУ более 3 грамм в сутки, гипоальбуминемию, отеки, гиперлипидемию. Однако около 20% больных с МН имеют протеинурию меньше нефротического уровня.

- Микрогематурия выявляется у 50%, но без эритроцитарных цилиндров и лейкоцитов.

- Поскольку снижение функции наступает медленно при МН, функция почек в норме у 80% при выявлении МН.

- АГ в начале заболевания встречается редко, позже наблюдается у 20-50% пациентов.
- Наблюдаются клинические симптомы и лабораторные признаки заболеваний, вызвавших вторично МН.
- Тромботические осложнения, которые чаще встречаются при МН, чем при других формах (тромбоз почечных вен - 29%, тромбозы глубоких вен конечностей - 17%, легочные тромбоэмболии - 17%).

Диагностика

1. Результаты морфологического исследования почек, т.е. нефробиопсии как «золотой стандарт» в нефрологии.

2. Определение уровня в крови антител к PLA2R. Следует отметить, что в случае положительного теста на антитела к PLA2R при МН с нефротическим синдромом не требуется абсолютного проведения биопсии почки. АТ к PLA2R являются биомаркером, позволяющим с высокой точностью установить диагноз МН и избежать рисков, связанных с биопсией. Исчезновение в крови АТ к PLA2R (определенных с помощью метода ИФ или ELISA) свидетельствует о ремиссии. Персистирование АТ к PLA2R через 3-6 месяцев наблюдения (определенных с помощью метода ИФ или ELISA) свидетельствует о сохранении активности МН, требующее коррекции в терапии. Напротив, нефробиопсия обязательно показана в случае нетипичного клинического течения МН, быстрого снижения рСКФ, отклонения серологических показателей, в частности положительные антиядерные антитела, отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию и прогрессирование почечной недостаточности (снижение рСКФ) или персистирование нефротического синдрома, несмотря на исчезновение АТ к PLA2R.

3. Исключение вторичных причин заболевания, включающее в себя:

- комплексную оценку клинико-лабораторных данных;
- скрининг на наличие злокачественных образований пациентам более старшего возраста (старше 65 лет);
- тщательная оценка анамнеза (системные заболевания, болезни щитовидной и др.) и физикальное обследование (кожа, суставы);
- исключение инфекций, вызванных ВГВ, ВГС, ВИЧ, а также сифилиса (при наличии показаний);
- рентгенографию органов грудной клетки (исключение саркоидоза);
- наличие в анамнезе приема определенных лекарственных средств (НПВП, препаратов золота, пенициллина);
- определения антиядерных антител;
- ультразвуковое исследование почек.

С учетом того, что при МН часто наблюдаются спонтанные ремиссии и иммуносупрессивная терапия вызывает побочные эффекты, необходимо оценить риск прогрессирующей утраты функции почек еще до начала

лечения. В таблице 1.5 представлены клинические критерии оценки риска прогрессирующей потери функции почек.

Табл. 1.5. Оценка риска потери функции почек

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Нормальная рСКФ, • протеинурия <3,5 г/сутки и сывороточный альбумин >30 г/л ИЛИ • Нормальная рСКФ, протеинурия <3,5 г/сутки или ее снижение >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА	• Нормальная рСКФ, протеинурия >3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА И • Не удовлетворяет критериям высокого риска	рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²* и/или протеинурия >8 г/сутки более 6 месяцев ИЛИ • Нормальная рСКФ, протеинурия >3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения >50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА И хотя бы один критерий из: • сывороточный альбумин <25 г/л** • АТ к PLA2R >50 ОЕ/мл*** • α1-микроглобулин мочи >40 мкг/мл • IgG в моче >1 мкг/мл • β2-микроглобулин в моче >250 мг/сутки • Индекс селективности протеинурии >0,20****	Жизнеугрожающий нефротический синдром ИЛИ • Быстрое ухудшение функции почек, не имеющее других объяснений

Лечение МН

Все пациенты с первичной МН должны получать оптимальную поддерживающую терапию. Иммуносупрессивную терапию следует проводить пациентам с наличием риска прогрессирования повреждения почек (см. таблицу 1.5). Ниже представлены наиболее часто применяемые схемы лечения при МН (таблица 1.6) [1,6].

Табл. 1.6 - Схема лечения МН

Циклофосфамид (циклический режим)	Метилпреднизолон по 1 г в/в 3 дня подряд в начале терапии (1, 3, 5 месяц) • Преднизон 0,5 г/кг/сут (1, 3, 5 месяц) • Циклофосфамид 2,5 мг/кг/сут (2, 4, 6 месяц)‡
Циклофосфамид (постоянный прием)	Метилпреднизолон по 1 г в/в 3 дня подряд в начале терапии (1, 3, 5 месяц) • Преднизон 0,5 мг/кг/сут 1-6 месяцев с постепенным снижением дозы • Циклофосфамид 1,5 мг/кг/сут 1-6 месяцев‡
Ритуксимаб	• Ритуксимаб по 1 г в/в дважды с интервалом в 2 недели* • Ритуксимаб по 375 мг/м ² в/в 1-4 введения с интервалом в 1 неделю
Такролимус	• Такролимус по 0,05-0,1 мг/кг/сут, целевая остаточная концентрация препарата в крови 3-8 нг/мл (3,7-9,9 нмоль/л), продолжительность терапии 12 месяцев†
Циклоспорин	• Циклоспорин по 3,5 мг/кг/сут, целевая остаточная концентрация препарата в крови 125-225 нг/мл (104-187 нмоль/л)†

Алгоритм лечения идиопатической мембранозной нефропатии отражен на рисунке 1.7, включающий определенные схемы иммуносупрессивной терапии с целью достижения клинико-лабораторной ремиссии.

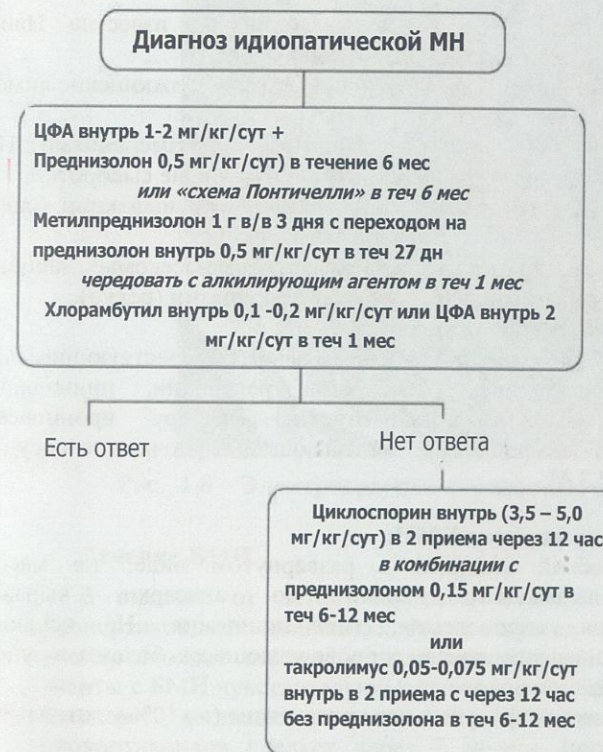


Рис. 1.7 - Алгоритм лечения идиопатической мембранозной нефропатии

1.6. Болезнь минимальных изменений

Определение

Болезнь минимальных изменений (БМИ) - это гломерулопатия, характеризующаяся картиной нефротического синдрома и морфологически представляющая собой слияние ножковых отростков эпителиальных клеток (подоцитов) при электронной микроскопии.

Эпидемиология

Встречается чаще у детей. Среди мальчиков чаще в 2 раза, чем у девочек. Отмечаются случаи среди взрослых. Соотношение 1:1,4.

БМИ является самой частой причиной НС среди детей. БМИ встречается у детей младшего возраста в 80-90%, у подростков - 50%, у взрослых - в 10-20% случаев.

Этиопатогенез

На современном этапе этиология до сих пор не известна. Наиболее возможными причинами вторичной БМИ являются:

- опухоли (болезни крови - лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, лейкемии; солидные опухоли),
- лекарства (часто сочетание с интерстициальными изменениями): НПВС, литий, эналаприл, интерферон, антибиотики, иммунные сыворотки,
- инфекции верхних дыхательных путей и другие инфекции (сифилис, ВИЧ, микоплазма, эконококкоз, туберкулез),
- аллергические реакции (пищевая аллергия, укусы насекомых, вакцинация,
- Ig нефропатия, сахарный диабет, другие нефропатии (редко),
- генетическая предрасположенность.

Патогенез БМИ до конца не изучен. Существующие данные подтверждают нарушение Т-клеточной регуляции, приводящее к подоцитопатии. Особую роль отводят фактору проницаемости, продуцируемый Т-лимфоцитами, повышающий клубочковую сосудистую проницаемость [2,3,4].

Клиническая картина БМИ:

1. Нефротический синдром в развернутом виде, т.е. массивная протеинурия, выраженные отеки до анасарки, выраженная гипоальбуминемия, гиповолемия, гиперлипидемия. Не исключается развитие нефротического криза, сопровождающееся болями в животе и кожной эритемой.

2. Диастолическая артериальная гипертензия (до 10% у детей и 30-35% у взрослых).

3. Микрогематурия преходящая (у 33% пациентов).

4. Признаки острого почечного повреждения с нарушением азотовыделительной функции.

Диагностика БМИ:

1. Клинические проявления и результаты лабораторных исследований. Основным проявлением является нефротический синдром.

2. Морфологическая верификация, т.е. нефробиопсия.

По данным электронной микроскопии - обширные распластованные малые отростки подоцитов в отсутствие электронно-плотных депозитов (Рисунок 1.8). При световой микроскопии гломерулярные повреждения отсутствуют или выявляется минимальное расширение мезангиального пространства. Иммунофлюоресцентная микроскопия негативна.



Рис. 1.8 – Электрограмма измененных подоцитов при БМИ

Лечение БМИ

В отличие от детей, взрослые с БМИ отвечают на терапию глюкокортикоидами медленнее. Рекомендуется назначать высокие дозы глюкокортикоидов перорально для инициальной терапии БМИ. Обычно пациенты с БМИ чувствительны к глюкокортикоидам, при этом более 80% пациентов достигают ремиссии. Начинать снижение дозы глюкокортикоидов следует через 2 недели после достижения полной ремиссии [1,6,7].

Табл. 1.7 Схема лечения пациентов с БМИ

Препарат	Схема терапии	Частота ремиссии
Инициальная терапия, лечение глюкокортикоидами	Преднизолон: 1 мг/кг/сут (максимум 80 мг/сут) или 2 мг/кг через день (максимум 120 мг через день) в течение минимум 4 недель, максимум до 16 недель (при хорошей переносимости). После достижения ремиссии снижать дозу в течение минимум 24 недель.	80-90%
Инициальная терапия, если глюкокортикоиды противопоказаны	Циклофосфамид перорально 2-2,5 мг/кг/сут в течение 8 недель Циклоспорин 3-5 мг/кг/сут в двух равноразделенных дозах в течение 1-2 лет Такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сут в двух равноразделенных дозах в течение 1-2 лет	75% 75% 90%*
Часто рецидивирующая/стероидзависимая	Циклофосфамид перорально 2-2,5 мг/кг/сут, с учетом лейкоцитарной формулы, на 8-12 недель.	75%

БМИ	Вероятность рецидивов меньше при 12-недельном курсе лечения СЗ БМИ Начальная доза: 3-5 мг/кг/сут в двух равноразделенных дозах в течение 1-2 лет 0,05-0,1 мг/кг/сут в двух равноразделенных дозах в течение 1-2 лет - Если проводится мониторинг концентрации, рекомендуемые начальные уровни: - циклоsporин: 150-200 нг/мл (125-166 нмоль/л) - такролимус: 4-7 нг/мл (5-8,7 нмоль/л) - После отмены глюкокортикоидов по возможности снизить дозу иКН Рекомендуемые дозы: <3 мг/кг/сут для циклоспорина, <0,05 мг/кг/сут для такролимуса - Предпринять попытку снижения и отмены иКН через минимум 1 год лечения, если это возможно - При иКН-зависимости снизить дозу до минимальной, способной поддерживать ремиссию, мониторинг функции почек (биопсия почки при нарушении функции) Сменить препарат, если токсичность иКН подтверждена. Схемы индукции: 375 мг/м² №4 ежедневно 375 мг/м², однократное введение; повторное введение через 1 неделю при количестве CD19+ клеток >5/мм³ 1 г в два введения с интервалом 2 недели Рецидив после индукции: 375 мг/м² однократно или 1 г в/в однократно	70%
Ингибиторы кальциневрина • Циклоспорин • Такролимус		
Ритуксимаб		
Микофенолаты • ММФ • микофеноловая кислота	Начальная доза: 1000 мг x 2 раза в день 720 мг x 2 раза в день Предпринять попытку снижения и отмены микофенолатов через минимум 1 год лечения, если это возможно	

1.7. Фокально-сегментарный гломерулонефрит (ФСГС)

Определение

ФСГС – это форма гломерулопатии, для которой характерно склерозирование отдельных сегментов (сегментарные изменения) в части клубочков (фокальные изменения), остальные клубочки в начале болезни интактны. Следует отметить, что название ФСГС формируется из гистологических признаков:

- более 50% клубочков вовлечено (фокальный) в патологический процесс;
- внутри клубочка рубцевание (склероз) сегментов клубочка.

По рекомендации KDIGO 2021 было принято решение отказаться от термина «идиопатический» и дать следующее определение ФСГС с использованием термина «первичный», т.е это клинико-морфологический синдром, при котором по данным световой микроскопии биоптата почки выявляется профиль повреждения ФСГС, электронная микроскопия биоптата почки демонстрирует диффузное распластывание малых отростков подоцитов, а клинически у пациентов наблюдается НС.

Классификация ФСГС (по данным световой микроскопии)

1. Первичный - диффузное распластывание малых отростков подоцитов, внезапное развитие нефротического синдрома (часто внезапное начало, поддающееся лечению);
2. Генетический - семейный, в рамках наследственных синдромов, спорадический;
3. Вторичный - вирусный, лекарственный, результат адаптивного ответа на различные повреждения (сегментарное распластывание малых отростков подоцитов, постепенное начало, протеинурия без нефротического синдрома),
4. Неуточненный ФСГС - сегментарное распластывание малых отростков подоцитов, протеинурия без нефротического синдрома, нет признаков вторичной природы.

Эпидемиология ФСГС

- ФСГС наблюдается у 15% взрослых больных хроническим гломерулонефритом.
- ФСГС является самой частой причиной нефротического синдрома у взрослых (20-25%) и стероидрезистентного нефротического синдрома у детей (более 50%).
- В структуре идиопатического нефротического синдрома ФСГС занимает до 35% у взрослых и до 20% у детей.
- Как прогрессирующая форма поражения почек, ФСГС является наиболее частой причиной терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии.
- Среди взрослых больных ФСГС преобладает у мужчин (60%).

- ФСГС рецидивирует в трансплантированной почке у 30–50% больных.

Этиология ФСГС

Существуют известные/предполагаемые причины вторичного ФСГС, представленные в таблице 1.8. Следует разделять вторичные причины, как по отношению к повреждению эпителиальных клеток клубочка, так по отношению к адаптивным изменениям при клубочковой гипертензии [2,3,4,7].

Табл. 1.8. Вторичные причины ФСГС

Вторичный по отношению к повреждению эпителиальных клеток клубочка	
Вирусные инфекции	ВИЧ (установлено) ЦМВ (вероятно) Парвовирус В19, ВЭБ, HCV (возможно) Гемофагоцитарный синдром (возможно) SARS-CoV-2 (при наличии мутации <i>APOL1</i>)
Лекарственно-индуцированные	Прямое воздействие противовирусных препаратов Ингибиторы mTOR, иКН Антрациклины Героин (с примесями) Литий Интерферон Анаболические стероиды НПВП
Вторичный по отношению к адаптивным изменениям при клубочковой гипертензии	
Исходно сниженное количество нефронов	Рефлюкс-нефропатия Дисплазия почечной ткани Олигомеганефрония Серповидно-клеточная анемия Связанный с возрастом ФСГС
Исходно нормальное количество нефронов	Гломерулопатия, связанная с ожирением Первичные гломерулярные заболевания Системные состояния, например, диабетическая нефропатия, гипертонический нефросклероз

Клиническая картина ФСГС

- у 90% детей и 70% взрослых с ФСГС при выявлении определяются клинические и лабораторные признаки НС
- персистирующую протеинурию без НС имеют менее 30% пациентов у 50% взрослых при выявлении ФСГС отмечается АГ

- у большинства пациентов с НС протеинурия сочетается с микрогематурией, макрогематурия редко
- у 20-25 % уже в дебюте отмечаются признаки почечной недостаточности, у 30% - проявляются позже
- при ряде вторичных форм ФСГС наблюдаются клинические и лабораторные признаки основного заболевания.

Диагностика ФСГС

1. Морфологическая верификация по данным нефробиопсии, которую проводят с дифференциально-диагностической целью и оценки морфологических критериев прогноза заболевания. Выше была указана классификация ФСГС по данным световой микроскопии.
2. Клиническая диагностика с исключением вторичных причин заболевания (таблица 8).
3. Генетическое исследование. Нет доказательной базы для проведения рутинных исследований у взрослых, даже в случаях стероидрезистентности. Показания к генетическому исследованию:
 - Семейный анамнез и/или клинические признаки, характерные для наследственных синдромов
 - Помощь в постановке диагноза, особенно если клинические проявления не являются специфичными для конкретного заболевания
 - Ограничение применения иммуносупрессивной терапии, особенно у пациентов, которые вероятнее всего на нее не ответят
 - Определение риска рецидива заболевания после трансплантации почки
 - Для оценки риска при трансплантации от родственного донора или при высоком подозрении на наличие мутации гена *APOL1*
 - Помощь в пренатальной диагностике

Лечение ФСГС

Для оценки эффективности проводимого лечения необходимо определять периоды ремиссии, рецидива, резистентности и зависимости при ФСГС, представленные в таблице 1.9. Крайне важно для врача и для пациента достижение ремиссии заболевания и уменьшение протеинурии для снижения частоты осложнений НС и риска прогрессирующей утраты функции почек [1,6,7]. Лечение ФСГС подробно изложено в таблице 1.10.

Табл. 1.9. Определение ремиссии, рецидива, резистентности и зависимости при ФСГС

Полная ремиссия
Снижение протеинурии до <0,3 г/сут или отношение белка-креатинин (ОБК) <300 мг/г (или <30 мг/ммоль), стабильный креатинин сыворотки и альбумин сыворотки >3,5 г/дл (35 г/л)
Частичная ремиссия
Снижение протеинурии до 0,3-3,5 г/сут или ОБК 300-3500 мг/г (или 30-350 мг/ммоль) и снижение на >50% от исходного уровня

Рецидив
Протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) после достижения полной ремиссии или повышение протеинурии более чем на 50% во время частичной ремиссии
Стероидрезистентный ФГДС
Персистирующая протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) со снижением менее чем на 50% от исходного уровня, несмотря на прием преднизона 1 мг/кг/сут или 2 мг/кг в альтернирующем режиме на протяжении более 16 недель
Стероид-зависимый ФГДС
Рецидив, развивающийся на фоне терапии глюкокортикоидами или в течение 2 недель после её завершения
Ингибитор кальциневрина (иКН)-резистентный ФГДС
Персистирующая протеинурия >3,5 г/сут или ОБК >3500 мг/г (или 350 мг/ммоль) со снижением менее чем на 50% от исходного уровня, несмотря на прием циклоспорина с остаточной концентрацией 100-175 нг/мл (83-146 нмоль/л) или такролимуса с остаточной концентрацией 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л) в течение 4-6 месяцев
иКН-зависимый ФГДС
Рецидив на фоне терапии циклоспорином или такролимусом >12 месяцев или в течение 2 недели после её завершения

Таблица 1.10 Схема лечения пациентов с ФГДС

Лечение	Доза и длительность
Глюкокортикоиды	Начальная доза: - преднизолон ежедневно 1 раз в сутки в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг), или через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг) Длительность применения высокой дозы: - до достижения ремиссии, но не менее 4 и не более 16 недель под контролем нефролога. - Стероид-чувствительные пациенты скорее всего продемонстрируют некоторое снижение протеинурии в сроки менее 16 недель - Может не быть необходимости продолжать лечение высокими дозами глюкокортикоидов до 16 недель, если протеинурия персистирует и нет тенденции к развитию ремиссии, особенно у пациентов с развитием побочных эффектов Постепенная отмена глюкокортикоидов: - При быстром развитии ремиссии продолжайте терапию высокими дозами глюкокортикоидов до 2 недель или до полного исчезновения протеинурии. Снижайте дозу преднизолона на 5 мг каждые 1-2 недели, до достижения общей длительности лечения 6 месяцев - Если в течение 8-12 недель лечения высокими дозами глюкокортикоидов достигнута частичная ремиссия, продолжайте лечение до 16 недель, чтобы не упустить возможность достижения полной ремиссии. После этого снижайте дозу преднизона на 5 мг каждые 1-2 недели, до достижения общей длительности лечения 6 месяцев

	Если пациент демонстрирует стероид-резистентность или серьезные побочные эффекты терапии, следует быстро снизить дозу глюкокортикоидов до переносимой и рассмотреть перевод пациента на иКН
Ингибиторы кальциневрина	Начальная доза: - Циклоспорин 3-5 мг/кг/сутки в два приема или такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сутки в два приема - Для минимизации нефротоксичности следует контролировать остаточный уровень препаратов в крови - Целевой остаточный уровень для циклоспорина 100-175 нг/мл (83-146 нмоль/л) - Целевой остаточный уровень для такролимуса 5-10 нг/мл (6-12 нмоль/л) Длительность лечения для определения эффективности иКН: - Циклоспорин или тарколимус следует продолжать применять в, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации по меньшей мере 4-6 месяцев, прежде чем сделать заключение, что пациент резистентен к иКН Общая длительность лечения иКН: - У пациентов с частичной или полной ремиссией следует продолжать лечение циклоспорином или тарколимусом в дозах, позволяющих поддерживать целевые остаточные концентрации, не менее 12 месяцев чтобы минимизировать развитие обострений - Доза циклоспорина или такролимуса может быть постепенно снижена до полной отмены в течение 6-12 месяцев при хорошей переносимости

Библиография

1. Рациональная фармакотерапия в нефрологии /под общ. ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова - М.: Литтерра, 2006. - 896 с.
2. Руководство по нефрологии. Руководство для врачей / под редакцией Роберта В. Шрайера/ Перевод с английского языка под общей редакцией Н.А.Мухина 6-е издание переработанное и дополненное. -М.: Геотар-Медиа, 2009. - 560 с.
3. Нефрология. Руководство для врачей /под редакцией И.М.Шилова/- 2-е издание исправленное и дополненное. - М.: Геотар-Медиа, 2010.- 696с.
4. Нефрология. Клинические рекомендации /под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.- 816 с.
5. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. 2021 г. 233 с.
6. Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней. Нефрология и диализ · Т. 24, № 4, 2022.
7. Нефрология. А.Б. Канатбаева, К.А. Кабулбаев. Учебник. Алматы. ТОО «BrandBook», 2021. - 448 с

Глава 2. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Список сокращений

АГ- артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивные препараты
АД – артериальное давление
АКС – ассоциированные клинические состояния
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II
АСК – ацетилсалициловая кислота
 α -АБ – альфа-адреноблокаторы
 β -АБ – β -адреноблокаторы
БКК – блокаторы кальциевых каналов
ГК – гипертонический криз
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДГП – дигидропиридины
ДКАД – домашний контроль АД
ДЛП – дислипидемия
ДМАД – домашнее мониторирование АД
ЕОК – Европейское Общество Кардиологов
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИСАГ – изолированная систолическая АГ
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ОТ – объем талии
ОХС – общий холестерин
ОКС – острый коронарный синдром
ПИМ – перенесенный инфаркт миокарда
ПОМ – поражение органов-мишеней
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование АД
СН – сердечная недостаточность
СНснФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СПВ – скорость пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ССР – сердечно-сосудистый риск
ТГ – триглицериды
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТИМ – толщина интима/медиа
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ХЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ – цереброваскулярные болезни
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ESC – Европейское общество кардиологов
ESH – Европейское общество по гипертонии

2.1. Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) – это синдром стабильного повышения систолического артериального давления (САД) до ≥ 140 мм.рт.ст. и диастолического (ДАД) до ≥ 90 мм. рт. ст. [1, 2]. Различают эссенциальную (первичную) артериальную гипертензию, частота которой составляет 90–92 % и симптоматическую (вторичную), которая встречается значительно реже - около 8–10 % от всех случаев АГ.

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) – хроническое, медленно прогрессирующее заболевание неизвестной этиологии, имеющее наследственную предрасположенность, полигенный характер развития, стабильное повышение артериального давления без органического поражения органов и систем, участвующих в регуляции артериального давления.

Симптоматическая артериальная гипертензия (САГ) – это синдром артериальной гипертензии вторичного характера, обусловленный определенной патологией со стороны регулирующих артериальное давление органов и систем. Эта АГ с определенной этиологией. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45% [3]. Артериальная гипертензия является одним из главных факторов риска развития ССЗ и смертности от них. По данным проспективных эпидемиологических исследований, АГ увеличивает риск смерти: от ИБС в 3 раза, от инсультов мозга в 6 раз. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет. АГ является ведущим ФР развития сердечно-сосудистых (СС) (инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (ХБП) заболеваний [4].

Этиология и патогенез заболевания

Этиология АГ до настоящего времени остается не до конца изученной. Однако, выявлены различные как эндогенные, так и экзогенные факторы, независимо и во взаимодействии связанные с повышением АД. Согласно теории мозаики (Э.Пейдж), - если в развитии АГ изначально играет роль один из факторов, то в дальнейшем в стабилизации повышенного АД уже участвуют в тесном взаимодействии множественные факторы [4,5].

Предрасполагающие факторы:

- Возраст — увеличение возраста ассоциировано с повышением частоты АГ и уровня АД (прежде всего систолического);
- Избыточная масса тела и ожирение способствуют повышению АД;

• Наследственная предрасположенность — повышение АД встречается приблизительно в 2 раза чаще среди лиц, у которых один или оба родителя имели АГ. Эпидемиологические исследования показали, что около 30% вариаций АД в различных популяциях обусловлены генетическими факторами.

• Избыточное потребление натрия (>5 г/день);

• Злоупотребление алкоголем

• Гиподинамия [1,3,4].

Стойкое и длительное повышение АД обусловлено изменением соотношения трех гемодинамических показателей:

• повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС);

• увеличением сердечного выброса (минутного объема);

• увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) [4,5].

Механизмы развития артериальной гипертензии

1. **Нейрогенные:** 1) усиление симпатических прессорных механизмов. 2) ослабление барорецепторного депрессорного механизма.
2. **Гуморальные** указаны в табл. 1.

Табл. 2.1. Нейрогуморальные механизмы регуляции АД

Гипертензивные	Гипотензивные
1. Симпатико-адреналовая система 2. Ренин-ангиотензиновая система 3. Альдостерон 4. Вазопрессин (АДГ) 5. Эндотелин 6. Простагландины: Тромбоксан А ₂ , ПГF ₂	1. Калликреин-кининовая система 2. Натрий-уретические пептиды 3. Окись азота (NO) 4. Простагландины ПГ E ₂ 5. Простациклин

3. Сосудистые:

1. **Гиперреактивность сосудистой стенки** к действию прессорных гуморальных факторов.

2. **Структурные изменения сосудистой стенки** артерий мышечного (резистивного) и эластического типа.

3. **Дисфункция эндотелия** с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций (тканевого ангиотензина-II, эндотелина) и снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, NO, простациклина и др.); снижение противосвертывающей активности эндотелия (простациклин, тромбомодулин). В развитии АГ важнейшую

роль играет нарушение взаимоотношений прессорных и депрессорных систем организма.

4. **Нарушение микроциркуляции** (снижение плотности капилляров);

5. **Нарушение барорецепторного звена** системы центральной регуляции уровня АД;

6. **Повышение жесткости крупных сосудов.**

7. **Нарушение мембранного транспорта катионов** (Na^+ , Ca^{2+} , K^+) [4].

Артериальная гипертензия – синдром стойкого повышения артериального давления с многофакторными механизмами развития. По современным представлениям данное патологическое состояние рассматривается с позиций дезорганизации различных звеньев сложной системы, удерживающей АД на нормальном уровне (рис. 2.1). Основная роль в поддержании давления в артериях принадлежит симпатoadренальной системе (САС), которая включает определенные отделы головного мозга (гипоталамус, нейроретикулярную формацию ствола), периферические симпатические ганглии, симпатические нервы и мозговое вещество надпочечников [5]. Повышение активности центральных отделов САС приводит к генерированию импульсов, передающихся через симпатические нервы к тканям-мишеням. Более крупные нервы, подходящие к сосудам, разветвляются на тонкую сеть волокон, имеющих на конце расширения – **адренергические синапсы** – структуры передачи сигнала. Под влиянием нервных импульсов в синапсах происходит высвобождение медиатора – **норадреналина**, действующего на рецепторы гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Адренергические синапсы ГМК артерий и артериол имеют в своей структуре α -адренорецепторы (α_1 и α_2) и β -адренорецепторы (β_1 и β_2). **Активация α_1 -адренорецепторов приводит к вазоконстрикции, β_2 -адренорецепторов – к вазодилатации** [5,6]. Количество постсинаптических α_1 -адренорецепторов значительно преобладает над β -адренорецепторами, поэтому выброс из синапсов норадреналина в итоге вызывает **вазоконстрикцию**. Высокая частота пульса в покое, которая может быть результатом повышенной активности САС, является хорошо известным предиктором АГ. Активность САС регулируется центрами, расположенными в **рострально-вентролатеральной области продолговатого мозга**, и получающими информацию от **барорецепторов**, реагирующих на изменения давления синокаротидной зоны – сегмента сонных артерий и аорты [5]. **Возбуждение α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов** продолговатого мозга снижает активность симпатического и стимулирует деятельность парасимпатического отдела ВНС. Перечисленные эффекты ведут к снижению тонуса артерий и артериол, и, следовательно, величины АД. Кроме того, стимуляция I_1 -рецепторов уменьшает реабсорбцию натрия и воды в проксимальных канальцах почек, снижает высвобождение КХА надпочечниками, вызывая

снижение тонуса артериол, в итоге приводит к снижению АД. Данный механизм развития АГ используется в фармакологической практике лечения АГ путем применения **агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов** [5].

Другим механизмом регуляции АД является **ренин-ангиотензиновая система (РААС)** – сложная функциональная структура. РААС подразделяется на 2 компонента: 1) **циркулирующую РААС** в плазме крови и 2) **локальную РААС**, присутствующую в миокарде, сосудах, почках и головном мозге [5]. **Механизм действия:** РААС активируется Ренином, высвобождающимся в результате: а) стимуляции β_1 - и β_2 -адренорецепторов ЮГА почек, б) падением давления в сосудах клубочков, в) снижением концентрации натрия, хлора и г) повышением уровня калия в плазме крови. Под действием Ренина через ряд ферментативных реакций ангиотензиноген превращается в биологически активное вещество – **Ангиотензин I (АТ I)**. **Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ)** расщепляет этот неактивный продукт главным образом в легких, но также в почках и головном мозге до высокоактивного **Ангиотензин II (АТ II)** – мощного вазоконстриктора. **АТ II является главным звеном РААС**, оказывающим влияние на многие органы и ткани через специфические рецепторы 1-го и 2-го типов (AT_1 - и AT_2). К непосредственным эффектам АТ II относятся: а) усиление сокращения миокарда, б) вазоконстрикция артерий и артериол, в) усиление синтеза альдостерона и г) выброса КХА (адреналина и норадреналина) надпочечниками, д) увеличение реабсорбции Na и воды в почках, е) стимуляция выброса норадреналина симпатическими нервными окончаниями. **АТ II стимулирует высвобождение альдостерона и вазопрессина**. Альдостерон и вазопрессин вызывают задержку Na и воды, повышая АД. Альдостерон также усиливает экскрецию калия; низкий K плазмы ($<3,5$ ммоль/л) повышает вазоконстрикцию через закрытие калиевых каналов. **Ангиотензин III**, присутствующий в кровотоке, стимулирует высвобождение альдостерона так же активно, как АТ II, но обладает гораздо меньшей сосудосуживающей активностью. Поскольку фермент химаза также конвертирует АТ I в АТ II, препараты, ингибирующие АПФ, не полностью подавляют продукцию ангиотензина II (феномен «ускальзывания»).

Секреция ренина контролируется 4-мя механизмами:

- **Почечным сосудистым рецептором** – чувствительным к изменениям давления в стенке **афферентной артериолы**.
- **Рецептором плотного пятна** – чувствителен к изменениям скорости поступления и концентрации содержания натрия в дистальных канальцах.
- **Циркулирующим ангиотензином** – влияет на продукцию ренина в клетках ЮГА почек по механизму обратной связи.

– САС – активирует выработку ренина через стимуляцию бета-рецепторов [5,6].

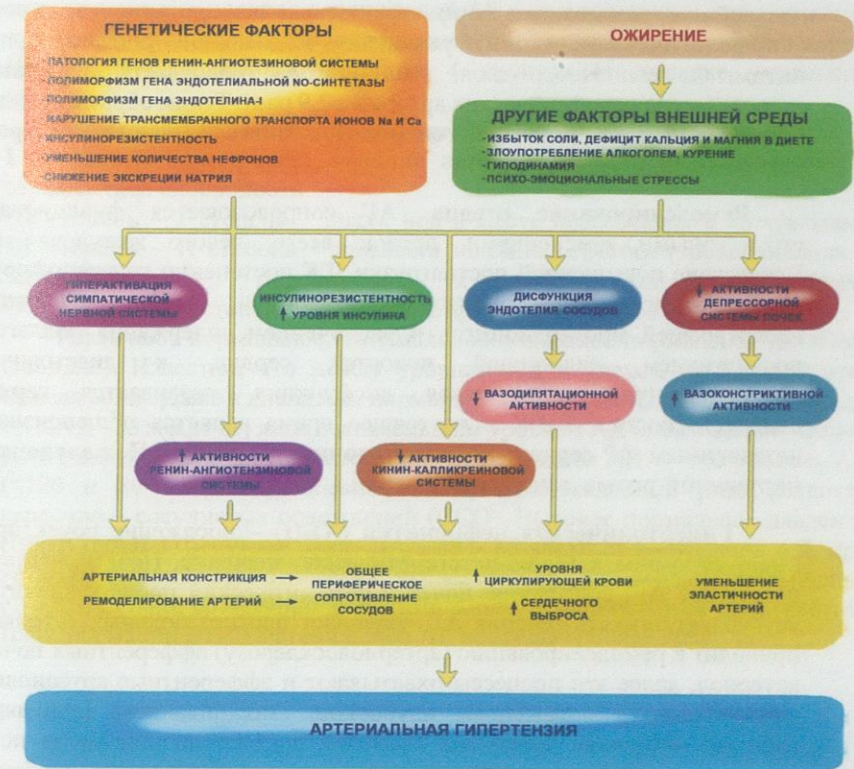
Результатом действия циркулирующей РААС является быстрое, но кратковременное поддержание необходимого уровня АД. Напротив, эффектом локальной (тканевой) РААС является поддержание необходимых параметров АД за счет долгосрочно действующих механизмов, в итоге развивается ремоделирование органов-мишеней: а) утолщение стенок сосудов (артериолосклероз), б) гипертрофия миокарда ЛЖ, ЛП, в) гипертрофия почечных клубочков, г) нефроангиосклероз и др.

Дезорганизация обеих составляющих (циркулирующей и тканевой) РААС вносит весомый вклад в развитие АГ. Важным механизмом регуляции тонуса сосудов и уровня АД являются вырабатываемые эндотелием сосудов биологически вазоактивные факторы с преобладанием продукции вазоконстрикторных веществ: эндотелина 1, тромбоспандина А2, АТ II и др. Напротив, синтез вазодилатирующих факторов (NO, простациклина, гиперполяризующего фактора, адреномедулина, простагландина Е₂, натрийуретических пептидов и др. снижается. Наиболее активным сосудорасширяющим фактором из данной группы медиаторов является оксид азота (NO). Образование NO в эндотелиоцитах происходит из L-аргинина под действием фермента NO-синтетазы. Ключевыми медиаторами синтеза оксида азота являются брадикинин и ацетилхолин. Синтезированные молекулы NO диффундируют через стенку сосуда в ГМК. Вазодилатирующий эффект NO проявляется через увеличение содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и снижение в ГМК свободного ионизированного кальция, в результате происходит расслабление ГМК сосудов и вазодилатация. Еще одним важным механизмом регуляции системного АД, а также - водно-электролитного баланса является калликреин-кининовая система, которая также подразделяется на циркулирующую (плазменную) и тканевую (локальную). Звеньями биохимического каскада являются прекалликреин, калликреины, кининогены, кинин-превращающий фермент, брадикинин (и другие кинины). Под действием специфических ферментов прекалликреин превращается в калликреин, стимулирующий трансформацию кининогенов в кинины -биологически активные вещества с широким спектром эффектов. Реализация действия данной группы медиаторов на ткани происходит через активацию кининовых рецепторов (B₁-B₅).

Вазодилатирующее и гипотензивное действие кининов происходит за счет непосредственного воздействия на стенку артерий и стимулирования выделения эндотелием вазодилатирующих факторов: оксида азота, простациклина, простагландина Е₂. Кинины: а) увеличивают выделение натрия и воды почками, б) уменьшают

секрецию адреналина надпочечниками и в) выделение норадреналина симпатической нервной системой. При АГ отмечается снижение синтеза калликреина и ускорение дезактивации кининов. Депрессия калликреин-кининовой системы способствует проявлению эффектов эндотелиальных суживающих факторов, ренин-ангиотензиновой и симпатoadренальной систем, способствуя развитию АГ [5,6].

Таким образом, следует подчеркнуть этиологическую, патогенетическую многофакторность этого заболевания. Стойкое повышение АД является следствием взаимодействия генетических особенностей индивидуума и факторов внешней среды, приводящее к запуску основных патогенетических механизмов развития АГ: САС и РААС, снижения активности калликреин-кининовой системы и депрессорной функции почек, дисфункции эндотелия. В итоге - стойкая вазоконстрикция и ремоделирование сердца, артерий, со значительным ростом ОПСС и стабилизацией высокого артериального давления.



Поражение органов мишеней

АГ сопровождается поражением органов мишеней (ПОМ), что в значительной степени определяет клиническое течение, прогноз больных. На ранней стадии АГ не наблюдается никаких патологических изменений. Тяжелая или длительная АГ повреждает органы-мишени: сердце; почки; головной мозг; сетчатку глаза; периферические артерии.

Периферические артерии – важный орган-мишень, во многом определяющий прогноз при АГ. Поражения сосудов при АГ можно подразделить на макро- и микроангиопатию. Макроангиопатия – поражение сосудов крупного (прежде всего аорты, ее ветвей) и среднего калибра. Микроангиопатия – поражение мелких артериол микроциркуляторного русла. При длительной АГ сосуды подвергаются ремоделированию – компенсаторной функционально-морфологической модификации. На начальном этапе отмечаются функциональные изменения сосудов (**функциональная стадия ремоделирования**), обусловленные воздействием нейрогуморальных вазоконстрикторных факторов. В дальнейшем, развиваются морфоструктурные изменения в стенке сосудов (**морфологическая стадия**): утолщение медиального слоя, гиперплазия интимы и мышечного слоя, гиалиноз. АГ повышает риск развития атеросклероза периферических артерий в 2,9 раза. Таким образом, механизм включает в себя развитие генерализованного артериолосклероза и ускорение атерогенеза.

Ремоделирование сердца. АГ сопровождается функционально-структурными изменениями, прежде всего, левого желудочка (ЛЖ). Вследствие повышенной постнагрузки ЛЖ постепенно гипертрофируется, что приводит к диастолической дисфункции. ГЛЖ сопровождается гипертрофией миокардиоцитов и увеличением содержания коллагена, в последующем дилатацией полостей сердца, к диастолической присоединяется систолическая дисфункция, развивается сердечная недостаточность. ГЛЖ в настоящее время является общепризнанным независимым ФР сердечной недостаточности, ИБС, ФП, желудочковых нарушений ритма, внезапной смерти.

Гипертоническая нефропатия (ХБП) – поражение почек при АГ имеет огромное клинко-патогенетическое значение. Почки участвуют в патогенезе АГ, вовлечение почек в патологический процесс значительно усугубляет тяжесть течения АГ, ухудшает прогноз больных. Стойкая АГ приводит к ремоделированию (артериолосклерозу) афферентных почечных артериол, далее эти процессы охватывают и эфферентные артериолы, что сопровождается поражением клубочков, сморщиванием капилляров и гибелью нефронов. Почечный кровоток постепенно снижается по мере увеличения ДАД, и начинается артериолосклероз. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) остается нормальной до появления нарушений в процессе развития заболевания. Изменения в интерстиции (диффузный

склероз, гибель простагландинсинтезирующих клеток мозгового слоя) приводят к истощению депрессивной функции почек. Происходит атрофия канальцев, в итоге развивается сморщенная почка и ХПН. За последние десятилетия значительно возросла частота связанных с АГ терминальных поражений почек, АГ – вторая по причине развития ХБП и терминальной ХПН после СД.

Гипертоническая энцефалопатия (хроническая) – в основе поражения головного мозга при стойкой АГ лежит нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, обусловленного ремоделированием крупных, средних и мелких церебральных артерий. Осложнением гипертонического криза (ГК) может быть острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в виде:

- инсульта (ишемического, геморрагического);
- транзиторной ишемической атаки (ТИА) (динамического НМК);
- субарахноидального кровоизлияния.

Гипертоническая ретинопатия – изменения сетчатки и сосудов глазного дна у пациентов с длительной АГ могут включать в себя: сужение артериол, кровоизлияния, экссудацию и отек диска зрительного нерва. Изменения классифицируются на 4 группы (в порядке ухудшения прогноза).

Гипертоническая ретинопатия:

I степень – Истончение сужение артериол, извилистость, увеличение отражающей способности

• II степень – I степень + спазм вен в месте пересечения с артериолами

III степень – II степень + признаки ишемии сетчатки (кровоизлияния и экссудаты в дополнение к сосудистым изменениям)

IV степень – III степень + отек диска зрительного нерва [7].

Различают нормальное, оптимальное и высокое нормальное давление (табл.2.2). Известно, что между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь. Даже в диапазоне нормальных значений АД (САД < 130 мм.рт.ст. ДАД < 85 мм.рт.ст.) лица с наименьшим уровнем АД имеют самый низкий риск развития ССЗ в этой категории. Оптимальное АД — это уровень АД (<120 и 80 мм.рт.ст.), обеспечивающий минимальный риск развития сердечно – сосудистых осложнений (ССО). Высокое нормальное давление (ВНД) (САД 130-139 мм.рт.ст. ДАД 85 – 89 мм.рт.ст.) – уровень АД, при котором в эпидемиологических исследованиях установлено повышение риска ССО по сравнению с оптимальным и нормальным АД. Частота трансформации ВНД в стабильную АГ составляет более 70%.

Табл. 2.2. Классификация АД, определение степеней гипертензии [1].

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120 - 129	и/или	80 - 84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85 - 89
АГ 1 степени	140 - 159	и/или	90 - 99
АГ 2 степени	160 - 179	и/или	100 - 109
АГ 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и/или	< 90

• **Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ** (табл.2.3) производят на основании следующих показателей: **1) Уровня АД; 2) Наличия ФР; 3) ПОМ; 4) Ассоциированных клинических состояний (АКС), ХБП 3-5 стадий, СД [2,3].**

Табл. 2.3. Факторы, определяющие сердечно-сосудистый риск и стадии АГ

Факторы риска
Пол ^а (мужчины > женщины)
Возраст ^а (≥ 55 лет - мужчины, ≥ 65 лет - женщины).
Курение (в настоящем или прошлом) ^а (I B)
Уровень общего холестерина ^а и холестерина ЛПНП
Повышение уровня мочевой кислоты в крови
Сахарный диабет ^а
Избыточная масса тела или ожирение (I A)
Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин)
Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье
Ранняя менопауза

Малоподвижный образ жизни
Психологические и социально-экономические факторы
Частота сердечных сокращений (значение в покое >80 уд/мин)
Бессимптомное поражение органов, опосредованное гипертензией
Артериальная жесткость: Пульсовое давление (у пожилых пациентов) ≥60 мм рт.ст. Каротидно-фemorальная СПВ >10 м/с
ЭКГ признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона >35 мм, или амплитуда зубца R в отв. aVL ≥11 мм, корнельское произведение >2440 мм×мс или Корнельский вольтажный индекс >28 мм для мужчин и >20 мм для женщин)
Эхокардиографические признаки ГЛЖ: - масса ЛЖ/рост ^{2,7} : для муж >50 г/м ^{2,7} , для жен >47 г/м ^{2,7} ; - индексация на площадь поверхн. тела с нормальной МТ: масса ЛЖ/ППТ (г/м ²) >115 (мужчины) и >95 (женщины)
МАУ (30-300 мг/24 ч) или повышение соотношения альбумин-креатинин (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) ^б
Умеренная ХБП с СКФ >30-59 мл/мин/1,73 м ² (ППТ) или тяжелая ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² ^б
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9
Выраженная ретинопатия: геморрагическая или экссудативная, отек зрительного нерва
Диагностированные ССЗ или почечные заболевания
Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА
ИБС: ИМ, стенокардия, реваскуляризация миокарда
Наличие атероматозных бляшек при визуализации
Сердечная недостаточность, в том числе СН-сФВ
Заболевание периферических артерий
Фибрилляция предсердий

АГ является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка **общего ССР**, степень которого зависит от: **1) величины АД**, а также от наличия или отсутствия **2) ФР, 3) поражения**

органов мишеней (ПОМ), 4) ассоциированных клинических состояний (АКС): установленных ССЗ, ЦВЗ (инсульт геморрагический, ишемический, ТИА), ХБП ≥ 4 ст или СД с ПОМ (табл. 2.4).

Низкий риск (Риск 1). Эта категория включает мужчин до 55 лет и женщин до 65 лет с ВНД, АГ 1 ст., не имеющих ФР, ПОМ, без ассоциированных клинических состояний (АКС): установленных ССЗ, ХБП ≥ 4 ст или СД с ПОМ. Риск развития ССО в ближайшие 10 лет составляет менее 15%.

Группа умеренного риска (Риск 2). К этой группе относятся пациенты с ВНД и 3 – мя и более ФР, а также с АГ 1 ст. и наличием не более 2-х ФР, без ПОМ, ХБП 3 ст. или СД без ПОМ, АСК. Риск развития ССО в ближайшие 10 лет составляет 15-20 %.

Высокий риск (Риск 3) включает пациентов с АГ независимо от его уровня (все 3 степени), соответствующих ФР, но с наличием ПОМ и/или ХБП 3 ст или СД без ПОМ., но без АСК: установленных ССЗ, ЦВЗ, ХБП ≥ 4 ст. или СД с ПОМ. Риск развития ССО в ближайшие 10 лет составляет 20-30%.

Очень высокий риск (Риск 4) – самый высокий риск ССО. Это категория пациентов независимо от степени АГ, включая ВНД, при наличии АСК: установленных ССЗ, ЦВЗ, ХБП ≥ 4 ст. или СД с ПОМ. Риск развития ССО в ближайшие 10 лет составляет более 30 % [1,2,3].

Табл. 2.4. Классификация офисного АД и определение риска ССО [2,3,6]

Другие ФР, ПООГ или заболевания	АД, мм.рт.ст.			
	Высокое норм. САД 130-139 ДАД 85-89	АГ 1 степени САД 140-159 ДАД 90-99	АГ 2 степени САД 160-179 ДАД 100-109	АГ 3 степени САД ≥ 180 ДАД ≥ 110
Нет других ФР	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
1-2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный/высокий риск	Высокий риск
≥ 3 ФР	Низкий/умеренный риск	Умеренный/высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
ПООГ, ХБП стадия 3 или СД без поражения органов	Умеренный/высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/очень высокий риск
Установленное ССЗ, ХБП стадия ≥ 4 или СД с поражением органов	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Кроме классификации АД по его уровню (ВОЗ/МОАГ1999) существует классификация АГ по стадиям. В критерии стадийности не входит уровень АГ. Термин «стадия» подразумевает лишь прогрессирование заболевания во времени [2, 7].

Классификация АГ по стадиям АГ (классификация РФ):

Стадия I – отсутствие ПОМ и АКС, возможное наличие ФР.

Стадия II подразумевает наличие бессимптомного ПОМ, связанного с АГ и/или ХБП ст. 3 (СКФ) 30-59 мл/мин), и/или СД без ПОМ и предполагает отсутствие АКС.

Стадия III определяется наличием АКС, в т.ч. ХБП 4-5 стадии, и/или СД с ПОМ. СД (рассматривается как дополнительное состояние, усугубляющее риск [2, 7].

Расчет риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет с помощью шкалы «SCORE» (рис. 2.2) [1, 2, 3, 7]. Шкала «SCORE» (Systematic Coronary Risk Evaluation) разработана для оценки риска смертельного ССЗ в течение 10 лет. Есть два варианта шкалы «SCORE»: для стран с низким риском и стран с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (к ним относится Россия, Казахстан).

Суммарный риск смертельного ССЗ получают с помощью шкалы путем сопоставления показателей: пола, возраста, уровня САД, факта курения и уровня ОХС. Вероятность смертельного исхода от ССЗ в течение ближайших 10 лет выражена в процентах (табл. 2.5):

- Низкий риск – менее 1%;
- Умеренный риск – 1-5%;
- Высокий риск – 5 -10%;
- Очень высокий риск $\geq 10\%$

Расчет ОССР по шкале «SCORE» производится при отсутствии известных ССЗ, выраженного ФР и др. Категории пациентов, которые по определению относятся к категории **высокого риска**, и для них дополнительный расчет суммарного риска по «SCORE» не нужен:

- Установленный диагноз сердечно-сосудистые заболевания
- Сахарный диабет 1 и 2 типа
- Повышение уровня ОХС выше 8,0 ммоль/л
- АД больше 180/110 мм рт.ст.
- Хроническая болезнь почек (2,3,7)

Суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет (таблица SCORE)

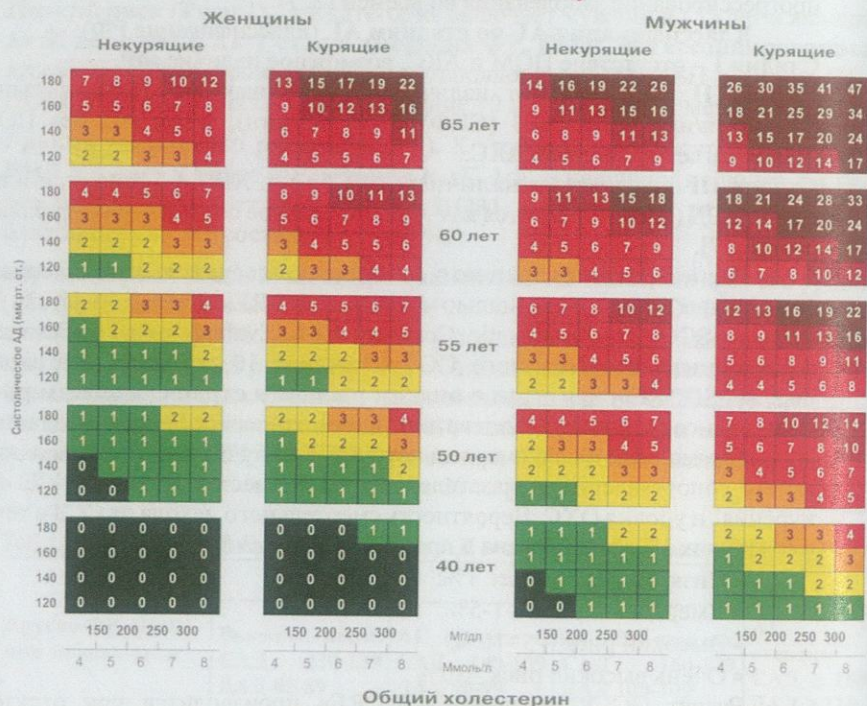


Рис. 2.2 - Шкала SCORE

Стратификация по риску важна для определения сроков начала АГТ, при этом уровень АД рассматривают как элемент системы, определяющий тактику ведения пациента, а не как единственный фактор, определяющий необходимость назначения медикаментозной антигипертензивной терапии [2, 3, 7].

Табл. 2.5. Уровень 10-летнего CCP (Systematic Coronary Risk Evaluation system) [2, 3]

Степень СС риска	Наличие хотя бы одного из следующих критериев:
Очень высокий	Установленный диагноз ССЗ (по клиническим данным или бесспорно по визуализации): Клинические признаки ССЗ: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация или артериальная реваскуляризация любой другой локализации,

	инсульт, ТИА, аневризма аорты, заболевания периферических артерий; - Бесспорно документированное ССЗ по результатам визуализации: значимая бляшка (стеноз $\geq 50\%$) по данным ангиографии или ультразвукового исследования; не включает увеличение толщины комплекса интима-медиа; - Сахарный диабет с поражением органов-мишеней: например, протеинурия или сочетание с основными факторами риска, такими как АГ 3-й степени или гиперхолестеринемия; - Тяжелая ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 10\%$.
Высокий	- Существенно выраженный один фактор риска, особенно повышение уровня холестерина > 8 ммоль/л (310 мг/дл), например, при семейной гиперхолестеринемии или АГ 3-й степени (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.); - Большинство пациентов с сахарным диабетом, не относящихся к категории очень высокого риска (за исключением некоторых молодых больных диабетом 1 типа при отсутствии основных факторов риска, которые могут быть отнесены к категории умеренного риска); - ГЛЖ, обусловленная АГ; - Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²); 10-летний риск по шкале SCORE 5-10%.
Умеренный	10-летний показатель SCORE от ≥ 1 до $< 5\%$ - АГ 2-степени - Большинство пациентов среднего возраста относятся к этой категории.
Низкий	Рассчитанный 10-летний показатель SCORE $< 1\%$.

Клиническая картина

На начальных этапах развития АГ обычно протекает малосимптомно, незаметно для пациента пока не разовьются осложнения со стороны органов - мишеней. «Тихий убийца» – так часто называют АГ, больной может годами иметь повышенное АД, не подозревая об этом. Симптомов, патогномоничных для АГ нет. Наиболее ранним и постоянным проявлением АГ служит повышение АД, поэтому ведущим синдромом в клинике является – синдром артериальной гипертензии. При неосложненной АГ синдром АГ может проявляться субъективно головной болью чаще в затылочной области по утрам, после сна, головокружением, покраснением лица, повышенную возбудимость, утомляемостью, носовыми кровотечениями. При объективном осмотре при измерении АД (нередко случайно) обнаруживается повышенное АД, оцениваемое по степени АГ согласно классификации. Синдром артериальной гипертензии при эссенциальной гипертонии имеет свои

характерные особенности, в отличие от **симптоматической гипертонии**: чаще всего развивается у пожилых людей, в начале менопаузы, носит доброкачественное, медленно прогрессирующее течение, имеет наследственную предрасположенность, тесно связан с наличием соответствующих ФР, подъем АД, как правило, ассоциирован с психоэмоциональным напряжением. Обычно наблюдается равномерное повышение давления как САД, так и ДАД. При корректно подобранной медикаментозной терапии гипотензивные препараты достаточно эффективны. Все это в значительной степени отличает синдром АГ при гипертонической болезни. На ранней стадии АГ при физикальном, инструментальном обследовании больных никаких патологических изменений не выявляется. Стойкая, длительная АГ приводит к **повреждению органов – мишеней: сердца, головного мозга, почек, сетчатки глаза, периферических сосудов.**

Таким образом, к клиническим проявлениям АГ присоединяются синдромы поражения органов мишеней:

1. Синдром гипертонической энцефалопатии – субъективно проявляется частыми, нередко постоянными головными болями, головокружением, (без подъема АД), шумом в голове, бессонницей, нарушениями когнитивных способностей. Пациенты нуждаются в обследовании и наблюдении у врача невролога.

2. Кардиальный синдром, в основе которого лежит **ремоделирование сердца** при АГ. Некоторыми авторами используется термин «гипертоническое сердце» компенсированное и декомпенсированное. При длительной АГ развивается компенсаторная ГЛЖ, ГЛП, диастолическая дисфункция, с последующей дилатацией полостей сердца, присоединением систолической дисфункции – снижением сократительности миокарда желудочков, приводящей к **сердечной недостаточности**. Субъективные проявления кардиального синдрома многообразны. Прежде всего, больные жалуются на **боли в области сердца**, связанные с повышением АД. У пациентов с АГ боли в области сердца могут быть различного характера:

1) по типу **кардиалгии**. Боли умеренной интенсивности, могут быть упорными, длительными, чаще колющего, ноющего характера с локализацией в области верхушки сердца, не купируются нитратами, уменьшаются после приема седативных средств и нормализации АД. Эти боли не отражают ишемию миокарда. Многие исследователи объясняют механизм возникновения кардиалгий при АГ понижением порога чувствительности к импульсам, поступающим в ЦНС. Имеет значение также раздражение рецепторов аорты при подъеме АД. 2) в то же время у больных с АГ боли в области сердца могут носить типичный характер **стенокардии**, обусловленный **снижением объема коронарного резерва** при интактных коронарных артериях. Это объясняется **несоответствием кровоснабжения гипертрофированного миокарда его потребностям.**

3) и наконец, нельзя исключать у пациентов с АГ наличие классических приступов **стенокардии**, связанных с сопутствующим стенозирующим атеросклерозом КА, и развитием **ИБС**, т.е. АГ может сопутствовать **коронарный синдром**. Поэтому боли в области сердца у больных с АГ требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики. Кардиальный синдром при АГ может проявляться также **нарушениями ритма и проводимости**. Ремоделирование сердца при АГ приводит к **электрической нестабильности миокарда**, проявляющейся такими нарушениями ритма, как **ФП, экстрасистолии, суправентрикулярные и желудочковые тахикардии, блокады** различного уровня. В конечном итоге ремоделирование сердца при АГ приводит к развитию **сердечной недостаточности (СН).**

3. Синдром гипертонической нефропатии (ХБП, ассоциированная с АГ). Длительное время поражение почек при АГ клинически протекает незаметно, на начальном этапе диагностика возможна только лишь с помощью лабораторно-инструментальных исследований. Первым симптомом данной патологии чаще всего является **никтурия** – увеличение доли ночного диуреза. Пациенты жалуются на ночные позывы к мочеиспусканию. По мере прогрессирования гипертонической нефропатии (ГН) присоединяются симптомы, связанные с задержкой жидкости в организме, что проявляется **отеками лица** по утрам. Далее отеки постепенно становятся более стойкими и длительными. В далеко зашедшей стадии поражения почек при АГ развивается нефроангиосклероз – первично сморщенная почка, симптомы отражают клиническую картину ХПН. Наиболее ранними доклиническими критериями диагностики ГН являются **лабораторные маркеры**, прежде всего, **микроальбуминурия**, отражающая начальные проявления нарушения клубочковой фильтрации. Другой показатель – **β_2 -микроглобулинурия** отражает нарушение канальцевой функции почек (канальцевая протеинурия), когда еще нет нарушений клубочковой фильтрации.

Маркеры поражения почек при АГ

- гиперурикемия (в 25 %);
- микроальбуминурия (30-300 мг/сут.)
- внутривенная гипертензия;
- повышение уровня креатинина;
- снижение клиренса креатинина <60 мл/мин
- или СКФ <60 мл/мин/1,73м² – начальные изменения функции почек).

4. Синдромы макро- и микроангиопатии при АГ связаны с ремоделированием сосудов – артерий различного калибра, что сопровождается ангиосклерозом, гиалинозом, ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза. Генерализованный артериосклероз охватывают практически все сосуды, начиная с аорты (аортосклероз, аневризма, диссекция аорты), ее главных ветвей (церебральные, коронарные, почечные артерии) и периферические артерии нижних конечностей. При наличии гемодинамически значимых стенозов в них

(более 50%) появляется соответствующая клиническая симптоматика. **Синдром микроангиопатии** клинически проявляется признаками нарушения кровотока микрососудистого русла органов-мишеней, одной из наиболее характерных проявлений которого, является поражение сосудов сетчатки глаза.

5. Синдром гипертонической ангиоретинопатии, иногда именуемого **гипертонической ретинопатией**. Сосуды сетчатки глаза подвергаются таким же изменениям, как и вся система микроциркуляции в других органах. Поэтому исследование состояния сосудов глазного дна имеет большое практическое значение, к примеру, для оценки состояния сосудов головного мозга. «Сосуды сетчатки являются зеркалом головного мозга» (Lund, 1974). Клиническими проявлениями синдрома гипертонической ретинопатии являются субъективные ощущения нарушения зрения: мелькание мушек перед глазами, появление кругов и пятен, пелены перед глазами и в тяжелых случаях – прогрессирующее ухудшение вплоть до потери зрения.

Обследование. Диагностика.

Цели обследования:

- 1) **определение уровня АД (степень АГ);**
- 2) **исключение вторичной АГ;**
- 3) **оценка общего сердечно-сосудистого риска** на основании анализа факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний (АКС). Первичный осмотр пациента включает сбор анамнеза, физикальное обследование.

Все жалобы больных можно разделить на группы:

1. Жалобы, обусловленные синдромом АГ, собственно высоким АД;
2. Жалобы, обусловленные синдромами ПОМ (если они есть);
3. Жалобы, обусловленные АКС (если они есть);
4. Жалобы, связанные с основным заболеванием (в случае симптоматической гипертензии) (7).

При расспросе больного необходимо обратить внимание на:

1. **Длительность и прежние значения повышенного АД.**
2. **Семейный анамнез.**
3. **Вторичная гипертензия:** а) патология почек, инфекции МВП и т.д., б) сахарный диабет; в) патология щитовидной железы; г) симптомы, позволяющие предполагать другие эндокринные заболевания (феохромоцитома, синдром Конна, Иценко-Кушинга); д) прием лекарственных препаратов (НПВС, глюко- и минералокортикоиды, пероральные контрацептивы, кокаин).
4. **Факторы риска** (выявление соответствующих ФР, связанных с наследственностью, образом жизни, характером питания и т.д.).
5. **Данные о приверженности** или недостаточной приверженности к лечению.

6. Анамнез и симптомы поражения органов-мишеней. Пациенту показано повторное измерение АД;

Объективное обследование

Целью физикального обследования больного с АГ является выявление **дополнительных ФР, признаков вторичного характера АГ и поражения органов – мишеней** [1,3,7]. Поражения органов мишеней отражены в табл. 2.6 [8].

Объективный осмотр включает в себя: измерение роста, веса, с последующим расчетом **ИМТ**; **определение окружности талии**; исследование **глазного дна** для исключения ретинопатии; **аускультацию** сосудов в области шеи и брюшной полости для исключения шумов; полное физикальное обследование сердечно-сосудистой, дыхательной системы, неврологического статуса. При исследовании дыхательной системы обращают внимание на признаки **застойных явлений по малому кругу кровообращения** (одышку, ортопноэ, влажные, незвучные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких). При исследовании **ССС** – на усиление верхушечного толчка, при перкуссии смещение левой границы сердца влево (**ГЛЖ**). При аускультации сердца возможно наличие акцента II тона во второй точке аускультации (на аорте). Аускультация сердца и сосудов может выявить шум над областью сердца, сонных, почечных, бедренных артерий, в межлопаточной области. Также необходимо оценивать пульсацию артерий, обратить внимание на симметричность пульса: ослабленный или запаздывающий пульс на бедренной артерии предполагает наличие **коарктации аорты**, особенно у пациентов <30 лет. Пальпация живота проводится для исключения увеличения почек, печени и выявления образований брюшной полости. Односторонний шум над почечной артерией может быть признаком **реноваскулярной гипертензии**. При более тяжелой АГ и молодом возрасте пациента, требуется проведение более обширного обследования.

Инструментальные исследования (рутинные) [1,2]:

- **ЭКГ в 12 отведениях** – для выявления **ГЛЖ**, а также для оценки сердечного ритма, выявления нарушений ритма и проводимости.
- **СМАД и/или ДМАД** для всех пациентов, а также для выявления гипертензии «белого халата» и «маскированной гипертензии», оценки результатов проводимого лечения.
- **Эхокардиография** – для выявления и оценки **ГЛЖ** и признаков дисфункции ЛЖ.
- **Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ** (по показаниям);
- **МРТ, КТ головного мозга** (по показаниям).
- **УЗИ сонных артерий** – для выявления атеросклероза и бляшек в сонных артериях.
- **УЗДГ сосудов нижних конечностей** (по показаниям).

- **УЗИ** почек, печени.
- **Фундоскопия** – для выявления гипертонической ретинопатии у больных АГ 2-й или 3-й степеней и всем пациентам с СД.

Табл. 2.6. Поражения органов мишеней [8]

Орган - мишень	Синдром ПОМ	Осложнения со стороны ОМ	Обследование
Мозг	Гипертоническая энцефалопатия	Преходящие НМК, инсульты. Сосудистая деменция.	УЗИ сосудов ГМ. КТ, МРТ ГМ. Консультация невролога
Сердце	Кардиальный синдром – ГЛЖ. Нарушения ритма, в т.ч. ФП	Стенокардия, ИМ. Острая и хроническая сердечная недостаточность	ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД/ДМАД. Сут. МТ ЭКГ.
Почки	Гипертоническая нефропатия (ХБП)	Первично сморщенная почка. ХПН	УЗИ, КТ почек. Радионуклидная ренография
Глазное дно	Гипертоническая ретинопатия	Кровоизлияние/экссудаты с отеком ДЗН. Отслойка сетчатки. Потеря зрения	Фундоскопия. Консультация офтальмолога
Сосуды	Окклюзионные поражения периферических сосудов. Атеросклероз	Пережимающаяся аорта. Гангрена конечностей. Аневризма аорты. Диссекция аорты	УЗИ (ДИ) аорты и периферических сосудов. Контрастная аортография

ЭКГ признаки ГЛЖ:

1. ЭКГ-критерии ГЛЖ Соколова-Лайона:

- 1) Смещение ЭОС влево.
- 2) Увеличение амплитуды з. R в «левых» гр. отведениях (V5, V6) и амплитуды з. S в «правых» гр. отведениях (V1, V2).
- 3) $RV_4 - 25 \text{ мм}$ или $RV_5 + SV_1 \geq 35 \text{ мм}$.
- 4) $RI > 15 \text{ мм}$, $RaVL \geq 11 \text{ мм}$ или $RI + SIII \geq 25 \text{ мм}$.
- 5) Смещение переходной зоны вправо, в отведение V2.

2. Признаки «систолической перегрузки ЛЖ» при ГЛЖ (присоединение процессов дистрофии миокарда): в отв. I, aVL, V5, V6 депрессия сегмента S-T и формирование отр. или двухфазного (-+) зубца T.

Корнельский показатель ГЛЖ: $(RaVL + SV_3) > 20 \text{ мм}$ для жен, $(RaVL + SV_3) > 28 \text{ мм}$ для мужчин [2,7,8].

ЭхоКГ. В настоящее время общепринятыми критериями ГЛЖ являются значения индекса массы (ИММЛЖ): более 95 г/м^2 у жен. и 115 г/м^2 у муж. (ММЛЖ/на площадь поверхности тела) [2,3].

Лабораторное обследование включает:

1. **Гемоглобин и/или гематокрит** (повышение гемоглобина и гематокрита - возможна эритремия, анемия и др.).

2. **Биохимический анализ:**

– **Уровень глюкозы натощак** (если глюкоза венозной плазмы $> 6,1 \text{ ммоль/л}$, или капиллярной крови $> 5,6 \text{ ммоль/л}$ - проведение ПГТТ) и

– **Гликированный гемоглобин** (если глюкоза венозной плазмы натощак $> 6,1 \text{ ммоль/л}$, или капиллярной крови $> 5,6 \text{ ммоль/л}$, или ранее был выставлен диагноз СД)

– **Уровень липидов крови:** общий холестерин ($> 4,9 \text{ ммоль/л}$), ЛПНП ($> 3,0 \text{ ммоль/л}$), ЛПВП ($< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин, $< 1,2 \text{ ммоль/л}$ у женщин - дополнительный ФР развития ССЗ), триглицериды крови ($> 1,7 \text{ ммоль/л}$)

– **Уровень K и Na крови** (спонтанная гипокалиемия - первичный гиперальдостеронизм, контроль при лечении ИАПФ, АРА II, АМР)

– **Уровень мочевой кислоты крови** (у пациентов высокого риска ССО $\geq 360 \text{ ммоль/л}$, у пациентов очень высокого риска ССО $\geq 300 \text{ ммоль/л}$; нефросклероз, возможно на фоне АГ)

– **Уровень креатинина крови** с обязательным определением СКФ (выявление почечной дисфункции на фоне первичной АГ, возможен ренальный генез АГ, контроль при лечении ИАПФ, АРА II, АМР)

– **Показатели функции печени** – АЛТ (контроль показателей до начала лечения статинами, при приеме статинов показатели не должны превышать $> 3 \text{ ВГН}$; при повышении АЛТ $> 3 \text{ ВГН}$ исключить такие нарушения функции печени, как употребление алкоголя или неалкогольный жировой гепатоз).

3. **Анализ мочи:**

– **микроскопия осадка** (протеинурия, микрогематурия – ренальный генез АГ, лейкоцитурия - инфекция мочевых путей),

– **количественное определение белка в моче** или соотношение альбумин/креатинин (нефропатия, возможно на фоне АГ) [1,2,3].

Одним из наиболее объективных методов контроля АД является **суточное мониторирование АД (СМАД)** (7). Это метод автоматического контроля за уровнем АД в течение суток с помощью портативного программируемого аппарата в условиях обычной жизнедеятельности человека. Полученные данные позволяют судить о суточном профиле АД (САД, ДАД) в сравнении с нормативными значениями за 24 часа исследования. СМАД показан при подозрении на «гипертонию белого халата», «скрытую или маскированную гипертонию». Применение СМАД также позволяет объективно оценить эффективность АГТ.

В зависимости от результатов первых исследований и осмотра могут понадобиться другие тесты. Если в анализе мочи выявляется альбуминурия (протеинурия), цилиндрурия, микрогематурия или если креатинин сыворотки повышен ($\geq 1,4 \text{ мг/дл}$ [124 мкмоль/л] у мужчин и $\geq 1,2 \text{ мг/дл}$ [106 мкмоль/л] у женщин), пациенту понадобится дополнительное обследование для оценки состояния почек, на предмет почечной патологии (первичной или вторичной). Пациентам со спонтанной гипокалиемией, не связанной с

использованием диуретиков, рекомендуется обследование для исключения **первичного альдостеронизма** и повышенного потребления соли. Пациентам с лабильным, значительно повышенным АД и такими симптомами, как головная боль, сердцебиение, тахикардия, повышенная потливость, тремор и бледность, показано проведение скрининга на предмет выявления **феохромоцитомы** (например, измерение свободных **метанефринов плазмы**). У таких пациентов, а также у пациентов, анамнез которых позволяет предположить **апноэ во сне**, следует серьезно рассматривать необходимость проведения **сомнологических** тестов. В табл. 2.7. перечислены дифференциально-диагностические показатели вторичной гипертензии [2, 3].

Табл. 2.7. Дифференциально-диагностические показатели вторичной гипертензии [2, 3]

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения альтернативного диагноза
Обструктивное апноэ	Избыточная МТ, стойкая, резистентная АГ	Шкала Эпворта и полисомнография	Храп; ожирение/без ожирения; сонливость днем
Поражение паренхимы почек	Патология почек в анамнезе (гломерулонефрит, пиелонефрит, ТИН, МКБ, поликистоз почек), поражение почек при СЗСТ, СД и др. Резистентная АГ	Креатинин и электролиты плазмы, СКФ; ОАМ, отношение альбумин/креатинин мочи; УЗИ почек; Реноваскулярные заболевания	Бессимптомное течение; сахарный диабет; гематурия, протеинурия, никтурия; анемия, образование почек при поликистозе у взрослых, анамнез инфекции МВИП путей.
Атеросклероз почечных артерий. Реноваскулярная гипертензия	Шум при аускультации почечных артерий	Дуплексное сканирование почечных артерий или КТ-ангиография или МР-ангиография	Пожилые; диффузный атеросклероз (особенно периферических артерий); диабет; курение; рецидивирующий отек легких; шум в проекции почечных артерий.
Фибромускулярная дисплазия Реноваскулярная гипертензия	Шум при аускультации почечных артерий	Дуплексное сканирование почечных артерий или КТ-ангиография или МР-ангиография	Молодые; чаще у женщин; шум в проекции почечных артерий; Эндокринные причины

Первичный альдостеронизм	Синдром гипокалиемии Гипокалиемия (спонтанная или вызванная диуретиками), случайная находка опухоли надпочечников; Резистентная АГ	Альдостерон и ренин плазмы, отношение альдостерон/ренин, гипокалиемия; гипокалиемия может снижать отношение альдостерон/ренин	Бессимптомно, мышечная слабость, АГ в раннем возрасте в семейном анамнезе или ССО до 40 лет
Феохромоцитома	Кожные проявления нейрофиброматоза (пятна "кофе с молоком", нейрофибромы)	Метанефрины в плазме или суточной моче, КТ или МРТ брюшной полости и малого таза; скинтиграфия мета-123 I-бензил-гуанидином;	Периодические эпизоды повышения АД, головная боль, потливость, сердцебиение и бледность; лабильное АД; подъемы АД могут быть спровоцированы приемом: БАБ, метоклопрамида, опиоидов, трициклических антидепрессантов
Синдром Кушинга	Быстрый набор веса, полиурия, полидипсия, психологические расстройства Резистентная АГ	Суточная экскреция кортизола с мочой, дексаметазоновая проба	Лунообразное лицо, центральное ожирение, атрофия кожи, стрии, диабет, длительный прием стероидов
Заболевания щитовидной железы (гипер- или гипотиреоз)	Тахикардия, потливость, нервозность, раздражительность, тревожность, потеря веса	Оценка функции щитовидной железы	Признаки и симптомы гипер- или гипотиреоза
Гиперпаратиреоз	Боли в костях, патологические переломы, деформация скелета, артралгии, миопатии, судороги, депрессии, язвенные поражения ЖКТ, запоры, аритмии	Паратгормон, уровень кальция	Гиперкальциемия, гипофосфатемия
Коарктация аорты	АГ у молодых людей. Асимметрия АД и	Эхокардиография, КТ-ангиография,	Обычно выявляется у детей или подростков; разница АД ($\geq 20/10$ мм рт.ст.) между

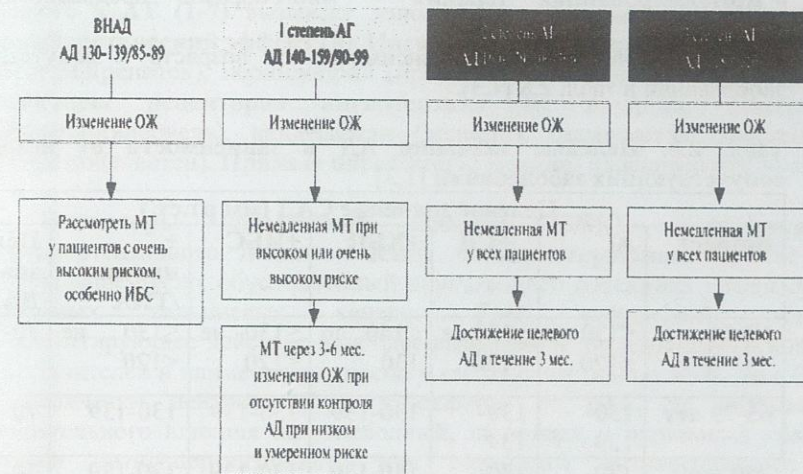
	пульса - разница АД ($\geq 20/10$ мм рт.ст.) между верхними и нижними конечностями. Шум при аускультации над аортой, в межлопаточной области	МРТ аорты	грудной	верхними и нижними конечностями и/или между правой и левой рукой и задержка радиально-фemorальной пульсации; низкий ЛПИ; сист. шум в межлопаточном пространстве; узурация ребер при рентгенографии
--	---	-----------	---------	--

Артериальная гипертензия – это диагноз исключения. Прежде, чем поставить его, необходимо **исключить** альтернативную – вторичную, **симптоматическую гипертензию**. Хотя вторичные гипертензии встречаются значительно реже (5-8%), но тактика ведения таких больных кардинально отличается. На первый план лечебных мероприятий выходит **этиотропная терапия** (хирургическая, медикаментозная) – терапия, направленная на основную патологию, без которой у пациента с резистентной артериальной гипертензией очень высок риск развития осложнений.

Лечение

Немедикаментозное лечение АГ [2, 3]:

- Всем пациентам с АГ рекомендуются мероприятия по изменению образа жизни, т.к. это способствует снижению АД, позволяет осуществлять коррекцию ФР, уменьшается потребность в АГП и повышается их эффективность.
- Всем пациентам с АГ для улучшения контроля заболевания рекомендуется ограничение **употребления соли** до <5 г/сут.
- Всем пациентам с АГ рекомендуется **ограничить употребление алкоголя** (<14 ед./нед. для мужчин, <8 ед./нед. для женщин) (1 ед. – 10 г. этил. спирта или 100-125 гр вина.) и избегать хронического злоупотребления алкоголем.
- Всем пациентам с АГ для улучшения метаболических показателей рекомендуется **увеличить употребление овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов и ненасыщенных жирных кислот** (оливковое масло), молочных продуктов **низкой жирности**, уменьшить употребление мяса.
- Всем пациентам с АГ рекомендуется **контролировать массу тела** для предупреждения развития ожирения: (ИМТ) ≥ 30 кг/м² или окружность талии (ОТ) >102 см у мужчин и >88 см у женщин) и достижение ИМТ в пределах 20-25 кг/м²; ОТ <94 см у мужчин и <80 см у женщин с целью снижения АД и уменьшения ССР.
- Всем пациентам с АГ рекомендуются **регулярные аэробные физические упражнения** (не менее 30 мин динамических упражнений умеренной интенсивности 5-7 дней в нед.).



Сокращения – ВНАД – высокое нормальное АД; МТ – медикаментозная терапия; ОЖ – образ жизни

Рис. 2.3. Схема алгоритма выбора АГТ [1,3]

Медикаментозная терапия АГ

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня АД и общего сердечно-сосудистого риска.

Действия врача:

- У пациентов **низкого риска** стараться применять изменение образа жизни, без использования медикаментозных препаратов.
- У пациентов **среднего риска** возможна рекомендация изменения образа жизни в течение 3-6 месяцев; при неэффективности – назначение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ).
- При **высоком и очень высоком риске** – незамедлительное назначение (ОМТ) [2,3].

В настоящее время препаратами **первой линии** в лечении АГ для снижения АД и ССР являются **5 групп препаратов** [1,3]:

1. Ингибиторы АПФ (иАПФ).
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА, АРА, Сартаны).
3. Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция) (БКК, АК).
4. Бета-адреноблокаторы (БАБ).
5. Диуретики:
 - а. тиазидные — гидрохлортиазид и
 - б. тиазидоподобные — хлорталидон и индапамид.

Принципы терапии АГ

- **Непрерывность** – предрасполагающие факторы действуют постоянно.

• **Комбинированная терапия** – многообразие предрасполагающих факторов.

Целевые значения АД в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний в табл. 2.8 [1,3].

Табл. 2.8. Целевые значения АД в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний [1,3]

Целевое значение САД (мм рт.ст.)						
Возраст	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+ инсульт /ТИА	Целевое значение ДАД
18-64 лет	≤130 не <120	≤130 не <120	<140 до 130	≤130 не <120	≤130 не <120	70-79
65-79 лет	130- 139	130- 139	130-139	130-139	130-139	70-79
≥80 лет	130- 139	130- 139	130-139	130-139	130-139	70-79
Целевое знач. ДАД,	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79

ИАПФ и БРА - препараты, блокирующие РААС, ИАПФ – на уровне АПФ, БРА – на уровне рецепторов АТ II, являются наиболее часто используемыми среди классов АГП и обладают сходной эффективностью в отношении ССО и смертности. Помимо антигипертензивного эффекта, ИАПФ и БРА обладают широким плеотропным действием: они **снижают альбинурию** в большей степени, чем другие АГП, эффективно **замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической ХБП**. По данным метаанализов, ИАПФ и БРА – единственные из всех АГП доказанно **снижают риск терминальной ХБП**. Эти препараты эффективно предотвращают или приводят к обратному развитию ПОМ (ГЛЖ, ремоделирование мелких артерий) на фоне соответствующего снижения АД, т.е. они обладают **кардиопротективным, ренопротективным и ангиопротективным** действием. За счет улучшения функции ЛЖ и более эффективного регресса структурных изменений ЛЖ, блокаторы РААС **снижают риск пароксизмов ФП**. Помимо АГ, ИАПФ и БРА показаны пациентам с перенесенным ИМ, ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ). **Особенности влияния ИАПФ** - помимо блокады синтеза мощного вазоконстриктора-АТ II и альдостерона, они тормозят активность кининазы II, тем самым подавляют активацию брадикинина и других кининов, способствуя их накоплению в крови и тканях. Кинины, как известно, непосредственно и через высвобождение простагландинов E-2, I-2 оказывают **вазодилатирующее и натрийуретическое** действие. Кроме

того, ИАПФ через блокаду АПФ вызывают накопление АТ I, переход которого в АТ (1-7) вызывает дополнительный **вазодилатирующий и натрийуретический эффект** (8). **Ингибиторы АПФ**: каптоприл (капотен), эналаприл(ренитек), периндоприл (престариум), фозиноприл (моноприл). **Блокаторы рецепторов ангиотензина II**: лозартан, валсартан, ирбесартан(апровель), кандесартан (лориста), телмисартан (микардис), эпросартан(теветен). **Прямые ингибиторы ренина**- алискирен (расилез).

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) – в основе антигипертензивного действия лежит **вазодилатирующий эффект** на артериальное русло, обусловленный инактивацией потенциал - зависимых медленных кальциевых каналов ГМК сосудистой стенки. Вазодилатирующее действие наиболее выражено у **дигидропиридиновых** представителей и наименее выражено у кардиоселективных БКК. Все БКК метаболически нейтральны и, в отличие от БАБ, не оказывают отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного, они оказывают антиангинальное и органопротективное действие (НД БКК), тормозят агрегацию тромбоцитов (8,10). **Блокаторы кальциевых каналов: НД БКК** – верапамил (изоптин), дилтиазем; **ДП БКК** - нифедипин(адалат), амлодипин (норваск), фелодипин(плендил), лацидипил(лаципил). **НД БКК имеют абсолютное противопоказание** при АВ-блокаде 2-3-й степени, ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Для ДП БКК абсолютных противопоказаний нет [2,3,8].

Диуретики тиазидные и тиазидоподобные в лечении АГ. Механизм антигипертензивного действия диуретиков связан, прежде всего, с натрий-урезом, потерей Na в проксимальных отделах почечных канальцев, уменьшением объема внеклеточной жидкости. Другой механизм обусловлен прямыми или косвенными сосудистыми эффектами, наиболее выраженными у тиазидоподобных диуретиков, обладающих прямым сосудорасширяющим действием [8]. Механизмы вазодилатирующего эффекта индапамида связаны с:

- 1) блокадой кальциевых каналов;
- 2) стимуляцией синтеза простагландина F₂, обладающего вазодилатирующими свойствами;
- 3) антагонизмом в отношении калиевых каналов.

В многочисленных РКИ и метаанализах подтверждена эффективность диуретиков в предотвращении всех видов ССО и смертности. Диуретики как тиазидовые, так и тиазидоподобные более эффективно **предотвращают СН**, чем другие классы АГП. Эти группы диуретиков снижают уровень сывороточного калия и имеют менее благоприятный профиль безопасности, чем блокаторы РААС. Они также могут способствовать повышению инсулинорезистентности и риска развития СД. И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики характеризуются **снижением антигипертензивной эффективности при СКФ <45мл/мин, а при СКФ <30 мл/мин препараты становятся неэффективными**. В этом случае в

качестве альтернативы следует использовать петлевые диуретики [2,3].
Тиазидные диуретики: гидрохлортиазид (гипотиазид), тиазидоподобные хлорталидон (дихлор), индапамид (арифон).

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Антигипертензивный эффект АМКР (спиронолактон, эплеренон) связан с тем, что они, имея стероидную структуру, конкурентны по отношению к альдостерону, связываются с его рецепторами, блокируя биологические эффекты альдостерона. Спиронолактон оказывает положительный эффект при СН и резистентной АГ. Эплеренон, более селективный блокатор МКР, также продемонстрировал положительный эффект при СН и резистентной АГ и может использоваться как альтернатива спиронолактону. Для лечения АГ используются низкие суточные дозы АМКР (25-50 мг). АМКР имеют абсолютное противопоказание при нарушении функции почек с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² из-за повышения риска гиперкалиемии и ухудшения функции почек [2,3].

Бета – адреноблокаторы. Антигипертензивная активность БАБ обусловлена их способностью блокировать β_1 - и β_2 -адренорецепторов и уменьшать адренергического влияние на сердце (снижение ЧСС и силы сердечных сокращений), а также снижать секрецию ренина (блокада β_1 -рецепторов ЮГА). БАБ рекомендованы в качестве АГТ при наличии особых клинических ситуаций: стенокардии, перенесенного ИМ, СН, ФП, аневризмы аорты, для контроля ЧСС, также для лечения АГ у женщин фертильного возраста, планирующих беременность. Для лиц, физически активных, при наличии МС, НТГ предпочтительны БАБ с вазодилатирующим эффектом, не оказывающие отрицательного влияния на инсулинорезистентность. Однако метаболизм вазодилатирующего действия БАБ неодинаков: блокада α_1 - и α_2 -адренорецепторов (карведилол, лабетолол), и другой механизм – высвобождение из эндотелиальных клеток оксида азота (небиволол) [2,3,8,10].

Абсолютное противопоказание для назначения БАБ — СА блокада, АВ-блокада 2-3 степени, синдром слабости синусового узла (СССУ) и бронхиальная астма (БА) [2,3,8].

Кардиоселективные БАБ: атенолол, метопролол (беталок), бисопролол (конкор), небиволол (небилет), карведилол.

Другие (дополнительные) классы АГП. К дополнительным классам АГП, не относящимся к пятиосновным группам, относятся препараты центрального действия и альфа-адреноблокаторы. Они остаются препаратами резерва для применения при резистентной гипертензии при неэффективности остальных препаратов.

Агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (моксонидин) стимулируют I₁-имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральных

ядрах продолговатого мозга и участвующие в регуляции тонуса симпатической нервной системы (СНС). Стимуляция I₁-имидазолиновых рецепторов способствует снижению активности СНС и повышению тонуса парасимпатической, что приводит к снижению АД и ЧСС [8]. Исследования показали, что моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с избыточной массой тела, и инсулинорезистентностью. Моксонидин (физиотенз) рекомендуется для лечения АГ пациентам с МС или ожирением в комбинации с основными АГП - иАПФ, БРА, АК и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций.

Абсолютное противопоказание к назначению агонистов имидазолиновых рецепторов при СССУ, СА-, АВ-блокаде 2-3-й степени, выраженной брадикардии с ЧСС <50 в мин, ХСН (III-IV ФК) [2,3].

Блокаторы альфа-адренорецепторов. Альфа-адреноблокаторы делятся на 2 группы: 1) неселективные α -адреноблокаторы (фентоламин) тормозят влияние КХА как на α_1 , так и на α_2 – адренорецепторы; 2) селективные блокаторы (празозин, доксазозин-кандура) избирательно тормозят влияние КХА на α_1 – адренорецепторы сосудов и других органов и тканей. При блокаде постсинаптических α_1 -адренорецепторов тормозится вазоконстрикторный эффект норадреналина, высвобождаемый из окончаний постсинаптических симпатических нервных волокон. При блокаде α_2 – адренорецепторов увеличивается высвобождение норадреналина (по механизму обратной связи), что может вызвать стимуляцию β_1 -адренорецепторов сердца, опосредуя положительный хроно- и инотропный эффекты [8]. Поэтому для длительной АГТ используют лишь селективные α -адреноблокаторы. Таким образом, антигипертензивный эффект альфа-адреноблокаторов обусловлен торможением вазоконстрикторного влияния норадреналина на артерии и вены. Заслуживают внимания внесосудистые эффекты альфа-адреноблокаторов: улучшение липидного профиля – снижение атерогенного (ХС-ЛПНП) и повышение уровня неатерогенного ХС (ХС-ЛПВП); повышение чувствительности тканей к инсулину, улучшение почечной гемодинамики; торможение агрегации тромбоцитов. Предпочтительным показанием для этого класса препаратов является наличие у пациентов с АГ доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Альфа-адреноблокаторы рекомендуются при резистентной АГ в качестве четвертого препарата к комбинации иАПФ/БРА, АК, диуретика (при непереносимости спиронолактона) Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС (иАПФ или БРА) и дигидропиридиновый АК или диуретик [2,3]. В табл. 2.9. отражена стратегия выбора АГТ при различной клинической ситуации [2,3].

Табл. 2.9. Стратегия выбора АГТ при различной клинической ситуации [2,3].

Заболевание	Алгоритм АГТ	Классы препаратов
ИБС	Стенокардия	БАБ и/или БКК
	ПИМ	БАБ + ИАПФ или АРА II
	3 ступень — тройная комбинация + спиронолактон или другой препарат	Резистентная АГ (добавить спиронолактон (25- 50 мг/сут.) или др. диуретик, альфа-блокатор
ХБП	1 ступень (начальная терапия) — двойная комбинация	ИАПФ или АРА II + БКК, или ИАПФ или АРА II + диуретик (или петлевой диуретик ^б)
	2 ступень — тройная комбинация	ИАПФ или АРА II + БКК + диуретик (или петлевой диуретик ^б)
	3 ступень — тройная комбинация + спиронолактон или другой препарат	Резистентная АГ (добавить спиронолактон ^с (25- 50 мг/сут.) или другой диуретик, альфа-блокатор или БАБ
СНснФ В	Начальная терапия	ИАПФ или АРНИ+ БАБ + диуретик ^б (или петлевой диуретик) или АМКР
	Шаг 2 для усиления антигипертензивного эффекта	ИАПФ или АРНИ+ БАБ + диуретик ^б (или петлевой диуретик) или АМКР + амлодипин/фелодипин
	4-х компонентная терапия	ИАПФ или АРНИ+ БАБ, АМКР, + дапа-/эмпаглифлозид (ИНГЛТ2)
ФП	Начальная терапия (двойная комбинация)	ИАПФ или АРА II + БАБ или неДГП БКК ^а или БАБ + БКК
	Шаг 2 (тройная комбинация)	ИАПФ или АРА II + БАБ+ДГП БКК или диуретик или БАБ+ДГП БКК+диуретик
СД	Начальная терапия	ИАПФ/АРА II с БКК или тиазидным/ тиазидоподобным диуретиком
ИСАГ	Возможно лечение любым АГП из 5 гр.	ДП БКК, диуретики или АРНИ

• Пациентам, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии, рекомендуется тройная комбинация, как

правило, блокатора РААС с АК и тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации.

- Пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне тройной комбинированной терапии, рекомендуется добавление спиронолактона.
- Всем пациентам с АГ не рекомендуется назначение комбинации двух блокаторов РААС вследствие повышенного риска развития гиперкалиемии, гипотензии и ухудшения функции почек [2,3,9].

Противопоказания к назначению отдельных классов АГП табл. 2.10 [1,2,3].

Артериальная гипертензия считается **резистентной**, когда АД остается выше целевых значений, несмотря на использование 3-х различных АГП. У пациентов с устойчивой гипертонией имеется более высокий показатель частоты заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых патологий [2,3,9].

Табл. 2.10. Противопоказания к назначению отдельных классов АГП [1,2,3].

Препараты	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Диуретики (тиазидовые/ тиазидоподобные, например, хлорталидон и индапамид)	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
Бета-адреноблокаторы	Бронхиальная астма С- А /А-В блокада 2-3-й ст Брадикардия (ЧСС <60 в мин)	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные лица
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардии ХСН (с низкой ФВ, ФК III-IV) Существующие выраженные отеки нижних конечностей

Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	С-А / А-В блокада 2-3ст Выраженная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) Брадикардия (ЧСС <60 в мин)	Запоры
ИАПФ	Беременность Ангioneвротический отек в анамнезе Гиперкалиемия (уровень калия >5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию
БРА	Беременность Гиперкалиемия (уровень калия >5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию

2.2. Гипертонический криз

ГК — состояние, при котором значительное повышение АД (до 3 степени) ассоциируется с острым ПОМ, нередко жизнеугрожающим, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии» [2,3,9].

Экзогенные и эндогенные факторы развития гипертонического криза

Экзогенные факторы:

1. Обострение ИБС
2. Метеорологические влияния
3. Физические перегрузки
4. Нерациональная терапия (внезапная отмена гипотензивных препаратов, введение адренергических средств).
5. Избыточное потребление поваренной соли

Эндогенные факторы

1. Психозомоциональный стресс
2. Цереброваскулярные заболевания
3. Обострение очаговой инфекции
4. Гормональные сдвиги
5. Вздутие живота

Можно выделить следующие типичные проявления ГК:

– Пациенты со злокачественной АГ: тяжелая АГ (чаще 3-й степени) ассоциируется с изменениями на глазном дне (кровоизлияния и/или отек соска зрительного нерва), микроангиопатией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Может приводить к энцефалопатии (примерно в 15% случаев), острой СН, острому ухудшению функции почек.

– Пациенты с тяжелой АГ, ассоциированной с другими клиническими состояниями, требующими неотложного снижения АД: расслоение аорты, острая ишемия миокарда, острая СН.

– Пациенты с внезапным повышением АД на фоне феохромоцитомы, ассоциированным с ПОМ.

– Беременные с тяжелой АГ или преэклампсией [2,3,9].

– Ранее использовавшийся термин “неосложненный «гипертонический криз», описывавший пациентов со значительным повышением АД, но без признаков острых изменений в органах-мишенях, в настоящее время не рекомендован к использованию. Вместо этого используется понятие «неконтролируемая АГ», которое может быть использовано врачами скорой и неотложной медицинской помощи, если причиной вызова является резкий подъем АД без осложнений. В данной группе пациентов снижение АД обычно может проводиться в амбулаторных условиях, чаще всего путем назначения пероральной терапии в соответствии со стандартным алгоритмом, представленным выше. У этих пациентов необходимо проводить строгий контроль цифр АД до достижения целевых значений [2,3,9].

Лечение неконтролируемой АГ

- Госпитализация не нужна.
- Пероральная терапия с постепенным снижением АД в первые 2 часа на 25% от исходного, далее в течение 2-6 часов стремиться к целевому уровню-160/100 мм.рт.ст.
- В течение 24-48 часов добиться нормализации цифр АД коррекцией плановой гипотензивной терапии.
- Неконтролируемая АГ может быть:
 - 1) С повышением симпатической активности: возбуждение, гиперемия, тахикардия, преимущественное повышение САД.
 - 2) Без повышения симпатической активности.
- Без симпатикотонии: каптоприл (капотен) 25 мг под язык, начало действия через 15-30 мин /3-6 часов. Для усиления гипотензивного эффекта – лазикс 40 мг.
- При симпатикотонии: моксонидин (физиотенз) 0,4мг под язык. Для усиления гипотензивного эффекта – лазикс 40 мг или нифедипин 10мг под язык.

– При очень высокой симпатической активности - **клонидин 0,1 мг в/в** медленно [2,3,9].

Лечение гипертонического криза

- Лечение пациентов с ГК рекомендуется проводить в отделении неотложной кардиологии или палате интенсивной терапии.
- При наличии инсульта целесообразна безотлагательная госпитализация в палату интенсивной терапии неврологического отделения или нейрореанимацию сосудистого центра.
- Осмотр врачом-терапевтом или врачом-кардиологом рекомендуется проводить не позднее **10 мин** от момента поступления в стационар.
- **Рутинное обследование** при всех возможных вариантах криза включает: фундоскопию, ЭКГ, общий анализ крови, определение фибриногена, креатинина, расчетную СКФ, электролитов, ЛДГ, гаптоглобин, оценку альбуминурии и микро скопию осадка мочи, тест на беременность у женщин детородного возраста. Специфическое обследование по показаниям может включать определение тропонина, КФК МВ, натрийуретического пептида, рентгенографию органов грудной клетки, ЭхоКГ, КТ-ангиографию аорты и ее ветвей, КТ или МРТ головного мозга, УЗИ почек, исследование мочи на наркотики (метамфетамины, кокаин).
- При ГК терапию АГП внутривенно рекомендуется проводить не позднее 15 мин от момента поступления в стационар.
- При лечении ГК для своевременной коррекции терапии в соответствии с изменениями АД оптимальным представляется **в/в** назначение препарата с **коротким периодом полувыведения**. Быстрое неконтролируемое снижение АД не рекомендовано, т. к. может привести к осложнениям. У пациентов со злокачественной АГ можно рассмотреть осторожное пероральное назначение ИАПФ, БРА или БАБ, т. к. почечная ишемия приводит к активации РААС. Лечение следует начинать с очень низких доз в условиях стационара, поскольку такие пациенты могут быть очень чувствительны к данным препаратам [2,3].

Для лечения ГК используются следующие парентеральные препараты:

- **Вазодилататоры:**
 - **нитроглицерин** (предпочтителен при **ОКС** и **ОЛЖН**);
 - **нитропруссид натрия** (является препаратом выбора при острой гипертонической энцефалопатии).
- **ИАПФ:** эналаприлат (предпочтителен при **ОЛЖН**);
- **БАБ** (метопролол предпочтителен при **расслаивающей аневризме аорты** и **ОКС**);
- **Диуретики** (фуросемид при **ОЛЖН**);
- **Альфа-адреноблокаторы** (урапидил);
- **Нейролептики** (дроперидол).

Пациенты с инсультом требуют особого подхода, т. к. избыточное и/или быстрое снижение АД может привести к нарастанию ишемии головного мозга. В большинстве других случаев врачам рекомендуется обеспечить быстрое, но не более чем на 25% от исходных значений, снижение АД за первые 2 ч от момента поступления в стационар.

У пациентов с **ОКС**, **кардиогенным отеком легких** рекомендовано немедленное снижение **САД <140 мм рт.ст.**

У пациентов с **расслоением аорты** рекомендовано немедленное снижение **САД <120 мм рт.ст.** и **ЧСС <60 уд./мин.**

У пациенток с **эклампсией** и **тяжелой преэклампсией** или **HELLP - синдромом** рекомендовано немедленное снижение **САД <160 мм рт.ст.** и **ДАД <105 мм рт.ст.** (2,3,10).

ОСЛОЖНЕНИЯ ГК:

- Инфаркт мозга – 24%
- Отек лёгких – 22%
- Гипертоническая энцефалопатия (отек мозга) – 17%
- ОКС – 12%
- Расслаивающая аневризма аорты и внутренние кровотечения – 1,9%

ОЛЖН

- Препарат выбора – **нитроглицерин 10 мг** внутривенно капельно, под контролем АД
- Дополнительное лечение: **лазикс 40-80 мг** внутривенно струйно (эффект в течение 20 мин, если нет эффекта – доза удваивается);
- **Морфин от 0,4 до 2 мг** внутривенно под контролем дыхания.

ОКС

- Препарат выбора **нитроглицерин в/в** **капельно** под контролем АД
- Гипотензивная терапия имеет вспомогательное значение, недопустимо быстрое и резкое снижение АД
- В первую очередь необходимы мероприятия по **восстановлению коронарного кровотока**
- Дополнительное лечение – **бета-адреноблокаторы (эсмолол)**

РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА АОРТЫ

- Тактика – **быстрое (15-30 мин)** снижение АД, далее поддержание его на максимально переносимом уровне. Целевое АД 100/70 мм рт.ст, под контролем диуреза (50 мл/ч), ЧСС ≤ 60 в мин.
- Препарат выбора **эсмолол** – **кардиоселективный бетаблокатор** ультракороткого действия
- Возможно применение **лабеталола** – вызывает дозозависимое снижение АД и сердечного выброса

• НЕОБХОДИМА ЭКСТРЕННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ! ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

- Вазогенный отёк мозга на фоне высоких цифр АД
- Противопоказаны вазодилататоры
- Внутривенно медленно клонидин, урапидил
- Необходимо дифференцировать с ОНМК (КТ головного мозга)

ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

- Не снижать АД ниже 180/100 мм рт ст! В условиях ОНМК резкие колебания АД приводят к несостоятельности ауторегуляции мозгового кровотока с усугублением ишемии – увеличение риска смерти, ухудшение неврологического прогноза.
- Если диастолическое АД выше 120 мм рт ст – урапидил 12,5 мг в/в струйно, далее капельно под контролем АД.
- При нарастании неврологической симптоматики **НЕМЕДЛЕННО ПРЕКРАТИТЬ ВЛИВАНИЕ ПРЕПАРАТА!!!**

ЭКЛАМПСИЯ

- Внутривенно медленно сульфат магния 0,25% 5 мл (гипотензивное, спазмолитическое, противосудорожное, седативное действие)
- Оксигенотерапия
- Лабеталол для управляемой гипотонии
- Экстренное родоразрешение! [2,3,10].

Выписка из стационара осуществляется при достижении безопасного стабильного уровня АД на фоне перорального приема препаратов. Наблюдение в амбулаторных условиях следует проводить хотя бы раз в мес. до достижения целевого АД. Далее рекомендуется длительное регулярное наблюдение специалистом [1,2,3].

Библиография

1. Артериальная гипертензия. Клинический протокол. РЦРЗ МЗ РК 2018
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 Российское кардиологическое общество. <https://russjcardiol.elpub.ru> ISSN 1560-4071 (print) ISSN 1560-4071 (print) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 ISSN 2618-7620 (online)
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. РКО. НМОТ 2022 scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf
4. Механизмы артериальной гипертензии. ivgma.ru/attachments/537825.
5. Патогенез артериальной гипертензии. Василевский Д. И., Баландов С.Г., Анисимова К. А. [https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-arterialnoy-](https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-arterialnoy-gipertenzii)

gipertenzii- Текст научной статьи по специальности «Фундаментальная медицина».

6. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31.doi:10.26442/2075082X. 2019 .1. 190179.
7. Артериальная гипертензия. Федутаев Ю.Н., Фандеев А.В., Балтийская Н.В. и др. 2017. https://medicom77.ru/_mod_files/ftpfiles/atlas5.pdf
8. Саркулова С.М. Современные принципы диагностики и лечения артериальной гипертензии. Учебное пособие.2013.48с.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041.
10. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Eff Easterling T, Mundle S, Bracken H, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy:an open-l
11. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. Heart. 2019;105:98-105.

Глава 3. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

АГ – Артериальная гипертензия
АД – Артериальное давление
АКШ – Аорто-коронарное шунтирование
АЛТ – Аланин-аминотрансфераза
АПФ – Аногиотензин-превращающий фермент
БКК – Блокатор кальциевых каналов
БЛНП – Блокада левой ножки п Гиса
БРА – Блокаторы рецепторов ангиотензина
ВСУЗИ – Внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ГЛЖ – Гипертрофия левого желудочка
ГТТ – Глюкозо-толерантный тест
ДАД – Диастолическое артериальное давление
ДГП-БКК — дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов;
ИБС – Ишемическая болезнь сердца
ИМТ – Индекс массы тела
КА – Коронарные артерии
КАГ – Коронарная ангиография
КТКА – Компьютерная томография коронарных артерий
КФК – Креатин-фосфокиназа
МРТ – Магнито-резонансная томография
МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография
ОАК – Общий анализ крови
ОАМ – Общий анализ мочи
ОКС – Острый коронарный синдром
ОФЭКТ – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОХС – Общий холестерин
ПТВ – Предстесовая вероятность
ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография
РКК — резерв коронарного кровотока;
САД – Систolicеское артериальное давление
СД – Сахарный диабет
СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания;
ССО — сердечно-сосудистые осложнения;
ССС — сердечно-сосудистая система;
ССР – сердечно – сосудистый риск
Ст - стенокардия
ТГ – Триглицериды
ТФН — толерантность к физической нагрузке;

УЗДГ – Ультразвуковая доплерография
УЗИ – Ультразвуковое исследование
ФВ – Фракция выброса
ФК – Функциональный класс
ФП — фибрилляция предсердий;
ФР — факторы риска;
ХБП – Хроническая болезнь почек
ХКС — хронический коронарный синдром;
ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛПВП – Холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – Холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН – Хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство
ЧПЭС — чреспищеводная электрокардиостимуляция;
ЧСС – Частота сердечных сокращений
ЭКГ – Электрокардиограмма
ЭКС – Электрокардиостимулятор
ЭхоКГ – Эхо кардиография
BNP –тип В натрийуретический пептид;
FFR – Фракционированный резервный кровоток
HbA1c – Гликолизированный гемоглобин
NT-proBNP – Терминальный N натрийуретический пептид протипа В
SGLT2 — натрийзависимый контранспортёр глюкозы 2-го типа.

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) (дословно - “задержка крови”) беспокоит человечество более 6000 лет. Так, еще в папирусах Древнего Египта имеются описания: “вечером у человека заболело сердце, а утром он умер”. В Казахстане, как и во всем мире, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности. С 2010 г наблюдается планомерное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин, тем не менее, ССЗ по-прежнему остаются главной причиной смерти в стране - почти половина (47%) всех случаев смерти. Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ИБС. Немаловажно, что 42% от всех умерших в результате ИБС умирают в трудоспособном возрасте [1,2].

Определение заболевания

ИБС (КБС) - это острое или хроническое поражение сердца, обусловленное снижением или прекращением коронарного кровотока - коронарной недостаточностью, в результате патологических процессов в коронарных артериях (КА). Ишемическая болезнь сердца возникает при

несоответствии между потребностью сердца в кислороде и возможностью его кровоснабжения [1,2,3].

Этиология

ИБС возникает в результате органических (обструктивных) и функциональных (преходящих) изменений в КА. Главная причина органического поражения - атеросклероз КА (около 95%). К функциональным изменениям относят спазм КА, внутрисосудистый тромбоз, и/или микрососудистую дисфункцию. ИБС — заболевание, развитие которого определяется наличием и дальнейшим ростом обструктивной или необструктивной атеросклеротической бляшки (АСБ). В научной литературе, особенно в англоязычной, используется также термин «коронарная болезнь сердца» [1,3,4,5].

К редким причинам ИБС (<5% случаев) относятся: врожденные аномалии отхождения КА; аномалии развития соединительной ткани - синдромы Марфана, Элерса-Данло с расслоением корня аорты; коронарные васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани; болезнь Кавасаки и синдром Гурлер; инфекционный эндокардит; передозировка сосудосуживающих препаратов и некоторых наркотических средств; диффузное стенозирование КА в пересаженном сердце; сифилитический мезоартит и ряд других состояний [1,2,4].

Факторы риска. Существует целый ряд модифицируемых и немодифицируемых факторы риска (ФР) развития ИБС [1,2,3] – табл. 3.1.

Табл. 3.1. Факторы риска ИБС.

Главные модифицируемые ФР ИБС	Немодифицируемые ФР ИБС:
- дислиппротеидемия; - артериальная гипертония (АГ); - сахарный диабет; - курение; - низкая физическая активность; - ожирение; - стресс; - тревога.	- мужской пол; - возраст; - отягощенный семейный анамнез по ССЗ (ИМ или ишемический инсульт у родственников первой линии, у женщин до 65 лет, у муж-до 55 лет
Социальные ФР в развивающихся странах: - урбанизация; - несбалансированное питание; - низкий уровень развития экономики; - индустриализация;	

Патогенез

В основе развития ИБС лежит снижение коронарного кровотока - **коронарная недостаточность.**

Основные механизмы развития ишемии:

- Первичное снижение коронарного кровотока за счет атеросклеротического стенозирования КА.
- Уменьшение коронарного резерва - способности коронарного кровотока к увеличению при повышении потребностей миокарда в кислороде.

Потребность миокарда в кислороде определяется 3 основными факторами:

1. Напряжение стенок левого желудочка (ЛЖ);
2. Частота сердечных сокращений (ЧСС);
3. Сократимость миокарда.

Чем выше значение каждого из этих показателей, тем выше потребление миокардом кислорода. кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда [1,4,5].

Величина коронарного кровотока зависит от 3 основных факторов:

1. Сопротивления коронарных артерий
2. Частоты сердечных сокращений
3. Перфузионного давления (разности между диастолическим давлением в аорте и диастолическим давлением в ЛЖ) [4,5].

Таким образом, в патогенезе ИБС ключевую роль играет процесс атерогенеза, т.к. именно **атеросклероз КА** является главной причиной ИБС. Атеросклероз – это системный мультифокальный процесс, поражающий магистральные артерии различных органов. Гемодинамически значимым является сужение просвета КА более 50%, что проявляется появлением болевых ощущений у пациента при значительной ФН. Более значимый стеноз – 75% и более клинически отражается болевым синдромом при обычной ФН, субтотальный стеноз – 95 -99% приводит к резкому ограничению ФА пациентов, к частым приступам стенокардии покоя. Стеноз, охватывающий 100% просвета сосуда, – **окклюзия**, полное прекращение кровотока, угроза развития необратимых процессов повреждения миокарда (ОКС, ИМ), требующая неотложных мер реваскуляризации данного сосуда [1,2,3].

Согласно **липидно - инфильтративной теории** развитие атеросклероза, прежде всего, связано с нарушениями липидного обмена – **дислипидемией (ДЛП)**: повышением уровня **атерогенных липидов (ЛПНП, ЛППП, ЛПОНП)** и снижением содержания **неатерогенных липидов (ЛПВП)**. Известны два пути катаболизма ЛПНП. Первый путь в норме – это связывание ЛПНП со специфическими ЛПНП – рецепторами (апо В, Е- рецепторами), расположенными на клеточной мембране гепатоцитов, гладкомышечных клеток и др. Проникая внутрь клетки, ЛПНП

подвергаются распаду путем гидролиза лизосомальными ферментами вплоть до аминокислот (протеиновая часть), эстерифицированный холестерин (ХС) - до свободного ХС и жирных кислот. Между уровнем внутриклеточного ХС и активностью, синтезом ГМГ-КоА – редуктазой (ферментом, участвующем в синтезе ХС), синтезом рецепторов к ЛПНП существует обратная связь. Так регулируется содержание внутриклеточного ХС. Ген, кодирующий синтез рецепторов к ЛПНП, располагается в 19-ой хромосоме. При дефектах этого гена развивается IIa – тип ГЛП с накоплением в крови ЛПНП, развивается семейная гиперхолестеринемия (ГХС) с ранним развитием атеросклероза и ИБС.

Второй путь катаболизма ЛПНП - **перекисное окисление липидов** (ПОЛ) с образованием **свободных радикалов**, осуществляется при атеросклерозе. ЛПНП, подвергшиеся ПОЛ, называются «окисленными» или **модифицированными**, приобретают чужеродные свойства. Они захватываются макрофагами, перегруженные эстерифицированным ХС, они превращаются в пенистые клетки - основу липидного ядра атеросклеротической бляшки (АСБ) [6]. Наиболее существенной функцией ЛПВП является обратный транспорт ХС из периферических тканей в печень, где он подвергается дальнейшему катаболизму. Антиатерогенный эффект ЛПВП заключается также в стабилизации частиц ЛПНП, препятствуя их перекиссации и модификации. Мелкие и плотные частицы ЛПНП в большей мере подвержены модификации (ПОЛ), стимулируют продукцию тромбоксана, вызывающего повышение агрегации тромбоцитов и спазм артерий, ингибируют продукцию эндотелиального вазодилатирующего фактора - NO. ЛПНП, ЛППП и мелкие ЛПОНП имеют размеры, позволяющие им легко проникать в стенку артерий, модифицируются, задерживаются в сосудистой стенке, являются атерогенными. Кроме перекиссации химическая модификация ЛПНП осуществляется путем гликозилирования – присоединения глюкозы к **ε-группе белка**. **Гликирование ЛПНП** происходит также в плазме крови, что приводит к нарушению взаимодействия ЛПНП с апо В, Е – рецепторами клеток, замедлению катаболизма, следовательно, к развитию гиперлипопротеинемии и гиперхолестеринемии. Гликированию подвергаются в крови также ЛПВП, что ведет к ускорению катаболизма ЛПВП – неатерогенного липида. Процесс гликирования ЛП особенно интенсивно протекает при сахарном диабете. Конечные продукты гликирования ЛПНП способствуют развитию атеросклероза [7]. Известно, что они резко повышают проницаемость эндотелия сосудов, увеличивают межэндотелиальные промежутки, способствуя адгезии на эндотелии клеток крови, активируют хемотаксис моноцитов и макрофагов в стенку артерий, а также пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), способствуя формированию и росту атеросклеротической бляшки [4,5,6].

Атеросклероз коронарных сосудов - основная причина ИБС

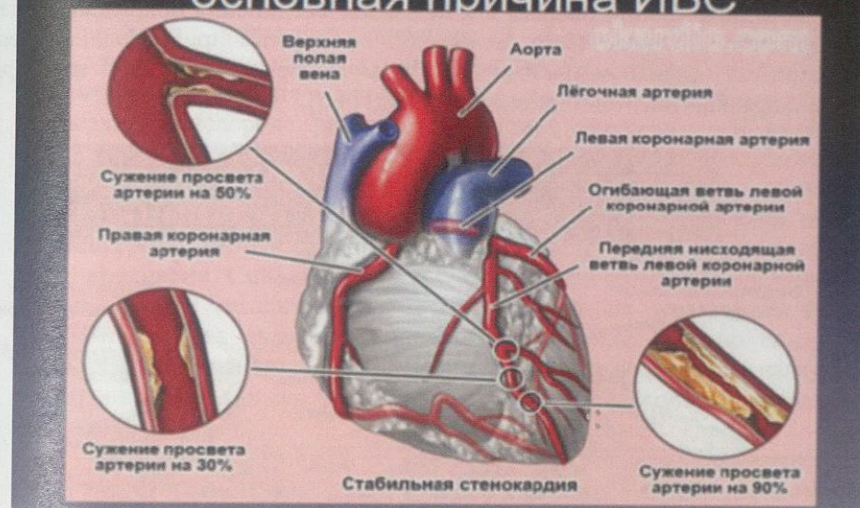


Рис.3.1 - Анатомия коронарных артерий

Существуют три основных коронарных артерий. Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) начинается из левого синуса аорты и вскоре разделяется на 1) переднюю нисходящую и 2) огибающую коронарные артерии. 3) правая коронарная артерия (ПКА) выходит отдельно из правого синуса аорты.

Формирование атеросклеротической бляшки (атерогенная фаза)

- Дисфункция эндотелия в связи с гиперлипидемией и др. факторами, вызывающими повреждение эндотелия
- Проникновение в интиму коронарной артерии и накопление ХСЛПНП в субэндотелиальном пространстве
- Миграция моноцитов в интиму и выполнение роли макрофагов, захват ХСЛПНП и образование пенистых клеток
- Образование липидного ядра из пенистых клеток
- Миграция ГМК в интиму
- Образование фиброзной капсулы

В центре находится **ядро АСБ**, которое содержит **липиды – свободный ХС и его эфиры**, к периферии АСБ располагаются пенистые клетки – макрофаги, заполненные липидами. После доставки липидов макрофаги разрушаются и освободившиеся липиды увеличивают объем ядра АСБ. Покрышка является фиброзным образованием, ее устойчивость зависит от коллагена и эластина внеклеточного матрикса. Состояние АСБ расценивается как стабильное и нестабильное. **Стабильная бляшка** по размеру маленькая, белая с плотной крышкой и маленьким ядром.

Нестабильная бляшка, напротив, большая, желтая, «мягкая» с большим липидным ядром и тонкой покрывкой, склонной к разрыву. Самое уязвимое место покрывки – область плеча – место соединения покрывки и стенки артерии, там чаще всего происходят ее разрывы при гемодинамических стрессах (психоэмоциональные, физические перегрузки, тахикардия, лихорадка, гипертонический криз и т.д.) [4,6].



Рис 3.2 - Атеросклеротическая бляшка

При наличии стабильной АСБ в клинической картине пациентов чаще всего отмечается хронический коронарный синдром – **стабильная стенокардия**. Дестабилизация бляшки с быстрым нарастанием ее размеров, увеличением липидного ядра, истончением покрывки клинически чаще всего сопровождается развитием острых форм ИБС – **нестабильной стенокардии**. В дальнейшем в случае разрыва, эрозии, нарушения целостности бляшки развивается ОКС. В основе дестабилизации и разрыва АСБ лежат воспалительные процессы, особенно скопление и репликация моноцитов (макрофагов), секретирующих провоспалительные цитокины (ФНО - α), протеолитические ферменты, прежде всего, металлопротеиназы – важнейшие медиаторы разрыва. Запускается каскад иммуно-воспалительных, коагулянтных механизмов с тромбообразованием на месте разрыва, окклюзией КА с развитием ОКС и инфаркта миокарда [4,5,6]. Помимо стенозирующего атеросклероза в основе уменьшения коронарного кровотока, коронарной недостаточности лежит также механизм **снижения коронарного резерва** – способности к нарастанию объема коронарного кровотока при повышении потребностей миокарда в кислороде. Обеспечение миокарда кровью по КА происходит в фазе диастолы. В норме существует баланс между потребностями миокарда в кислороде и

снабжением миокарда кислородом. При возрастании потребности миокарда в кислороде (физическая, психоэмоциональная нагрузка) КА расширяются, их сопротивление снижается, коронарный кровоток значительно увеличивается, возрастает коронарный резерв, миокард получает необходимое количество крови (кислорода). При невозможности адекватного увеличения кровотока в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде развивается ишемия миокарда. К основным патогенетическим факторам развития несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока удовлетворить эти потребности кроме органической обструкции за счет атеросклероза относится динамическая обструкция КА вследствие **коронарospазма**. Спазм КА в зоне неизмененной артерии или в зоне АСБ – это главный механизм возникновения приступа стенокардии (Ст) у молодых лиц без выраженного атеросклероза КА. Обычно спазм КА развивается при психоэмоциональном стрессе или физической нагрузке у малотренированных лиц посредством активации симпато-адреналовой системы (САС) [1,4,5].

Активация симпато - адреналовой системы – важнейший механизм в развитии и прогрессировании ИБС, сопровождается выбросом катехоламинов (КХА) – адреналина и норадреналина, и стимуляцией **адренорецепторов** сердца и сосудов [1,4].

Табл. 3.2. Локализация β -адренорецепторов и результаты их активации

Тип адренорецепторов	Локализация	Эффект стимуляции
β_1 -рецепторы	Синусовый узел	$\uparrow$ Возбудимости, ЧСС $\uparrow$
	Миокард	$\uparrow$ Сокращение
	КА	Расширение
	А-В узел	$\uparrow$ Проводимости
	Печень, скел.мускулат.	$\uparrow$ Гликогенолиза
β_2 - рецепторы	Артериолы, артерии	Расширение
	Мускулат. бронхов	Расслабление
	Матка берем.женщ.	Ослабление $\downarrow$ сокращения
	β - кл.остр./Лангерганса	$\uparrow$ Секр.инсулина
	Жировая ткань	$\uparrow$ Липолиза
β_1 и β_2 - рецепторы	ЮГА почек	$\uparrow$ Высвобожд. ренина

β_1 -адренорецепторы локализуются преимущественно в сердце (СУ, миокарде) (табл. 3.2.), возбуждаются главным образом норадреналином. **β_2 -адренорецепторы** расположены преимущественно в бронхах, в матке, сосудах, возбуждаются в основном циркулирующим в крови адреналином. Стимуляция β_1 -адренорецепторов сердца при активации САС вызывает повышение потребности миокарда в кислороде за счет **положительного инотропного эффекта** (повышение сократимости миокарда) и **положительного хронотропного эффекта** (повышение ЧСС).

α -адренорецепторы локализуются преимущественно в стенке сосудов: **α_1 -адренорецепторы** расположены в постсинаптических клетках и преимущественно в крупных КА, а **α_2 -адренорецепторы** локализуются в клетках пресинапса и мелких сосудах. Медиатором для α_1 -адренорецепторов являются норадреналин и адреналин, для α_2 -адренорецепторов – норадреналин. Активация САС и возбуждение α -адренорецепторов вызывает спазм КА. Таким образом, в патогенезе ИБС активация САС имеет важное значение, т.к. влияет на оба звена механизма развития ишемии миокарда: стимуляция β_1 -адренорецепторов сердца вызывает повышение потребности миокарда в кислороде, а возбуждение α -адренорецепторов приводит к спазму КА [1,4,5,6].

Важнейшую роль в регуляции коронарного кровотока играют местные **сосудистые факторы ауторегуляции** (табл. 3.3.). Эндотелий сосудов – сложная морфофункциональная структура, продуцирующая множество активных субстанций, обладающих **вазоконстрикторным, прокоагулянтным, проагрегантным** эффектом. В то же время в неповрежденном эндотелии сосудов вырабатываются **вазодилатирующие, антикоагулянтные, антиагрегантные** факторы, обеспечивающие свободный ток крови по кровеносным сосудам. При **эндотелиальной дисфункции** (ИБС) (рис. 3.3) ситуация становится противоположной, преобладает продукция сосудосуживающих, прокоагулянтных, проагрегантных факторов [1,6].

Табл. 3.3. Эндотелийзависимые вазомоторные факторы

Вазодилататоры	Вазоконстрикторы
Оксид азота (NO)	Эндотелины
Эндотелиальный фактор гиперполяризации	Ангиотензин II
Простациклин	Тромбоксан А
Адреномедулин	Простагландин Н
Брадикинин	Супероксид - анион
Натрийуретический пептид С-типа	Эндоперекиси

Одним из наиболее активных вазодилатирующих факторов является **оксид азота (NO)** и нарушение его продукции имеет важное патогенетическое значение в развитии ИБС. Практически все ФР (ДЛП, АГ, сахарный диабет, курение, климакс и др.) четко ассоциированы с нарушением эндотелий - зависимой вазодилатации и особенно с нарушением продукции NO. Вазодилатирующий эффект NO проявляет через увеличение содержания циклического гуанозинмонофосфата (ЦГМФ) и снижение в ГМК свободного Са. Среди вазоконстрикторных факторов самым мощным является **эндотелин-1**, его сосудосуживающий эффект в 10 раз превышает таковой у ангиотензина II. Его вазоконстрикторное влияние связано с повышением содержания Са в ГМК.



Рис. 3.3 - Дисфункция эндотелия и атеросклероз

Нарушения гемостаза (рост коагуляции и агрегации тромбоцитов, угнетение фибринолиза, ухудшение реологических свойств крови с последующим нарушением микроциркуляции) способствуют развитию тромбоза коронарных артерий. Появление микроагрегатов в разветвлениях КА ухудшает микроциркуляцию и усугубляет ишемию миокарда вследствие увеличения продукции тромбоцитами **тромбоксана**. Нарушается физиологическое равновесие в синтезе эндотелиальных факторов, обладающих сосудосуживающим и прокоагулянтным действием и, наоборот, факторов, обладающих сосудорасширяющим и антикоагулянтным действием. К первой группе относятся: мощный вазоконстриктор **эндотелин-1**, **тромбоксан**, **прокоагулянты**, **тканевой тромбопластин** и **фактор Виллебранта**. Ко второй группе относится вазодилататор **простациклин** и мощный дезагрегант, вазодилататор **NO**. При ИБС - это равновесие смещено в сторону сосудосуживающих и прокоагулянтных факторов [3,4,5].

Классификация ИБС

Согласно современной концепции ИБС рассматривается как единый динамический процесс развития патологии и формы ее проявления отражают определенный этап эволюции заболевания. Понятие "ИБС" включает в себя **острые преходящие** (нестабильные) и **хронические** (стабильные) состояния. Эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК 2019) ввели понятие хронический коронарный синдром (ХКС) [1,3].

Хронический коронарный синдром (ХКС) – клинко-патоморфологическое и патофизиологическое состояние, возникающее с момента образования АСБ до функциональных нарушений КА, которое может характеризоваться как наличием явных клинических проявлений, так и их полным отсутствием. Таким образом, понятие ХКС вбирает в себя

последовательные этапы формирования ишемических явлений в миокарде, обусловленных АС [1,3,4,5].

Также в литературе используется термин «стабильная ИБС/коронарная болезнь сердца», который определяется как «разные стадии эволюционирования ИБС, за исключением ситуаций, когда тромбоз КА определяет доминирующую клиническую симптоматику (ОКС)», в связи с чем термины «хроническая ИБС» и «стабильная ИБС» следует считать синонимами [1,4].

Клиническая классификация ИБС

Клиническая классификация хронической ИБС:

1. Стенокардия

- Стенокардия напряжения стабильная (1-4 ФК) (по канадск. классификации)
- Стенокардия вазоспастическая
- Стенокардия микроваскулярная.

2 Кардиосклероз постинфарктный (с указанием даты, типа ПИМ).

3 Безболевая ишемия миокарда.

4 Ишемическая кардиомиопатия.

5 Нарушение ритма и проводимости.

6 Гемодинамически значимый атеросклероз КА.

Клиническая классификация острой ИБС:

1. Внезапная коронарная смерть

2. Нестабильная стенокардия (впервые возникшая, прогрессирующая)

3. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST

4. Острый коронарный тромбоз без развития ИМ на фоне ТЛТ/ЧКВ/ТЛТ и ЧКВ [1,3,4].

На этапе предварительного диагноза в силу необходимости применения единой тактики ведения пациентов все они объединены в термин «ОКС» - острый коронарный синдром (с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST [5].

Стенокардия - форма ИБС, развивающаяся вследствие неадекватного коронарного кровотока и сопровождающаяся в типичных случаях ангинозной болью или другими эквивалентами стенокардии. Термин стенокардия означает **приступ боли в груди** - или «грудная жаба» т.е. «жаба, сдавившая грудь». Стенокардия - самая частая форма ИБС, ежегодно стенокардия напряжения фиксируется у 0,2-0,6% населения. Преобладают мужчины в возрасте 55-64 лет. В основе развития приступа стенокардии (Ст) лежит несоответствие между повышением потребности миокарда в кислороде (на фоне ФН или стресса) и снижением коронарного кровотока вследствие атеросклеротического сужения КА, что приводит к преходящим

метаболическим нарушениям в миокарде - **ишемии миокарда** [1,3,4,5]. В табл. 3.4. отражены условия развития ишемии миокарда.

Основными энергетическими субстратами для миокарда являются **глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК)**. Наиболее богатым источником энергии служат СЖК. В норме при достаточном поступлении кислорода СЖК окисляются в митохондриях миокардиоцитов, подвергаясь β -окислению с образованием активной формы СЖК - ацетил-КоА, который поступая в цикл Кребса путем окислительного фосфорилирования приводит к образованию АТФ. Из одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 молекул АТФ. При ИБС, в условиях дефицита кислорода нарушаются процессы β -окисления, резко снижается образование АТФ, накапливаются недоокисленные продукты СЖК, развивается **локальный ацидоз**. **Активация ПОЛ** приводит к образованию и накоплению свободных радикалов кислорода. Второй важный источник энергии для миокарда - **окисление глюкозы**, обеспечивающий 20-40% энергетической потребности. В результате полного аэробного гликолиза из 1 молекулы глюкозы синтезируется 38 молекул АТФ. При ИБС, недостаточном поступлении кислорода, преобладает **анаэробный гликолиз**. В результате нарушается процесс окислительного декарбоксилирования пирувата, она не используется для синтеза Ацетил - КоА для цикла Кребса, а превращается в лактат, который накапливаясь, приводит к клеточному ацидозу. Резко **снижается образование АТФ** - до 2 молекул АТФ из 1 молекулы глюкозы. Локальный ацидоз в зоне ишемии приводит к раздражению чувствительных окончаний симпатических нервов, импульсы поступают в гипоталамус и кору головного мозга - высшие центры, активация которых вызывает **ощущение боли**.

В результате нарушения метаболизма миокарда и формирования зоны ишемии с соответствующими проявлениями:

- физиологическими - недостаточный коронарный кровоток, и, как следствие - снижение локальной сократимости миокарда в зоне ишемии;
- биохимическими - нарушение метаболизма миокарда в зоне ишемии, где происходит накопление молочной кислоты и ее метаболитов, свободных радикалов кислорода (продуктов ПОЛ), пирувиноградной кислоты и, как результат, - уменьшается образование энергии. Это способствует снижению сократимости ЛЖ;
- клиническими - появляется **коронарный синдром**: боли в области сердца («оно кричит от ишемии»), но болевой приступ ишемии может сочетаться с эпизодами БИМ; **изменения на ЭКГ** (признаки ишемии миокарда - депрессия ST, T) и может быть **синдром нарушений ритма** у больных, как следствие ишемии и нарушения электрической стабильности миокарда: опасные ПЖТ и ФЖ.

Табл. 3.4. Условия развития ишемии миокарда

	Увеличение потребности в кислороде	Снижение доставки кислорода
1	Нагрузка	Атерома коронарных артерий
2	Стресс	Вазоспазм
3	Артериальная гипертония	Дисфункция коронарного эндотелия
4	Тахикардия	Агрегация тромбоцитов
5	Обструкция выносящего тракта ЛЖ	Артериальная гипотония
6	Гиперметаболические состояния	Анемия Гипоксия

Типичная стенокардия (ангинозная боль)

Выделяют четыре клинические формы стенокардии:

1. Нестабильная;
2. Стабильная (напряжения);
3. Вазоспастическая;
4. Микрососудистая [1,4,5].

Стабильная стенокардия напряжения – самая распространенная форма, 70-80 % всех случаев хронической ИБС. **Стенокардия напряжения** – клиническая форма Ст., характеризующаяся преходящими приступами боли при физической или психо-эмоциональной нагрузке. Стабильная Ст. напряжения – это стенокардия, существующая **более 1 месяца** со **стереотипностью** (однородностью) болей: с одинаковой частотой, интенсивностью, продолжительностью и толерантностью к нагрузке. При нарушении этой стереотипности болей, когда приступы нарастают по частоте, продолжительности, интенсивности, зоне локализации и иррадиации, снижается толерантность к ФН, появляются приступы стенокардии покоя в течение 1 месяца – в этом случае речь идет о **прогрессирующей Ст.**, относящейся к категории **нестабильной стенокардии (НС)**, характеризующейся неустойчивым течением, болями в покое, длительными (более 20 мин). НС может свидетельствовать о **предынфарктном состоянии**, требующего неотлагательных мер, срочной госпитализации пациента [1,2,5].

Формы нестабильной Ст:

Впервые возникшая (de novo) Ст напряжения 2,3 ФК (давностью до 2 месяцев с момента возникновения первого ангинозного приступа или возобновляющаяся после длительного перерыва) В основе появления данной Ст лежит прогрессирование АСБ, причем к этому периоду степень стенозирования КА уже достигла критического уровня (более 50%) в миокарде появляются участки обратимой ишемии [4,5]. Если эта Ст возникает при небольшой ФН или в покое, соответствует 2, 3ФК, то она относится к нестабильной стенокардии с серьезным прогнозом, может протекать тяжело, с симптомами страха, одышкой, тахикардией, холодным

потом. В течение 1 месяца после появления первых ангинозных атак, Ст de novo может привести к: ВКС, ИМ (первый приступ Ст может стать и последним), прогрессированию или перейти в стабильную Ст. Поэтому больных с Ст de novo необходимо госпитализировать в кардиологическое отделение для наблюдения и лечения [4,5]; **Прогрессирующая Ст** - **нарастает частота, длительность, интенсивность** приступов стенокардии в течение короткого времени. давностью до 1 месяца; **Спонтанная Ст** - стенокардия покоя, (Принцметала), если появилась недавно, в раннем периоде после начала ИМ (10-14 дней) особенно, если это Ст покоя, что может свидетельствовать о плохом прогнозе, так как повышается риск повторного ИМ [4,5].

Стенокардия покоя

В клинике больных стенокардия покоя встречается двух видов:

1. **Спонтанная или вариантная (Принцметала)**, в основе которой лежит спазм крупных, магистральных ветвей КА, может развиваться без атеросклероза у молодых и среднего возраста мужчин,
2. **Стенокардия покоя** - возникает у лиц, страдающих Ст напряжения 3,4 ФК. В основе этой формы Ст покоя лежит **выраженное стенозирующее атеросклеротическое поражение КА**, которое приводит к появлению приступов Ст даже в покое.

Диагностика

Диагноз стенокардии устанавливается на основании совокупности жалоб (клиника стенокардии), данных анамнеза (ФР), выявления с помощью диагностических методов обследования скрытой коронарной недостаточности (ишемии) [4,5].

1. Жалобы и анамнез.

Основной жалобой больного со Ст напряжения является **боль в груди**. У каждого пациента с жалобами на боли в грудной клетке необходимо определить следующие признаки болевого синдрома, характерные для стенокардии:

Локализация – в верхней или средней части за грудиной, реже слева около грудины. В атипичных случаях – в эпигастрии, в области левой лопатки, левого плеча.

Иррадиация - в левую руку, плечо, в нижнюю челюсть, зубы, лопатку, спину, в отдельных случаях – в область живота.

Характер - сжимающая, давящая, иногда жгучая боль.

Связь с физической нагрузкой – возникновение в момент физической нагрузки, прекращение боли в покое.

Продолжительность - боль кратковременная 2—5мин, редко—10мин

Симптом сжатого кулака - при осмотре больной, демонстрируя боль, сжимает кулак и прикладывает к груди.

Эффект от нитратов – нитроглицерин быстро купирует боль (1-3 мин)

Поведение больного – во время приступа страх смерти, больной замирает на месте.

Провоцирующими факторами приступов стенокардии также могут быть: психо – эмоциональный стресс, переедание, выход на холод особенно в ветреную погоду, гипертонический криз. Боль может сопровождаться ощущением слабости, нехватки воздуха.

Эквиваленты стенокардии – одышка, резкая утомляемость при физической нагрузке (нарушение систоло-диастолической функции ЛЖ) [1,4,5].

Признаки неангинозных (нестенокардитических) болей в грудной клетке (кардиалгий, торакалгий):

1. Боли локализуются попеременно справа и слева от грудины;
2. Боли носят локальный, «точечный» характер;
3. Боли продолжаются более 30 минут после возникновения (до нескольких часов или суток), могут быть постоянными, «простреливающими» или «внезапно прокалывающими»;
4. Боли не связаны с ходьбой или иной физической нагрузкой, однако зависят от положения тела: возникают при наклонах и поворотах корпуса, в положении лежа, при глубоком дыхании на высоте вдоха;
5. Боли не купируются приемом нитроглицерина;
6. Боли усиливаются при пальпации грудины и/или грудной клетки по ходу межреберных промежутков [1,2,4].

Необструктивная ИБС - без обструктивного поражения КА (без атеросклеротического стенозирования) – устанавливается у категории больных с симптомной стенокардией, но без гемодинамического стенозирования КА на КАГ/МСКТ коронарографии. **Необструктивной причиной ишемии миокарда** могут быть:

1. **Динамическое стенозирование – спазм КА;**
 2. **Микроциркуляторное нарушение коронарного кровотока** [1,4,5]
- Истинная спонтанная Ст Принцметала возникает в результате спазма КА, обусловленного нарушением баланса эндотелина (вазоконстриктора) и NO (вазодилататора). Эта Ст чаще возникает ночью или рано утром, без связи с ФН у лиц молодого и среднего возраста, с хорошей толерантностью к физической нагрузке (ТФН) [1,3,5]. Вне приступа ТФН высокая, так как нет выраженного стенозирования КА. Особенностью болевого синдрома при **вазоспастической стенокардии** является то, что болевой приступ возникает в покое, как правило, очень сильный, локализуется в «типичном» месте – в области грудины, более длительный (10-15 мин). Нередко такие приступы случаются ночью и рано утром, а также при воздействии холода на открытые участки тела (рефлекторный спазм КА). Специфическими признаками вазоспазма служит **транзиторный подъем сегмента ST не менее 0,1 мВ** в двух и более отведениях [1,3,4,5]. Такие приступы Ст требуют дифференциальной диагностики с острыми формами ИБС: ОКС и ИМ.

Диагностические критерии вазоспастической стенокардии:

- наличие болевого синдрома, отвечающего критериям определенной (типичной) или вероятной (атипичной) стенокардии; и
- наличие подтвержденного инструментальными методами спазма КА (спонтанного и/или во время провокационных проб); и
- по возможности: подтверждение факта инструментальными методами [1,3,4,5].

Микрососудистая стенокардия обусловлена поражением микроциркуляторного русла миокарда, при нормальных крупных коронарных артериях, в отличие от Ст напряжения, когда поражаются магистральные ветви КА. В основе этой патологии лежит микроваскулярная дисфункция артериол и преартериол с преобладанием вазоконстрикторных механизмов: повышение концентрации аденозина, эндотелина-1, и снижение продукции NO. Чаще встречается среди женщин пожилого возраста особенно в предменопаузальном периоде. Особенностью болевого синдрома при **микрососудистой стенокардии** является то, что по качественным признакам и локализации соответствует Ст, но возникает через некоторое время после физической нагрузки, а также при эмоциональном напряжении, может возникать в покое и плохо купируется органическими нитратами [4,5].

Диагностические критерии микроваскулярной стенокардии:

- наличие болевого синдрома, отвечающего критериям определенной типичной стенокардии;
- подтверждение факта ишемии миокарда методами (ЭКГ, стресс-тесты); и
- отсутствие при КАГ, другом диагностическом методе признаков фиксированной (вследствие атеросклероза) или динамической (вследствие спазма) обструкции КА [1,3,4].

Безболевая ишемия (БИМ) (синонимы бессимптомная, «немая») отражает преходящее нарушение коронарного кровоснабжения, с развитием зоны ишемии, которое клинически не проявляется приступом Ст или его эквивалентом. БИМ встречается примерно у 20% больных ИБС. У некоторых больных стабильной Ст напряжения (особенно, при НСт) до половины эпизодов ишемии миокарда могут быть безболевыми. Согласно международным исследованиям, около 4% здоровых мужчин среднего возраста (40-50 лет) имели БИМ. В основе развития БИМ может быть, так же как и при Ст напряжения, неадекватный коронарный кровоток, проявляющийся при ФН, или спонтанная коронарная вазоконстрикция без связи с ФН. При этом отсутствие ангинозных приступов может быть обусловлено повышением (нарушением) порога болевой чувствительности. Чаще всего БИМ встречается среди больных СД, лиц, злоупотребляющих алкоголем. У этих больных нет ощущений болей в области сердца, но при Сут.МТ ЭКГ выявляются эпизоды преходящей ишемии миокарда.

Среди больных БИМ можно выделить 3 категории пациентов:

1. Больные с гемодинамически значимым стенозом КА по данным КАГ, КТ ангиографии, но без приступов Ст;

2. Больные, перенесшие ИМ, но не имеющие в клинике приступов Ст.
3. Больные с типичными проявлениями Ст, но по данным Сут.МТ ЭКГ, часть эпизодов ишемии остаются безболевыми. Чаще всего пациенты с БИМ не обращаются к врачу, так как нет болевых приступов при ФН, поэтому они подвержены высокому риску развития ИМ, ВКС или жизнеугрожающим нарушениям ритма. В диагностике БИМ наиболее информативны стресс – тесты и Холтеровское СутМТ. Особенно прогностически неблагоприятны случаи, когда суммарная продолжительность ишемии миокарда за сутки более 60 мин, а степень депрессии $\geq ST 3$ мм (1,4,5).

Стабильная стенокардия напряжения по толерантности к физической нагрузке делится на 4 функциональных класса.

Классификация стенокардии по толерантности к физической нагрузке

- 1 ФК – «латентная» стенокардия. Приступы боли возникают при чрезмерно интенсивном и/или быстром физическом напряжении. Обычная нагрузка боль не вызывает
- 2 ФК – легкое ограничение обычной физической нагрузки, при ходьбе не меньше 500 м, подъеме по лестнице более 1 этажа. Вероятность приступа увеличивается при выходе на холод, после еды
- 3 ФК – боли возникают при незначительной физической нагрузке, при ходьбе на расстоянии 250-500 м, при подъеме по лестнице в пределах 1 этажа.
- 4 ФК – неспособность к любой физической нагрузке, боли возникают при минимальной физической нагрузке и в покое [1,4,5].

Методы обследования

- Оценка жалоб, анамнеза и объективных данных
- Лабораторные методы исследования
- ЭКГ в покое и во время болевого приступа
- ЭКГ с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия, тредмил - тест)
- Холтеровское мониторирование (ЭКГ - сутки)
- Электростимуляция предсердий - ЧПЭС
- ЭхоКГ и стрессЭхоКГ
- Коронароангиография
- Радионуклидные методы (201 Tl)
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)
- Позитронно – эмиссионная томография (ПЭТ)
- Магнитно – резонансная томография (МРТ) [1,2,4].

Сбор анамнеза: выявление признаков сердечно - сосудистой патологии (ИБС, стенокардии), характеристика болевого (коронарного) синдрома, оценка наличия ФР (семейный анамнез по ССЗ, дислипидемия, сахарный диабет, АГ, курение и др.)

Физикальное обследование

При осмотре больного во время приступа стенокардии можно видеть тревогу, несколько учащенное дыхание, бледность лица. При осмотре кожных покровов можно обнаружить признаки атеросклероза, у больных с семейными формами ГХС можно выявить ксантомы на кистях, локтях, ягодицах, коленях и сухожилиях, а также ксантелазмы на веках (отложение липидов в виде желтоватых пятен), липидное кольцо вокруг радужной оболочки глаз. Необходимо оценить массу тела и определить ИМТ, а также измерить объем талии (табл. 3.5).

Объем талии (ОТ) в норме: для мужчин ≤ 94 см, для женщин ≤ 80 см.

При объективном обследовании больного (осмотр, пальпация и аускультация) в период приступа Ст специфических физикальных симптомов обычно нет. Нередко размеры сердца и данные его аускультации (звучность первого тона) не изменены. Иногда определяются неспецифические изменения гемодинамики: учащение или урежение ЧСС, кратковременное повышение или снижение АД, аритмии. Очень важны признаки атеросклероза клапанов сердца, аорты, магистральных и периферических артерий: шум над проекциями сердца, брюшной аорты, сонных, почечных и бедренных артерий, наличие клиники перемежающейся хромоты, похолодание стоп, ослабление пульсации артерий и атрофия мышц нижних конечностей [1,2,4,5].

Табл. 3.5. Оценка индекса массы тела

Тип массы тела	Индекс массы тела ИМТ вес. кг /рост м ²
Дефицит массы тела	<18,5
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0-29,9
Ожирение 1 ст.	30,0-34,9
Ожирение 2 ст.	35,0-39,9
Ожирение 3 ст.	40,0-50,0
Ожирение 4 ст.	>50,0

Существенный фактор риска ИБС, выявляемый при физикальном обследовании, – повышение АД. Кроме того, следует обращать внимание на внешние симптомы анемии. При физикальном обследовании могут выявиться симптомы осложнений ИБС, в первую очередь – ХСН: одышка, застойные хрипы в легких, кардиомегалия, гепатомегалия, отеки ног и др. У больных ИБС эти симптомы могут быть следствием перенесенного ИМ либо ишемической кардиомиопатии. Во время физикального обследования всем пациентам с ИБС или подозрением на неё проводятся: перкуссия и аускультация сердца и легких, пальпация пульса на лучевых артериях и артериях тыльной поверхности стоп, измерение АД в положении пациента

лежа, сидя и стоя, подсчет ЧСС и частоты пульса, аускультация точек проекций сонных артерий, брюшной аорты, подвздошных артерий, пальпация живота, с целью выявления ряда признаков, как основного, так и сопутствующих заболеваний [1,2,3,4,5].

Оценка предтестовой вероятности ИБС

Предтестовая вероятность (ПТВ) - это показатель вероятности наличия ИБС у пациента. Оценка (ПТВ) рекомендована всем бессимптомным пациентам с подозрением на ИБС при первичном обращении к врачу. Оценка ПТВ осуществляется врачом после осмотра пациента. Для расчета необходимо знать 3 показателя: **характер боли в грудной клетке, возраст и пол** [1,3,4].

Табл. 3.6. Предтестовая вероятность (ПТВ) диагноза ИБС

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль		Одышка при нагрузке*	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
	И	И	И	И	И	И	И	И
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Область темно-зеленого цвета – неинвазивное обследование является наиболее полезным (ПТВ>15%). Область светло – зеленого цвета – диагностическое обследование может быть рассмотрено после оценки общей клинической на основе вероятности модифицирующих ПТВ факторов (ПТВ > 5 и <15%).

ПТВ ИБС считается **очень низкой** при значении <5% (ежегодный риск сердечно – сосудистой смерти или ОИМ <1% в год). При отсутствии других ФР, диагноз ИБС у таких пациентов может быть исключен.

ПТВ ИБС>15% является **умеренной**, ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти или острого ИМ составляет **более 3%**, диагноз ИБС у данной группы пациентов является наиболее вероятным и требует проведения не только первичного обследования, но и дополнительных специфических методов диагностики ИБС.

ПТВ 5 – 15% в целом обеспечивает хороший прогноз (ежегодный риск сердечно – сосудистой смерти или ОИМ <1% в год). Но при наличии явных симптомов или дополнительных факторов риска ИБС, после проведения первичного обследования может потребовать выполнения

дополнительного специфического обследования. Группе пациентов с ПТВ 5-15 % требуется дополнительная оценка клинических факторов [1,2,3,4,5].

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Важнейшим лабораторным тестом при ИБС является липидограмма.

Дислипопроотеидемия (ДЛП) - нарушение соотношения основных классов липидов в плазме) – ведущий фактор риска атеросклероза. Проатерогенными считаются ЛПНП, ЛПОНП, тогда как ЛПВП являются антиатерогенным фактором.

Липидный профиль: ОХ, ХС-ЛПНП, ХС- ЛПВП, ТГ). Остальные лабораторные исследования могут выявить сопутствующие синдромы и заболевания (сердечную недостаточность, СД, дисфункцию щитовидной железы, анемию, эритремию, тромбоцитоз, тромбоцитопению, хроническую печеночную или почечную недостаточность и т.д.) Всем пациентам с ИБС рекомендуется проводить **общий анализ крови** (развернутый с измерением уровня гемоглобина, числа эритроцитов и лейкоцитов), определение уровня **мочевой кислоты**, скрининг **сахарного диабета** (глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c), пероральный тест толерантности к глюкозе при необходимости) [1,2,3,4]. Оценка **состояния функции почек** (креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) или клиренс креатинина) влияет на назначении терапии и необходимо для коррекции доз некоторых лекарственных препаратов. Заболевания щитовидной железы всегда имеют сердечно-сосудистые проявления, поэтому при наличии клинических признаков тиреоидной дисфункции необходимо **определение ТТГ, свободного тироксина Т4** в сыворотке крови.

Дополнительное обследование может включать определение уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) при подозрении на сердечную недостаточность, **тропонин** при подозрении на ИМ или активности **КФК** крови при подозрении на рабдомиолиз (на фоне лечения статинами) [1,2,4,5].

Инструментальные методы обследования подразделяются на неинвазивные и инвазивные [1,2,3,5].

Лидирующую позицию среди неинвазивных методов обследования занимает **ЭКГ**. Регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях рекомендована всем пациентам с ИБС. Однако при стабильных формах ИБС вне приступа стенокардии ЭКГ остается без изменений. Более информативна съемка ЭКГ во время или сразу после болевого приступа.

Признаки ишемии на ЭКГ

• **Специфические признаки ишемии – изменения сегмента ST:**

А. Горизонтальная депрессия сегмента ST не менее 0,1 мВ и продолжительностью не менее 0,06–0,08 сек от точки J в одном и более ЭКГ-отведении.

Б. Косонисходящая депрессия сегмента ST не менее 0,1 мВ и продолжительностью не менее 0,06–0,08 сек от точки J в одном и

более ЭКГ-отведения [1,2,3,4,5].

В. Транзиторный подъем сегмента ST не менее 0,1 мВ в двух и более отведениях (может свидетельствовать о вазоспазме).

• **Неспецифические признаки ишемии** – изменения зубца Т: Преходящие ишемические изменения зубца Т (изменения полярности, амплитуды, формы).

Изолированные изменения зубца Т малоспецифичны и требуют сопоставления с клиникой заболевания и данными других исследований.

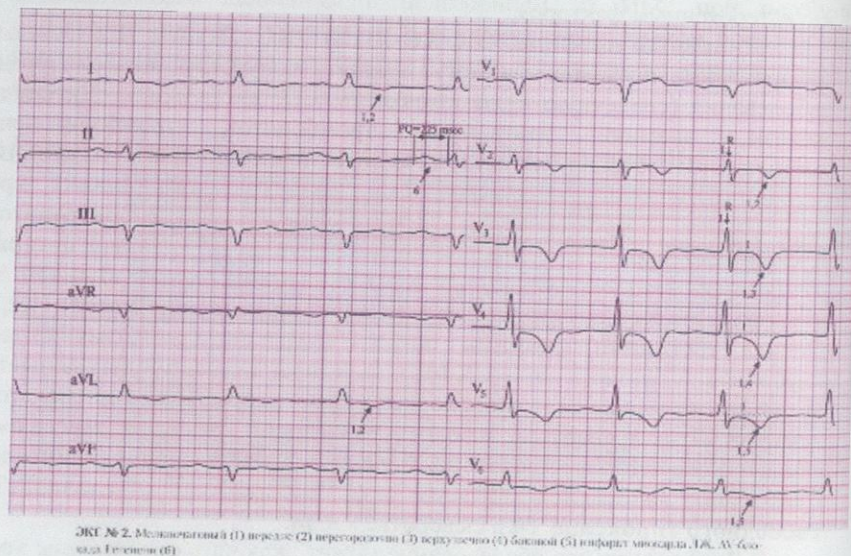


Рис. 3.4 - Ишемия миокарда переднебоковой стенки

Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ (сут МТ). Длительная (сутки и более) цифровая запись ЭКГ – сигналов с помощью портативного аппарата. Пациент ведет дневник суточной активности, симптомов (боли, перебои в сердце). С помощью дешифратора оцениваются эпизоды ишемии, нарушений ритма. Сут МТ ЭКГ особенно информативна в диагностике безболевой ишемии миокарда.

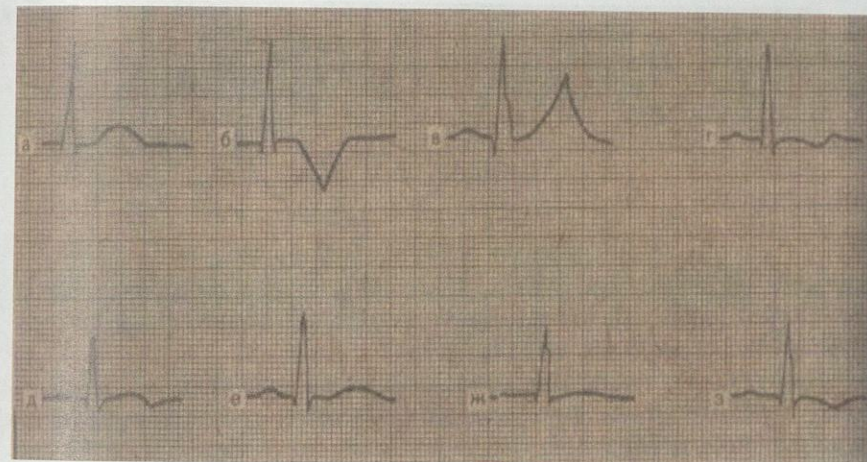


Рис. 3.5 - Варианты изменений зубца Т при ишемии (стенокардии) а-норма; б - отриц.; в - высокий; г, д-двухфазный; е, ж, з – сглаженный

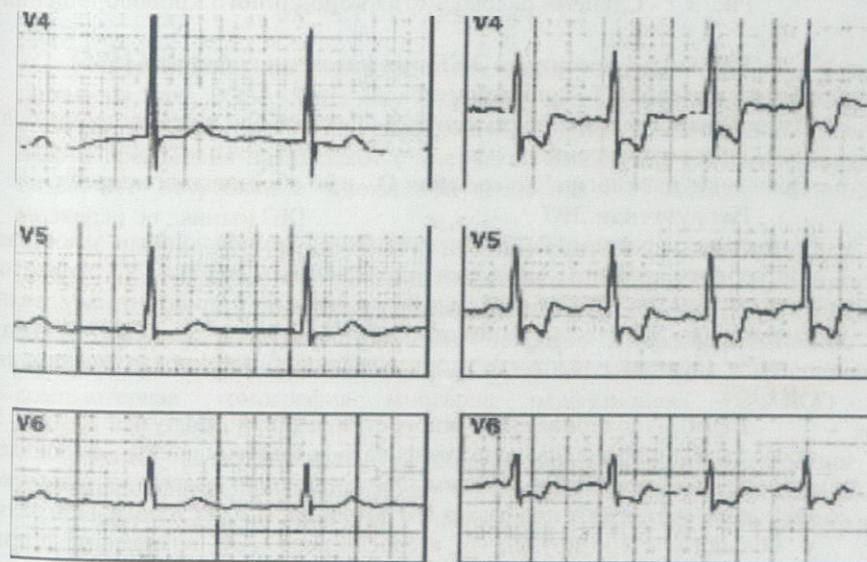


Рис. 3.6 - Признаки ишемии миокарда в отведениях V4-V6

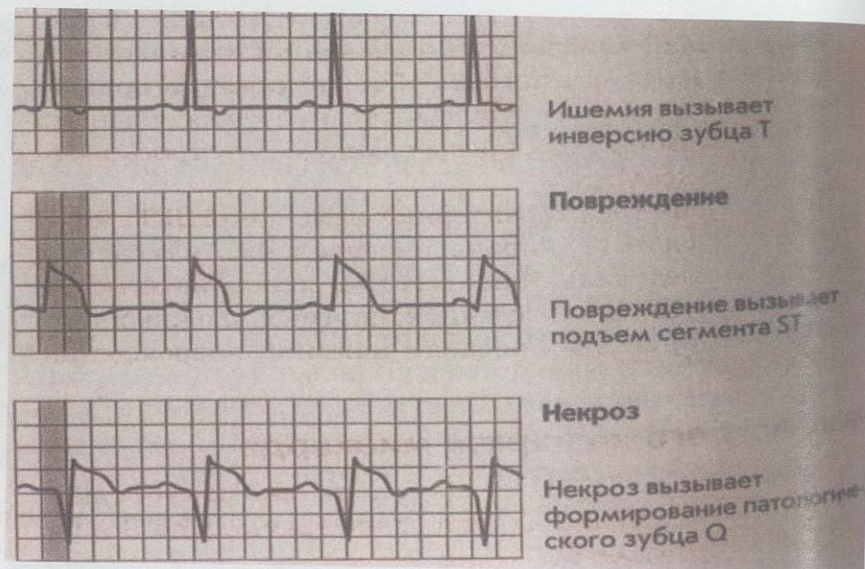


Рис. 3.7 - Степени расстройства коронарного кровообращения

Варианты изменения ЭКГ при различных формах ИБС

- Изменения зубца Т - при ишемии
- Дугообразное смещение сегмента S-T выше или ниже изолинии больше 2 мм - при повреждении
- Появление патологического зубца Q - при образовании некроза

Нагрузочная ЭКГ

Методами неинвазивной диагностики, позволяющими достоверно подтвердить диагноз, являются **нагрузочные тесты**. У пациентов с подозрением на ИБС более информативными в диагностике являются нагрузочные ЭКГ-тесты. К ним относятся: велоэргометрия (**ВЭМ**), тредмил – тест (беговая дорожка), чрезпищеводная электрокардиостимуляция (**ЧПЭС**).

ВЭМ – дозированная многоступенчатая нагрузка. Запись ЭКГ проводят в динамике, на фоне ступенчато возрастающей ФН, выполняемой на велоэргометре. Под влиянием ФН постепенно возрастает нагрузка на миокард и соответственно растет его потребность в кислороде. При наличии у больного стенозирующего атеросклероза КА возникают признаки **преходящей ишемии миокарда** – клинические (стенокардитические боли за грудиной) и электрокардиографические – (депрессия сегмента ST на 1мм и более, изменения зубца Т) - проба оценивается как положительная.

Интерпретация результатов проб с дозированной физической нагрузкой

Rostov on Don Medical University

Name : N.G. Kozova Sex: F.
Number : 000073
Birthdate : 25/01/1953 (48)
Height : 165 Weight: 74.0

recorded : 14/03/2001 12:00
Protocol : Modified Bruce
25.0 mm/sec. 10.0 mm/mV
ST : J+0 (mm), Slopes (mV/sec)

page 1/9

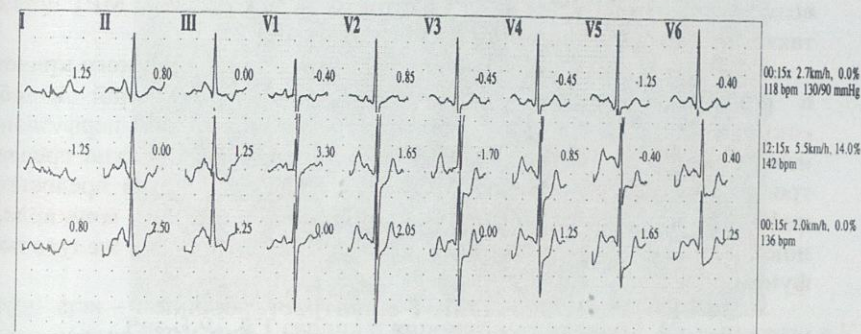


Рис. 3.8 - Ишемические признаки - горизонтальная депрессия сегм. ST в отведениях V4-V6

Чрезпищеводная электростимуляция сердца (ЧПЭС) более безопасна, чем ВЭМ. Лежащему больному через нос в пищевод вводят катетер, на конце которого установлен электрод. При достижении уровня левого предсердия навязывают ступенчатое повышение ЧСС (тем самым возрастает потребление миокардом кислорода) и выявляют ишемию миокарда по данным ЭКГ.

К визуализирующим нагрузочным тестам относятся: стресс - ЭхоКГ, сцинтиграфия миокарда с радиоактивным таллием 201 Tl (выявляют зоны миокарда со сниженным накоплением препарата, соответствующие зонам ишемии) с функциональными пробами, а также позитронно - эмиссионная томография миокарда (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда перфузионная (ОФЭКТ) с функциональными пробами.

ЭхоКГ позволяет выявлять участки акинезии или гипокинезии в ишемизированных зонах миокарда; также оцениваются ГЛЖ, ФВЛЖ и исключаются другие причины симптомов (например, ревмопороки) (1,3,4,5).

Стресс-ЭхоКГ с фармакологической стимуляцией (добутином). Добутамин – симпатомиметик, стимулирующий β_1 β_2 и α адренорецепторы. В результате положительного хронотропного ($\uparrow$ ЧСС) и инотропного ($\uparrow$ сократимости) эффектов повышается потребность миокарда в кислороде, что при значительном сужении КА провоцирует ишемию миокарда. Возникающее снижение локальной сократимости миокарда в зоне ишемии,

фиксируют с помощью ЭхоКГ. Этот метод особенно информативен, когда ограничена диагностическая возможность ЭКГ (блокады, с-м WPW).

МРТ. Магнитно-резонансная томография сердца также может быть использована для выявления **структурной патологии сердца и оценки функции ЛЖ.** Использование МРТ сердца рекомендуется пациентам, у которых, трансторакальная ЭхоКГ имеет ограниченные диагностические возможности чаще всего из-за узкого акустического окна. МРТ позволяет также получить **изображение АСБ в КА** [1- 5].

ПЭТ и МРТ позволяют оценить **состояние коронарного кровотока** в различных отделах сердца и состояние **локальной и общей сократительной функции** миокарда. Для получения перфузионного изображения при ПЭТ используются радиофармацевтические препараты, тропные к миокарду. Подобно ОФЭКТ, **ПЭТ-технология** предоставляет информацию о наличии или отсутствии **ишемии миокарда, ее локализации и выраженности, наличии рубца и желудочковой функции.**

ОФЭКТ, ПЭТ, ЭхоКГ/МРТ с контрастированием – используются для выявления перфузионных изменений. **ОФЭКТ** проводится для получения изображения регионального поглощения индикатора, что отражает относительный региональный кровоток миокарда. При проведении функциональных проб отмечается снижение перфузии миокарда (поглощения изотопного индикатора) при нагрузке, по сравнению с поглощением в состоянии покоя.

КТ ангиография сердца используется для оценки **коронарного кальциноза** в качестве первого неинвазивного визуализирующего метода диагностики ИБС, рекомендуется **мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА.** МСКТ КА с контрастированием позволяет оценить **анатомию, просвет, стенку КА, а также локализацию, структуру и поверхность АСБ, выявить тромбоз КА.** Методы позволяют не только установить факт ишемии, но и предварительно определить **симптом-связанную коронарную артерию** по локализации преходящей дисфункции или преходящего дефекта перфузии ЛЖ [1,4,5].



Рис. 3.9 - КТ сердца и коронарных артерий. Кальцинаты в КА

Коронароангиография (КАГ) – инвазивный визуализирующий метод. Селективная рентгенконтрастная ангиография КА осуществляется путем введения контрастного вещества в устье КА с помощью специальных катетеров, проводимых через плечевую или бедренную артерию. КАГ до сих пор остается «золотым стандартом» диагностики поражения КА.



Рис. 3.10 - КАГ. Стеноз правой коронарной артерии

КАГ дает возможность оценить: **наличие, степень, локализацию и распространенность** атеросклеротического стенозирования КА. Также КАГ используется в диагностике **вазоспастической и микроваскулярной стенокардии**. При неизменных/ малоизмененных КА для внутрикоронарного измерения кровотока с помощью доплеровского датчика производят измерение **фракционного резерва кровотока (ФРК)**. А также при проведении КАГ применяются провокационные тесты с внутрикоронарным введением **ацетилхолина и аденозина** для оценки эндотелий – зависимого и эндотелий – независимого **резерва коронарного кровотока (РКК)** и верификации спазма эпикардиальных артерий и мелких сосудов. В отдельных случаях, при необходимости, КАГ дополняют проведением **внутрикоронарного ультразвукового исследования ВСУЗИ** — диагностический метод, дополняющий КАГ [4,5]. Стресс тесты с визуализацией (стресс ЭхоКГ, ОФЭКТ, стресс МРТ, перфузионная ПЭТ) рекомендуются для пациентов со средней предстеновой вероятностью ишемии (**15-85%**), в то время как КАГ - для пациентов с высокой предстеновой вероятностью ишемии **более 85%**. Таким образом, визуализирующие стресс-методы диагностики предназначены для выявления ишемии миокарда путем оценки ЭКГ-изменений, нарушений локальной сократимости стенки (при ЭхоКГ и МРТ) или нарушений перфузии (при ОФЭКТ, ПЭТ, миокардиальной контрастной ЭхоКГ или контрастной МРТ). Методы позволяют не только установить факт ишемии, но и предварительно определить **симптом-связанную КА** по локализации преходящей дисфункции или преходящего дефекта перфузии Л [1,4,5].

Лечение

Основные цели лечения больных стабильной стенокардии:

- **улучшение прогноза**, предупреждение развития осложнений (ИМ, ВС), увеличение продолжительности жизни и трудоспособности; приступов стенокардии.

Немедикаментозная терапия. Модификация факторов риска

Основой консервативного лечения стабильной ИБС являются устранение модифицируемых ФР и комплексная медикаментозная терапия. Крайне важным представляется информирование пациентов о наличии у них ИБС, характере её течения, ФР и стратегии лечения. **Информирование и обучение** – необходимый компонент лечения. Следует дать больному четкие рекомендации по здоровому образу жизни и коррекции факторов риска заболевания [1,4].

1. Гиполипидемическая диета. Рекомендуется ограничить употребление животных жиров (менее 10% от общего калоража в сутки). Основу диеты должны составлять фрукты и овощи, цельнозерновые продукты, растительные масла, рыба (1-2 раза в неделю), постное мясо (белое куриное мясо, постная говядина, индюшати́на) и низкокалорийные продукты.

Необходимо ограничить употребления соли (до 5 г в сутки) и легкоусвояемых углеводов.

2. Контроль массы тела. Необходимо стремиться к поддержанию ИМТ <25 кг/м². При выявлении его повышения настоятельно рекомендуется его снижение с помощью дозированных физических нагрузок и низкокалорийной диеты [6].

3. Физические нагрузки.

4. Отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя).

5. Следует рекомендовать пациентам умеренные аэробные физические нагрузки: ходьба, бег, плавание по 30-60 минут минимум 5 дней в неделю [1,3,4,5].

Медикаментозная терапия

1. Антиангинальные (антиишемические) средства. Цель антиишемической терапии – купирование, уменьшение частоты и тяжести ангинозных приступов и возвращение к нормальной двигательной активности при сохранении высокого качества жизни. Среди антиишемических препаратов, назначаемых для контроля ангинозных приступов, выделяют препараты первой и второй линии. **Препараты первой линии:** 1) Нитраты короткого действия; 2) Бета-адреноблокаторы (БАБ); 3) Блокаторы кальциевых каналов (ДП БКК) [1,3,4,5].

А. Нитраты. Механизмы действия нитратов:

1) Центральное действие. В ГМК стенки сосудов в т. ч. КА нитраты взаимодействуют с SH- группами, образуя NO (аналог физиологического NO –эндотелиального фактора). Под влиянием NO повышается активность гуанилатциклазы, что ведет к повышению в ГМК цГМФ и далее к снижению содержания в клетке ионов Са, расслаблению ГМК и вазодилатации КА. Таким образом, нитраты устраняют коронарораспазм, **улучшают коронарный кровоток.**

2) Периферическое действие. Нитраты обладают вазодилатирующим эффектом на периферические вены и артериолы. Венодилатация приводит к депонированию крови в венозной сети, снижению притока крови к сердцу, падению давления наполнения (КДД) ЛЖ и **уменьшению преднагрузки на сердце.** Периферическая артериолодилатация – снижение ОПСС, АД приводит к **уменьшению постнагрузки.** В результате **снижается потребность миокарда в кислороде.** Таким образом, нитраты воздействуют на оба звена коронарного кровоснабжения: **повышают коронарный кровоток и снижают потребность миокарда в кислороде.** Кроме того, нитраты улучшают коллатеральный кровоток в ишемизированной зоне, микроциркуляцию, уменьшают агрегацию тромбоцитов. **Нитроглицерин** в табл. форме (0,3-0,6 мг) или в форме спрея (0,4 мг) является короткодействующим препаратом (эффект наступает через 1,5-2 мин. после приема, достигает максимума через 5-7 мин.) и поэтому используется для купирования ангинозного приступа. Максим. доза - 1,2 мг в течение 15 мин).

Б. Бета-адреноблокаторы (БАБ). БАБ рекомендуются в качестве основного компонента в связи с их эффективностью как для уменьшения стенокардии, так и для снижения частоты осложнений (КВР) и смертности (I A). Как указывалось, выше (раздел «Патогенез»), активация САС имеет большое значение в развитии и прогрессировании ИБС через воздействие КХА на α - и β -адренорецепторы сердца и сосудов, приводя к повышению потребности миокарда в кислороде и снижению коронарного кровотока вследствие коронарораспазма. По активности в ингибировании β -адренорецепторов БАБ делятся на **кардиоселективные**, - блокирующие преимущественно β 1-адренорецепторы сердца (в миокарде, СУ) и **кардионеселективные**, блокирующие как β 1, так и β 2адренорецепторы. Последние, как известно, локализуются в других органах: бронхах, стенке сосудов, матке, β -клетках островков Лангерганса, жировой ткани. С блокадой β 2-адренорецепторов в этих органах связаны побочные эффекты кардионеселективных БАБ. В связи с этим в кардиологической практике предпочтение отдается кардиоселективным БАБ. **Антиишемический эффект БАБ обусловлен снижением потребности миокарда в кислороде за счет отрицательного инотропного ($\downarrow$ сократимости) и хронотропного ($\downarrow$ ЧСС) эффектов, сопряженных с блокадой β 1-адренорецепторы сердца (миокарда и СУ).** Наряду с этим, улучшается коронарный коллатеральный кровоток, диастолическая перфузия миокарда в зоне ишемии в результате удлинения диастолы ($\downarrow$ ЧСС) и уменьшения КДД ЛЖ.

Терапевтический эффект БАБ также включает: **антиаритмический, гипотензивный, антикардиотоксический** (воздействие КХА) [4,6]. Суточные дозы БАБ в лечении стабильной Ст: Атенолол 50 – 100мг; Бисопролол 5-10 мг; Метопролол 100 – 200 мг; Небиволол 5-10 мг. БАБ, обладающие вазодилатирующим эффектом: Небиволол и Карведилол. Целевая ЧСС на фоне приема БАБ составляет 55-60 в мин. в покое. Дозу препаратов титруют, начиная с минимальной и постепенно повышая до достижения терапевтического эффекта. **Абсолютные противопоказания** к назначению БАБ при ИБС – выраженная брадикардия (ЧСС менее 48-50 в мин), А-В блокада 2-3 степени, синдром слабости синусового узла (СССУ). **Относительные противопоказания** - бронхиальная астма, ХОБЛ, острая сердечная недостаточность, выраженные депрессивные состояния, заболевания периферических сосудов [1,4,5]. **В. Блокаторы кальциевых каналов (БКК).** К антиишемическим препаратам первой линии в лечении Ст относятся дигидропиридиновые БКК (ДПБ). В качестве первой линии терапии должна быть рассмотрена комбинация БАБ + ДПБ (II A) [1,4,5].

Механизм действия БКК основан на блокаде медленных L-кальциевых каналов, локализованных в миокарде, гладкой мускулатуре стенки сосудов, тормозится вход ионов Са в клетку. Вследствие уменьшения содержания внутриклеточного Са снижается сократимость миокардиоцитов, ГМК стенки артерий, что приводит к **уменьшению потребности миокарда в кислороде и артериодилатации.** Медленные

L-кальциевые каналы присутствуют также в проводящей системе, (СУ, А-В узле), за счет блокады которых **снижается возбудимость, удлиняется проводимость, урежается ЧСС.** В этом заключается **отрицательный хронотропный и антиаритмический эффект БКК.** Однако по химической структуре, механизмам действия и точкам приложения БКК далеко неоднородны, в связи с чем делятся на 3 группы.

Различают следующие группы БКК:

I. Производные фенилалкиламина (верапамил)

II. Производные бензотиазепина (дилтиазем)

III. Производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин).

По преимущественному воздействию БКК группы фенилалкиламина и бензотиазепина (недигидропиридиновые препараты-НД БКК) условно называют «кардиоселективными», т.к. в большей степени они блокируют Са-каналы сердца (миокарда, проводящей системы), тем самым оказывают **отрицательный инотропный и отрицательный хронотропный эффекты**, снижая потребность миокарда в кислороде, урежая ЧСС, замедляя проводимость в А-В узле (антиишемический и антиаритмический эффекты) (4,6). В связи с этим НД БКК применяются в лечении **стабильной Ст** обструктивного типа, когда БАБ противопоказаны/ имеют побочное влияние. Эти препараты в меньшей степени воздействуют на ГМК сосудов, поэтому в гипотензивном эффекте значительно уступают группе дигидропиридинов. Не рекомендуется сочетать эти БКК с БАБ (из-за риска суммирования побочных эффектов), поэтому назначаются вместо них в случаях, когда последние противопоказаны или плохо переносятся.

Группу дигидропиридинов (ДПБКК) условно называют «**вазоселективными**», т.к. преимущественно воздействуют на ГМК сосудов, вызывая артериодилатацию, вследствие чего обладают выраженным **гипотензивным и коронародилатирующим эффектом.** В связи с этим ДПБКК применяются в лечении **АГ и вазоспастической стенокардии.** Вазодилатация периферических артерий, снижение ОПСС, АД, постнагрузки способствует снижению потребности миокарда в кислороде. При стабильной Ст III-IV ФК рекомендуется сразу назначить комбинацию БАБ с дигидропиридиновым БКК [1,4,5].

Таким образом, **механизм антиишемического действия дигидропиридинов:**

- расширяют КА, устраняют коронарораспasm, увеличивают коронарный кровоток и доставку кислорода к миокарду. -расширяют коллатерали и увеличивают коллатеральный кровоток в миокарде.

Антиишемические препараты второй линии в лечении Ст: 1) Нитраты пролонгированного действия (НПД); 2) Никорандил; 3) Ранолазин; 4) Ивабрадин; 5) Триметазидин [1,4,5]. Эти препараты могут быть рассмотрены, когда начальная терапия БАБ и/или НДП БКК противопоказана, плохо переносится или недостаточна для контроля Ст.

1) Нитраты пролонгированного действия (НПД): 1.Изосорбид динитрат (кардикет, изокет 10 – 40мг); 2.Изосорбид - 5 моонитрат (мономак, монозит, моносан 20 – 40 мг); 3.Изосорбид - 5 моонитрат (оликард – ретард 40 – 60мг). НПД оказывают антиангинальный эффект сопоставимый с БАБ и БКК за счет дилатации периферических сосудов артериального и венозного русла, снижая пред- и постнагрузку на сердце, а также крупных КА. Однако в настоящее время эти лекарственные средства не являются обязательными для пациентов со СтСт и относятся к препаратам второй линии. Это связано, прежде всего, с тем, что при регулярном длительном использовании пролонгированных нитратов усугубляется эндотелиальная дисфункция, приводящая к парадоксальной вазоконстрикции и ишемии миокарда. Кроме того, при длительном применении к ним возникает толерантность с потерей эффективности, поэтому необходим перерыв между приемами нитратов на 10-14 часов.

2) Никорандил является нитратным производным никотинамида с антиангинальными эффектами, сходными с таковыми у нитратов или БАБ.

Механизмы действия:

- активация АТФ-зависимых калиевых каналов, благодаря чему блокируется поступление ионов Ca^{2+} в цитозоль ГМК и КА расширяются. - нитратоподобный эффект - увеличение содержания цГМФ), что ведет к расслаблению ГМК и к коронародилатации.

- обладает венодилатирующим эффектом, это приводит к увеличению объема емкостных кровеносных сосудов и снижению преднагрузки.

- снижает пред- и постнагрузку, что уменьшает потребность миокарда в кислороде.

- увеличивает содержание АТФ в миокарде, обладает кардиопротективным эффектом.

- снижение КДД и напряжения стенки ЛЖ, уменьшает внесосудистый компонент коронарного сосудистого сопротивления, это приводит к улучшению оксигенации и увеличению кровотока в постстенотических областях миокарда.

Назначается по 10-20 мг 3 раза в сутки.

3) Ранолазин (Р) является селективным ингибитором позднего тока ионов натрия, что ведет к уменьшению избытка внутриклеточных ионов Са и улучшению диастолической функции миокарда, не влияя на ЧСС и АД. Снижение избытка внутриклеточного кальция способствует расслаблению миокарда и т.о. снижает диастолическое напряжение стенки желудочков. Р. удлиняет интервал QT на ЭКГ. При применении Р. достоверно снижается частота приступов стенокардии. Повышает толерантность к ФН. Р. обладает дозо-зависимым антиангинальным эффектом. Была отмечена значительно меньшая частота аритмий (ЖТ, брадикардия, НЖТ, а также возникшая ФП) у больных, получавших ранолазин. Начальная дозировка Р. составляет 500 мг 2 раза в сутки, при необходимости может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.

4) Ивабрадин (Ив) ингибирует If-каналы СУ, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в СУ и регулирующих ЧСС, уменьшая тем самым ЧСС, вследствие чего снижается потребность миокарда в кислороде. Ив. не влияет на инотропную функцию сердца и АД, в отличие от БАБ, а также на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям и реполяризацию желудочков. Основной фармакологической особенностью Ив. является способность дозозависимого урежения ЧСС. Назначается в комбинации с БАБ или без них у больных СтСт с синусовым ритмом и ЧСС в покое ≥ 70 уд. в мин, когда противопоказаны либо плохо переносятся БАБ, в дозировке 5-7,5 мг 2 раза в сутки.

5) Триметазидин оказывает антиишемический, цитопротективный и антиоксидантный эффект на миокард. Основу антиангинального действия препарата составляет процесс переключения окисления жирных кислот на окисление глюкозы, тем самым увеличивая продукцию АТФ. Кроме того, доказано, что триметазидин улучшает показатели углеводного обмена и уменьшает активность процессов фиброобразования миокарда. Не влияет на ЧСС и АД. Триметазидин МВ назначается в дозировке 80мг 1 раз в сутки [1,4,5]. Терапия, направленная на предупреждение осложнений ХКС. Антитромбоцитарная (антиагрегантная) терапия [1,2,5]. Наиболее частым механизмом обострения ИБС является дестабилизация АСБ, ее изъязвление, обнажаются коллагеновые волокна и на них осаждаются тромбоцитарные агрегаты. Из тромбоцитов высвобождается тромбоксан A_2 (TxA_2), который вызывает спазм КА и стимулирует агрегацию тромбоцитов. А.Ацетилсалициловая кислота (АСК) – основной механизм антиагрегантного действия заключается в ингибировании ЦОГ. Под влиянием этого фермента свободная арахидоновая кислота превращается в простагландиновые эндопероксиды, из которых затем образуются простагландины, в эндотелиоцитах – простациклин, в тромбоцитах - TxA_2 . Аспирин назначают в дозе, которая блокирует ЦОГ тромбоцитов и тем самым блокирует образование TxA_2 , но не подавляет продукцию простациклина (вазодилатирующего фактора) в эндотелии. Эта доза составляет 75 – 100 мг в сутки. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой в дозе 75 – 100мг, называют «кардиоаспирины» (кардиомагнил, тромбопол, тромбокард и т.д.). Б. Ингибиторы рецепторов тромбоцитов $P2Y_{12}$. $P2Y_{12}$ -рецептор активируется АДФ, что в итоге приводит к активации $IIb/IIIa$ -рецепторов тромбоцитов. Их активация повышает синтез тромбоксана и пролонгирует агрегацию тромбоцитов. Клопидогрель селективно и необратимо блокирует $P2Y_{12}$ -рецепторы. Уменьшает АДФ-зависимую экспрессию гликопротеиновых рецепторов $IIb/IIIa$, что нарушает связывание с ними фибриногена. Клопидогрель является пролекарством, в результате метаболизма в печени образуется активный метаболит, необратимо блокирующий рецептор $P2Y_{12}$. Торможение

агрегации начинается через 2 ч после приема Клопидогреля, максимальное действие через 4-7 сут. Агрегация не восстанавливается в течение всего периода циркуляции тромбоцитов (7-10 сут). Суточная доза 75 мг – 1 раз в сутки. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) (АСК+ клопидогрель) назначается больным СтСт после планового ЧКВ (в течение 6-12 мес.) [1,2,4,5].

Гиполипидемическая терапия.

А. Всем пациентам с ИБС сразу после установления диагноза рекомендуется **независимо от уровней ОХС и липопротеинов** назначить ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) при отсутствии противопоказаний в максимально переносимой дозировке независимо от исходного уровня О-ХС до достижения **целевого уровня ХС-ЛПНП** ($<1,4$ ммоль/л) и его снижения на 50 % от исходного уровня [3,4,5,8]. Лечение липидснижающими препаратами (ЛСП) проводится неопределенно долго при всех формах ИБС и отсутствии побочных влияний. Статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин) уменьшают синтез ХС в печени путем конкурентного ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы.

Б. Эзетимиб ингибирует всасывание ХС в кишечнике, приводя к снижению поступления Хс из кишечника в печень. При одновременном применении эзетимиба и статинов препараты этих двух групп обеспечивают дополнительное снижение концентрации ХС: общего ХС, ХС-ЛПНП, апо В. Препарат второй линии в ЛСТ и может быть рекомендован при невозможности достижения целевого уровня ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов, при их непереносимости.

В. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) (алирокумаб, эволокумаб) – препараты 3 линии в ЛСТ. Белок PCSK9, синтезируемый печенью, секретируется в кровоток и на поверхности гепатоцитов связывается с рецепторами к ЛПНП, разрушая последний, что приводит к снижению утилизации ЛПНП из плазмы и развитию гиперлипидемии. Ингибиторы PCSK9 – моноклональные антитела, липид-снижающий эффект которых осуществляется за счет подавления связывания PCSK9 с рецепторами к ЛПНП. Ингибиторы PCSK9 рекомендованы при невозможности достижения целевого уровня ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов в сочетании с эзетимибом [1,5,8].

Хирургическое лечение (реваскуляризация миокарда). Хирургическая реваскуляризация миокарда, проводимая в плановом порядке, играет важную роль в терапии СтСт, но всегда в качестве дополнения к основной медикаментозной терапии, не заменяя ее.

В настоящее время в качестве хирургической реваскуляризации миокарда при СтСт применяют **чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)** со стентированием КА или коронарное шунтирование. Главной целью реваскуляризации миокарда у больных СтСт является уменьшение частоты или исчезновение стенокардии и улучшение качества жизни [1,4,5,9]. Однако отдаленный прогноз после успешной ЧКВ сопоставим с

результатами консервативной терапии, в то время как успешное коронарное шунтирование снижает риск нефатального ИМ и смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

ЧКВ – это малоинвазивные методы восстановления адекватного просвета стенозированных КА при помощи специальных приспособлений (баллонов и стентов), вводимых путем пункции периферических артерий (лучевой или бедренной) под рентгенологическим контролем с использованием местной анестезии.



Рис. 3.11 - Чрескожное коронарное вмешательство

Стентирование артерий позволяет увеличивать просвет сосуда путем имплантации особого сосудистого протеза – стента. Стент представляет собой металлическую сетчатую трубочку, которая вставляется в просвет сосуда, сохраняя ее проходимость и геометрию.



Рис. 3.12 - Аортокоронарное шунтирование

Коронарное шунтирование представляет собой операцию по восстановлению кровотока к миокарду путем создания дополнительного пути (шунта) в обход стеноза между аортой и стенозированной КА, дистальнее места стеноза. Шунты могут соединять КА с аортой - **аортокоронарное шунтирование (АКШ)** или внутренней грудной артерией - **маммарокоронарное шунтирование (МКШ)** [1,5,9].

В качестве шунтов могут быть использованы:

- аутовены (ствол большой подкожной вены, головная вена верхней конечности) и – аутоартерии (внутренняя грудная артерия («золотой стандарт», верхняя надчревная артерия). При стабилизации клинического состояния и ЭКГ – признаков производится лечение по программе реабилитации и в дальнейшем пациент находится под диспансерным наблюдением [1,2,4].

Библиография

1. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца(2020-2021). The Eurasian Association of Cardiology (EAC) 2020-2021. All rights reserved. For permissions please email: info-cardio@cardio-eur.asia
2. ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. Клинический протокол. РЦРЗ МЗ РК - 2021(Казахстан).

3. Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 г. *<https://doc-way.ru/sites/default/files/2022-08/cr5.pdf>

4. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. РКО МЗ РФ <https://cardio-69.ru/wp-content/uploads/2021/10/stabilnaya-ishemicheskaya-bolezn-serdca.pdf>

5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019 Aug 31; pii: ehz425. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

12. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris.

6. Саркулова С.М. Острый коронарный синдром. Инфаркт миокарда. Учебное пособие. Нур-Султан 2019 с.119.

7. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации 2019. 2020;23(S2). [Diabetes mellitus type 2 in adults. Clinical guidelines 2019. Diabetes mellitus. 2020; 23 (S2). (in Russ.)] <https://doi.org/10.14341/dm23s2>

8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019 Aug 31; pii: ehz455. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

9. Обзор по СЛР и неотложной помощи сердечно - сосудистых заболеваниях от 2020 г. Данный обзор освещает ключевые вопросы и изменения в Рекомендациях по сердечно-легочной реанимации (СЛР) и неотложной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях (ЕСС) American Heart Association (AHA) от 2020 года. <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2022/08/aha.pdf>

Список сокращений

АА – апластическая анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖДА – железодефицитная анемия
ОАК – общий анализ крови
ФК – фолиевая кислота
ФДА – фолиеводефицитная анемия

Актуальность

По мнению экспертов ВОЗ, анемия является серьезной проблемой в области общественного здравоохранения во всем мире. Анемией страдают 42% детей в возрасте до 5 лет и 40% беременных женщин в мире [1], что свидетельствует о высокой актуальности данной проблемы. Одной из наиболее распространенных причин развития анемии является недостаточное или несбалансированное питание, к примеру, при возникновении железодефицитных состояний, мегалобластных анемий и др. За счет высокой распространенности анемия встречается в практике врача любой специальности. Очень важно в амбулаторной практике своевременно выявлять факторы риска, ранние проявления анемических состояний, что может улучшить прогноз заболевания.

Анемии — это состояния, которые характеризуются уменьшением содержания гемоглобина в общем объеме крови.

Анемии могут быть наследственными, но в большинстве случаев являются вторичными, или приобретенными.

По *патогенезу анемии* делятся на три основные группы:

1. Постгеморрагические (острые и хронические)
2. Гемолитические (врожденные и приобретенные)
3. Дизэритропоэтические, обусловленные нарушением костномозгового кроветворения.

Данная патогенетическая классификация позволяет врачу среди разнообразия анемий определиться с принадлежностью анемии пациента к одной из перечисленных групп. Для постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики важны 3 показателя:

- цветовой показатель;
- размер и форма эритроцитов;
- наличие регенераторных форм [2].

Согласно *классификации анемий по цветовому показателю* различают следующие виды анемий:

1. Нормохромные (ЦП - 0,85-1,05)
2. Гиперхромные (ЦП больше 1,05)
3. Гипохромные (ЦП меньше 0,85)

К числу гиперхромных анемий относятся В12-дефицитные, фолиеводефицитные анемии, к гипохромным – железодефицитные анемии. А гемолитические анемии могут носить нормохромный характер, кроме талассемии (является гипохромной).

В зависимости от *регенераторной активности костного мозга* можно выделить следующие виды анемий:

1. Гиперрегенераторные
2. Регенераторные
3. Гипорегенераторные
4. Арегенераторные (гипо-, апластические анемии) [2].

При гиперрегенераторных анемиях возможно развитие ретикулоцитарных кризов в виде повышения уровня ретикулоцитов в общем анализе крови. К ним относятся острая постгеморрагическая анемия, гемолитические анемии. При гипорегенераторных анемиях наблюдается снижение количества ретикулоцитов (мегалобластные анемии), при отсутствии ретикулоцитов в мазке крови говорят об арегенераторных (апластическая анемия).

Существует также классификация анемий по морфологическому признаку – *по размеру эритроцитов*:

1. Нормоцитарные (7,2-8,3 мкм)
2. Микроцитарные (меньше 7,2 мкм)
3. Макроцитарные (9-12 мкм)
4. Мегалоцитарные (12-15 мкм)

При мегалобластных анемиях отмечаются макроцитоз, мегалоцитоз; при врожденных гемолитических анемиях – микроцитоз, а нормоцитарные анемии могут наблюдаться при различных патологиях.

В зависимости от *типа кроветворения* анемии делятся на две группы:

1. с нормобластическим типом кроветворения, для которого характерна последовательность дифференцировки элементов эритроцитарного ряда, при этом видны следующие этапы: эритробласт – проэритроцит – базофильный эритроцит – полихромат эритроцит – оксифильный эритроцит, ретикулоцит – эритроцит;

2. с мегалобластическим типом кроветворения, который включает следующие этапы дифференцировки: промегалобласт – базофильный мегалобласт – полихроматофильный мегалобласт – оксифильный мегалобласт – мегалоцит [2].

По степени тяжести анемии различают:

- легкую (уровень гемоглобина более 90 г/л, но ниже нормы);
- средней степени тяжести (уровень гемоглобина 70-90 г/л);
- тяжелую (уровень гемоглобина менее 70 г/л).

Применение вышеуказанных классификаций помогает практическому врачу в постановке диагноза, оценке тяжести и прогноза анемии.

4.1. Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развивается гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях [1].

ЖДА относится к наиболее часто встречаемым анемиям во всем мире. Распространенность ее среди других форм анемий у детей составляет 90% и 80% – у взрослых. Экспертами ВОЗ было показано, что анемия чаще встречается в развивающихся странах и наиболее подвержены анемии две группы населения – дети раннего возраста и беременные женщины [1].

Этиология и патогенез

Для понимания этиопатогенетических механизмов развития ЖДА следует подробно остановиться на обмене железа в организме, который осуществляется в замкнутой системе.

Основное количество эндогенного железа образуется при разрушении эритроцитов. Гемоглобин образуется в костном мозге. По прошествии 120 дней циркуляции в кровяном русле, эритроциты разрушаются в так называемом «кладбище эритроцитов» – селезенке. Железо из разрушенных эритроцитов возвращается в место синтеза гемоглобина. Учитывая имеющиеся физиологические потери железа, организм нуждается в дополнительном поступлении железа извне – с пищей. Потребность здорового человека в железе не превышает 15 мг. Суточный его расход составляет около 1-1,5 мг.

Обеспечение организма железом для его участия в кроветворении реализуется двумя основными путями:

- алиментарным путем – (алиментарное) железо, поступающее в организм с пищей экзогенное железо в количестве 10-15 мг в сутки,
- рециркуляцией эндогенного железа, содержащегося в гемоглобине и в депо [2].

Обмен железа в организме человека проходит в 3 основных этапа:

- абсорбция (всасывание) железа в кишечнике,
- транспорт железа,
- утилизация и депонирование железа в организме,
- экскреция и потери.

Всасывание железа происходит в просвете двенадцатиперстной (90%) и в проксимальной части подвздошной кишки. Железо из просвета кишечника проникает в энтероцит с помощью мукозного апотрансферрина, откуда в последующем поступает в плазму. В костный мозг железо доставляется плазменным трансферрином в виде комплекса железо-трансферрин. В кишечнике взрослого человека в среднем за сутки

реабсорбируется до 2 мг железа. Железо хранится в организме в депо в составе особых белков – ферритина и гемосидерина [3].

Железо в продуктах содержится в виде Fe^{3+} и Fe^{2+} . Также различают 2 формы всасывающегося железа – гемовую (10%) и негемовую (90%), различающиеся по строению и механизмам всасывания. Гемовое железо входит в состав гемоглобина, миоглобина, ферменты цитохромоксидазных систем. Негемовые формы железа содержатся в ферритине, трансферрине, гемосидерине, НАД-Н-дегидрогеназе и др.

Известно, что биодоступность гемового железа из продуктов животного происхождения выше, чем из негемовых соединений. На всасывание гемовой формы железа практически мало оказывают влияние продукты и активность секреторного аппарата желудка. Большая часть поступающего с пищей железа представлена негемовой его формой за счет продуктов растительного происхождения (особенно, злаковые). Но некоторые продукты животного происхождения – печень, почки, легкие – содержат железо в виде депонированных форм.

К веществам, тормозящим всасывание железа из продуктов питания относятся танины чая, антацидные препараты, энтеросорбенты, молоко, соли кальция, фосфаты и т.д. улучшают процесс всасывания железа такие вещества как аскорбиновая кислота (входит в некоторые пероральные формы препаратов железа), янтарная кислота, алкоголь, сорбит, фруктоза, апельсиновый сок, белки животного происхождения (рыба, мясо), лимонная кислота.

Не менее важным в обмене железа в организме являются потеря и экскреция его в норме. Экскреция происходит с калом, со слущенным эпителием кожи и с мочой. Так суточные потери у мужчин и женщин составляют в среднем 1 мг. У женщин отмечаются дополнительные потери железа в виде менструаций, во время беременности, родов и в период лактации. К состояниям повышенной потребности в железе можно отнести период полового созревания и роста, интенсивные занятия спортом.

Причинами развития ЖДА в различных возрастных группах могут являться кровотечения (желудочно-кишечные, легочные, маточные и др.), недостаточное поступление железа с продуктами питания и/или нарушение его усвоения вследствие патологии желудочно-кишечного тракта. Особое внимание врачей должно быть уделено беременным, кормящим женщинам, спортсменам, особенно подросткового возраста. Учитывая механизмы возникновения дефицита железа в организме, различают следующие формы ЖДА согласно приведенной ниже классификации.

Классификация ЖДА [1]:

1. Вследствие кровопотери

- Желудочно-кишечная
- При менструациях и родах
- Легочная (гемосидероз легких)
- Через мочеполовой тракт (заболевания почек, гемоглобинурия)

2. Вследствие нарушения всасывания железа

- Резекция желудка и кишечника
- Недостаточность поджелудочной железы
- Глютеновая энтеропатия, спру
- Болезнь Крона

3. Вследствие повышения потребности в железе

- Быстрый рост (недоношенные новорожденные дети, подростки)
- Беременность и лактация

4. Вследствие недостаточного поступления с пищей

- Вегетарианская или веганская диета

Клиника

В основе всех клинических проявлений лежит дефицит железа, возникающий при превышении потери железа над его поступлением в организм. Для полного понимания механизмов развития ЖДА стоит упомянуть об огромной роли железа в регуляции обмена веществ, транспорте кислорода к тканям и участии в тканевом дыхании, а также в работе иммунной системы.

Дефицит железа развивается постепенно, т.к. в первое время расходуется железо из депо – из печени, костного мозга, селезенки. Лабораторно мы видим снижение уровня ферритина при нормальном уровне сывороточного железа. Данная стадия называется *латентным дефицитом железа*. Клиника анемии не развивается на этом этапе. Компенсаторно повышается всасывание железа из кишечника. При истощении запасов депо начинается следующая стадия железодефицита – *железодефицитной анемии с развернутой клинико-лабораторной картиной*.

Клиническая картина ЖДА складывается из проявлений двух основных синдромов: циркуляторно-гипоксический и сидеропенический.

Циркуляторно-гипоксический синдром характерен для всех анемий, независимо от этиологии. Основными проявлениями его являются неспецифические жалобы как слабость, головокружение, головные боли, шум в ушах, утомляемость, снижение работоспособности, мелькание мушек перед глазами, а также одышка и сердцебиение при физической нагрузке.

Сидеропенический синдром (дефицит железа) включает изменение в виде бледности и сухости кожных покровов, наличия симптома «синих склер», ломкости и слоистости ногтей, поперечной исчерченности и ложкообразности их (койлонихии), выпадения и тонкости волос. Наблюдающееся при ЖДА извращение вкуса называется *pica chlorotica*, характеризующееся выраженным желанием употреблять в пищу мел, глину, песок (геофагия), сырое тесто, фарш, крупу. Нарушение обоняния бывает в виде пристрастия к запаху бензина и его соединений, лакокрасочных изделий с ацетоном, а также к запаху сырости и «пыли, прибитой дождем».

Со стороны пищеварительной системы могут быть заеды, признаки глоссита («лакированный» язык), редко проявления гастрита (возможно развитие атрофического). Слабость сфинктеров может приводить к недержанию мочи у девочек и у взрослых женщин, не связанному с патологией мочевыделительной системы.

У больных с ишемической болезнью сердца возможно учащение ангинозных приступов вплоть до развития острого коронарного синдрома. При ЖДА может наблюдаться артериальная гипотензия, развитие миокардиодистрофии с нарушением ритма и сердечной недостаточностью [4].

Диагностика

Общий анализ крови: снижение уровня гемоглобина, эритроцитов – анемия различной степени выраженности; ретикулоциты в норме (норморегенераторная анемия), в случае серьезного кровотечения и в ходе ферротерапии возможно повышение ретикулоцитов. Отмечается снижение показателей МСН (среднее содержание гемоглобина), МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) и MCV (средний объем эритроцита). В мазке крови – анизо-, пойкилоцитоз, гипохромия эритроцитов, микроциты. Таким образом, *ЖДА является гипохромной, микроцитарной, норморегенераторной анемией*.

Общий анализ мочи не отражает характерные изменения, но может служить в диагностике причин ЖДА, связанных с гематурией.

Биохимический анализ крови:

- снижение уровня сывороточного железа (норма: женщины – 12-25 мкмоль/л, мужчины – 13-30 мкмоль/л),
- снижение ферритина (норма составляет 15-150 мкг/л),
- повышение общей железосвязывающей способности крови (в норме у мужчин и женщин – 30-85 мкмоль/л), снижение процента насыщения трансферрина железом (TSat) (референсное значение нормы $\geq 16\%$) [5].

Исследование костного мозга не является критерием диагностики ЖДА, но в ряде случаев при проведении дифференциальной диагностики с другими анемиями (к примеру, апластической анемией) при железодефицитной анемии – нормобластический тип кроветворения, снижение числа сидеробластов – эритрокариоцитов с гранулами железа (норма – 20-40%) [1].

Инструментальные исследования проводятся с целью выявления источника кровопотери, патологии внутренних органов, в т.ч. онкозаболеваний.

Лечение

1. Устранение этиологических факторов – причин железодефицита.
2. Соблюдение диеты, богатой железом (предпочтение отдается продуктам с высоким содержанием гемового железа).

3. Лечение железосодержащими препаратами включает назначение пероральных или парентеральных препаратов железа, включающая терапию насыщения и противорецидивную терапию.

Лечение ЖДА следует в большинстве случаев проводить пероральными препаратами железа, содержащими двухвалентное или трехвалентное железо. Продолжительность курса приема препаратов зависит от степени анемии, может составлять 3 месяца и более, т.к. конечной целью является восполнение запасов железа в организме. Пероральные формы препаратов железа принимаются натощак внутрь за 1 ч до еды или не ранее чем через 2 ч после еды. Для улучшения усвоения железа одновременно принимают аскорбиновую кислоту, либо запивая кислым соком. Не рекомендуется сочетать с витаминами группы В – цианкобаламином и фолиевой кислоты без подтвержденного дефицита этих витаминов [1].

Пероральные препараты железа: сорбифер, ферроплекс, конферон, тардиферон, ферроградумет, феррокаль. В последнее время используются феррофольгамма, активферрин, гемофер, ферлатум фол, феретаб, мальтофер, мальтофер фол, гемофер пролонгатум.

Критерии эффективности лечения ЖДА пероральными препаратами железа:

- ретикулоцитарный криз – прирост уровня ретикулоцитов на 7-10 день приема препарата,
- повышение уровня гемоглобина к концу четвертой недели приема препарата на 10 г/л,
- исчезновение клинических проявлений через 1-1,5 мес. приема препарата железа [1].

При наличии показания к парентеральному введению и нарушении всасывания железа назначаются препараты для парентерального введения [5]. Показаниями для назначения парентеральных препаратов железа являются синдром мальабсорбции (хронические энтериты, спру, целиакия, болезнь Крона), резекция желудка по Бильрот-2, выраженные побочные эффекты (гастроинтестинальные проявления), недостаточная эффективность перорального приема из-за постоянной кровопотери (маточные кровотечения вследствие наличия миомы, геморрагические диатезы и др.), быстрое повышение показателей крови в предоперационной подготовке пациента. Следует знать, что введение внутривенных препаратов железа сопряжено в 1% случаев с риском возникновения анафилактического шока [1].

Курсовая доза вводимого препарата рассчитывается индивидуально.

Препараты железа для парентерального введения представлены в виде следующих соединений: железа оксида сахарат, железа [III] гидроксид и декстрана комплекс, железа оксида полимальтозные комплексы и др.

Профилактические мероприятия включают соблюдение сбалансированного питания, профилактический прием железа лицами из

групп риска возникновения железодефицита, своевременное выявление и устранение причин кровопотерь и/или нарушения всасывания железа.

4.2. Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии – это группа анемий, характеризующаяся мегалобластным типом кроветворения вследствие нарушения синтеза ДНК в эритрокариоцитах костного мозга в результате дефицита витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты. К ним относятся В₁₂-дефицитная анемия и фолиеводефицитная анемия.

4.2.1. В₁₂-дефицитная анемия

В организм человека витамин В₁₂ поступает с пищей из продуктов (мясо, печень, яйца, молоко, сыр, рыбная икра). В желудке под влиянием соляной кислоты и протеолитических ферментов В₁₂ высвобождается из соединения с белком продукта. В₁₂ носит название «внешнего фактора Касла». Соединение в желудке с «внутренним фактором Касла» – гастромукопротеином происходит в меньшей степени, чем с белком R. В двенадцатиперстной кишке происходит связывание в большей степени с гастромукопротеином, поступившим из желудка. Он защищает витамин В₁₂ от протеолитических ферментов. Всасывание происходит в просвете подвздошной кишки в присутствии ионов кальция. Поступив в кровь, В₁₂ соединяется с транспортным белком – транскобаламином, которым доставляется в костный мозг и печень. В печени В₁₂ находится в депо и используется по необходимости потребности в нем. Здесь приведен в сокращенном виде метаболизм витамина В₁₂ в организме, т.к. весь процесс является сложным и многоступенчатым.

Суточная потребность организма человека в витамине В₁₂ составляет в среднем около 2-7 мкг. Основным органом с наибольшим количеством витамина является печень. Запасов В₁₂ в печени при прекращении поступления извне хватит человеку без проявлений дефицита в течение 3-5 лет [6].

Этиология

Среди этиологических причин можно выделить недостаточное поступление извне (алиментарный фактор), нарушение усвоения, а также конкурентное потребление.

Алиментарный фактор нечасто встречается на практике, т.к. практически все продукты животного происхождения содержат в разной мере витамин В₁₂. При полном исключении этих продуктов возможно постепенное снижение уровня запасов В₁₂ в организме. Однако, у детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых страдают В₁₂-дефицитной анемией, этот механизм возникновения анемии наблюдается чаще [7].

Нарушение усвоения можно рассматривать на уровне желудка и кишечника. Врожденные или приобретенные нарушения секреторной

активности желудка, в частности с атрофией слизистой желудка, приводят к снижению/отсутствию внутреннего фактора - гастромукопротеина. В случае аутоиммунных процессов могут быть антитела как к цитоплазме париетальных клеток, так и ко внутреннему фактору. Из приобретенных причин наиболее часто встречается токсическое влияние больших доз алкоголя на слизистую желудка, значительно реже – вследствие тотальной или субтотальной резекции желудка. Нарушение всасывания может быть следствием хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы с синдромом мальабсорбции, оперативных вмешательств в виде резекции дистального участка подвздошной кишки и др.

Среди причин конкурентного потребления следует отметить инвазию широким лентецом, власоглавом, множественные дивертикулы тонкого кишечника с дивертикулитом, а также операции на тонком кишечнике с образованием «слепой петли».

Патогенез

В патогенезе клинических проявлений V_{12} -дефицитной анемии имеет значение недостаток двух коферментов витамина V_{12} – метилкобаламина и 5-дезоксадеинозилкобаламина. Недостаток первого ведет к нарушению синтеза ДНК, и в первую очередь в клетках костного мозга и желудочно-кишечного тракта. В костном мозге происходит задержка созревания ядер эритрокариоцитов с появлением большого количества мегалобластов – мегалобластический тип кроветворения. Одновременно наблюдается неэффективность гранулоцитопоза и тромбоцитопоза, в связи с чем в периферической крови наряду с анемией развиваются грануло- и тромбоцитопения. Также недостаток метилкобаламина приводит к нарушению созревания эпителиальных клеток слизистой пищеварительного тракта, что характеризуется определенной клиникой.

Поражение нервной системы характерно только для V_{12} -дефицитной анемии, т.к. именно дефицит 5-дезоксадеинозилкобаламина приводит к нарушению обмена жирных кислот и накоплению метилмалоновой и пропионовой кислот в организме, токсичных для нервной системы. В свою очередь, в отсутствие витамина метилмалоновая кислота не превращается в янтарную. Происходит повреждение задних и боковых столбов спинного мозга и снижается синтез миелина нервных волокон [6].

Клиника

Клинические проявления можно уложить в три самостоятельных синдрома:

- циркуляторно-гипоксический
- неврологический
- гастроэнтерологический

Циркуляторно-гипоксический синдром включает неспецифические симптомы, перечисленные при ЖДА. Однако, при внешнем осмотре можно заметить бледность кожных покровов и видимых слизистых с лимонно-желтым оттенком вследствие гемолиза эритроцитов.

Неврологический синдром развивается при длительном течении заболевания. Характеризуется развитием фуникулярного миелоза вследствие демиелинизации/дегенерации нервных волокон в спинном мозге и спинномозговых нервах. Больные жалуются на парестезии, слабость в ногах, тяжесть и онемение ног. Специфичны выражения типа «словно вата под ногами», в связи с чем испытывают необходимость удостовериться в опоре под ногами. У пациентов снижаются сухожильные рефлексы, разные виды чувствительности. Также возможно развитие нарушения функции тазовых органов. Значительно реже развиваются психические расстройства (психические нарушения, бред, галлюцинации) [7].

Гастроэнтерологический синдром характеризуется наличием признаков желудочной и кишечной диспепсии. Наиболее часто больных беспокоят снижение/отсутствие аппетита, отрыжка, чувство тяжести в эпигастрии, боль и жжение в языке, в области губ, по ходу кишечника. Иногда развивается глоссит с атрофическим гастритом. Язык «лакированный» со сглаженными атрофированными сосочками с участками воспаления ярко-красного цвета, так называемый «глоссит Hunter».

Диагностика

В общем анализе крови наблюдается снижение эритроцитов с повышением количества эритроцитов большого размера – макроциты/мегалциты. Эритроциты имеют большие размеры – до 10–12 мкм. Цветовой показатель выше нормы, уровень ретикулоцитов снижен. Отмечается повышение эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC). При микроскопии – анизо-, пойкилоцитоз, тельца Жолли и кольца Кебота, гиперсегментация нейтрофилов. В далеко зашедших случаях м.б. лейкопения и тромбоцитопения. Таким образом, *V_{12} -дефицитная анемия является гиперхромной, макроцитарной, гипорегенераторной анемией.*

В костном мозге отмечается *мегалобластный тип кроветворения*, наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, гиперсегментации нейтрофилов.

В биохимическом анализе крови – низкий уровень витамина V_{12} в крови (менее 140 пг/мл); м.б. гипербилирубинемия за счет повышения непрямой фракции (неконъюгированного билирубина), повышение уровня лактатдегидрогеназы, возможно незначительное повышение уровня железа.

Лечение

Диетотерапия не имеет эффективного лечебного действия [8].

В лечении следует придерживаться правила – избегать раннего назначения до установления диагноза любых препаратов, содержащих цианкобаламин, т.к. одна инъекция его приводит к изменению клеток эритроидного ряда, что может затруднить диагностику анемии.

Основным препаратом является цианкобаламин. Назначается в дозе 100-200 мкг/сут через день. При развитии поражения нервной системы - 400-500 мкг/сут ежедневно в первую неделю, далее – с интервалами между введениями до 5-7 дней. Эффективность лечения можно определить по развитию ретикулоцитарного криза на 5-7 дни лечения.

Длительность терапии зависит от степени тяжести проявлений В12-дефицитной анемии. После нормализации гематологических показателей (количества и морфологии клеток красного ростка, лейкоцитов и тромбоцитов) лечение цианкобаламином продолжается еще 10-14 дней с целью создания «запасов» витамина В12 в печени [8].

4.2.2. Фолиеводефицитная анемия

Фолиеводефицитная анемия (ФДА) – это макроцитарная анемия, развитие которой обусловлено дефицитом фолатов в организме.

Фолиевая кислота (ФК), как и витамин В12, участвует в гемопоэзе. Поступает фолиевая кислота в организм из продуктов растительного (авокадо, помидоры, шпинат, лук, грибы) и животного происхождения (печень и мясо). Всасывание происходит в просвете тощей кишки в результате соединения с глутаминовой кислотой. В организме образуется активный метаболит – тетрагидрофолиевая кислота (активная форма фолатов).

Дефицит может возникать вследствие алиментарной недостаточности и повышенной потребности в фолатах. Тогда уровень фолиевой кислоты быстро падает, в отличие от витамина В12, и развитие анемии протекает быстрее – от нескольких недель до месяцев.

Фолаты участвуют в синтезе пиримидинов и пуриновых оснований, необходимых для синтеза ДНК. Помимо этого, ФК необходима в образовании метионина из гомоцистеина. Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин [9].

Дефицит фолиевой кислоты развивается при следующих ситуациях:

- Недостаточное поступление - недостаток употребления овощей, фруктов и мяса; у детей грудничкового возраста при длительном вскармливании козьим молоком;
- Нарушение усвоения – аналогично причинам В12-дефицитной анемии;
- Повышение потребности в фолиевой кислоте – во время беременности, у детей до года, во время полового созревания, недоношенность и дефицит веса при рождении, наследственные гемолитические анемии, гемобластозы;

- Конкурентное потребление – аналогично при В12-дефицитной анемии;

- Медикаментозное воздействие антагонистами ФК – антималярийные, противосудорожные препараты, гипогликемические препараты и др.;

- Потеря при гемодиализе.

Клиника

Клиническая картина ФДА характеризуется проявлениями *циркуляторно-гипоксического синдрома*, аналогичного при других анемиях. Однако, как и при В12-дефицитной анемии можно заметить небольшую желтушность кожных покровов и слизистых. Также пациента могут беспокоить *гастроэнтерологические проявления* в виде тошноты, рвоты, диареи, ангулярного стоматита, в связи с чем следует провести исследования для исключения патологии желудочно-кишечного тракта, как причины и последствий дефицита фолатов. Проявления глоссита и атрофического гастрита с ахилией, по данным некоторых авторов, не характерны для фолиеводефицитной анемии [6].

Таким образом, клиника фолиеводефицитной анемии напоминает симптоматику В12-дефицитной анемии, но без поражения нервной системы.

Клиническое течение ФДА зависит от причины, лежащей в основе ее развития, успеха лечения «основного» заболевания и редко бывает тяжелым, если не сочетается с другими тяжелыми «дефицитными» или гемолитическими анемиями [9].

Диагностика

В ОАК - макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема (MCV) и среднего содержания гемоглобина (MCH) эритроцитов - изменения аналогичны при В12-дефицитной анемии. Число ретикулоцитов, как правило, снижено, но может быть и нормальным.

В костном мозге – мегалобластный тип кроветворения (аналогично В12-дефицитной анемии).

В биохимическом анализе крови - низкий уровень фолатов в сыворотке крови (менее 4 мг/л, при норме 5-9 нг/мл), неконъюгированная гипербилирубинемия с повышением ЛДГ, гипергомоцистеинемия.

Лечение

Фолиеводефицитная анемия – «благодарная анемия» в плане хорошего достижения эффекта при регулярном приеме препаратов.

При подтвержденном диагнозе назначается препарат ФК взрослым пациентам и детям в дозе 1-5 мг в сутки (с учетом возраста). Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае дозу

фолиевой кислоты следует увеличить до 5-15 мг/сутки [9]. Контроль эффективности лечения проводится по наличию ретикулоцитарного криза на 7-10 день лечения, который менее выражен, чем при B_{12} -дефицитной анемии.

4.3. Апластические анемии

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 [10].

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественники гемопоэза [10].

Аплазия костного мозга с костномозговой недостаточностью при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Уменьшение пула гемопоэтических клеток костного мозга сопровождается нарушением обмена железа и отложением токсического железа, как в костном мозге, так и в миокарде и печени, что вызывает нарушение функции этих органов [10].

Апластическая анемия бывает наследственной или приобретенной. К наследственным относятся анемия Фанкони, врожденный дискератоз, синдром Швахманна-Даймона, анемия Даймона-Блекфена.

Приобретенная АА делится:

1. Идиопатическая АА

2. Вторичные АА:

- Физические факторы (ионизирующая радиация и рентгеновское облучение)
- Лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, сульфаниламиды, антибиотики, препараты золота, цитостатики, противосудорожные препараты, антиаритмики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента)
- Химические токсины (бензол, тяжелые металлы — ртуть, висмут, др., хлорорганические соединения, инсектициды, пестициды)
- Инфекционные (вирусы гепатитов В, С (чаще вирус G), гриппа, Эпштейн-Барр, герпеса, эпидемического паротита, цитомегаловирус, парвовирус B_{19} ; микобактерии туберкулеза, грибы — аспергиллы и др.)
- Иммунопатология (болезнь «трансплантат против хозяина», тимома и карцинома тимуса, эозинофильный фасциит, др.)
- Беременность.

Выделяют следующие критерии тяжести приобретенной АА [10]:

- нетяжелая АА: гранулоцитопения $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелая АА: гранулоцитопения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$;

- свертляжая (очень тяжелая) АА: гранулоцитопения $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$.

Клиника

При подозрении на апластическую анемию следует проводить сбор анамнестических данных с выявлением связи с возможными токсическими, лекарственными агентами или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также уточнение наличия сиблингов (родных братьев и/или сестер) для рассмотрения возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [10].

Основными клиническими проявлениями апластической анемии являются *общеемический, геморрагический синдромы*, а также *синдром инфекционных осложнений*. Кроме того, течение АА может осложниться развитием таких клональных заболеваний как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), миелодиспластический синдром (МДС), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

Манифестация клинических проявлений АА сопровождается жалобами анемического характера, развитием геморрагического синдрома различной интенсивности и инфекционных осложнений на фоне глубокой трехростковой цитопении. Но в ряде случаев при постепенном развитии симптоматики возможно начало с анемии с постепенным присоединением геморрагических проявлений, которые в последующем преобладают в клинике.

При осмотре обращает внимание выраженная бледность кожных покровов, возможна желтушность при наличии гемолиза эритроцитов, геморрагические высыпания при тромбоцитопении. Геморрагическая сыпь от петехий до экхимозов м.б. в области голеней, бедер, живота, рук. Также могут наблюдаться кровоизлияния в слизистые губ, полости рта. Десневые и носовые кровотечения могут сопровождаться с маточными, почечными, легочными. Причиной смерти может стать внутричерепное кровоизлияние. Спленомегалии нет.

На клиническую картину АА, особенно при тяжелой и свертляющей форме заболевания, могут влиять клинические симптомы осложнений, в том числе, жизнеугрожающих, часто развивающихся у пациентов с АА как до начала лечения, так и в его процессе. К наиболее часто встречающимся осложнениям относятся бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, в том числе септический шок, почечная недостаточность, геморрагические осложнения, в том числе внутричерепные кровоизлияния и меноррагии, неврологические и психиатрические нарушения; на фоне терапии глюкокортикостероидами могут развиваться язвенная болезнь желудка и/или асептические остеонекрозы.

Диагностика

В ОАК - трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин <110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $<2,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (тромбоциты $<100,0 \times 10^9/\text{л}$). Анемия нормохромная, гипо-/арегенераторная, нормоцитарная. Лейкопения с абсолютной гранулоцитопенией и относительным лимфоцитозом.

В костном мозге - снижение клеточности костного мозга за счет резкого уменьшения количества или полного исчезновения кроветворных клеток, отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата. Аплазия костного мозга в биоптате подвздошной кости - замещение кроветворного костного мозга жировой тканью.

В биохимическом анализе крови - увеличение содержания сывороточного железа и ферритина (при отсутствии кровотечений).

Диагностический поиск при панцитопении отражен на рисунке 4.1.

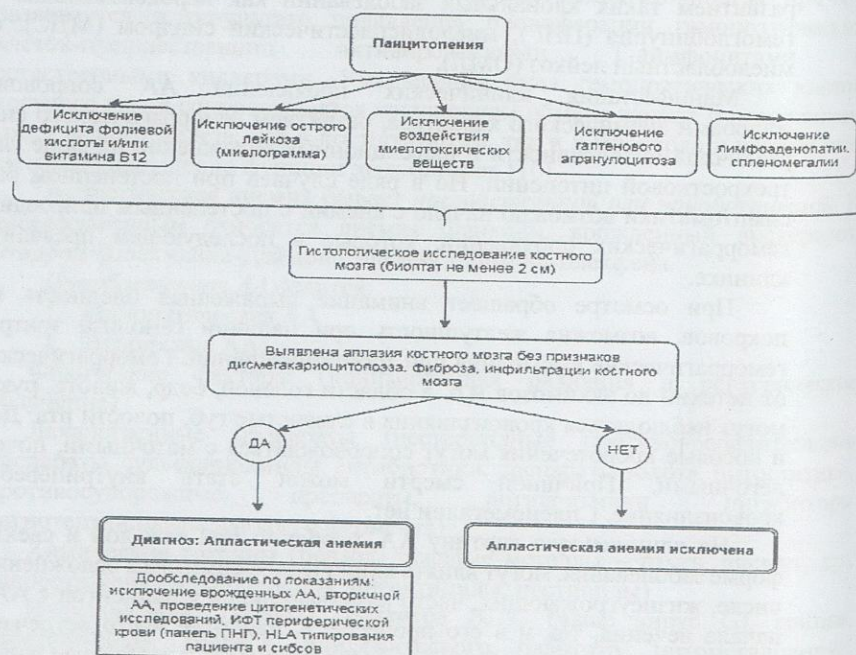


Рис. 4.1 - Диагностический поиск при панцитопении

Лечение

Лечение апластической анемии включает:

- аллогенную трансплантацию костного мозга (гемопозитических стволовых клеток);
- комбинированную иммуносупрессивную терапию;

- использование ростковых факторов и сопроводительную терапию.
- Алгоритм выбора первой линии терапии у взрослых пациентов с приобретенной АА на рисунке 4.2.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ATG+CsA)

Стандартной первой линией терапии у пациентов с приобретенной АА является комбинация лошадиного антиtimoцитарного глобулина (hATG) и циклоспорина А (CsA). Эта комбинация hATG+CsA является стандартной первой линией терапии при наличии следующих показаний и условий:

- Тяжелая АА у пациентов в возрасте 41-60 лет или в более молодом возрасте при отсутствии совместимых родственных доноров.
- Нетяжелая АА у пациентов с наличием зависимости от трансфузий, кровоточивостью, рецидивирующими инфекционными осложнениями.

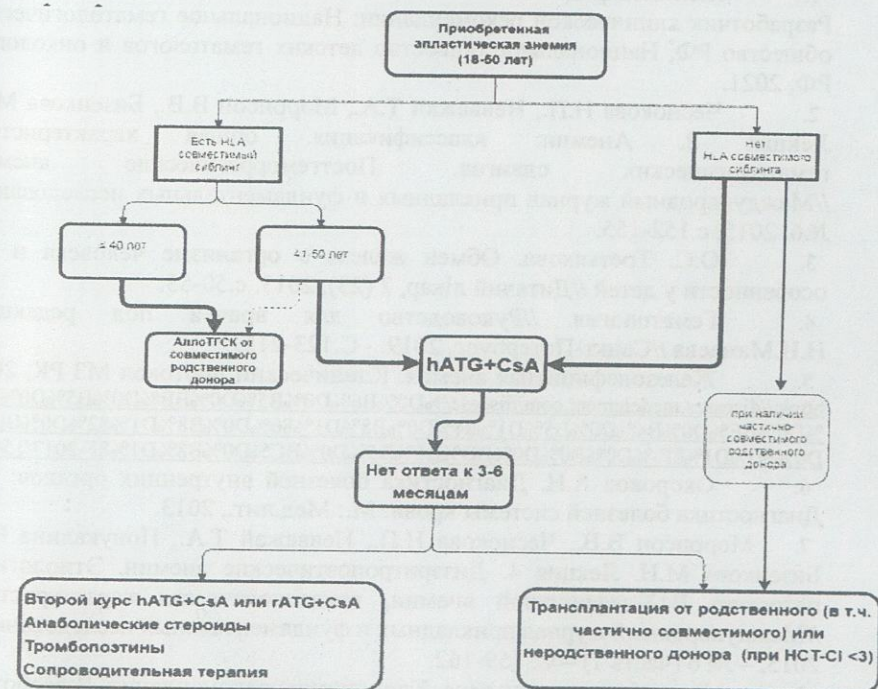


Рис. 4.2. - Алгоритм выбора первой линии терапии у взрослых пациентов с приобретенной АА

Условия начала терапии ATG+CsA:

- Пациент должен быть клинически стабильным, в идеале афебрильным;
- Должна быть исключена рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов;

- Должна быть начата профилактика инфекционных осложнений согласно локальных протоколов.

Выбор терапии у пациентов старше 60 лет должен определяться индивидуально с учетом коморбидного фона. У пациентов с нетяжелой АА в возрастной группе старше 60 лет может проводиться монотерапия циклоsporином [11].

Сопроводительная терапия - трансфузионная поддержка проводится по показаниям. Учитывая несостоятельность иммунного ответа, своевременно должны проводиться профилактика и лечение инфекционных осложнений.

Библиография

1. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. Разработчик клинической рекомендации: Национальное гематологическое общество РФ, Национальное общество детских гематологов и онкологов, РФ, 2021.
2. Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н. Лекция 2. Анемии: классификация, общая характеристика гематологических сдвигов. Постгеморрагические анемии. //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, №6, 2015, с.152-155.
3. О.С. Третьякова. Обмен железа в организме человека и его особенности у детей //Дитячий лікар, 2 (23), 2013, с.50-55.
4. Гематология //Руководство для врачей под редакцией Н.Н.Мамаева //Санкт-Петербург, 2019. - С.123-215.
5. Железодефицитная анемия. Клинический протокол МЗ РК, 2017. <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%84%D0%B8%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F-2017/15415>.
6. Окорков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.5. Диагностика болезней системы крови: М.: Мед.лит., 2013.
7. Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Лекция 4. Дизэритропоэтические анемии. Этиология и патогенез В12-дефицитной анемии, гематологическая характеристика. //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 6 (часть 1) - С. 159-162
8. В12-дефицитная анемия. Клинические рекомендации. Разработчик клинической рекомендации: Национальное гематологическое общество РФ, Национальное общество детских гематологов и онкологов, РФ, 2021.
9. Фолиеводефицитная анемия. Клинические рекомендации. Разработчик клинической рекомендации: Национальное гематологическое общество РФ, Национальное общество детских гематологов и онкологов, РФ, 2021.

10. Апластическая анемия. Клинические рекомендации. Разработчик клинической рекомендации: Национальное гематологическое общество РФ, РФ, 2022.

11. Апластическая анемия у взрослых. Клинические протоколы МЗ РК - 2018 (Казахстан).
<https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B0%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F-%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-2019/16295>

Глава 5. ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Внебольничная пневмония

История вопроса. Определение.

Пневмония была впервые описана Гиппократом [1] (460–370 гг. до н.э.). В 1819 г. (22 века спустя) Р.Лаэннек дал первые описания клинических и патологических особенностей [2]. В 1842 г. К.Рокитанский первым дифференцировал крупозную и бронхопневмонию [3].

В последующем для обозначения пневмонии использовалось не менее 28 терминов [4]. К 1929 г. общее количество терминов, перечисленных в Руководстве Международного списка причин смерти, выросло до 94 с 12 подтерминами [5]. В классификации болезней МКБ-10 упразднены большинство терминов, ранее использовавшихся для обозначения пневмонии. В настоящее время «пневмония» как основная нозология используется в кодах J12–J18 [6].

Определение [7]:

Пневмония (П) – это острое заболевание, инфекционной природы, в основе которого лежит поражение респираторных отделов легких, причем, появление внутриальвеолярной экссудации является обязательным и отличает пневмонию от других поражений легких.

Пневмонии различаются по этиологии (преимущественно, это бактериальная природа заболевания), патогенетическим механизмам и отличаются от других воспалительных патологий легких неинфекционной этиологии, которые вызваны физическими или химическими факторами (например, лучевой пневмонит, токсический альвеолит); аллергического процесса (например, эозинофильные инфильтраты) или связаны при сосудистыми поражениями (такие как, инфаркт легкого, васкулиты).

Внебольничная пневмония (ВП) - острое заболевание, инфекционной этиологии, которое возникает во внегоспитальной среде или в первые 48 часов от начала госпитализации, сопровождается симптомами инфицирования нижних дыхательных путей (кашель, иногда с выделением мокроты, возможно гнойной, с повышением температуры тела, возможным присоединением одышки и болей в груди), а также изменениями на рентгене в виде «свежих, новых» очагово-инфильтративных теней в легких без других возможных причин поражения.

Классификация [7-9]:

Классифицирование пневмонии основано на этиологии, что определяется по месту возникновения заболевания [7, 8]:

- **Внебольничная пневмония** – возникшая у пациентов во внегоспитальных условиях или не позже 48 часов после госпитализации по любому поводу.

- **Нозокомиальная или госпитальная (внутрибольничная)** – развивается у пациентов через 48 и более часов после госпитализации по любому поводу (исключение составляют инфекции в инкубационном периоде на момент госпитализации).

После уточнения этиологической вероятности пневмонии, важным является определение тяжести ВП. Принято деление ВП на тяжелую и нетяжелую, что вполне достаточно и служит основанием для выделения категории пациентов, подлежащих госпитализации [8].

- **Нетяжелое течение ВП:** интоксикация выражена умеренно, повышение температуры не выше 38°C, дыхательная недостаточность (ДН) не выше I степени, нет нарушений гемодинамики (АД и ЧСС без отклонений), при рентген исследовании определяется инфильтрация в пределах одной доли легочной ткани, осложнения заболевания не выявляются.

- **Тяжелое течение ВП:** характерна выраженная интоксикация; причем может быть как гипотермия (температура тела <35,5°C), так и фебрильная лихорадка (выше 38°C); дыхательная недостаточность II-III степени ($SpO_2 \leq 90\%$ при периферической пульсоксиметрии или $PaO_2 < 70$ мм рт. ст. и/или $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст. в артериальной крови); гемодинамические нарушения ($АД < 90/60$ мм рт. ст., ЧСС > 100 уд/мин), признаки инфекционно-токсического шока (ИТШ); лабораторно лейкопения $< 4,0 \times 10^9/л$; или лейкоцитоз более $20,0 \times 10^9/л$; увеличения содержания мочевины $> 7,0$ ммоль/л. Обычно в процесс вовлекается более одной доли легких; могут быть полости распада, плевральный экссудат. Также может быть быстрое увеличение объема поражения легочной ткани (на 50% и более в течении 48 часов). Могут развиваться осложнения ВП: абсцедирование, ДВС-синдром, сепсис, недостаточность функций других органов и систем, нарушение сознания; также часто декомпенсация сопутствующих заболеваний и обострение хронических патологий.

Этиология внебольничной пневмонии [7-10]

В большинстве случаев ВП вызывается *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк). Второй по значимости возбудитель ВП - *Haemophilus influenzae*, далее по частоте встречаемости следуют *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные палочки, атипичные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Значительно реже ВП может вызываться *Pseudomonas aeruginosa*, обычно при муковисцидозе, бронхоэктазах, синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Респираторные вирусы обычно рассматриваются как фактор риска воспаления, являясь «проводником» для бактерий. Однако, ПЦР-тестирование позволило определить вирусы, как самостоятельные

возбудители ВП, около 10% случаев. Наиболее значимы вирусы гриппа (штамм H1N1); коронавирусы (с начала 2000-х годов), включая SARS-CoV-2; респираторно-синцитиальный вирус.

Патогенез и факторы риска ВП [7-9]:

Пневмония развивается после проникновения в легочную паренхиму, альвеолы патогенных микроорганизмов, что сопровождается снижением защитных сил хозяина - макроорганизма и вызывают внутриальвеолярный экссудат. Развитие самой пневмонии и тяжесть течения определяются как возбудителем, так и факторами хозяина - особенностями пациента (например, пол, возраст, сопутствующие заболевания и др.)

Патогенные микроорганизмы попадают в нижние дыхательные пути по следующим механизмам [12, 13]:

- ингаляционный (вдыхание) - это наиболее общий путь проникновения вирусов и бактерий, характерен для молодых, исходно здоровых пациентов;
- аспирация секрета ротоглотки (в том числе пневмококка) в трахею - основной путь проникновения патогенов в нижние дыхательные пути;
- гематогенное распространение инфекции из внелегочного инфекционного очага (например, эндокардит или другие очаги);
- прямое распространение из соседних инфицированных очагов легочной ткани, плевры.

Развитию ВП способствуют предрасполагающие факторы, наиболее значимые из них [12, 13]:

- дисфункция защитных механизмов бронхо-легочной системы (ХОБЛ, курение, аспирации, другие бронхолегочные заболевания);
- снижение активности иммунных механизмов (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, пожилой возраст и др.);
- хронические патологии других органов и систем: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, почечная и печеночная недостаточность, деменция и др.;
- пациенты с иммуносупрессией вследствие, например, приема цитостатической терапии, при асплении, после трансплантации и др.

Осложнения ВП делятся на легочные и внелегочные [7-8, 13]:

- **Легочные:**
 - бронхообструктивный синдром (БОС);
 - плевральный выпот, плеврит;
 - эмпиема плевры;
 - абсцедирование или деструкция легочной ткани;
 - острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
 - острая дыхательная недостаточность (диагностируется по клиническим данным, периферической сатурации и КЩС артериальной крови).
- **Внелегочные:**
 - инфекционно-токсический (септический) шок;
 - бактериемия, сепсис, развитие гематогенные очагов в других органах;
 - перикардит, миокардит;

- нефрит и др.

Диагностика ВП

Жалобы и анамнез:

При ВП обычно пациенты предъявляют следующие жалобы:

- кашель, чаще сначала сухой, позже влажный (продуктивный) с отделением мокроты слизистого, слизисто-гнойного характера;
- озноб, повышение температуры тела;
- ощущение тяжести в груди, затруднение дыхания, одышка;
- боли в грудной клетке;
- общая слабость, избыточная потливость, снижение работоспособности.

При сборе **анамнеза** может быть указание на острое появление всех симптомов (характерно для пневмококковой ВП) или наличие предшествующих симптомов поражения верхних дыхательных путей (боли в горле, насморк, осиплость голоса и др.).

Ведущим синдромом ВП является синдром уплотнения (инфильтрации) легочной ткани, что связано с непосредственным морфологическим субстратом пневмонии - появлением безвоздушных участков в легких вследствие развития воспалительного процесса.

При физикальном обследовании пациентов выявляются характерные признаки поражения легочной ткани (синдрома инфильтрации):

- усиление голосового дрожания;
- укорочение перкуторного звука над областью поражения;
- локально над областью поражения легочной ткани выслушивается бронхиальное (жесткое) или ослабленное везикулярное дыхание (укорочение фазы выдоха);
- в зависимости от стадии патологического процесса выслушиваются звучные мелкопузырчатые хрипы или крепитация (слышна только на фазе вдоха).

У пациентов пожилого и старческого возраста характерные для ВП жалобы и физикальные изменения могут отсутствовать, что связано с изменением активности иммунного ответа организма в более старшем возрасте. Может быть преобладание синдрома интоксикации или декомпенсация хронических заболеваний без других явных причин.

Для уточнения диагноза пневмонии применяются ряд инструментальных и лабораторных исследований [7, 8, 11, 13]:

Для подтверждения диагноза ВП обязательно необходимо провести такие исследования, как:

- **Обзорная рентгенография органов грудной клетки**, обязательно в двух проекциях - прямой и боковой. Основным признаком пневмонии - это затенение, инфильтрация легочной ткани (рисунок 5.1) [11].

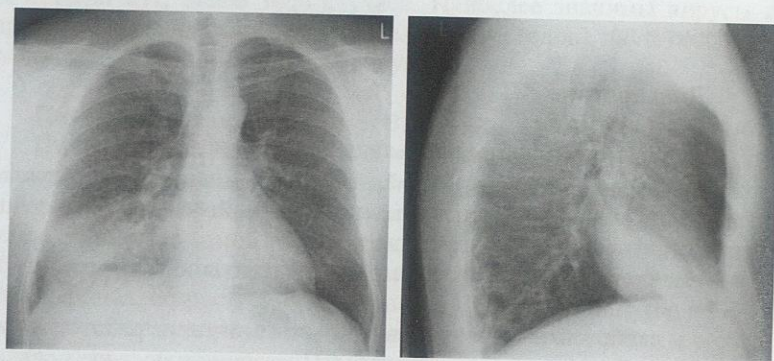


Рис. 5.1 - Рентген-признаки бактериальной пневмонии в прямой и боковой проекции (участок инфильтрации в нижнем легочном поле справа)

- **Общий анализ крови**, где характерным является повышение уровня лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов, что свидетельствует о бактериальной инфекции.
 - **Определение уровня С-реактивного белка (СРБ)**, увеличение которого до 100 мг/л и более подтверждает наличие бактериальной инфекции.
 - **Периферическая пульсоксиметрия** проводится всем пациентам для определения наличия дыхательной недостаточности.
- При тяжелом течении ВП** и для диагностики возможных осложнений необходимо проведение других дополнительных лабораторных и инструментальных исследований.
- Из биохимических показателей крови имеют значение определение уровня мочевины, повышение которого более 7 ммоль/л свидетельствует о тяжелом течении ВП, риске развития почечной недостаточности, что может определять прогноз и исход пневмонии.
 - Также необходимо исследовать уровень креатинина, печеночные трансферазы, уровень глюкозы, альбумин сыворотки крови.
 - Среди воспалительных биомаркеров определение уровня прокальцитонина наиболее значимо. Повышеней прокальцитонина более 0,5 нг/мл подтверждает бактериальную этиологию заболевания, служит ориентиром для назначения антибиотиков; также прямо коррелирует с высокой вероятностью необходимости в респираторной поддержке и назначении вазопрессорной терапии.
 - Микробиологическое исследование мокроты необходимо для выделения микроорганизма, вызвавшего ВП. Однако при нетяжелой ВП это не обязательно, потому что основные возбудители ВП общеизвестны, выбор антибактериальной терапии начинается эмпирически (с учетом существующих рекомендаций). Но при тяжелой ВП, а также всем

госпитализированным по поводу ВП пациентам необходимо как можно раньше, до начала антибактериальной терапии, сделать посев мокроты на флору. Это важно для коррекции антибактериальной терапии в случае отсутствия эффекта от исходно назначенного лечения.

- Существуют экспресс-тесты на определение в моче антигенов пневмококка и легионеллы. Преимущества этих тестов - быстрота получения результата (несколько минут), но эти тесты информативны только лишь при наличии клинических проявлений заболевания.
- Дополнительными исследованиями, необходимыми при тяжелой ВП также являются исследование уровня фибриногена, АЧТВ, МНО и Д-димера в крови.
- При снижении периферической сатурации ниже 92% необходимо провести исследование газового состава и кислотно-щелочного состава артериальной крови.
- При тяжелой ВП, особенно если пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии, целесообразно исследование крови на наличие bacteriemia, для чего проводится забор двух образцов венозной крови с соблюдением соответствующих рекомендаций.
- В случае подозрения на вирусную этиологию тяжелой ВП проводится исследование респираторного образца (мокрота или мазок из носоглотки) на грипп, COVID-19 методом ПЦР.

Среди инструментальных исследований при тяжелой ВП необходимо провести такие, как:

- Компьютерная томография (КТ) грудного сегмента, которая также актуальна при прогрессировании заболеваний на фоне проводимого лечения, при подозрении на развитие легочных осложнений, в клинических случаях, когда есть клинические симптомы заболевания, но при проведении рентгенографии не выявлено характерных изменений. Стандарт для исследования легких является спиральная КТ (КТ высокого разрешения) (рис.5.2) [11].
 - УЗИ органов грудной клетки (легких и плевральных полостей) для диагностики и контроля респираторного дистресс-синдрома и экссудативного плеврита.
 - электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях и ЭХО-кардиография необходимо проводить всем пациентам с тяжелой ВП для диагностики возможных осложнений и проведения дифференциальной диагностики с сердечной недостаточностью, застойными явлениями в малом круге кровообращения и тромбоэмболиями легочной артерии (ТЭЛА).
- В случае развития других осложнений или необходимости проведения углубленной дифференциальной диагностики проводятся соответствующие дополнительные лабораторные и инструментальные исследования.

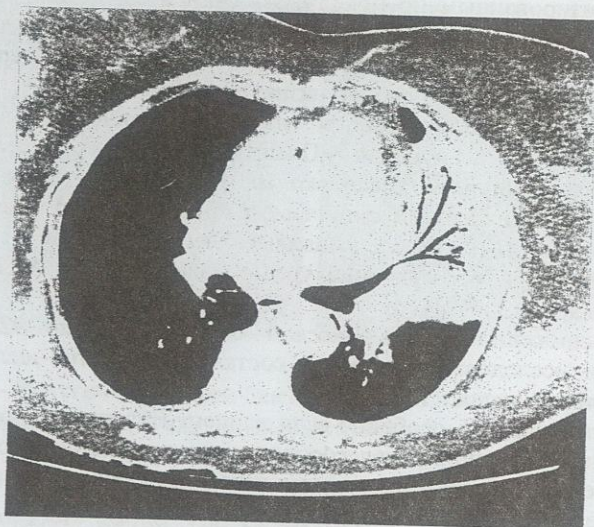


Рис. 5.2 - Компьютерная томография при бактериальной пневмонии

Для удобства диагностики ВП разработан диагностический алгоритм (рис.5.3), который также включен в клинический протокол «Внебольничная пневмония у взрослых» [14].

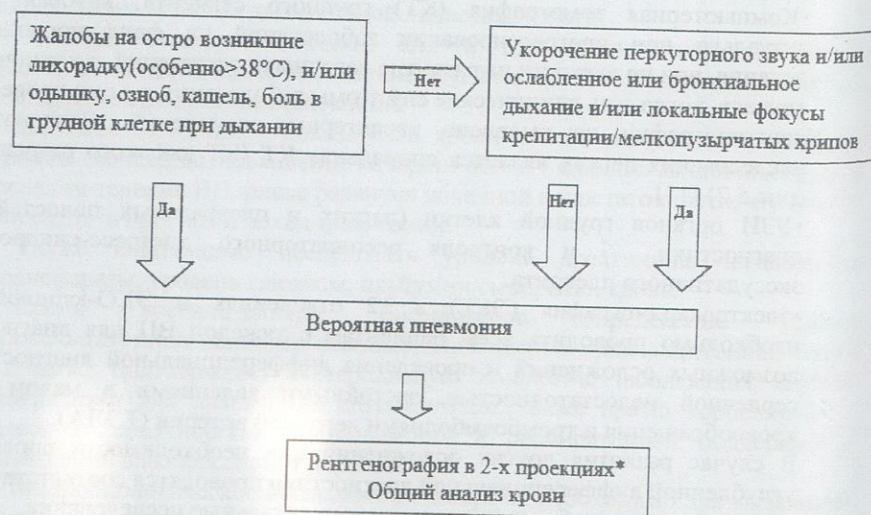


Рис. 5.3 - Диагностический алгоритм при пневмонии [14].

Дифференциальную диагностику ВП проводят с такими патологическими процессами, как неинфекционные поражения легких, включая различные опухоли, гипостатические изменения при сердечной недостаточности, различные эмболии в легочные сосуды; токсические и другие интерстициальные заболевания легких, и со специфическими инфекционными процессами (туберкулез, вирусные пневмонии, паразитозы и др.).

Лечение ВП [7, 14]:

В лечении ВП используются как медикаментозные, так и немедикаментозные подходы.

Важным является проведение антибактериальной терапии — основного этиологического принципа.

Выбор антибактериального препарата определяется предполагаемым возбудителем. С учетом необходимости своевременного начала применения антибиотиков, не позднее 2-3 часов после установки диагноза или первого обращения пациента, микробиологическое исследование не является критерием для выбора антибиотика. Вся стартовая, начальная антибактериальная терапия как нетяжелой, так и тяжелой ВП начинается с эмпирического выбора препаратов. Это стало возможным после изучения микрофлоры, выделенной от большого числа пациентов с ВП.

Для удобства выбора оптимальных антибиотиков предложено выделять группы пациентов с ВП по тяжести, наличию факторов риска нетипичной флоры, коморбидных и других отягощающих состояний.

В амбулаторной практике, пациентам с нетяжелой ВП, основными группами антибактериальных препаратов рассматриваются бета-лактамы, включая амоксициллины и так называемые защищенные амоксициллины; макролиды; реже цефалоспорины и фторхинолоны.

Для соблюдения принципов рациональности выбора антибиотиков предложено относить пациента к той или иной группе:

- пациенты, не имеющие какой-либо сопутствующей патологии, не получавшие никаких антибиотиков в последние не менее 3-х месяцев, без факторов риска присутствия резистентных микроорганизмов (при наличии ХОБЛ, диабета, ХСН, ХБП, циррозах печени; лица, злоупотребляющие алкоголем, наркотическим веществами; выраженное истощение, аспления; а также проживающие в домах престарелых, организациях по уходу; получающие гемодиализ, иммуносупрессивные больные и др.);

- пациенты с любыми сопутствующими заболеваниями внутренних органов; либо те, кто получал антибиотики по любому поводу в последние 3 месяца; все, кто имеет риск устойчивой микрофлоры (лица с ХОБЛ, диабетом, ХСН, ХБП, циррозом печени; злоупотребляющие алкоголем, наркотическим веществами; кахексия, аспления; жильцы домов престарелых, организаций по уходу; получающие гемодиализ или иммуносупрессивные препараты). Предложены алгоритмы-таблицы, включенные и в клинический протокол (табл.5.1). В случае невозможности назначения препаратов первого ряда (непереносимость, аллергические

реакции, неэффективность препаратов первого ряда) рекомендовано рассмотреть использование препаратов второго ряда, что суммировано в таблице.

Табл. 5.1. Антибактериальная терапия ВП в амбулаторных условиях

Группы пациентов	Первый (стартовый) выбор препаратов	Препараты второго ряда
Пациенты без сопутствующей патологии, не получавшие антибиотики в последние 3 месяца; нет риска резистентных возбудителей	Амоксициллин	Макролиды внутрь: Азитромицин Кларитромицин
Пациенты с сопутствующими заболеваниями; принимавшие антибиотики в последние 3 мес; имеющие риск полирезистентной флоры	Амоксициллин/клавуланат Макролиды (азитромицин, Кларитромицин)	Цефалоспорины II и III поколения или Респираторные фторхинолоны

Важным аспектом является не только выбор самого антибактериального препарата, но и определение дозы, соблюдение режима и кратности применения. Амбулаторно антибиотики назначаются в пероральных формах, для применения внутрь, обладающие высокой биодоступностью. Инъекционные формы не имеют доказанных преимуществ у нетяжелых пациентов, но создают угрозы развития побочных эффектов (венозные тромбозы, постинъекционные абсцессы и др.).

Если ВП возникает у беременных женщин, то предпочтение отдается амоксициллину, при необходимости ингибитор-защищенным, и макролидам (азитромицин).

У больных с тяжелой ВП, госпитализированных в стационар или отделения интенсивной терапии начальный выбор антибиотика также является эмпирическим, основанный на имеющихся сведениях о вероятных возбудителях. Выделение аналогичных групп пациентов, как и при нетяжелой ВП, способствует оптимизации антибактериальной терапии. Как и в амбулаторных условиях, в стационаре наиболее применяемыми группами антибиотиков являются бета-лактамы, включая амоксициллины, цефалоспорины; а также макролиды, респираторные фторхинолоны. В отличие от нетяжелого течения ВП, у тяжелых пациентов рекомендованы инъекционные (внутривенные) формы препаратов, в большинстве случаев исходно назначается комбинированная антибактериальная терапия. Суммированные сведения по выбору антибиотика у тяжелых, госпитализированных пациентов приведены в таблице (табл. 5.2).

Табл. 5.2. Эмпирическая антибактериальная пневмония у госпитализированных пациентов с тяжелой ВП

Группы пациентов	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Пациенты без сопутствующих заболеваний; не принимавшие антибиотики в последние 3 месяца; не имеющие риска полирезистентных возбудителей	Амоксициллин/клавуланат ± макролиды (азитромицин, кларитромицин)	- цефалоспорины III покол - респираторные фторхинолоны
Пациенты с сопутствующими заболеваниями; принимавшие антибиотики в последние 3 мес; имеющие риск полирезистентной флоры	Амоксициллин/клавуланат, или цефалоспорины III покол в комбинации с макролидами (азитромицин, кларитромицин)	Респираторные фторхинолоны
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией	Цефалоспорины III покол, карбапенемы, цефтаролин + фторхинолоны ранних поколений или аминогликозиды или линкозамиды	

При неэффективности стартовой терапии антибиотиками у тяжелых пациентов проводится замена на тот препарат, чувствительность к которому подтверждена микробиологическим исследованием. Поэтому при госпитализации пациентов с тяжелой ВП необходимым исследованием является забор мокроты на флору и определения спектра антибиотикочувствительности и резистентности.

Необходимо соблюдать правила назначения антибактериальных препаратов, такие как определение эффективности, критерии отмена и другие. Эффективность антибактериальных препаратов при ВП определяют не менее, чем через 48-72 часа от начала приема первой дозы. При наличии следующих изменений терапию определяют, как эффективную:

- уменьшение признаков интоксикации;
- улучшение общего самочувствия;
- нормализация температуры тела или снижение ниже 37,5°C;
- дыхательная недостаточность минимально выражена или отсутствует;
- число лейкоцитов снижается до $10 \times 10^9/\text{л}$ и ниже.

Точной длительности антибактериальной терапии при ВП нет, но обычно при нетяжелой ВП достаточным является период от 5 до 10 дней, при тяжелой ВП – дольше, до 2-3 недель. Сохранение таких симптомов, как невысокая субфебрильная лихорадка, кашель, боли в грудной клетке, небольшая потливость не являются показаниями к продолжению применения антибиотиков.

Патогенетические принципы медикаментозной терапии ВП: уменьшение выраженности интоксикационного синдрома, купирование бронхообструктивного синдрома (при его наличии), противовоспалительная терапия.

Дезинтоксикационная терапия у нетяжелых пациентов в амбулаторных условиях проводится путем применения достаточного количества жидкости внутрь с учетом состояния пациента, сопутствующей патологии, возраста.

При тяжелой пневмонии у госпитализированных пациентов проводится внутривенное введение инфузионных растворов для уменьшения симптомов интоксикации: коллоидные и кристаллоидные растворы по показаниям.

В случаях появления бронхиальной обструкции возможно использование бронхолитиков короткого действия, предпочтительно в форме ингаляций, таких как симпатомиметики (сальбутамол) или комбинации симпатомиметиков с антихолинергическими препаратами (фенотерол+ипратропия бромид).

При появлении продуктивного кашля для улучшения отхождения мокроты можно использовать мукоактивную терапию. Предпочтение отдается амброксолу и ацетилцистеину. Амброксол способствует уменьшению вязкости мокроты, улучшает отхождения секрета за счет ускорения работы мукоцилиарного клиренса. При одновременном приеме с антибактериальными препаратами увеличивает концентрацию антибиотика в очаге воспаления. Ацетилцистеин также обладает муколитическим эффектом за счет изменения реологических свойств секрета делает его менее вязким благодаря чему облегчается процесс выведения мокроты. Дополнительно можно использовать ручные и аппаратные методы улучшения дренажной функции бронхов: дренажный массаж, виброакустическая терапия.

В качестве дополнительных симптоматических средств наиболее часто используют препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и парацетомол с целью снижения температуры тела, уменьшения болевого синдрома, связанного с появлением плеврита. Также дополнительно при тяжелой пневмонии у пациентов с высоким риском тромбозов используют препараты из группы антикоагулянтов и дезагрегантов.

Немедикаментозные принципы лечения ВП

Основные немедикаментозные принципы терапии ВП должны учитывать фазу развития заболевания, симптомы и общее состояние пациента.

В острый период, сопровождаемый высокой лихорадкой рекомендован ограничительный, при необходимости, постельный режим. Пациентам с нетяжелой ВП в амбулаторных условиях рекомендовано

сохранять двигательную активность, с выполнением дыхательных упражнений и общей физической активности в щадящем режиме.

Для уменьшения симптомов интоксикации и поддержания хорошего уровня гидратации необходимо достаточный объем жидкости.

Пища должна быть высококалорийной, богатая белком и витаминами (мясо, птица, рыба, овощи).

Проводится обязательный контроль температуры, пульса, АД, ЧДД, пульсоксиметрии.

При тяжелой ВП одним из осложнений заболевания является дыхательная недостаточность, что требует проведения респираторной поддержки. В зависимости от изменений газообмена назначают кислородотерапию малопоточную или высокопоточную назальную оксигенацию при гипоксемии. При недостаточной эффективности или в ситуациях, связанных с повышением уровня pCO_2 в артериальной крови (гиперкапния) используют неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ).

При тяжелой ВП с выраженной дыхательной недостаточностью требуется искусственная вентиляция легких.

Выбор места лечения пациента с установленным диагнозом ВП определяется тяжестью самой пневмонии, наличием осложнений, сопутствующей патологией, социальными условиями пациента.

Все пациенты с тяжелой ВП подлежат экстренной госпитализации. Дополнительными показаниями к госпитализации являются следующие:

- наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания);
- неэффективность стартовой антибактериальной терапии;
- невозможность адекватного ухода и выполнения врачебных предписаний в домашних условиях;
- возраст старше 60 лет;
- беременность (по показаниям).

При улучшении состояния и самочувствия пациента, снижении температуры тела, необходима активизация пациента в щадящем режиме.

Для уменьшения инфильтрации легочной ткани и ускорения процессов восстановления важным является раннее начало легочной реабилитации, включающей кинезитерапию, проведение дыхательных упражнений, использование дыхательных тренажеров, методов улучшения дренажной функции дыхательных путей (дренажный массаж, виброакустическая терапия).

Библиография

1. Hippocrates. The genuine works of Hippocrates, 1:324. In: Translated from the Greek with a preliminary discourse and annotations by Francis Adams. London: Sydenham Society; 1849.
2. Laennec RT. A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation. In: Translated from the 3rd French ed. by J. Forbes, with notes of Prof. Andral from the 4th ed. New York: SS & Wm. Wood; 1838.
3. Rokitsansky C. Inflammations of the lungs (pneumoniae). In: Manual of Pathological Anatomy. London: Sydenham Society; 1852.
4. Wells EF. Introduction to study of pneumonic fever. III. Nature. JAMA 1889;:332. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1889.02400870008001a>.
5. United States Bureau of the Census. Manual of the international list of causes of death: based on the fourth decennial revision by the International Commission, Paris, October 16 to 19, 1929. Washington: Government Printing Office; 1931.
6. Mackenzie G. The definition and classification of pneumonia. Pneumonia (Nathan) 2016;8:14.
7. Pneumonia in adults: diagnosis and management. NICE Clinical Guidelines, No. 191. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 Sep. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552669/>
8. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America // J.P. Metlay*, G.W. Waterer*, A.C. Long, A.Anzueto, J.Brozek, K.Crothers, et al // Am.J. of Respiratory and Critical Care Medicine; 2019. Vol.200, Iss.7./ <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201908-1581ST>
9. Shoar, S., Musher, D.M. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. Pneumonia 12, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00074-3>
10. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. Lancet Respir Med. 2014 Mar;2(3):238-46.
11. <https://radiopaedia.org/articles/pneumonia>
12. Gautam S, Sharma L, Dela Cruz CS. Personalizing the management of pneumonia. Clin Chest Med 2018;39:871-900.
13. Dela Cruz CS, Evans SE, Restrepo MI, Dean N, Torres A, et al Understanding the Host in the Management of Pneumonia. An Official American Thoracic Society Workshop Report. Ann Am Thorac Soc. 2021 Jul;18(7):1087-1097. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-209ST. PMID: 34242148; PMCID: PMC8328365.
14. Клинический протокол «Внебольничная пневмония у взрослых» Одобрен ОКК МЗ РК от 16.09.2022 г. Протокол №169 // <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B2%D0%BD%D0%B5%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BF%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2019/17355>

%D0%B0%D1%8F-
%D0%BF%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0
%B8%D1%8F-%D1%83-
%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%
85-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2019/17355

Глава 6. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Список сокращений

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИПП - ингибитор протонной помпы

НПС - нижний пищеводный сфинктер

ПРНПС - преходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера

Определение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое заболевание, имеющее рецидивирующий характер, проявляющееся нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящего к развитию воспалительных изменений нижнего отдела пищевода и характерным различным комплексом клинических симптомов [1]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в настоящее время является заболеванием 21 века.

Этиология и патогенез

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь - кислотозависимое заболевание, при котором соляная кислота желудочного сока выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов ГЭРБ. Таким образом, патологический рефлюкс возникает вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (НПС). ГЭРБ является заболеванием с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Из существующих причин развития ГЭРБ можно выделить:

- переедание;
- ожирение;
- повышенное внутрибрюшное давление;
- беременность;
- лекарственная терапия препаратами, которые снижают работу нижнего пищеводного сфинктера;
- употребление алкоголя и курение.

Необходимо отметить, что ключевым фактором патогенеза ГЭРБ выступает патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Необходимо помнить, что целостность слизистой оболочки пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии и факторами защиты, то есть способностью слизистой оболочки противостоять действию забрасываемого содержимого желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР). Нарушение данного равновесия у большей части пациентов сопровождается существенным

замедлением восстановления pH дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса. Нарушение клиренса пищевода развивается вследствие комбинации ослабления перистальтики грудного отдела пищевода, снижения секреции слизи и муцина.

Как известно, одним из первых барьеров являются слой слизи на эпителии пищевода и муцин, которые оказывают цитопротективный эффект. Слой слизи является ключевым составляющим химический клиренса пищевода и восстановления pH в пищеводе до нормальных значений. При нарушении данного процесса возможно ухудшение очищения пищевода от кислого, слабокислого или слабощелочного содержимого. Доказано, что секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита, что является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося ГЭР. Таким образом, дополнительное повышение защитных свойств слизистого барьера наряду с кислотосупрессией является важным компонентом лечения ГЭРБ.

Доказано, что значительное увеличение секреции соляной кислоты желудка повышает риск возникновения ГЭРБ. У большинства больных ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС). Во время ПРНПС антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом на 10–15 секунд исчезает в связи с актом глотания. ПРНПС как механизм рефлюкса осуществляется через проводящие пути от дорсального ядра блуждающего нерва (nucleus dorsalis и nucleus ambiguus), который опосредует перистальтику пищевода и расслабление НПС у здорового человека.

Как известно, механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на повышение давления внутри органа и посылают сигналы в задний мозг по афферентным волокнам блуждающего нерва. В центрах заднего мозга, воспринимающих данные сигналы, формируются моторные программы ПРНПС, по нисходящим путям достигающие НПС. Афферентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где оксид азота (NO) является постганглионарным нейротрансмиттером. Сокращение ножек диафрагмы контролируется дыхательным центром в стволе мозга и ядром диафрагмального нерва. Повышение внутрибрюшного давления при совпадении с ПРНПС существенно увеличивает вероятность рефлюкса. В настоящее время в понимании механизма ГЭР необходимо руководствоваться парадигмой взаимного влияния ПРНПС и последствий деструктуризации пищеводно-желудочного соединения. Слабость ножек диафрагмы приводит либо к задержке времени начала действия, либо к существенной деградации собственно компрессионного эффекта сокращения диафрагмы на НПС.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, в зависимости от ее размеров и строения, оказывает механическое воздействие на НПС: ухудшает антирефлюксную функцию во время ПРНПС и/или снижает собственно тоническую составляющую сфинктера. Наиболее важным

следствием деструктуризации зоны пищеводно-желудочного соединения оказывается заброс из желудка в пищевод относительно больших объемов жидкого содержимого в период ПРНПС. Необходимо отметить, что у значительного количества больных эпизоды ГЭР развиваются при нормальных показателях давления НПС. Механизм ГЭР связан с высоким градиентом давления между желудком и пищеводом, обусловленным различными причинами: у части пациентов это нарушение эвакуации содержимого, у другой части — высокое внутрибрюшное давление. В этих случаях ГЭР развивается вследствие неспособности запирающих механизмов противодействовать высокому градиенту давления в желудке. Действительно, у половины больных с ГЭРБ обнаруживают симптомы функциональной диспепсии (ФД) и у 40–52 % пациентов с ФД выявляют сопутствующую ГЭРБ. Высокая частота сочетания ГЭРБ и ФД объясняется тем, что нарушения аккомодации фундального отдела желудка и замедление его опорожнения способствуют увеличению частоты эпизодов ПРНПС. По данным результатов, проведенных в исследовании доказано изменение микробиоты пищевода и желудка у пациентов с ГЭРБ, пищеводом Баррета и аденокарциномой пищевода. Возможными медиаторами воспаления и канцерогенеза выступают толл-подобные рецепторы, ядерный фактор κB , циклооксигеназа-2, цитокины, экспрессия которых может изменяться в зависимости от состава микробиоты. В настоящее время убедительных данных о влиянии тех или иных изменений бактериального состава на функциональное и структурное состояние пищевода и желудка незначительно, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Таким образом, резюмируя с патофизиологической точки зрения ГЭРБ — кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта [1].

Классификация и клиническая картина

Классификация ГЭРБ подразделяется:

А) По клиническим формам:

- неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) (60–65% случаев);
- эрозивная (рефлюкс-эзофагит) (30–35% случаев);
- пищевод Баррета (5%).

В) По оценке клинической степени тяжести:

клиническими критериями являются ведущий симптом ГЭРБ- изжога:

- легкая — изжога менее 2 раз в неделю;
- средняя — изжога 2 раз в неделю и более, но не ежедневно;
- тяжелая — изжога ежедневно.

С) По эндоскопическим критериям:

В настоящее время используется модифицированная классификация Savary-Miller или Лос-Анжелесская классификация эзофагита, 1994г.

Д) по фазам заболевания:

- обострение;
- ремиссия.

Осложнения ГЭРБ:

- пептический эрозивно-язвенный эзофагит;
- пептическая язва пищевода;
- пептическая стриктура пищевода;
- пищеводное кровотечение;
- постгеморрагическая анемия;
- пищевод Баррета;
- аденокарцинома пищевода.

Классификация пищевода Баррета:

А) по типу метаплазии:

- пищевод Баррета с желудочной метаплазией;
- пищевод Баррета с кишечной метаплазией;

В) по протяженности:

- короткий сегмент (длина участка метаплазии менее 3 см);
- длинный сегмент (длина участка метаплазии 3 см и более).

Критериями установления диагноза ГЭРБ являются:

- 1) Клинические и анамнестические данные
- 2) Инструментальные обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании пищевода, выявление патологического желудочно-пищеводного рефлюкса при рН-метрии и рН-импедансометрии) [6].

Клинические проявления ГЭРБ подразделяются на пищеводные симптомы и внепищеводные симптомы.

1. *Эзофагеальные (пищеводные) симптомы*

Первым и патогномичным симптомом ГЭРБ является изжога

- изжога — чувство жжения различной интенсивности за грудиной в нижней трети пищевода
- отрыжка кислым после еды;
- срыгивание пищи или регургитация;
- дисфагия и одиофагия, которая может быть нестойкой (при отеке слизистой нижней трети пищевода) или стойкой (при развитии стриктуры);
- боли за грудиной (для них характерна связь с приемом пищи, положением тела и купированием их приемом антацидов).

2. *Экстраэзофагеальные (внепищеводные) симптомы*

Необходимо помнить и о внепищеводных симптомах, представленных ниже, это:

- бронхолегочные — приступы кашля и/или удушья преимущественно в ночное время, после обильной еды;
- отоларингологические: постоянное покашливание, «застревание» пищи в глотке или чувство «комка» в горле, першение и осиплость голоса, боли в ухе;

- стоматологические: эрозии эмали зубов, развитие кариеса;
- кардиоваскулярные: аритмии.

Пищеводные проявления

Монреальская классификация клинических проявлений ГЭРБ на сегодняшний день использует все международное сообщество. Пищеводные проявления включают такие клинические синдромы, как типичный симптомокомплекс рефлюкса и некардиальную боль в грудной клетке, а также синдромы, при которых кроме жалоб имеются эндоскопические проявления заболевания (эзофагит, пищевод Баррета, стриктуры и др.).

Типичный для проявлений ГЭРБ симптомокомплекс рефлюкса включает в себя изжогу, отрыжку, срыгивание, одиофагию, которые являются мучительными для пациентов, значительно ухудшают качество их жизни, отрицательно сказываются на их работоспособности. Следует помнить, что качество жизни больных ГЭРБ значительно снижается, в связи с тем, что клинические симптомы заболевания могут наблюдаться и в ночное время.

Изжога представляет собой наиболее яркий и характерный симптом, встречается у свыше 80 % пациентов и возникает вследствие длительного контакта желудочного содержимого со слизистой оболочкой нижнего отдела пищевода. Характерным для данного симптома является: усиление при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, курения, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении.

Отрыжка встречается часто и обнаруживается у свыше чем 50 % пациентов. Отрыжка, как правило, усиливается после еды, приема газированных напитков.

Срыгивание кислым также усиливается при физическом напряжении и при положении тела, способствующем регургитации.

Дисфагия и одиофагия наблюдаются у 20 % пациентов с ГЭРБ. В основе возникновения преходящих эпизодов дисфагии лежит гипермоторная дискинезия пищевода, а причиной одиофагии может быть эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки. Появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги может свидетельствовать о формировании стеноза пищевода как доброкачественного, так и злокачественного характера.

Некардиальные боли в грудной клетке, по ходу пищевода (за грудиной), похожи на коронарную боль. Эти боли купируются нитратами, но в отличие от стенокардии не связаны с физической нагрузкой, а возникают вследствие гипермоторной дискинезии пищевода, причиной которой может быть дефект системы ингибирующего трансмиссера — оксида азота. Пусковым моментом для возникновения эзофагоспазма и соответственно боли служит патологический желудочно-пищеводный рефлюкс.

Внепищеводные проявления

Необходимо отметить, что внепищеводные проявления ГЭРБ представляют собой многообразные симптомы и синдромы, которые подразделяются на две группы:

Первая группа - связь которых с ГЭРБ основана на достаточно убедительных клинических доказательствах (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов),

Вторая группа - связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит). Многочисленные исследования показали увеличение риска заболеваемости бронхиальной астмой, а также тяжести ее течения у больных ГЭРБ. ГЭР выявляется у 30–90 % больных бронхиальной астмой, предрасполагая к ее более тяжелому течению.

Причинами развития бронхообструкции при ГЭРБ являются вагавальный рефлекс и микроаспирация. Включение в таких случаях в комплексную терапию ИПП повышает эффективность лечения бронхиальной астмы. Першение в горле, осиплость или даже потеря голоса, сухой кашель могут быть результатом заброса желудочного содержимого в гортань (отоларингологический синдром).

Методом, верифицирующим связь подобных симптомов с ГЭР, является 24-часовая внутрипищеводная рН-импедансометрия. Данный инструментальный метод позволяет установить корреляции между появлением симптома и эпизодами рефлюкса (индекс симптома > 50 %).

Дополнительным методом диагностики может быть определение пепсина в слюне. Стоматологический синдром проявляется поражением зубов вследствие повреждения зубной эмали агрессивным желудочным содержимым. У больных ГЭРБ возможен кариес, развитие дентальных эрозий. В редких случаях развивается афтозный стоматит.

Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода Рефлюкс-эзофагит, выявляемый при эндоскопическом исследовании, включает в себя простой (катаральный) эзофагит, эрозии и язвы пищевода. Эрозивный эзофагит может быть различной степени тяжести — с А по D по Лос-Анджелесской классификации в зависимости от площади поражения [4].

Осложнения ГЭРБ

К осложнениям ГЭРБ относят:

- язвы пищевода,
- кровотечения,
- пептическую стриктуру
- пищевод Баррета.

Кровотечения, обусловленные эрозивно-язвенными поражениями пищевода, могут наблюдаться как при наличии варикозно-расширенных вен пищевода, так и в их отсутствие.

Пептические стриктуры пищевода требуют в дальнейшем проведения дорогостоящих хирургических и эндоскопических (причем нередко повторных) процедур (бужирование, оперативное лечение и т. д.). Каждый подобный случай следует рассматривать как результат неадекватной консервативной терапии, что обосновывает необходимость ее совершенствования для профилактики развития стриктур.

Осложнение ГЭРБ — пищевод Баррета — представляет собой развитие цилиндрического (кишечного) метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, повышающее в последующем риск развития аденокарциномы пищевода.

Примерно 95 % случаев АКП диагностируется у больных с пищеводом Баррета. Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играет диагностика и эффективное лечение пищевода Баррета. Длительное применение ИПП может приводить к частичной регрессии ограниченного участка цилиндрической метаплазии. Среди факторов риска развития осложнений ГЭРБ наибольшее значение имеют частота возникновения и длительность существования симптомов, в частности изжоги, выраженность эрозивного эзофагита, частота его рецидивов, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), ожирение, наличие ночных рефлюксов.

Быстро прогрессирующая дисфагия и потеря веса могут указывать на развитие аденокарциномы пищевода, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода, как правило, запаздывает. Вследствие этого профилактика и ранняя диагностика рака пищевода предполагают своевременное выявление и адекватное лечение пищевода Баррета [5].

Лечение ГЭРБ

Лечение пациентов ГЭРБ должно быть индивидуализировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и интенсивностью симптомов.

Цель лечения — устранение симптомов, а при эрозивном эзофагите — заживление эрозий и предупреждение осложнений. У пациентов с пищеводом Баррета целью является профилактика прогрессирования и развития дисплазии и АКП.

Лечение должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода.

Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80 % пациентов, не получающих адекватного поддерживающего лечения, рецидив развился в течение ближайших 26 недель, а в течение года вероятность рецидива составляет 90–98 %. Из этого следует обязательная необходимость поддерживающего лечения.

Всем пациентам с ГЭРБ рекомендуется изменение образа жизни (снижение массы тела при ее избытке, прекращение курения, избегание

ситуаций, повышающих внутрибрюшное давление) и диетотерапия (УУР С, УДД — 5).

Изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ. В первую очередь необходимо снизить массу тела, если она избыточна, и прекратить курение. Пациентам следует избегать переизбытка пищи; они должны прекратить прием пищи за два часа до сна. В то же время не следует увеличивать число приемов пищи: необходимо соблюдать трех-, четырехразовое питание и тщательно избегать так называемых «перекусов». Рекомендации по частому дробному питанию не обоснованы. Важно максимально избегать ситуаций, повышающих внутрибрюшное давление (ношения тугих поясов, корсетов и бандажей, поднятия тяжестей более 8–10 кг на обе руки, работ, сопряженных с наклоном туловища вперед, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса). Поднятие изголовья кровати на 15 см [3].

Консервативное лечение:

1. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — препараты, подавляющие активность фермента H^+ , K^+ -АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты.

На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов. Снижение кислотной продукции считается основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений.

При наличии единичных эрозий пищевода (А степень по LA) вероятность их заживления в течение 4 недель лечения высока. Поэтому основной курс в данном случае, может составлять 4 недели с использованием стандартной дозы ИПП (рабепразол в дозе 20 мг в день, эзомепразол 40 мг в день, омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день, пантопразол 40 мг в день) желателен с проведением контрольного эндоскопического исследования.

При выявлении множественных эрозий пищевода (В–D степени эзофагита по LA), а также осложнений ГЭРБ, курс лечения любым препаратом из группы ИПП должен составлять не менее 8 недель, так как при такой продолжительности терапии можно добиться 90–95 % эффективности. При необоснованном сокращении курса лечения множественных эрозий пищевода до 4-х недель частота их заживления оказывается значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное сокращение сроков лечения эрозивных форм ГЭРБ может быть причиной быстрого последующего рецидивирования, а также развития осложнений.

Пациентам с типичным симптомокомплексом рефлюкса, которые не дают адекватного ответа на терапию ИПП в стандартной дозе один раз в день, может быть рекомендован прием ИПП дважды в день. При этом

следует учитывать, что данная дозировка не утверждена в инструкциях по применению данных препаратов. Поддерживающую терапию после заживления эрозий следует проводить, как минимум, в течение 16–24 недель. При наличии осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ингибиторами протонной помпы также в полной дозе. ИПП эффективно контролируют уровень pH в нижней трети пищевода, поэтому выраженность симптомов быстро уменьшается, и они исчезают у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и неэрозивной рефлюксной болезнью. В отсутствие эрозий пищевода для лечения НЭРБ возможно назначение половинной дозы ИПП [7].

2. Антациды и алгинаты могут применяться как в качестве монотерапии редкой изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как оказываются эффективны в быстром устранении симптомов. Антацидные средства — алюминия фосфат 2,08 г, комбинированные препараты — магалдрат 400 или 800 мг и симетикон 20 или 40 мг, алюминия гидроксид 400 мг и магния гидроксид 400 мг применяют в лечении умеренно выраженных и нечасто возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни.

Антациды и алгинаты следует принимать в зависимости от выраженности симптомов обычно после еды и на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, затем «по требованию». Данные, свидетельствующих о возможности их постоянного применения, недостаточно.

3. Прокинетики. Возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ обуславливаются их способностью влиять на важные звенья патогенеза заболевания. Они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, уменьшая количество ПРНПС, улучшая пищеводный клиренс за счет стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетики повышают тонус НПС и ускоряют эвакуацию из желудка. Наибольший эффект они оказывают при сочетании ГЭРБ и ФД. Прокинетики могут применяться в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП (УУР А, УДД — 1).

Важную роль в патогенезе ГЭРБ играют нарушения моторики пищевода и желудка: увеличение числа преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, снижение пищеводного клиренса, повышение внутрижелудочного давления. Эти факторы, а также наблюдающийся в ряде случаев некилотный характер рефлюктата, оправдывают применение прокинетиков в лечении данного заболевания. Прокинетический препарат итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в день относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта, уменьшает количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. При использовании итоприда в составе комбинированной терапии с ИПП при ГЭРБ обнаружено, что он достоверно усиливает сократительную

активность НПС и моторику желудка, ускоряет желудочную эвакуацию, восстанавливает гастродуоденальную координацию и оказывает достоверное влияние на купирование изжоги.

4. Эзофагопротекторы — фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки. Комбинация натрия гиалуроната и хондроитина сульфата натрия обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе компонента Полосамер 407, обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса гиалуроновая кислота — хондроитина сульфат с поверхностью стенки пищевода, способствуя ее защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки способствует снижению воспаления и заживлению эрозий пищевода, в том числе при комбинированном применении пациентов, которых беспокоит изжога или регургитация в лежачем положении. Диетические рекомендации должны быть строго индивидуальны с учетом тщательного анализа анамнеза пациента. Целесообразно избегать употребления томатов в любом виде, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, а также жирной пищи, шоколада, кофе. Необходимо максимально ограничить употребление алкоголя, очень горячей или холодной еды и газированных напитков [2].

Хирургическое лечение

Антирефлюксное хирургическое лечение считается показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Баррета с дисплазией эпителия высокой степени, доказанной двумя морфологами, частые аспирационные пневмонии). В некоторых случаях, когда пациент по тем или иным объективным или субъективным причинам не может получить консервативную терапию ГЭРБ, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении и при неосложненном течении [4].

Критерий эффективности лечения — стойкое устранение симптомов. При отсутствии эффекта от проводимой терапии, а также при 4–5 стадии ГЭРБ (выявлении пищевода Баррета с дисплазией эпителия) больные должны направляться в учреждения, где оказывается высокоспециализированная помощь гастроэнтерологическим больным.

Если пациент ответил на терапию, рекомендуется придерживаться стратегии *stepdown&stop*: уменьшить дозу ИПП наполовину и постепенно продолжать уменьшать дозу вплоть до прекращения медикаментозной терапии (длительность курса строго не фиксируется). Если после отмены медикаментозного лечения рецидивируют клинические проявления рефлюкса, врач может рекомендовать пациенту продолжить прием

препаратов в наименьшей эффективной дозе (продолжительность поддерживающей терапии также не регламентируется) [7].

Библиография

- 1) С. П. Л. Трэвис. Гастроэнтерология: пер. с англ. / Под ред. С.П.Л.Трэвиса и др. – М.: Мед. лит., 2002 – 640 с.
- 2) Manual of gastroenterology: diagnosis and therapy. Fourth edition. / CananAvunduk–4th ed., 2008 - 515 p. 5) Practical Manual of Gastroesophageal Reflux Disease /Ed.by Marcelo F. Vela, Joel E. Richter and Jonh E. Pandolfino, 2013 –RC 815.7.M368 6)
- 3) Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / под редакцией В.Т.Ивашкина.-3-е изд., перераб. и доп.- МЕДпресс-информ, 2014.-176 с.
- 4) Dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both Clinical guideline (update) Methods, evidence and recommendations September 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/1-recommendations>
- 5) Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology, Third Edition John WD McDonald, Andrew K Burroughs, Brian G Feagan and M Brian Fennerty © 2010 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-405-18193-8 8)
- 6) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900-2120. 11) Peterson W.L. Improving the Management of GERD. Evidence-based therapeutic strategies [Electronic resource] / W.L. Peterson ; American Gastroenterological Association. – 2002. – Access mode: <http://www.gastro.org/user-assets/documents/GERDmonograph.pdf>.
- 7) Бордин Д.С. Новый подход к повышению эффективности ингибиторов протонной помпы у больного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Лечащий врач. 2015.- №2. С. 17-22. 19)

Глава 7. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

НвА1С – гликированный гемоглобин
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (индекс НОМА-IR) - показатель, происходящий из работы Matthews D.R. с соавт, 1985, связанной с разработкой математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГПП 1 – глюкагоноподобный пептид -1
ГИП – глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид
ИМТ – индекс массы тела
НГТ - нарушение глюкозы натощак
НТТГ - нарушение толерантности к углеводам
СД1 - сахарный диабет 1 типа
СД2 - сахарный диабет 2 типа

Характеристика темы

Будущему врачу необходимо сформировать умение оценивать состояния, связанные с нарушением углеводного обмена, которые часто встречаются в лечебной практике, как в виде самостоятельного заболевания (сахарный диабет), так и в условиях интеркуррентной патологии. Полученные знания позволят студенту своевременно установить диагноз сахарного диабета и его острых осложнений, определить правильную тактику ведения пациента, назначить адекватную терапию, оценить прогноз течения заболевания и оценить риски неблагоприятных исходов.

Цель лекции: представить принципы диагностики, дифференциальной диагностики и основных подходов к терапии пациентов при гипергликемических и гипогликемических состояниях.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Гипергликемия - клинический симптом, который подразумевает повышенное или избыточное содержание в плазме крови глюкозы более 6,1 ммоль/л (при норме 3,3-5,5 ммоль/л). Хроническая гипергликемия обычно является основной характеристикой сахарного диабета [1].

Гипогликемия - любой эпизод патологического снижения уровня сахара крови менее 3,9 ммоль/л, подвергающий пациента с диабетом возможному риску [1].

ПЛАН ЛЕКЦИИ

7.1 ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

- Обмен углеводов, нарушения обмена углеводов, инсулин, глюкагон.
- Острая и хроническая гипергликемия.

7.2 САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- Сахарный диабет. Диагностика и дифференциальная диагностика нарушений углеводного обмена при сахарном диабете.
- Методы лечения гипергликемии и сахарного диабета.

7.3 ГИПОГЛИКЕМИЯ

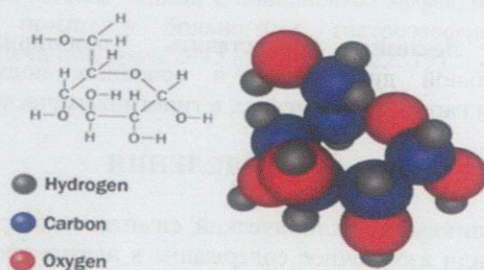
1. Гипогликемия в клинической практике врача.
2. Лечение гипогликемических состояний.

7.1 ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Обмен углеводов, нарушения обмена углеводов, инсулин, глюкагон

Показатели уровня глюкозы в крови отражают уровень обмена углеводов в организме. Углеводы – это основной ресурс энергии в организме. Конечными продуктами распада углеводов в кишечнике являются моносахариды: глюкоза, фруктоза и галактоза. Большая часть фруктозы и галактозы конвертируется в глюкозу в печени и реализуется обратно в кровь [2].

Глюкоза – это большая молекула, которая способна распадаться с образованием энергии в форме АТФ (рисунок 7.1) [3].

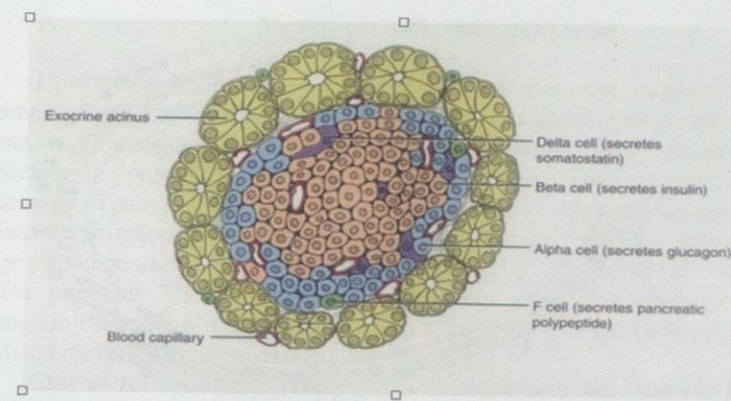


health.howstuffworks.com/diabetes1.htm

Рис. 7.1 - Молекулярная структура глюкозы

Содержание глюкозы в сыворотке крови является отражением состояния двух постоянно меняющихся процессов - утилизации глюкозы тканями и поступления глюкозы в кровоток. Одним из важнейших путей метаболизма глюкозы является путь окислительного фосфорилирования. Процесс метаболизма глюкозы включает: 1) гликолиз, 2) цикл Кребса, 3) транспорт электронов. Реакция: $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$. В результате данного пути метаболизма образуется энергия в виде 36 молекул АТФ. Процесс проходит при наличии кислорода и под контролем, вырабатываемых в эндокринной части поджелудочной железы и является наиболее важным для нормального функционирования мышц. При отсутствии инсулина и/или в условиях гипоксии глюкоза может распадаться путем анаэробного гликолиза с образованием лактата. В клетках нервной системы, хрусталике, эндотелии сосудов глюкоза и фруктоза метаболизируются через полиоловый путь обмена без участия инсулина [2].

Эндокринная часть поджелудочной железы представлена островками, которые были описаны в 1869 г. П. Лангергансом. Островки Лангерганса диффузно распределены в экзокринной паренхиме поджелудочной железы, составляют 1-1,5 % от общего объема и имеют диаметр от 50 до 400 мкм (диаметр большей части островков 200 мкм). В поджелудочной железе взрослого человека насчитывается от 240-360 тысяч до 2 миллионов островков, которые представлены следующими типами клеток: альфа-клетки, бета-клетки, дельта-клетки, F клетки/PP клетки [2]. Альфа-клетки секретируют глюкагон, бета-клетки секретируют инсулин, дельта-клетки секретируют соматостатин, F клетки/PP секретируют панкреатический полипептид (рисунок 7.2) [4].



<http://camel.campbell.edu/~nemecz>

Рис. 7.2 – Структура островка Лангерганса

Альфа-клетки составляют 20-25% клеточного состава островков и являются местом образования глюкагона. Основное количество клеток островка составляют бета-клетки (60%), которые служат местом синтеза и депонирования инсулина. Дельта-клетки составляют 10%, F клетки/PP - 5%. Островки окружены капиллярами в которые поступают синтезированные гормоны [1,2].

Инсулин. Эффект действия инсулина впервые описали ученые из Торонто (Канада) Ф. Бантинг и С. Бест в 1921 году. В эксперименте на собаке они доказали, что полученный из удаленной поджелудочной железы экстракт, устраняет гипергликемию и глюкозурию. Уже в январе 1922 г. 14-летнему мальчику Леонарду Томпсону с сахарным диабетом, был введен данный экстракт, очищенный по специальной технологии, что привело к снижению уровня глюкозы в крови. Далее были приготовлены коммерческие препараты инсулина животного происхождения (бычьи и свиные), применение которых спасло жизни миллионам пациентов. В 1953 году Ф. Сандер с соавторами расшифровали химическую структуру инсулина. Это позволило уже с конца 70-х годов фармацевтической промышленности начать синтез человеческого инсулина генно-инженерным способом [2].

Инсулин - это полипептид, который синтезируется бета-клетками поджелудочной железы и состоит из двух цепей, включающих 51 аминокислотный остаток. Альфа-цепь содержит 21 аминокислотный остаток, бета-цепь - 30. Цепи связаны дисульфидными мостиками в положениях B7 и A7, B19 и A20 (рисунок 7.3) [2].

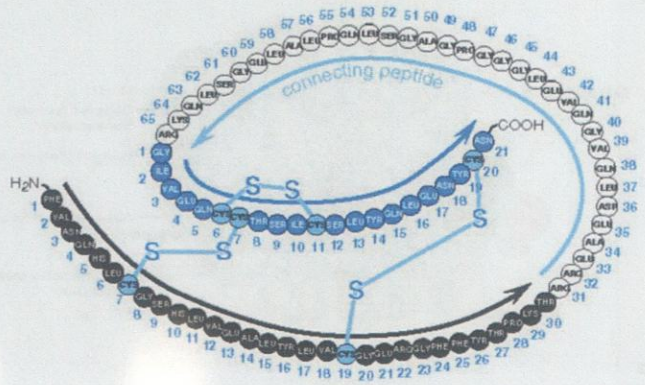


Рис. 7.3 – Структура молекулы инсулина человека

В процессе биосинтеза инсулина вначале образуется молекула проинсулина, от которой в дальнейшем отщепляются молекула инсулина и C-пептид (рисунок 7.4) [5].

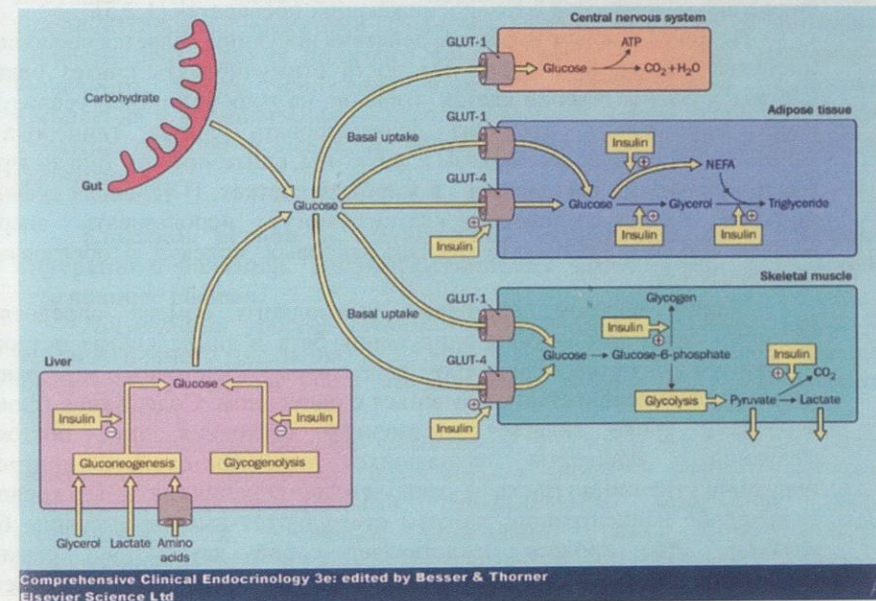


Рис. 7.4 - Основные пути метаболизма глюкозы

Механизм действия инсулина

Практически во всех тканях организма инсулин влияет на обмен углеводов, жиров, белков и электролитов, увеличивая транспорт глюкозы, белка и других веществ через мембрану клетки. Своё биологическое действие на уровне клетки инсулин осуществляет через соответствующий рецептор. Транспорт глюкозы через мембрану клетки осуществляется белками-транспортёрами. Существует несколько типов транспортеров глюкозы системы GLUT: GLUT - 1, GLUT - 2, GLUT - 3, GLUT - 4, GLUT - 5. На рисунке 7.5 представлены основные пути усвоения глюкозы в мышечной жировой и нервной тканях, в зависимости от типа рецептора и взаимодействия с инсулином [5].

Синтез АТФ обеспечивается строго потребностями клетки. Глюкоза, которая не использована для синтеза АТФ используется для синтеза гликогена в печени и в мышцах. Данный процесс происходит только при наличии инсулина. При необходимости гликоген может распадаться до молекулы глюкозы, данный процесс обеспечивается глюкагоном (преимущественно в клетках печени) или катехоламинами. Основная часть

инсулина (40-60%) метаболизируется в печени. Около 40% инсулина инактивируется почками. Следует отметить, что при печеночной и почечной недостаточности поглощение и деградация инсулина снижается, одновременно снижаются процессы глюконеогенеза, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови, а у пациентов с сахарным диабетом к снижению потребности в сахароснижающих препаратах [1,2,5].

Не менее важным эффектом действия инсулина, является способность инсулина совместно с гормоном роста стимулировать синтез белка в клетках и рост и деление клеток. Влияние на жировой обмен реализуется через возможность инсулина стимулировать синтез глицерола из избыточного количества глюкозы и фруктозы, синтезировать триглицериды и формировать их накопления в жировых клетках. В условиях дефицита инсулина или кислорода, клетки могут использовать энергию образующихся в результате распада жировых молекул с образованием кетоновых тел.

Таким образом, состояние углеводного обмена определяется наличием нормально функционирующих бета и альфа клеток островков Лангерганса, а также количеством рецепторов на клеточных мембранах в тканях и их способностью связываться с инсулином. Содержание глюкозы в плазме крови является отражением состояния двух постоянно меняющихся процессов, находящихся под постоянным контролем инсулина: утилизации глюкозы тканями и поступления глюкозы в кровотоки. Повышение концентрации глюкозы стимулирует выброс инсулина бета-клеткой. Этот процесс представляет собой двухфазную реакцию, состоящую из стадии быстрого высвобождения инсулина, называемую первой фазой секреции, продолжительностью 1-3 мин, и стадии медленного высвобождения (второй фазы), продолжительностью ее до 25-30 мин [1,2,5].

Глюкоза, поступившая в желудочно-кишечный тракт стимулирует секрецию инсулина не только через повышение ее уровня в крови, но и посредством активизации механизма, включающего секрецию ряда гормонов ЖКТ, таких как глюкагон подобного пептида-1 (GLP-1) и глюкозозависимого инсулинопотропного пептида (GIP) [5].

В контроле секреции инсулина важное место отводится и другим факторам – влиянию симпатической и парасимпатической нервной системы, СТГ, гормонов коры надпочечников, плацентарного лактогена, эстрогенов и других [2].

Глюкагон, секретируемый альфа-клетками островков Лангерганса, попадая с током крови через портальную вену в печень, активирует распад гликогена (гликогенолиз), снижает утилизацию глюкозы и синтез гликогена, повышает активность глюконеогенеза и процесс образования кетоновых тел. В результате - увеличивается синтез глюкозы в печени. В периферических тканях глюкагон оказывает липолитическое действие, повышая липолиз, снижая липогенез и белковый синтез. Таким образом, глюкагон является катаболическим гормоном и важен в период голодания, осуществляя распад гликогена в печени, выход глюкозы в кровяное русло и

поддержание ее уровня в пределах нормы. Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимый пептид (GIP) синтезируются в клетках тонкого кишечника и обозначаются как инкретины. Основным свойством инкретинов является стимуляция адекватного синтеза инсулина после приема пищи, поддержка первого и последующего пиков секреции инсулина, что приводит к нормализации углеводного обмена. Дополнительными эффектами глюкагона, GLP-1, GIP являются: снижение скорости прохождения пищевого комка в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, снижение аппетита, формирование ощущения насыщения и нормализация пищевого поведения. Таким образом, уровень глюкозы в крови в основном поддерживается секрецией инсулина и глюкагона [2,5].

Синдром острой и хронической гипергликемии в клинике внутренних болезней. Дифференциальная диагностика нарушений углеводного обмена.

Нормальный уровень гликемии поддерживается натощак (после 8 часового ночного голодания) от 3,9 ммоль/л до 5,55 ммоль/л и поднимается через 1,5 – 2 часа на 3 – 4 ммоль/л после приема пищи, содержащих углеводы [6,7].

Гипергликемия бывает хронической и острой (временной). Типы гипергликемии: тощачовая гипергликемия (после 8 часового ночного голодания), постпрандиальная гипергликемия, нарушение теста толерантности к углеводам, повышение уровня гликированного гемоглобина [6].

Острая, преходящая гипергликемия может быть зафиксирована при разовом чрезмерном приеме легкоусвояемых углеводов; беременности; при шоковом состоянии на фоне высокого выброса в кровь катехоламинов (болевого шок, острая кровопотеря, тяжелый стресс), при лечении большими дозами стероидных гормонов, при отравлении оксидами углерода [6].

Симптомы гипергликемии: повышенный аппетит или неутолимое чувство голода; жажда и полидипсия; запах ацетона изо рта; полиурия; утомляемость; нарушения зрения; головная боль; сухость кожи. В редких случаях гипергликемия может наступать бессимптомно [1,2,6,7].

Сопутствующие синдромы: инсипидарный синдром: полиурия, полидипсия; нарушение жирового обмена: нарушение ИМТ, дислипидемия, липодистрофия; нарушение кислотно-щелочного баланса; нарушение белкового обмена [1,2,6,7].

Клинически гипергликемию ряд авторов разделяют на легкую (от 6,1 до 8,2 ммоль/л), умеренную (от 8,3 до 11 ммоль/л) и тяжелую (более 11 ммоль/л).

Это разделение весьма условно, так как большее значение имеет скорость нарастания глюкозы, а по международным протоколам любая гипергликемия выше 9 ммоль/л считается тяжелой при наличии

клинической симптоматики [6,7]. Клинически выделяют так называемую стрессовую гипергликемию (стресс, прием углеводной пищи) и патологическую гипергликемию [6,7].

7.2 Сахарный диабет

Хроническая гипергликемия является проявлением сахарного диабета [6,8].

Международные эксперты определяют сахарный диабет (СД) как клинический синдром с проявлением хронической гипергликемии и глюкозурии, обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, что приводит к нарушению обмена веществ, поражению сосудов, нервной системы и вторичным деструктивным изменениям в различных органах и тканях [6,8].

Таким образом, хроническая гипергликемия - основное проявление сахарного диабета. Причины гипергликемии отличаются в зависимости от типа диабета. Для сахарного диабета 1 типа (СД1) характерно прогрессирующее снижение выработки инсулина, вследствие разрушения бета-клеток островков Лангерганса на фоне аутоиммунного процесса с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, что приводит к нарушению утилизации глюкозы как энергетического субстрата периферическими тканями (жировой, мышечной) и, соответственно, ее задержке в крови. Характерно резкое увеличение в крови уровня глюкозы в период клинической манифестации заболевания, и, уже в процессе лечения, при несоблюдении дозировок либо пропусках инъекций инсулина. При высоких уровнях гликемии характерно развитие кетоза и кетоацидоза. Для поддержания глюкозы в пределах нормальных значений необходима пожизненная инсулинотерапия [10,11].

В патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2) значительную роль играет синдром инсулинорезистентности на фоне первоначальной гиперинсулинемии (нарушение чувствительности к инсулину), в связи с уменьшением количества рецепторов к инсулину на поверхностях клеток мышечной и жировой тканей. Гипергликемия нарастает медленно, вначале регистрируется постпрандиальная гипергликемия, которая достигает высоких значений (20-30 ммоль/л) часто незаметно для пациента. Гликемия снижается под влиянием диеты и приема сахароснижающих средств. Нормализация массы тела и изменение образа жизни является обязательным компонентом терапии и позволит добиться компенсации углеводного обмена до нормогликемии [10,11].

Патогенез гестационного сахарного диабета (ГСД), в первую очередь, связан с высоким уровнем контринсулярных фетоплацентарных гормонов (плацентарного лактогена, прогестерона, кортизола) в период беременности. Рост уровня глюкозы в крови у беременных наблюдается во II-III триместрах беременности. Для предотвращения осложнений развития плода и осложнений течения беременности необходима активная терапия до

родоразрешения. После родов может наблюдаться спонтанная ремиссия сахарного диабета, в некоторых случаях ГСД является предшественником манифестации СД1 или СД2 [10,11].

Кроме сахарного диабета к гипергликемии могут приводить и другие заболевания эндокринной системы. При синдроме тиреотоксикоза высокий уровень гормонов щитовидной железы и катехоламинов способствует активации глюконеогенеза, гликогенолиза и стимулируют всасывание глюкозы в кишечнике. При снижении уровня тиреоидных гормонов показатели глюкозы в крови приходят к норме [6,10,11].

Глюкокортикостероиды (кортизол) усиливают глюконеогенез и подавляют расщепление глюкозы. При болезни/синдроме Иценко-Кушинга нередко развивается так называемый «стероидный диабет». На фоне активной терапии стероидами также может развиваться ятрогенная гипергликемия. При феохромоцитоме повышенный выброс катехоламинов (адреналин, норадреналин) стимулируют гликогенолиз. Гипергликемия развивается внезапно, протекает пароксизмально в период симпато-адреналового криза. В межприступный период гликемия остается в пределах нормы. Гормон роста, продуцируемый соматотропиномой (акромегалия), помимо прямого гипергликемического эффекта, подавляет утилизацию глюкозы периферическими тканями, т.е. формирует инсулинорезистентность. Поэтому гипергликемия при акромегалии носит особый характер. В отличие от других эндокринопатий, при которых чаще имеет место нарушение толерантности к глюкозе, акромегалия довольно часто приводит к развитию 2 типа СД. При опухоли альфа-клеток островков Лангерганса (глюкагонома) стимулируется образование глюкозы из аминокислот в печени. Гипергликемия проявляется на фоне значительной потери массы тела, развития поражения кожи, имеет место склонность к развитию кетоза [6,10,11].

Другие причины гипергликемии: органические поражения ЦНС: энцефалиты, опухоли головного мозга, кровоизлияния в IV желудочек; заболевания поджелудочной железы: панкреатит, панкреонекроз; прием лекарственных препаратов: тиазидных диуретиков, глюкокортикостероидов, блокаторов бета-адренорецепторов, противовирусных препаратов при терапии ВИЧ инфекции, гепатита С [10,11].

Диагностика

Повышенный уровень глюкозы в крови у пациента часто выявляется случайно. При правильно организованном первичной медицинской помощи пациентам из группы риска сахарного диабета профилактически назначается определение уровня глюкозы в крови. К группе риска относятся: родственники пациентов с сахарным диабетом, дети и взрослые с ожирением, все пациенты старше 35 лет, женщины, имеющие в анамнезе рождение ребенка массой тела более 4000 г или имевшие ГСД. Также

гипергликемия выявляется при целенаправленном лабораторном исследовании крови на глюкозу в тех случаях, когда врач увидел клинические признаки заболевания.

Общая диагностика при гипергликемии включает исследование (экспресс-анализ) крови с определением уровня глюкозы, уровень кетоновых тел (по показаниям), а также общий анализ, общий анализ мочи, крови, биохимический анализ крови, изучение толерантности к глюкозе.

Для уточнения причин гипергликемии и диагностики типа сахарного диабета: проводится исследование крови на инсулин, С-пептид, обнаружение антител к В-клеткам поджелудочной железы, пероральный глюкозотолерантный тест (ПОГТ), определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c), проводится расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА -IR). Критерии постановки диагноза нарушений гликемии и критерии постановки диагноза сахарный диабет представлены в таблице 1 (Приложение 1) [9,12].

Современная классификация сахарного диабета представлена в приложении 2 [1,8,12].

Методы лечения гипергликемии и сахарного диабета

Для восстановления нормогликемии при острой (стрессовой или физиологической) гипергликемии необходима активная терапия основного заболевания (например, тиреостатическая терапия, блокада стероидогенеза, восстановление функций нервной системы при стрессе, восстановление водного баланса).

Терапия пациентов с подтвержденным диагнозом «сахарный диабет» требует комплексного подхода и невозможна без активного участия самого пациента и его ближайших родственников [1,8,12,13,14]. Успеху терапии способствует обучение пациента «школе сахарного диабета», где пациент и его родственники получают необходимые навыки по контролю своего заболевания.

Основные принципы терапии

1. Соблюдение диеты – углеводы должны составлять не менее 60% от общего суточного объема калорий, но недопустимы в диете так называемы «легкие» углеводы, то есть сахар (сахароза) и продукты с использованием сахара (пирожные, торты). Предпочтение отдается цельнозерновым продуктам (гречневая, овсяная крупа), не сладким овощам. Также ограничивают прием жиров до 20-24% суточного рациона.

2. Физические нагрузки - рациональная физическая нагрузка, не менее 150 минут в неделю способствует восстановлению чувствительности к инсулину периферических тканей, позволяет добиться снижения гликемии, мобилизует излишек жировой ткани.

3. Инсулинотерапия. При сахарном диабете 1 типа постоянная, пожизненная инсулинотерапия с полным замещением как прандиальной, так и базальной секреции инсулина является обязательным и необходимым

условием для сохранения жизни пациентов. Терапия инсулином показана также беременным женщинам, независимо от типа диабета. Терапия инсулином также назначается пациентам с СД2, в тех случаях, когда развиваются признаки инсулиновой недостаточности или при интеркуррентных заболеваниях.

4. При терапии СД2, препаратами выбора в первую очередь считаются препараты, снижающие инсулинорезистентность и восстанавливающие способность собственной бета клетки к секреции инсулина. Средством первого выбора является препарат из группы бигуанидов (метформин). К препаратам, восстанавливающим прандиальную секрецию инсулина относятся препараты производные сульфонилмочевины (глимепирид, гликлазид), препараты основанный на восстановлении функции инкретиннов - препараты ингибиторы ДПП-4 фермента и агонисты глюкагон-подобного пептида-1. Последние годы широко используется новый класс сахароснижающих препаратов основанный на блокаде обратного захвата глюкозы в почечных канальцах (SGLT-2 ингибиторы). После 10—15 лет течения сахарного диабета 2 типа обычно развивается вторичная недостаточность функции бета клеток и пациентам подбирается заместительная терапия препаратами инсулина. Характеристика препаратов инсулина и таблетированных сахароснижающих препаратов представлены в приложении 3 и 4 [1,8,12,13,14].

Оценка эффективности терапии определяется достижением целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c). Для большинства пациентов уровень гликированного гемоглобина менее 6,5% позволяет избежать тяжелых инвалидизирующих осложнений сахарного диабета. Это связано с тем, что гипергликемия является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Высокий уровень глюкозы может вызвать острые жизнеугрожающие состояния – кетоацидотическую, гиперосмолярную гипергликемическую и лактацидотическую кому. Хроническая гипергликемия и феномен «глюкозотоксичности» приводит к оксидативному стрессу, гликозилированию практически всех белков в организме, повышению конечных продуктов гликозилирования, нарушению функции эндотелия, развитию воспаления и иммунных нарушений. Гликемический контроль является ключевым звеном, определяющим развитие микро- и макрососудистых осложнений СД, и оказывающим опосредованное воздействие на другие, в основном сердечно-сосудистые факторы риска, такие как дислипидемия, системное АД, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, факторы свертываемости крови и др. Так, хроническая гипергликемия и повышение гликированного гемоглобина - HbA1c > 7% (при норме 6,5%) повышает риск инфаркта миокарда в 4-5 раз. Гипергликемия через 2 часа после еды >10 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 и более раз, независимо от уровня гликемии натощак [15,16].

Как результат, показатели сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 в 3-4 раза выше, чем у лиц без метаболических нарушений. Около 2/3 трети (67 %) больных с диабетом умирают от сердечно-сосудистых осложнений, преобладающими макрососудистыми осложнениями являются ИБС, инсульт и поражение периферических сосудов. Основным методом профилактики хронических осложнений сахарного диабета, среди которых наиболее значимыми являются нейропатия, ретинопатия, нефропатия и атеросклерозозависимые заболевания сердца и сосудов (АЗССЗ) является компенсация углеводного обмена до нормогликемии, и поддержка уровня гликированного гемоглобина на уровне показателей максимально приближенным к показателям здорового человека, то есть в диапазоне 6,5% - 7%. Однако активная компенсация углеводного обмена, преимущественно с такими препаратами как инсулин и производными сульфонилмочевины, может привести к опасному осложнению терапии - гипогликемии, то есть к снижению уровня гликемии ниже 3,9 ммоль/л [15,16].

7.3 Гипогликемия

Гипогликемия в клинической практике врача

«Не было бы барьера гипогликемии, пациенты с диабетом имели бы нормальный уровень HbA_{1c} в течение всего периода диабета. ... ятрогенная гипогликемия является лимитирующим фактором для контроля гликемии при диабете» (Cryer P.E. 2002) [17].

Для профилактики развития и прогрессирования осложнений диабета чрезвычайно важным является хороший уровень гликемического контроля. Снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) достоверно снижает частоту развития хронических осложнений диабета – нейропатии, нефропатии, ретинопатии и кардиососудистых катастроф, что доказано в мировых проспективных исследованиях – DCCT и UKPDS [15,16]. При этом достижение идеального гликемического контроля как для пациентов СД1, так и для пациентов СД 2 сегодня на фоне применения современных схем инсулинотерапии, с использованием удобных средств доставки инсулина является вполне возможным. Однако одновременно исследование DCCT продемонстрировало, что чем лучше степень гликемического контроля по уровню HbA_{1c}, тем выше частота эпизодов гипогликемии (рисунк 7.5) [15].

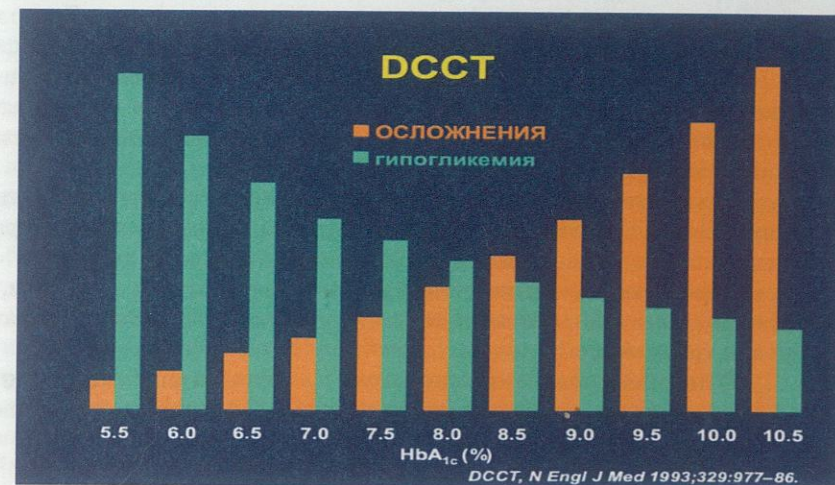


Рис. 7.5 – Взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и частотой тяжелой гипогликемии

Достигая в процессе лечения нормального или околонормального уровня глюкозы натошак, корректируя постпрандиальную гликемию практический врач сталкивается с чрезвычайно опасной проблемой увеличения частоты ятрогенной гипогликемии. Считается, что легкие, бессимптомные эпизоды гипогликемий у пациентов на инсулинотерапии развиваются один или два раза в неделю. При равной длительности инсулинотерапии, частота тяжелых гипогликемий одинаковая при СД 1 и 2 типа. Тяжелая гипогликемия может явиться причиной смертельного исхода на фоне гибели клеток ЦНС и стремительно развивающегося отека мозга. Кроме того, гипогликемия, даже легкая, может способствовать развитию острых сосудистых катастроф, что особенно опасно для пациентов пожилого возраста [17].

Классификация [14,17]:

Современная классификация включает 5 видов гипогликемических состояний:

- Тяжелые гипогликемии
- Документально подтвержденные гипогликемии
- Симптоматические гипогликемии
- Бессимптомные гипогликемии
- Вероятные симптоматические гипогликемии
- Относительные гипогликемии.

Характеристика

Тяжелая гипогликемия – состояние, требующее помощи третьих лиц, с необходимостью введения углеводов, глюкагона или проведения

других реанимационных мероприятий; биохимическое подтверждение не обязательно, если на фоне терапии происходит купирование неврологических симптомов.

Документально подтвержденная симптоматическая гипогликемия – состояние с типичными симптомами гипогликемии, сопровождающееся подтвержденными лабораторными данными снижения уровня глюкозы плазмы крови менее 3.9 ммоль/л.

Бессимптомная гипогликемия – состояние без типичных симптомов гипогликемии, сопровождающееся подтвержденными лабораторными показателями глюкозы плазмы крови менее 3.9 ммоль/л.

Вероятная симптоматическая гипогликемия – состояние, при котором симптомы гипогликемии не сопровождаются снижением глюкозы плазмы крови менее 3.9 ммоль/л.

Относительная гипогликемия – есть типичные симптомы гипогликемии, но уровень глюкозы плазмы крови остается выше 3.9 ммоль/л.

Причины развития гипогликемий [17]:

Синдром гипогликемии развивается в случае нарушения механизмов регуляции усвоения глюкозы клетками и превышения активности факторов, утилизирующих глюкозу. Наиболее жизненно опасным фактором является дефицит глюкозы в клетках ЦНС. По сравнению с другими органами и системами в клетках ЦНС не представлены механизмы образования глюкозы из других субстратов, в этой связи снижение уровня глюкозы в периферической крови может создать критические условия для клеток мозга. Однако уровень глюкозы в крови жестко контролируется целой группой гормонов и нейропептидов для поддержания необходимой концентрации (рисунок 7.6) [5].

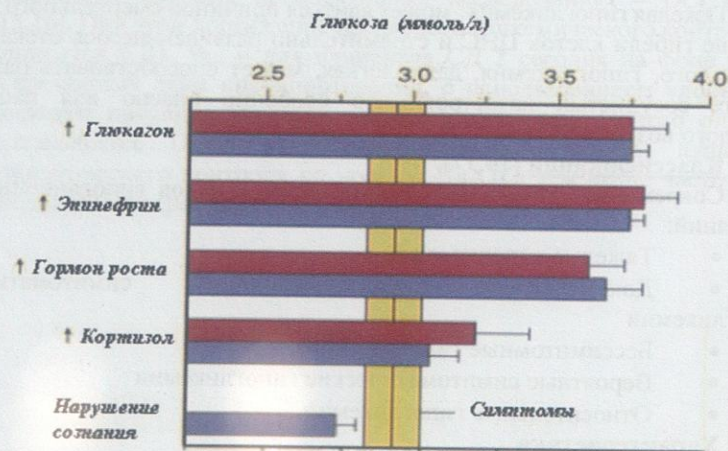


Рис. 7.6 – Регуляторные механизмы уровня глюкозы в крови

Первым этапом регуляции уровня глюкозы при ее снижении в плазме крови является блокада выброса инсулина в бета-клетках. Это происходит при уровне гликемии менее 4.5 ммоль/л. Дальнейшее снижение уровня глюкозы в плазме крови до 3,6 – 3,9 ммоль/л приводит к активации ключевых гормонов каунтеррегуляции – глюкагона и эпинефрина. Это способствует активации гликогенолиза и в течение 1-2 минут повышается уровень глюкозы в плазме. Одновременно происходит блокада усвоения глюкозы инсулин – чувствительными тканями для более полного обеспечения глюкозой клеток ЦНС. При продолжении снижения уровня глюкозы в плазме крови (до 2,8 – 3,0 ммоль/л) в клинике появляются нейрогенные и нейроглюкопенические симптомы. При этом активируются гипоталамо-гипофизарные механизмы каунтеррегуляции – повышается уровень АКТГ и кортизола, усиливается выброс гормона роста (ГР) – что активирует печеночный и почечный глюконеогенез, кроме того происходит дополнительная активация альфа-клеток и блокада бета-клеток островков Лангерганса. Дальнейшее снижение уровня глюкозы в плазме крови ниже данного порога свидетельствует о нарушении механизма регуляции и может привести к гибели организма [17,18].

Основной причиной частого развития неконтролируемых гипогликемий у больных сахарным диабетом сегодня считается автономная нейропатия и развивающаяся недостаточность эффекта автономной регуляции в ответ на гипогликемию.

Факторы риска развития гипогликемий при сахарном диабете 1 типа [17,18]:

- В три раза чаще эпизоды гипогликемии развиваются на фоне интенсивной терапии в сравнении с 'традиционными режимами' (исследование DCCT).
- 43% эпизодов развиваются во время сна.
- Предшествующие эпизоды тяжелой гипогликемии.
- Физическая нагрузка.
- Почечная недостаточность.
- Длительность диабета (дефект каунтеррегуляции).
- Недостаточное питание.
- Ошибка при введении инсулина (короткий инсулин вместо базального).

Факторы риска для развития гипогликемии при сахарном диабете 2 типа [17,18].

- Инсулиноterapia.
- Терапия препаратами сульфонилмочевины (особенно опасны сульфониламиды пролонгированного действия, такие как, хлорпропамид, глибенкламид; меньший риск на фоне терапии глимепиридом, гликлазидом).

- Меглитиниды, метформин, тиазолидиндионы и ингибиторы α-глюкозидазы редко являются непосредственной причиной гипогликемии, однако при наличии других факторов могут создавать условия для ее возникновения и влиять на эффекты терапии.

- Возраст (чем старше пациент, тем более вероятно нарушение регуляции автономной нервной системы).

- Сосудистые заболевания в анамнезе.

- Почечная недостаточность.

- Недостаточное питание.

- Сопутствующий прием других препаратов

Клинические проявления гипогликемий. Основная клиническая симптоматика гипогликемии очень индивидуальна, однако симптомы можно разделить на два типа по происхождению [1,2, 17,18].

Симптомы активации всех типов автономной нервной регуляции – адреномедулярной, симпатической и парасимпатической. Симптомы преимущественно связаны с гиперadrenergическими признаками (освобождение эпинефрина) – тахикардия, гипертония, возбуждение, дрожь, и холинергическими – потливость, чувство голода, иногда тошнота.

Симптомы нейроглюкопении – результат дефицита глюкозы для обеспечения функции нейронов мозга. Клиника – ощущение тепла, слабость, голод, парестезии, снижение скорости мышления, нарушения речи, неадекватное поведение, эмоциональная лабильность, возбуждение, судорожный синдром, нарушения сознания, гипотермия, повреждения клеток мозга, смерть. Редко – переходящие очаговые нарушения (диплопия, гемипарез).

Следующие простые диагностические критерии необходимо помнить каждому медику, сталкивающемуся с проблемой ведения пациента с сахарным диабетом и с подозрением на гипогликемию:

1. Симптомы гипогликемии индивидуально различны.

2. При возможности необходимо документирование низкого уровня глюкозы плазмы или крови.

3. Диагностическая триада Whipple's:

- симптом(ы) характерные для гипогликемии,

- низкий уровень глюкозы плазмы (крови),

- купирование симптомов на фоне подъема уровня глюкозы плазмы (крови) [1,2,17,18].

Тактика ведения пациента с гипогликемией [17,18]

Немедленное оказание медицинской помощи пациенту с гипогликемией или подозрением на гипогликемию должно проводиться в тех условиях, где гипогликемия заподозрена или диагностирована!

Все экстренные службы оказания медицинской помощи, семейные амбулатории, поликлиники, приемные покои стационаров должны иметь

возможность экстренного определения уровня глюкозы (плазмы) крови и иметь необходимый набор медикаментов для оказания помощи пациенту.

Тактика оказания помощи в зависимости от типа гипогликемии

Асимптоматическая и нетяжелая симптоматическая гипогликемия

Условие: пациент в сознании, ориентирован, способен принимать пищу.

Тактика: прием легкоусвояемых углеводов – сахара, глюкоза в таблетках в расчете 20 г на первый прием и повторить через 15 – 20 минут, если симптомы остаются или уровень глюкозы остается низким.

Гликемический ответ - не более 2 часов. Далее необходим прием нормального объема пищи.

При признаках нейроглюкопении и нарушении поведенческих реакций пациента

Тактика: немедленное парентеральное введение препарата глюкагон 0.5 – 1 мг в/м (родственники, парамедики, средний медицинский персонал). При положительном эффекте рекомендован прием пищи с легкоусвояемыми углеводами в течение последующих 2 часов. При отсутствии эффекта в течение 5 – 10 минут и сохраняющихся симптомах нейроглюкопении – введение 40 - 50% раствора декстрозы (глюкозы) 40 – 80 мл. При отсутствии клинического эффекта – повторно введение высоконцентрированного (40 – 50%) раствора декстрозы (глюкозы) или подключение в/в капельного введения 10% раствора декстрозы (глюкозы). Дополнительный прием пищи в течение ближайших 2 часов обязателен.

Н.В. У больных сахарным диабетом 2 типа глюкагон одновременно вызывает стимуляцию выброса инсулина в β-клетках, поэтому после купирования симптомов возможен повторный более тяжелый эпизод гипогликемии, вследствие этого необходим почасовой контроль за уровнем глюкозы в течение суток и дополнительное введение углеводов при необходимости. Контроль ЭКГ и АД.

При гипогликемии на фоне нарушения функции печени (в т.ч. на фоне предшествующего приема алкоголя) и при гипогликемии на фоне приема секретагогов – через 120 мин (2 часа) введение глюкагона необходимо повторить или дополнительно ввести раствор декстрозы (глюкозы).

При отсутствии эффекта глюкагона у больных с сахарным диабетом 2 типа при гипогликемии вследствие избыточного действия секретагогов показано применение препаратов, действующих непосредственно на АТФ-зависимые K⁺ каналы для блокады выброса инсулина. К таким препаратам относится вазодилататор диазоксид. При в/в длительность эффекта – 8 часов. Побочные эффекты, (гипотония, тахикардия, рвота, слабость) ограничивают его применение у пожилых пациентов.

Более активным и безопасным препаратом, позволяющим уменьшить выброс инсулина β-клетками под влиянием секретагогов является

октреотид, аналог соматостатина. Препарат блокирует открытие Са каналов и уменьшает освобождение инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, начало его действия через 12 минут. Октреотид вводится подкожно (или внутривенно капельно) в дозе 50 мкг, при необходимости дозу повторяют через 6 – 8 часов.

Гипогликемическая кома с высоким риском развития отека мозга

При отсутствии эффекта от лечения на предшествующих этапах и нарастании симптомов комы, при подозрении на отек мозга необходимо дополнительное подключение к терапии следующих препаратов: к введению глюкагона и декстрозы дополнительно дексаметазон 8-16 мг внутривенно, фуросемид 60-80 мг внутривенно. При отсутствии эффекта лечения и нарастании комы дальнейшая терапия проводится в условиях интенсивной терапии (реанимации) с мониторингом глюкозы плазмы, осмотром невропатолога, дифференциальной диагностикой других коматозных состояний или осложнений, развившихся на фоне гипогликемии.

Необходимо отметить, что при подозрении на гипогликемию, в условиях риска быстрого развития гипогликемической комы и отека мозга является принципиально важным оказание медицинской помощи практически сразу при возникновении обоснованного подозрения на это грозное осложнение. Все диагностические или дифференциально-диагностические мероприятия должны проводиться одновременно с мероприятиями по выведению из гипогликемии или комы.

При отсутствии эффекта выведения из гипогликемической комы на фоне подъема уровня глюкозы крови (плазмы) до нормы или выше нормы необходимо ведение пациента в условиях нейрореанимационного отделения.

Критерием выведения больного из гипогликемического состояния или комы является полное купирование всей клинической симптоматики, восстановление сознания и нормальных поведенческих реакций, нормальный уровень глюкозы плазмы (крови) на фоне выведения и повторно через 20 минут после купирования всех симптомов. После выведения из тяжелой гипогликемии с нейроглюкопеническими симптомами показана госпитализация в соматическое отделение (эндокринологическое, неврологическое) для последующей оценки причин развития гипогликемии и коррекции терапии [17,18].

Таким образом, в результате разбора представленного лекционного материала студент (бакалавр) получает знания по основным вопросам обмена углеводов, инсулина, глюкагона. Осваивает компетенцию по оценкам таких состояний как гипергликемия и гипогликемия, и получает первичный объем знаний по теме «сахарный диабет».

Библиография

1. Эндокринология: национальное руководство/ под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. - Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2-е издание, Москва 2022 год.
2. Эндокринология. Балаболкин М.И., 1998.
3. health.howstuffworks.com/diabetes1.htm
4. <http://camel.cambell.edu/~nemecz>
5. Comprehensive Clinical Endocrinology, 3d edition. Ed: Besser G.M. and Thorner M.O., Elsevier Science Ltd, 2002, P131-163.
6. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. 1999.
7. И.К. Билодид, Т.В. Мохорт, с соавт. Стрессовая гипергликемия или гипергликемия критических состояний, Минск БГМУ 2017 г.
8. Клинический протокол «Сахарный диабет» РК, 2017 год <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-2-типа-2017/15316>.
9. IDF Diabetes Atlas - 10th Edition, 2021; www.diabetesatlas.org.
10. Fonseca V.A. Clinical diabetes and translating research into practice. 2006.
11. Ralph A. DeFronzo MD, Ele Ferrannini MD., Paul Zimmet. International Textbook of Diabetes Mellitus, Fourth Edition, 2015.
12. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. [Internet]. International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>
13. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - No97 (1). - 2012. P.16-38.
14. Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные Американской диабетической ассоциацией совместно европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета, 2022 г.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977-986, 1993.
16. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 352:837-853.
17. Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 45:937-948, 2002.
18. Гипогликемии при сахарном диабете: тактика ведения пациентов на всех уровнях оказания медицинской помощи (мет. рек. МЗ РК). В соавт. Кабыкенова Р.К., 22 с., 2006 г.
19. Аналоги рецепторов ГПП-1 в клинической практике. Методические рекомендации для врачей ВОП, эндокринологов, кардиологов, терапевтов. В соавт с Таубалдиевой Ж.С., 2021 г.

Глава 8. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Список сокращений

АБЦ-абатацепт
АДА-адалимумаб
АЛТ-аланинаминотрансфераза
АСТ-аспартатаминотрансфераза
АЦЦП- антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП-базисные противовоспалительные препараты
ВИЧ-вирус иммунодефицита человека
ВГН - верхняя граница нормы
ГИБП-генноинженерные биологические препараты
ГЛМ-голимумаб
ДМС-дистальные межфаланговые суставы
ИЛ-интерлейкин
ИНФ -инфликсимаб
НПВП-нестероидные противовоспалительные препараты
МТ-метотрексат
МРТ-магнитно-резонансная терапия
РА-ревматоидный артрит
РТМ- ритуксимаб
РФ - ревматоидный фактор
СОЭ-скорость оседания эритроцитов
СРБ- С реактивный белок
ТЦЗ- тоцилизумаб
ФНО α -фактор некроза опухоли альфа
ЦТЗ- цертолизумаба пегол
ЭТ-этанерцепт
АРА- американская коллегия ревматологов
EULAR- Европейская лига против ревматизма
DAS-баллы активности заболевания
JAK- янус-киназы

Определение

РА-аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов.

Эпидемиология

Распространённость РА в мире среди взрослого населения колеблется от 0,5 до 2%. В среднем 5 больных на 1000 человек. Женщины в 2 раза чаще болеют чем мужчины. Начало заболевания часто приходится на 40-55 лет.

Этиология

Этиология ревматоидного артрита не известна. Есть провоцирующие факторы, которые могут способствовать развитию этого заболевания. Например: переохлаждение, курение, вирусные инфекции, недостаток витамина Д, влияние микробиоты слизистой оболочки, психо-

эмоциональный стресс, наследственность, наличие антигенов HLA DR1, DR 4, DRW4, DW4, DW 14.

Патогенез

Иммунная система человека в норме продуцирует антитела, которые помогают бороться организму, разрушать чужеродные вещества. При этом заболевании иммунная система вырабатывает аутоантитела против здоровых клеток и тканей собственного организма. При ревматоидном артрите возникает воспаление синовиальной оболочки, она утолщается, что может привести к припуханию сустава. Воспаленная и опухшая синовиальная оболочка превращается в плотную массу-"паннус". По мере роста "паннуса" начинает разрушаться суставной хрящ, кости, что приводит к ослаблению мышц, связок и сухожилий. При тяжелом РА, дистальные отделы костей могут приходить в контакт и частично соединяться, вызывая так называемый анкилоз, при котором сустав начинает терять свою функцию. Могут формироваться стойкие деформации, которые приводят к снижению функциональной способности пациента и качества жизни.

Клиническая классификация РА

1. Основной диагноз:

- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8)
- Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0)
- Особые клинические формы ревматоидного артрита:
- Синдром Фелти (M05.0)
- Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.1)
- Ревматоидный артрит вероятный (M05.9, M06.4, M06.9)

2. Клиническая стадия:

- Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 месяцев
- Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес. - 1 год
- Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА
- Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

3. Активность болезни:

- 0 = ремиссия (DAS28 < 2,6)
- 1 = низкая (2,6 < DAS28 < 3,2)
- 2 = средняя (DAS28 3,2 - 5,1)
- 3 = высокая (DAS28 > 5,1)

4. Внесуставные (системные) проявления:

1. Ревматоидные узелки
2. Кожный васкулит
3. Васкулит других органов
4. Нейропатия (моноврит, полинейропатия)
5. Плеврит, перикардит (сухой, выпотной)

6. Синдром Шегрена
7. Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)

5. Инструментальная характеристика:

- Наличие эрозий:
- Неэрозивный
- Эрозивный

Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру):

- I - околоуставной остеопороз
- II - остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии
- III - признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах
- IV - признаки предыдущей стадии + костный анкилоз

6. Дополнительная иммунологическая характеристика - антицитруллиновые антитела:

- АЦЦП - позитивный
- АЦЦП - негативный

7. Функциональный класс:

- I - полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность
- II - сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена: непрофессиональная деятельность
- III - сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность
- IV - ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

8. Осложнения:

1. Вторичный системный амилоидоз
2. Вторичный артроз
3. Остеопороз (системный)
4. Остеонекроз
5. Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдром сдавления локтевого, большеберцового нервов)
6. Подвывих в атлanto-аксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника
7. Атеросклероз

Клиническая картина

Ведущий синдром - суставной синдром. Для него характерны симметричные артриты мелких суставов (припухлость, болезненность, покраснение, локальное повышение температуры), чаще кистей и стоп, также могут поражаться крупные суставы. Утренняя скованность держится больше часа. К суставам, которые поражаются в первую очередь, относятся:

- Суставы запястья, пястно-фаланговые суставы указательного (2-го) и среднего (3-го) пальцев (поражаются чаще всего)
- Проксимальные межфаланговые суставы
- Плюснефаланговые суставы

- Плечевые суставы
- Локтевые суставы
- Тазобедренные суставы
- Коленные суставы
- Голеностопные суставы

Может поражаться любой сустав за исключением дистальных межфаланговых суставов (ДМС). Осевой скелет вовлекается редко, кроме верхнего сегмента шейного отдела позвоночника. Суставы часто удерживаются в состоянии сгибания для минимизации боли, которая возникает в результате воспаления и растяжения синовиальной оболочки и суставной капсулы. Начальные проявления заболевания необходимо искать в типичных для РА суставах: лучезапястных, суставах запястий, во 2-х и 3-х пястно-фаланговых суставах, 3-х проксимальных межфаланговых суставах, 5-х плюснефаланговых суставах. Для РА типичными являются рентгенологические изменения в симметричных пястно-фаланговых суставах, проксимальных межфаланговых суставах; в суставах запястий; плюснефаланговых суставах и 1-х межфаланговых суставах стоп. При более 3 и 4 стадии по Штейнброкеру (выраженных рентгенологических стадиях РА) изменения могут обнаруживаться в дистальных межфаланговых суставах кистей и проксимальных межфаланговых суставах стоп.

Конституционный синдром: общая утомляемость, недомогание, повышение температуры до субфебрильных цифр.

Внесуставные проявления

Подкожные ревматоидные узелки - нечастая находка на ранних стадиях заболевания, однако впоследствии они развиваются более чем у 30% больных, обычно в местах, подвергаемых давлению и раздражению (например, на разгибательной поверхности предплечья). Висцеральные узелки (например, узелки в легких), обычно бессимптомные, возможны при тяжелом течении РА. Ревматоидные узелки в легких невозможно отличить от легочных узелков другой этиологии без биопсии.

Другими внесуставными проявлениями являются васкулит, вызывающий язвы нижних конечностей, плевральный или перикардиальный выпот, инфильтраты или фиброз в легких, перикардит, миокардит, лимфаденопатия, синдром Фелти, синдром Шегрена, склеромалиция, эписклерит. Поражение шейного отдела позвоночника может приводить к подвывиху атлanto-аксиального сустава и компрессии спинного мозга.

Диагностика

Общий анализ крови: анемия, лейкоцитоз и повышение СОЭ.

Биохимический анализ крови: повышение СРБ, определение функции печени и почек, учитывая назначение цитостатиков при лечении.

Иммунологические маркеры: титр АЦЦП, РФ

■ РФ — обнаруживаются у 70% больных ревматоидным артритом. Надо учитывать те факты, что титры могут быть повышены при других ревматологических заболеваниях. РА подтверждается в сочетании с положительным тестом на АЦЦП.

■ АЦЦП – специфичный маркер для РА.

Рентгенологическое исследование. На начальном этапе рентгенография выявляет только отек мягких тканей. Остеопороз, эрозии, сужение суставной щели выявляют в более поздних стадиях.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). EULAR рекомендует использование МРТ для ранней диагностики этого заболевания. МРТ помогает выявить ранние признаки воспаления, обнаруживает эрозии и поражения прилежащей кости.

Исследование синовиальной жидкости. Исследование проводят для проведения дифференциального диагноза РА от других артритов. Помутнение цвета, желтоватый цвет, повышение количества лейкоцитов в синовиальной жидкости говорит в пользу РА.

При постановке диагноза имеет важное значение — исключение схожих заболеваний: остеоартрит, микрокристаллический артрит, саркоидоз, реактивный артрит, системная красная волчанка.

ACR / EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria) в 2010 году предложили применение классификационных критериев ревматоидного артрита для ранней диагностики заболевания - набрать **как минимум 6 баллов** из 10 возможных по 4 позициям, описывающим особенности картины болезни у данного пациента (таблица 8.1).

Таблица 8.1. Классификационные критерии РА ACR / EULAR, 2010 г.

	Баллы
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0-5 баллов)	
1 крупный сустав	
- 2-10 крупных суставов	0
- 1-3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	1
- 4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	2
- >10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	3
	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (0-3 балл, требуется как минимум 1 тест)	
-Отрицательны	0
- Слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более, чем В 3 раза)	2
- Высоко позитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
С. Острофазовые показатели (0-1 балл, требуется как минимум 1 тест)	
- Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
- Повышение СОЭ и СРБ	1
Д. Длительность синовита (0-1 балл)	
<6 недель	0
>6 недель	1

Лечение

1. Цель лечения РА- снизить активность или достижение ремиссии заболевания

2. Снижение риска осложнений и коморбидных заболеваний.

Лечение пациентов с ревматоидным артритом должно проводиться врачами-ревматологами.

3. Немедикаментозное лечение: избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, курение, ожирение).

4. Медикаментозное лечение: синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), и генно-инженерные биологические препараты.

5. Лечение ГКС (bridge- терапия (низкие/средние дозы) рекомендуются в комбинации с БПВП для купирования болевого приступа до развития эффекта БПВП. Применение ГКС сопровождается развитием побочных эффектов: ожирение, гипергликемия, ulcerогенное влияние на слизистую оболочку желудка, остеопороз, требующих тщательного мониторинга. Применение ГКС при РА должно быть ограничено строгими показаниями и осуществляться ревматологами.

6. Лечение БПВП должна проводиться всем без исключения пациентам с РА и назначаться как можно раньше.

7. К БПВП относятся: метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин.

8. Врач должен тщательно контролировать эффективность лечения (каждые 1-3 месяца), «подбирать» схему лечения в зависимости от активности заболевания; эффективность БПВП и ГИБП следует оценивать каждые 6-12 месяцев при раннем РА и каждые 12 месяцев при развернутом РА.

9. При назначении терапии БПВП и ГИБП необходимо учитывать длительность заболевания, присутствие факторов неблагоприятного прогноза.

10. Метотрексат (МТ) - золотой стандарт лечения РА с доказанной эффективностью и безопасностью.

11. При плохой переносимости и наличии противопоказаний при назначении МТ, следует назначить лефлуномид или сульфасалазин.

12. Перед назначением МТ следует проверить лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С) провести рентгенографическое исследование грудной клетки; следует проинформировать пациентов о достоинствах препарата и возможных нежелательных реакциях (НР)

13. Терапию МТ следует начинать с дозы 10-15 мг/неделю с увеличением по 5 мг каждые 2-4 недели до 20-30 мг/неделя в зависимости от эффективности и переносимости.

14. Парентеральная (подкожная) форма препарата назначается при недостаточной эффективности и переносимости перорального МТ

15. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5 мг фолиевой кислоты в неделю.

16. В начале терапии или при увеличении дозы МТ, необходимо проверять общий анализ крови, АЛТ/АСТ, креатинин, каждые 1-1,5 месяца до достижения стабильной дозы МТ, затем - каждые 3 месяца. Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ > 3 верхней границы нормы (ВГН); возобновить терапию в более низкой дозе после нормализации показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН, следует скорректировать дозу МТ: при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН после отмены МТ, следует провести соответствующие диагностические процедуры.

17. Лечение ГИБП: ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб - ИНФ, адалимумаб - АДА, этанерцепт-ЭТЦ, цертолизумаб пегол - ЦТЗ, голимумаб - ГЛИМ), анти- В клеточный препарат – ритуксимаб (РТМ), блокатор ко-стимуляции Т - лимфоцитов - абатацепт (АБЦ) и блокатор рецепторов интерлейкина 6 - тоцилизумаб (ТЦЗ)

20. Применение ГИБП рекомендуется при высокой степени активности заболевания и недостаточной эффективности БПВП.

21. У пациентов с непереносимостью МТ возможно проведение монотерапии ингибиторами ФНО-α, блокатором ИЛ-6 (тоцилизумаб) или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП.

22. Тофацитиниб является пероральным ингибитором янус-киназы (JAK), он применяется вместе с метотрексатом или без него, у тех пациентов, у которых нет ответной реакции на лечение только метотрексатом или другими биологическими препаратами.

23. Барицитиниб является ингибитором янус-киназы (JAK). Он показан для взрослых с умеренно или сильно активным РА, имевших неадекватный ответ на один или несколько антагонистов ФНО-α.

24. Упадацитиниб - это ингибитор JAK, который назначают перорально взрослым при среднетяжелом или тяжелом активном ревматоидном артритом, у которых наблюдается недостаточный ответ или непереносимость метотрексата.

Библиография

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17 – 53.
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018; 2;320(13):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
3. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med. 2019; 1;170(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010.
4. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 1992; 117:801. DOI: 10.7326/0003-4819-117-10-801

5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 201; 62(9): 2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis.- 200; 69 (4):631-8.- 631-637 doi: 10.1136/ard.2009.123919.
9. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
11. Choy E, Aletaha D, Behrens F. et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2016;56: 67-68 doi: 10.1093/rheumatology/kew271.
12. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, et al. Interleikin 6 and rheumatoid arthritis. Int J Mol Sci. 2020 Jul 23;21(15):5238. doi: 10.3390/ijms21155238.

Заключение

Учебное пособие «Избранные лекции по основам внутренних болезней» разработано в соответствии с действующими клиническими протоколами РК, обновленными рекомендациями международных сообществ, основанных на принципах доказательной медицины. Коллективом авторов освещены основные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов. Данное пособие является дополнением к основной литературе по дисциплине «Основы внутренних болезней» для студентов бакалавриата.