

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ ГИГИЕНЫ И
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

НОВОКУЗНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

**Д.И. ТРУХАН, С.Н. ФИЛИМОНОВ,
Н.В. БАГИШЕВА**

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ОСНОВНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
И ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Новокузнецк, 2021

УДК [616.15+616.43]-07-08
ББК 54.11+54.15
Т80

Рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией НГИУВ –
филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 1 от 09.02.2021 г.

Авторы:

Трухан Дмитрий Иванович — профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент.

Филимонов Сергей Николаевич - профессор кафедры терапии НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор ФГБНУ НИИ КППЗ, доктор медицинских наук, профессор.

Багишева Наталья Викторовна — доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз», директор НИИ атеросклероза и дислипидемий **М.А. Качковский**;

доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии ФГБОУ ВО «Красноярский Государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России **Е.Л. Давыдов**.

Трухан, Дмитрий Иванович.

Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний : учебное пособие / Д. И. Трухан, С. Н. Филимонов, Н. В. Багишева ; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет», Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – Новокузнецк, 2021. – 174 с.

ISBN 978-5-91797-296-1.

Рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики основных гематологических и эндокринных заболеваний. При подготовке пособия использованы стандарты Министерства здравоохранения РФ, Всемирной организации здравоохранения, рекомендации международных и российских экспертов, материалы последних научных и научно-практических конференций и симпозиумов, а также материалы собственных учебных пособий с грифом УМО и фрагменты авторских статей, опубликованных в рецензируемых журналах.

Предназначено для врачей и клинических ординаторов, обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования врачей по специальностям: «Терапия», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», а также для студентов медицинских вузов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия».

© Трухан Д.И., 2021

© Филимонов С.Н., 2021

© Багишева Н.В., 2021

© Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 2021

© Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Омский государственный медицинский университет», 2021

© Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Болезни системы крови	6
Анемии	6
<i>Железодефицитная анемия</i>	10
<i>В12-дефицитная анемия</i>	21
<i>Гемолитическая анемия</i>	25
<i>Анемия при костномозговой недостаточности</i>	28
<i>Постгеморрагическая анемия</i>	32
Гемабластозы.....	34
<i>Острые лейкозы</i>	36
<i>Хронические лейкозы</i>	42
Геморрагические диатезы.....	50
<i>Тромбоцитопении и тромбоцитопатии</i>	53
<i>Коагулопатии</i>	58
<i>Вазопатии</i>	64
Болезни системы крови в период вирусной пандемии COVID-19.....	69
<i>Контрольные вопросы по разделу «Гематология»</i>	72
Болезни эндокринной системы.....	73
Болезни щитовидной железы.....	73
<i>Синдром тиреотоксикоза</i>	74
<i>Диффузный токсический зоб</i>	76
<i>Синдром гипотиреоза</i>	86
Заболевания щитовидной железы без нарушения ее функции.....	98
<i>Диффузный эутиреодный зоб</i>	98
Надпочечниковая недостаточность.....	101
Сахарный диабет.....	113
<i>Сахарный диабет I типа</i>	116
<i>Сахарный диабет II типа</i>	132
<i>Неотложные состояния при сахарном диабете</i>	151
<i>Диабетическая кетоацидотическая кома</i>	151
<i>Гипогликемия</i>	158
<i>Гипогликемическая кома</i>	161
Болезни эндокринной системы в период вирусной пандемии COVID-19.....	164
<i>Контрольные вопросы по разделу «Болезни щитовидной железы и надпочечников»</i> ...	170
<i>Контрольные вопросы по разделу «Сахарный диабет»</i>	171
Рекомендуемая литература.....	171
Использованная литература.....	171

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
АЛАТ	– аланиновая аминотрансфераза
АПФ	– ангиотензин-превращающий фермент
АСАТ	– аспарагиновая аминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДТЗ	– диффузный токсический зоб
ЖДА	– железодефицитная анемия
ЖКБ	– желчнокаменная болезнь
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИКД	– инсулин короткого действия
ИМТ	– индекс массы тела
ИУКД	– инсулин ультракороткого действия
ИФА	– иммуноферментный анализ
КТ	– компьютерная томография
КФК	– креатинфосфокиназа
КЩС	– кислотно-щелочное состояние
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛП	– лекарственный препарат
ЛС	– лекарственное средство
МКБ-10	– международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОПЖ	– ожидаемая продолжительность жизни
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПВ	– протромбиновое время
ПТИ	– протромбиновый индекс
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМП	– скорая медицинская помощь
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССП	– сахароснижающие препараты
ТТГ	– тиреотропный гормон
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота

УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФПП	– функциональные пробы печени
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	– центральная нервная система
ЩЖ	– щитовидная железа
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

АНЕМИИ

Определение.

Анемии – группа заболеваний, характеризующихся уменьшением количества циркулирующих эритроцитов и (или) гемоглобина в единице объема крови ниже нормального для данного возраста и пола.

Диагностика анемии основывается главным образом на данных лабораторных исследований, в первую очередь – на результатах клинического исследования крови с определением концентрации гемоглобина.

Согласно рекомендациям ВОЗ, критерием анемии для детей является снижение концентрации гемоглобина до уровня менее 110 г/л, для женщин – менее 120 г/л (во время беременности – менее 110 г/л), для мужчин – менее 130 г/л.

По степени тяжести различают анемию легкую (уровень гемоглобина крови выше 90 г/л), средней тяжести (гемоглобин – 70–89 г/л) и тяжелую (гемоглобин менее 70 г/л).

Этиология. Анемия не может быть самостоятельным заболеванием, она всегда указывает на какое-то расстройство в организме. Причиной развития анемии может быть потеря эритроцитов вследствие кровотечения или гемолиза, либо недостаточное образование эритроцитов в костном мозге, либо сочетание этих факторов. По основному патогенетическому механизму различают анемии, вызванные кровопотерей (постгеморрагические железодефицитные), обусловленные нарушениями метаболизма в кроветворных тканях (сидероахристические – железонасыщенные, В₁₂- и фолиеводефицитные, анемии при костномозговой недостаточности) и обусловленные повышенным кроверазрушением – гемолитические анемии.

Иногда анемия выявляется совершенно случайно при обследовании пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу заболеваний, обостряющихся при развитии анемии – нестабильной стенокардии, сердечной или дыхательной недостаточности, сосудистой энцефалопатии, перемежающейся хромоты.

Общие факторы риска развития анемий:

- острая и хроническая кровопотеря;
- дефицит «строительного материала» - Fe, витамина В₁₂, фолиевой кислоты;
- наследственность;
- дефицит ферментов, участвующих в синтезе Hb;
- нарушение обмена порфиринов;
- прием лекарств (допегит, пенициллины, хинин, фенацетин);
- контакт с гемолитическими ядами (свинец, фенилгидразин, амилнитрит, змеиный яд);
- вегетарианство;

- воздействие ионизирующей радиации;
- наличие протезов сердечных клапанов;
- вирусная инфекция;
- хроническая почечная недостаточность;
- переливание несовместимой по группе и резус-фактору крови.

Патогенез. Все анемии являются вторичными и обычно представляют собой проявление основного заболевания. Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемий, делает проблему их дифференциальной диагностики междисциплинарной, что требует от врачей различных специальностей квалифицированного умения и навыков познания причины анемии.

На начальном этапе диагностического поиска основной целью является определение так называемого патогенетического варианта анемии, т.е. основного механизма, обуславливающего снижение уровня гемоглобина в конкретном случае.

На основании преобладающего механизма формирования анемии можно условно выделить несколько патогенетических вариантов: железодефицитные; сидероахрестические (железонасыщенные); железоперераспределительные; В₁₂-дефицитные и фолиеводефицитные; гемолитические; анемии при костномозговой недостаточности; анемии при уменьшении объема циркулирующей крови; анемии по смешанным механизмам развития.

Распознавание патогенетического варианта базируется на данных лабораторного исследования и зависит во многом как от уровня и качества этих исследований, так и от правильной трактовки полученных данных.

На следующем этапе диагностического поиска, после определения патогенетического варианта анемии, задачей врача является диагностика заболевания или патологического процесса, лежащего в основе данного анемического синдрома, т.е. выявление причины анемии у конкретного больного.

Некоторые нормативы.

1. Уровень гемоглобина (**Hb**) в норме составляет у мужчин 130 – 160 г/л, у женщин 120 – 140 г/л.

Гемоглобин – главный компонент эритроцита и основной дыхательный пигмент, обеспечивающий перенос кислорода (O₂) из легких в ткани и углекислого газа (CO₂) из тканей в легкие. В одном эритроците содержится около 340 млн молекул гемоглобина, каждая из которых состоит примерно из 103 атомов. В крови человека в среднем содержится около 750 г гемоглобина.

Гемоглобин представляет собой сложный белок, относящийся к группе гемопротеинов. Белковый компонент в котором представлен глобином, небелковый – четырьмя одинаковыми железопорфириновыми соединениями, которые называются гемами. Атом железа (II), расположенный в центре гема,

придает крови характерный красный цвет. Наиболее характерным свойством гемоглобина является обратимое присоединение газов O_2 , CO_2 и др.

Установлено, что гем приобретает способность переносить O_2 лишь при условии, что его окружает и защищает специфический белок – глобин. Обычно при соединении O_2 с железом (Fe) один или более электронов необратимо переходят с атомов Fe на атомы O_2 . Иными словами, происходит химическая реакция. Экспериментально было доказано, что миоглобин и гемоглобин обладают уникальной способностью обратимо связывать O_2 без окисления гемового Fe^{2+} в Fe^{3+} .

2. **Гематокрит** – это объёмное содержание эритроцитов в плазме крови, который в норме составляет у мужчин 40,7 – 50,3%; у женщин 36,1 – 44,3%.

3. **Средний эритроцитарный объём (СЭО)**. Норма СЭО = 80 – 94 фемтолитра (фл).

4. **Среднее содержание Hb в эритроците** у мужчин составляет 31-37 пикограмм (пг), у женщин 30-36 пг.

5. **Цветовой показатель**. Отражает содержание Hb в эритроцитах. В норме составляет 0,85 – 1,05.

6. Содержание ретикулоцитов (молодых эритроцитов) отражает ответ костного мозга на анемию. Для более точного представления о регенераторной функции костного мозга пользуются **ретикулоцитарным индексом (РИ)**. Если РИ менее 2, то можно говорить о неадекватном ответе костного мозга на развившуюся анемию, если более 3, то ответ костного мозга адекватен.

Классификация анемий.

I. Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов (высокий РИ).

A. Постгеморрагические анемии:

- острая постгеморрагическая анемия
- хроническая постгеморрагическая анемия

B. Наследственные гемолитические анемии:

1. Обусловленные нарушениями эритроцитарной мембраны:

- микросфероцитоз (болезнь Минковского - Шоффара),
- наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз),
- наследственный стоматоцитоз.

2. Обусловленные патологией ферментов эритроцитов:

- дефицит глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы,
- дефицит пируваткиназы,

3. Обусловленные нарушением структуры цепей глобина (гемоглобинопатии):

- серповидно-клеточная анемия,
- аномальные стабильные и нестабильные Hb.

B. Приобретенные гемолитические анемии:

1. Иммунные гемолитические анемии:

- гемолитическая болезнь плода и новорожденного,

- гаптенная иммунная гемолитическая анемия,
- 2. Аутоиммунные гемолитические анемии:
 - с неполными тепловыми агглютинидами,
 - с тепловыми гемолизинами,
 - с полными холодовыми агглютинидами,
 - пароксизмальная холодовая гемоглобинурия,
 - парциальная красноклеточная аплазия.
- 3. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы – Микели).
- 4. Гемолитическая анемия вследствие дефицита витамина Е.
- 5. Лекарственная гемолитическая анемия.
- 6. Микроангиопатическая гемолитическая анемия.
- 7. Травматический (механический) гемолиз.
- 8. Болезни печени и гиперспленизм.
- 9. Анемии вследствие отравления гемолитическими ядами.
- 10. Анемии при вливании несовместимой крови.

II. Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов (низкий РИ).

А. Микроцитарные (с низким СЭО):

- 1. Железодефицитная.
- 2. Талассемия.
- 3. Анемия при хронических заболеваниях.
- 4. Сидеробластная анемия.
- 5. Свинцовая интоксикация.
- 6. Наследственная анемия при нарушении синтеза порфиринов (сидероахретическая).

Б. Макроцитарные (с высоким СЭО):

- 1. Мегалобластная.
- 2. В₁₂ - дефицитная анемия.
- 3. Фолиеводефицитная анемия.
- 4. Лекарственная анемия.
- 5. Анемия, обусловленная алкоголизмом.
- 6. Миелодиспластический синдром.
- 7. Анемия при гипотиреозе.

В. Нормоцитарные (с нормальным СЭО):

- 1. Гипопластическая (апластическая) анемия.
- 2. Анемии при хронических заболеваниях.
- 3. Анемии при эндокринной недостаточности.
- 4. Сидеробластная анемия.
- 5. Анемия, обусловленная инфильтрацией костного мозга (миелофтиз).

Клинические проявления анемий.

К неспецифическим симптомам анемии относятся слабость, утомляемость, сонливость, раздражительность, головокружение, головная боль, шум в ушах, мелькание “мушек” перед глазами, потемнение в глазах при переходе из горизонтального в вертикальное положение, одышка и

сердцебиение, аменорея, утрата либидо, бледность кожных покровов и конъюнктивы при снижении уровня гемоглобина до 100 г/л и ниже (лучше выявляется при естественном освещении комнаты), желудочно-кишечные расстройства (например, снижение аппетита), систолический шум при аускультации сердца, изменения ЭКГ. Эти симптомы объединяются термином **анемический синдром**, который присутствует в клинической картине любой анемии.

При осмотре больного нередко удастся выявить специфические симптомы определенной анемии – болезненность и ярко-красный цвет языка и атрофия его сосочков, фуникулярный миелоз при В₁₂-дефицитной анемии, извращение вкуса и обоняния, выпадение волос, ломкость ногтей и их поперечная исчерченность при железодефицитной анемии, желтуха и спленомегалия при гемолитических анемиях и другие.

Третью группу симптомов при анемии могут составлять симптомы заболевания, приведшего к развитию анемии – кровотечения, заболевания желудочно-кишечного тракта, хронического гепатита и цирроза печени, алкогольной болезни и т.д.

ХРОНИЧЕСКАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Наиболее часто (80–95% всех анемий) в терапевтической практике встречается **хроническая железодефицитная анемия (ЖДА)** – болезненное состояние, обусловленное нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа.

Состояние наблюдают у 10–30% взрослого населения, чаще у женщин. Дети заболевают реже взрослых. В МКБ-10 соответствует рубрике -D50 - Железодефицитная анемия.

Этиология. Основными причинами развития ЖДА являются:

1. Алиментарная недостаточность. Недостаточное поступление железа с пищей (например, при голодании, вегетарианстве) в основном за счёт нехватки мясных продуктов не восполняет его потери вследствие разрушения эритроцитов.

2. Нарушение всасывания железа: энтериты различного генеза; синдром мальабсорбции; послеоперационные состояния (резекция желудка с выключением двенадцатиперстной кишки, резекции тонкой кишки), прием лекарственных препаратов, угнетающих всасывание железа

3. Повышенная потребность в железе: беременность, лактация; интенсивный рост в пубертатный период; пременопаузальный период; при лечении макроцитарной (В₁₂-дефицитной) анемии, витамином В₁₂.

4. Хронические кровопотери различной локализации.

Хроническая кровопотеря при кровотечениях – желудочно-кишечных (при рефлюкс-эзофагите, эрозивно-язвенных заболеваниях желудка, опухолях желудка и толстой кишки, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, дивертикулитах, кровоточащем геморрое), маточных (обильные менструации, маточные кровотечения), носовых, почечных (при

гломерулонефрите, мочекаменной болезни, опухолях), десневых, в замкнутые полости и ткани (изолированный лёгочный гемосидероз, внematочный эндометриоз).

Наиболее распространена постгеморрагическая железодефицитная анемия при кровопотерях из ЖКТ. Эти кровопотери — самая частая причина дефицита железа у мужчин и вторая по частоте у женщин.

5. Нарушение транспорта железа (гипопротеинемии различного генеза).

Наиболее уязвимыми для анемии считаются три группы населения: дети дошкольного возраста (0–5 лет); беременные женщины; женщины детородного возраста (15–50 лет). В РФ заболеваемость этих категорий населения выглядит следующим образом (в долях от всех случаев выявленной анемии): 26,5% среди детей дошкольного возраста, 20,8% у беременных женщин и 19,8% у женщин детородного возраста. В рейтинге ВОЗ по распространенности анемии Россия отнесена к странам, где имеются значительные проблемы общественного здравоохранения (20–39,9% населения страдают анемией), что предполагает обязательное выполнение рекомендаций ВОЗ с целью снижения глобальных рисков заболеваемости и смертности.

Патогенез. Некоторые характеристики обмена железа в организме. Мужчины - поступает с пищей около 18 мг в сутки, всасывается 1,0 – 1,5 мг; Fe теряется с мочой, калом, потом, эпителием кожи и кишечника. Женщины - поступает с пищей 12 – 15 мг в сутки, всасывается 1,0 – 1,3 мг; теряется с мочой, калом, потом, эпителием кожи и кишечника, волосами, ногтями, во время менструального цикла, беременности и лактации. В период менструального периода женщина теряет 20 – 30 мг Fe, при беременности, родах и лактации до 700 – 800 мг.

При повышении потребности организма в железе из пищи может всосаться не более 2,0 – 2,5 мг. Если потеря организмом Fe составляет более 2 мг/сутки, после того как истощаются депо, развивается железодефицитная анемия. Наиболее полно всасывается Fe из продуктов животного происхождения – мясо, печень.

Основным патогенетическим механизмом развития ЖДА является недостаток в организме железа – основного строительного материала для построения молекул гемоглобина, в частности его железосодержащей части – гема.

Классификация железодефицитных анемий (Идельсон Л.И., 1983 г., Альперин П.Н., Митерев Ю.Г., 1988 г.) включает следующие варианты:

1. Хроническая постгеморрагическая ЖДА.
2. ЖДА при повышении расхода Fe.
3. ЖДА при недостаточном исходном уровне Fe (у новорожденных и детей младшего возраста).
4. Нутритивная (алиментарная) ЖДА.
5. ЖДА при резорбционной недостаточности (постгастрорезекционная, анэнтеральная).

6. ЖДА при нарушении транспорта Fe (гипо- и атрансферритинемия).

Степени тяжести железодефицитной анемии: легкая (Hb - 110 – 90 г/л), средней тяжести – (Hb - 90 – 70 г/л), тяжелая (Hb - менее 70 г/л).

В настоящее время выделяют **предрасположенность** (при наличии факторов риска) и три стадии дефицита железа: прелатентный, латентный и ЖДА.

Прелатентный дефицит характеризуется снижением тканевых запасов железа без уменьшения его расходования на эритропоэз. Клинических проявлений эта стадия не имеет. Единственным лабораторным критерием этой стадии является снижение уровня ферритина в сыворотке крови (<20 мкг/л).

Латентный дефицит железа рассматривается как функциональное нарушение и составляет 70% всех железодефицитных состояний.

Латентный дефицит наблюдается при полном истощении запасов железа в депо, при отсутствии клинических признаков анемического синдрома. Однако при этом в клинической картине уже могут отмечаться различные симптомы сидеропенического синдрома. Уровень гемоглобина при латентном дефиците железа остается нормальным, в связи с чем это состояние часто остается нераспознанным. Вместе с тем, в общем анализе крови уже может отмечаться снижение среднего содержания (mean corpuscular hemoglobin – МСН) и средней концентрации (mean corpuscular hemoglobin concentration – МСНС) гемоглобина в эритроците, изменение среднего объема эритроцитов (mean corpuscular volume — МСV), их размеров, формы и окраски (анизоцитоз, пойкилоцитоз, анизохромия). В биохимическом анализе крови возможно снижение сывороточного ферритина и сывороточного железа, повышение общей железо-связывающей способности сыворотки (ОЖСС).

Клиника. Клинические проявления дефицита Fe манифестируют после длительного латентного периода, соответствующего истощению запасов Fe в организме. Выраженность симптомов может быть различна и зависит от причины, скорости кровопотери, пола и возраста пациента. Тяжесть состояния обусловлена снижением кислородсвязывающей емкости крови и тканевым дефицитом железа.

Анемический синдром обусловлен тканевой гипоксией, его проявления универсальны для всех видов анемий. К основным проявлениям относятся:

- слабость и/или быстрая утомляемость;
- бледность кожи и слизистых;
- головная боль и/или пульсация в висках;
- головокружение, обмороки;
- одышка и сердцебиение при привычной физической нагрузке;
- усиление ангинозных болей при ИБС;
- снижение толерантности к физической нагрузке;

- появление резистентности к проводимой терапии вазодилататорами при ИБС.

Сидеропенический синдром обусловлен тканевым дефицитом Fe и свойственен только ЖДА. Основные проявления:

- сухость кожи, трещины на поверхности кожи рук и ног, в углах рта (ангулярный стоматит);
- глоссит, сопровождающийся атрофией сосочков, болезненностью и покраснением языка;
- ломкость, истончение, расслоение ногтей, ногти ложкообразной формы (койлонихия);
- выпадение волос и раннее их поседение;
- извращение вкуса (pica chlorotica), пациенты едят мел, уголь, глину, песок и/или сырые продукты: крупы, фарш, тесто;
- пристрастие к необычным запахам: керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, нафталина, выхлопных газов машин, которые полностью проходят на фоне приема препаратов Fe;

Циркуляторно-гипоксический синдром и висцеральные проявления сидеропении включают:

- поражение желудочно-кишечного тракта: глоссит, дисфагия (затруднение глотания твердой и сухой пищи), снижение кислотообразующей функции желудка, суб- и атрофический гастрит, вздутие, запоры, поносы;
- изменения сердечно-сосудистой системы: одышка, тахикардия, ангинозные боли, наличие приглушенности тонов сердца и систолического шума на верхушке, возможно снижение зубца Т на ЭКГ;
- поражение ЦНС: снижение памяти и способности концентрировать внимание;
- поражение мышечного каркаса и сфинктеров: мышечная слабость при обычной нагрузке, смешанное недержание мочи при отсутствии изменений в анализах мочи.

Однако не всегда вышеуказанные симптомы связываются с ЖДА. И тогда ЖДА может выявляться «совершенно случайно» при обследовании пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу заболеваний, обостряющихся при развитии анемии – нестабильной стенокардии, сердечной или дыхательной недостаточности, сосудистой энцефалопатии, перемежающейся хромоты.

Кожные покровы бледные, не желтушные, печень, селезенка и периферические лимфатические узлы не увеличены. При ювенильном хлорозе склеры, а иногда и кожа приобретает голубоватый оттенок, такие больные плохо загорают на солнце; девушки нередко инфантильны, у них часто наблюдаются расстройства менструального цикла – от аменореи до обильных менструаций.

Синдром вторичного иммунодефицита - манифестирует склонностью к частым рецидивам и хронизации инфекционно-

воспалительных заболеваний. Снижение активности некоторых железосодержащих ферментов в лейкоцитах нарушает их фагоцитарную и бактерицидную функции и угнетает защитные иммунные реакции. Этому способствует также нарушение при дефиците железа образования лейкоцитами цитокинов, в частности интерлейкина-1, который играет важную роль в клеточном и гуморальном иммунитете и неспецифических защитных механизмах. К другим иммунным нарушениям при ЖДА относятся снижение уровней лизоцима, бета-лизинов, комплемента, некоторых иммуноглобулинов, количества Т- и В-лимфоцитов

Лабораторная диагностика. Общий анализ крови - необходимо исследовать следующие показатели: Нб, количество, величина и форма эритроцитов, количество ретикулоцитов, тромбоциты, гематокрит, цветовой показатель, среднее содержание Нб в одном эритроците. Содержание Нб при жда может колебаться от 20 – 30 г/л до 110 в зависимости от степени дефицита Fe.

Содержание эритроцитов может быть нормальным или сниженным. Нижняя граница нормы составляет у мужчин - $4,0 \times 10^{12}/л$, у женщин – $3,0 \times 10^{12}/л$. Цветовой показатель и среднее содержание Нб в одном эритроците – снижены. Характерно для ЖДА снижение цветового показателя до 0,8–0,7; бледность (гипохромия) эритроцитов.

Изменение формы и размеров эритроцитов. Анизоцитоз - это изменение размеров эритроцитов. При ЖДА эритроциты имеют неодинаковые размеры со склонностью к микроцитозу. Пойкилоцитоз – это изменение формы эритроцитов. При ЖДА эритроциты имеют самую различную форму. Содержание ретикулоцитов в норме составляет до 2%. При ЖДА с удовлетворительной регенераторной способностью и приеме препаратов Fe содержание ретикулоцитов должно быть повышено.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов может быть в пределах нормы или незначительно изменяться в ту или другую сторону. СОЭ часто увеличена.

Исследование костного мозга. Существенных патологических изменений не выявляется. Соотношение клеточного состава, кроветворного костного мозга и жира не изменено. При цитологическом исследовании выявляется один из характерных признаков ЖДА – снижение количества сидеробластов, т.е. клеток, содержащих гранулы Fe. В норме их до 20 – 40%, при ЖДА они исчезают.

Биохимическое исследование крови.

Сывороточное железо (нормальное содержание у мужчин 13 – 30 мкмоль/л, у женщин 12 – 25 мкмоль/л) снижено при выраженной ЖДА до 1,8 – 5,4 мкмоль/л, нетяжелой ЖДА до 7,2 – 10,8 мкмоль/л. Проведение этого исследования обязательно до начала терапии препаратами железа. Не следует определять этот показатель на фоне приёма препаратов железа или в первые 6 -7 дней перерыва в приёме препарата.

Общая железосвязывающая способность сыворотки отражает количество мкмоль Fe, которое может связать 1 литр сыворотки крови. При

ЖДА общая железосвязывающая способность сыворотки составляет более 60 мкмоль/л.

Латентная связывающая способность сыворотки представляет собой разность между общей железосвязывающей способностью сыворотки и сывороточным железом (в норме это составляет 25 – 48 мкмоль/л).

Коэффициент насыщения трансферрина представляет собой отношение сывороточного Fe к общей железосвязывающей способности сыворотки. Для ЖДА характерно снижение процента насыщения трансферрина железом - менее 25%.

Десфераловый тест определяется для оценки запасы Fe. Десферал - комплексон избирательно выводит из организма ион Fe с мочой после введения его в/мышечно в дозе 500 мг. В норме за сутки выводится 0,6 – 1,2 мг Fe. У пациентов с ЖДА количество Fe в моче значительно снижается.

Ферритин определяется для оценки запасов Fe. Для ЖДА характерно снижение концентрации ферритина менее 30 мкг/л.

После установления наличия анемии и степени её выраженности необходимо выяснить причину и источник кровотечения.

Для этого необходимо провести целый ряд исследований. К основным исследованиям относятся:

- эндоскопическое исследование ЖКТ (ФГДС, колоноскопия, возможно с биопсией);
- кал на скрытую кровь;
- гинекологическое мануальное и ультразвуковое исследование у женщин;
- исследование мочевыводящей системы (ОАМ, УЗИ почек, цистоскопия);
- рентгенологическое исследование органов грудной полости;
- исследование мокроты и промывных вод бронхов на гемосидерин, атипичные клетки и микобактерии туберкулеза.

При отсутствии данных, свидетельствующих о явном эрозивно-язвенном процессе, следует провести онкологический поиск.

Таким образом, основными лабораторными критериями ЖДА являются:

- низкий цветовой показатель;
- гипохромия эритроцитов, микроцитоз;
- снижение уровня сывороточного железа;
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки и снижение содержания ферритина в сыворотке.

В соответствии Федеральными клиническими рекомендациями скрининг для выявления анемии, начиная с подросткового возраста, необходимо проводить у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста. Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при

менструации или иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА).

При проведении скрининга в популяции с низкой распространенностью ЖДА и с отсутствием тяжелых форм заболевания следует ориентироваться не на данные анамнеза и клинические проявления (признаки анемии и сидеропении), а на изменения лабораторных показателей: Hb, гематокрит, цветовой показатель, MCV, MNC, MCHC.

Биохимические показатели (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточный ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом), как обладающие высокой специфичностью в выявлении дефицита железа, рекомендуется использовать только для подтверждения диагноза, установленного на основании других тестов (например, гематологических).

Рекомендации по гастроэнтерологическому обследованию пациентов с ЖДА.

В практических рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA, 2020), основное внимание уделяется первичной желудочно-кишечной оценке хронической ЖДА.

- У пациентов с анемией при определении уровня ферритина для диагностики дефицита железа (ДЖ) рекомендуется использовать пороговое значение <45 вместо <15 мкг/л (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).
- Мужчинам и бессимптомным женщинам в постменопаузе с ЖДА рекомендуется проводить верхнюю и нижнюю эндоскопию, а не выбирать стратегию наблюдения без проведения эндоскопии (сильная рекомендация, доказательство среднего качества).
- Бессимптомным женщинам с ЖДА в пременопаузе рекомендуется проводить верхнюю и нижнюю эндоскопию, а не выбирать стратегию эмпирического проведения заместительной терапии препаратами железа (условная рекомендация, доказательство среднего качества). При отказе пациентов с ЖДА от проведения эндоскопии, особенно у лиц молодого возраста, с высокой вероятностью других причин развития ЖДА и низкой вероятности онкопатологии ЖКТ, возможно проведение начального курса заместительной терапии препаратами железа без предварительного эндоскопического исследования.
- Пациентам с ЖДА без выявленной причины, после проведения верхней и нижней эндоскопии, рекомендуется неинвазивное тестирование на *Helicobacter pylori* (если оно не проводилось раньше) с последующим проведением эрадикации при позитивном тесте (условная рекомендация, доказательство низкого качества).
- Пациентам с ЖДА не рекомендуется проведение рутинной биопсии желудка для диагностики атрофического гастрита (условная рекомендация, доказательство очень низкого качества).

- Бессимптомным пациентам с ЖДА и подозрением на целиакию рекомендуется проводить предварительное серологическое тестирование с последующей биопсией тонкой кишки, только если результаты серологического теста положительные (условная рекомендация, доказательство очень низкого качества). В рекомендациях отмечается, что целиакия относится к общепризнанным причинам развития ЖДА и вероятность ее наличия, даже у бессимптомных пациентов, необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики.

- Бессимптомным пациентам с ЖДА и отрицательными данными эндоскопии рекомендуется эмпирическое назначение курсового лечения препаратами железа, а не стратегия назначения видеокапсульной эндоскопии (условная рекомендация, доказательство очень низкого качества).

Эксперты AGA отмечают, что у всех пациентов с дефицитом железа без явного этиологического фактора, в первую очередь, необходимо рассматривать вероятные желудочно-кишечные причины.

Дифференциальный диагноз.

Сидероахрестические анемии - группа гипохромных анемий, при которых содержание железа в организме и его запасы в депо находятся в пределах нормы или даже повышены, однако в связи с нарушением включения его в молекулу гемоглобина (в силу различных причин) железо не используется для синтеза гема.

Ошибочная диагностика ЖДА у больных с сидероахрестическими анемиями обычно влечет за собой неоправданное назначение препаратов железа, которые в данной ситуации не только не оказывают эффекта, но еще больше “перегружают” запасы железа в депо.

Диагностическими критериями сидероахрестических анемий являются следующие:

- низкий цветовой показатель;
- гипохромия эритроцитов;
- повышенное (реже нормальное) содержание железа в сыворотке;
- нормальная или сниженная железосвязывающая способность сыворотки;
- нормальное или повышенное содержание ферритина в сыворотке;
- повышенное количество сидеробластов в костном мозге.

Железоперераспределительные анемии - анемии при различных воспалительных заболеваниях как инфекционного, так и неинфекционного происхождения. Эти анемии принято условно обозначать как анемии при хронических заболеваниях (АХЗ), хотя такое обозначение условно, поскольку анемия может развиваться и при острых воспалениях, в частности при нагноительных процессах (апостематозный нефрит, абсцесс легкого и др.).

При всем многообразии патогенетических механизмов анемий в данных ситуациях одним из основных при АХЗ считается перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при различных

воспалительных (инфекционных и неинфекционных) или опухолевых процессах. Поступающее в организм и высвобождающееся из разрушающихся эритроцитов железо переходит главным образом в депо, где и накапливается в макрофагальных клетках в виде железосодержащего белка ферритина. Включение железа в эритроидные клетки костного мозга при этом снижено.

Поскольку истинного дефицита железа при этих АХЗ не наблюдается, более оправданно говорить не о железодефицитных, а о железоперераспределительных анемиях.

Диагностические критерии железоперераспределительных анемий:

- нормохромный или умеренно гипохромный характер анемии;
- нормальное или умеренное сниженное содержание сывороточного железа;
- нормальная или сниженная железосвязывающая способность сыворотки;
- повышение содержания ферритина в сыворотке;
- повышение количества сидеробластов в костном мозге;
- клинико-лабораторные признаки активного процесса (воспалительного, опухолевого).

Лечение. Цели лечения: необходимо устранить причину ЖДА (выявить источник кровотечения или восстановить процесс усвоения Fe), восполнить дефицит Fe в организме, предотвратить развитие дистрофических изменений внутренних органов и сохранить их функциональную способность в полном объеме.

Диета. Устранить ЖДА только с помощью диеты невозможно, поскольку всасывание Fe из продуктов питания составляет не более 2,5 мг/сутки, в то время как из лекарственных препаратов его всасывается в 15-20 раз больше. Тем не менее, пациентам с ЖДА рекомендуются продукты, содержащие достаточное количество хорошо всасываемого белка и Fe. В мясных продуктах содержится Fe, входящее в состав гема (гемовое Fe), которое всасывается на 25-30%. Входящее в состав гемосидерина и ферритина Fe (печень, яйца, рыба) всасывается на 10 – 15%. Входящее в состав продуктов растительного происхождения (бобовые, соя, шпинат, укроп, салат, абрикосы, чернослив, хлеб, рис) Fe всасывается на 3 – 5%.

Прием большого количества яблок, гранатов, гречневой крупы неоправдан с точки зрения ограниченного всасывания из них ионов Fe.

Гемотрансфузии проводятся пациентам только по жизненным показаниям, причем показанием является не уровень Hb, а общее состояние пациента и гемодинамики. Чаще всего прибегают к гемотрансфузиям (трансфузиям эритроцитарной массы) при падении Hb ниже 40 – 50 г/л.

Медикаментозная терапия ЖДА. Проводится только препаратами Fe, в основном пероральными, реже парентеральными, длительно под контролем развернутого анализа крови. Скорость восстановления показателей красной крови не зависит от пути введения.

К основным принципам лечения железодефицитной анемии препаратами Fe для перорального приема относятся:

- назначение препаратов Fe с достаточным содержанием в них двухвалентного Fe^{2+} (200-300 мг/сутки);
- при использовании новых форм следует ориентироваться на среднетерапевтическую дозу;
- назначение препаратов Fe совместно с веществами, усиливающими их всасывание (аскорбиновая и янтарная кислота);
- избегать одновременного приема веществ, уменьшающее всасывание Fe (антациды, танин, оксалаты);
- использовать препараты, не содержащие витаминные компоненты (особенно B_6 , B_{12});
- удобный режим дозирования: 1 – 2 раза/сутки;
- хорошая биодоступность, всасываемость, переносимость препаратов Fe;
- достаточная продолжительность терапии не менее 6-8 недель до нормализации уровня гемоглобина;
- продолжить приём в половинной дозе ещё в течение 4–6 недель после нормализации уровня гемоглобина;
- целесообразно назначать короткие ежемесячные курсы терапии (3–5 дней) в среднетерапевтической дозе женщинам с полименоррагиями;

Критерий эффективности лечения препаратами железа - прирост ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) в 3–5 раз на 7–10-й день от начала терапии (при однократном контроле регистрируют не всегда).

Препараты Fe делятся на: ионные ферропрепараты, представляющие собой солевые или полисахаридные соединения Fe^{2+} и неионные соединения, состоящие из гидроксидполимальтозного комплекса трехвалентного Fe^{3+} .

Сульфат Fe, входящий в монокомпонентные и комбинированные ферропрепараты, хорошо всасывается (до 10%) и переносится больными. Хлоридные соединения Fe всасываются хуже (до 4%) и имеют больше нежелательных эффектов: металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, диспепсию.

Препараты, содержащие сульфат железа: сорбифер-дурулес (сульфат Fe + аскорбиновая кислота), ферроплекс (сульфат Fe + аскорбиновая кислота), тардиферон (сульфат Fe + аскорбиновая кислота), фенюльс (сульфат Fe + аскорбиновая кислота + рибофлавин + никотинамид + пиридоксин + кальция пантотенат), гемофер пролангатум (сульфат Fe), ферроградумет (сульфат Fe), гино-тардиферон (сульфат Fe + фолиевая кислота), актиферрин (сульфат Fe + серин), актиферрин композитум (сульфат

Fe + фолиевая кислота + серин), ферро-фольгамма (сульфат Fe + фолиевая кислота + цианокобаламин)

Другие препараты Fe: гемофер (железа хлорид), ферретаб (железа фумарат),

Препараты железа (III) гидроксид полимальтозат – феррум-лек, мальтофер.

Показания для парентерального введения препаратов Fe. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями парентеральные (внутривенные и внутримышечные) препараты железа в лечении ЖДА показаны при:

- тяжелой форме ЖДА (в настоящее время встречается довольно редко, менее чем в 3% случаев);
- непереносимости пероральных препаратов железа;
- резистентности к лечению пероральными препаратами железа; ■ наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;
- анемии, ассоциированной с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- хронической болезни почек для лечения и профилактики анемии в преддиализный и диализный периоды;
- наличии противопоказаний к переливанию эритроцитной массы, в том числе по религиозным убеждениям (например, представителей секты свидетели Иеговы);
- необходимости быстрого насыщения организма железом (экстренное хирургическое вмешательство).

Среди других показаний следует указать: нарушение кишечного всасывания (резекция кишечника, синдром мальабсорбции), обширные язвенные поверхности на слизистой оболочке ЖКТ; лечение эритропоэтинами, когда резко, но на короткое время (2-3 часа после введения эритропоэтина) возрастает потребность в Fe в связи с его активным потреблением.

При парентеральном введении в случае неправильно установленного диагноза возможно развитие гемосидероза с полиорганной недостаточностью.

Препараты Fe для парентерального введения. Для внутримышечного введения применяется железа III гидроксида полимальтозата (феррум лек, мальтофер, фер-ромфарм). Для внутривенного введения: железо III в форме гидроксид сахарозного комплекса (венофер, айрондекст, айронгарт, аргеферр, велферрум, виалфер), железа III гидроксид декстран (космофер), железа III гидроксид полиизомальтозат (монофер), железа карбоксимальтозат (феринжент).

Профилактика должна проводиться при наличии скрытых признаков дефицита Fe либо факторов риска для её развития. Исследование Hb, сывороточного Fe должны проводиться не реже 1 раза в год, а при наличии

клинических проявлений по мере необходимости у следующих категорий пациентов:

- у доноров (особенно у женщин), постоянно сдающих кровь;
- у беременных, особенно с частыми повторными беременностями на фоне ЖДА;
- у женщин с длительными (более 5 дней) и обильными кровотечениями;
- у недоношенных детей, детей рожденных от многоплодной беременности;
- у девушек в период полового созревания, при быстром росте, усиленных занятиях спортом (нарастающая мышечная масса поглощает много Fe), при ограничении мясных продуктов в питании;
- при постоянной и трудно устранимой кровопотере (желудочных, кишечных, носовых, маточных и геморроидальных кровотечениях);
- у больных, длительно принимающих НПВП;
- лиц с низким материальным уровнем.

Первичные профилактические мероприятия по предупреждению анемии направлены на поддержание баланса между поступлением и потерей Fe. Основные подходы к сохранению и пополнению Fe в организме, по данным ВОЗ, включают :

- диету: употребление продуктов, содержащих биодоступное железо, ограничение употребления продуктов – антагонистов всасывания;
- фортификацию – искусственное обогащение продуктов питания железом и фолиевой кислотой;
- ежедневный/еженедельный прием пищевых добавок, содержащих необходимые микроэлементы;
- саплементацию – насыщающую лекарственную терапию препаратами Fe.

.В₁₂-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

В₁₂-дефицитная анемия обусловлена нарушением кроветворения вследствие недостатка в организме витамина В₁₂. Чаще встречается в пожилом и старческом возрасте.

В МКБ-10 соответствует рубрике - D51 - Витамин-В₁₂-дефицитная анемия.

Этиология.

1. Нарушение всасывания витамина В₁₂ часто развивается при отсутствии вырабатываемого в желудке внутреннего фактора (гастромукопротеина), необходимого для его усвоения организмом.

Нарушения всасывания развиваются при целом ряде заболеваний и состояний: атрофический гастрит (наиболее частая причина, особенно у пожилых), рак желудка, операции на желудке (гастрэктомия) и кишечнике (резекция тонкой кишки, наложение кишечных анастомозов с

формированием “слепой петли”); энтериты с нарушением всасывания, спру, целиакия, синдром мальабсорбции; панкреатиты с внешнесекреторной недостаточностью; селективный дефект (аутосомно-рецессивный) всасывания в сочетании с протеинурией, проявляющийся в раннем детском возрасте (синдром Имерслунд).

2. Повышенная потребность в витамине В₁₂: инвазия широким лентецом; дивертикулез толстой кишки; повышенное потребление витамина В₁₂ при избыточном бактериальном росте в кишечнике; быстрый рост (у детей); гипертиреоз; хронические заболевания печени (гепатиты, циррозы).

3. Нарушение транспорта витамина В₁₂: дефицит транскобаламина II (аутосомно-рецессивно-наследуемый дефект, проявляющийся в раннем детском возрасте).

4. Неправильный прием некоторых медикаментов (ПАСК, неомицин, метформин).

5. Алиментарная недостаточность (редкая причина), главным образом в детском возрасте, при длительном парентеральном питании без дополнительного введения витаминов, редко при недостаточном содержании витамина в рационе (при соблюдении строго вегетарианской диеты).

Патогенез. Сущность В₁₂ – дефицитной анемии состоит в нарушении образования ДНК, в связи с нехваткой в организме цианокобаламина (витамина В₁₂), что приводит к нарушению кроветворения и развитию неэффективного мегалобластического эритропоэза (в норме существует только у плода) с продукцией нестойких мегалоцитов и макроцитов, появлению в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговому разрушению эритрокариоцитов, снижению количества эритроцитов и гемоглобина, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении, а также к изменению ряда органов и систем (ЖКТ, ЦНС).

Клиническая картина. Тяжесть состояния обусловлена снижением кислородсвязывающей емкости крови и тканевым дефицитом цианокобаламина.

Заболевание развивается постепенно и незаметно. Неспецифические симптомы (одышка, быстрая утомляемость, головокружение, сердцебиение) при В₁₂-дефицитной анемии сочетаются с признаками поражения желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

Гастроэнтерологический синдром: воспаленный ярко-красный “лакированный” язык с атрофированными по боковым сторонам сосочками, боль, жжение в кончике языка при приеме острой и кислой пищи, снижение аппетита, боль в животе, запоры, поносы, снижение массы тела.

Неврологический синдром: фуникулярный миелоз – покалывание, онемение пальцев рук и ног и др., парестезии, нарушения вибрационной и глубокой чувствительности, мышечная слабость и атрофия мышц, в тяжелых случаях – арефлексия, параличи нижних конечностей; энцефалопатия – снижение психической активности, расстройства памяти, депрессия, возбуждение, бред.

Характерны легкая желтушность, одутловатость лица, возможен субфебрилитет. Печень и селезенка могут быть несколько увеличены.

Диагностика. Диагноз В₁₂-дефицитной анемии может быть заподозрен на основании данных осмотра и цифр гемоглобина.

При исследовании периферической крови выявляют гиперхромную анемию, преобладание в мазке крови макроцитов, появление эритроцитов с остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кебота), ретикулоцитопению.

Содержание эритроцитов снижается в большей степени, чем концентрация гемоглобина, поэтому цветовой показатель, как правило, повышен (среднее содержание гемоглобина в эритроците увеличено). Выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз: диаметр эритроцитов более 16 мкм (в норме до 8 мкм). Шизоциты — маленькие (диаметром 3–4 мкм) эритроциты, часто неправильной формы.

Отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы вправо (появление гиперсегментированных нейтрофилов), лейкопению, тромбоцитопению. Характерна полисегментация ядер нейтрофилов: 4–5 сегментов (в норме 3–4). СОЭ повышена.

Важным диагностическим методом является исследование костного мозга, при котором выявляется мегалобластический эритропоэз. Данное исследование должно проводиться до назначения витамина В₁₂, который часто необоснованно назначают по поводу неясных анемий или различной неврологической симптоматики.

При невозможности выполнить диагностическое исследование костного мозга (например, при отказе пациента) допустимо пробное назначение витамина В₁₂ с последующим обязательным исследованием количества ретикулоцитов через 3–5 дней (не позже). При истинном дефиците витамина В₁₂, под влиянием нескольких инъекций препарата, происходит трансформация мегалобластического кроветворения в нормобластическое, о чем свидетельствует значительное увеличение в периферической крови ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем (ретикулоцитарный криз).

При проведении биохимического исследования может отмечаться повышение уровня сывороточного железа, непрямого билирубина и активности ЛДГ.

Окончательная верификация В₁₂-дефицитного характера анемии может быть осуществлена с помощью исследования концентрации в крови витамина В₁₂, однако данный метод имеет ограниченное использование и в обычной лабораторной практике проводится редко.

Таким образом, основными диагностическими критериями В₁₂-дефицитной анемии являются:

- высокий цветовой показатель;
- макроцитоз, мегалоцитоз;
- эритроциты с остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кебота);
- ретикулоцитопения;

- мегалобластический тип кроветворения в костном мозге;
- гиперсегментация нейтрофилов;
- лейкопения (нейтропения);
- тромбоцитопения;
- повышение содержания железа в сыворотке;
- неврологические нарушения и психические расстройства.

Дифференциальный диагноз.

Фолиеводефицитная анемия встречается значительно реже, чем В₁₂-дефицитная. Фолиеводефицитная анемия соответствует в МКБ-10 рубрике D52.

Фолиеводефицитная анемия - редкая патология, которая может быть обусловлена:

- хронической диареей;
- хронической алкогольной интоксикацией;
- повышенной потребностью в фолиевой кислоте (во время беременности, при злокачественных опухолях, гемолизе, некоторых дерматитах);
- инвазией широким лентецом;
- приёмом некоторых лекарственных средств (метформин, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота, пероральные контрацептивы, противосудорожные средства, барбитураты, метотрексат, триамтерен);
- недостаточным содержанием фолиевой кислоты в пищевом рационе (основные источники ее – печень и зелень);
- повышенным выведением фолиевой кислоты из организма (при заболеваниях печени, гемодиализе).

Клиническая картина практически не имеет характерных особенностей – пациентов беспокоит быстрая утомляемость, сердцебиение; при осмотре могут иметь место бледность губ, ногтей, ярко-красный язык. Другие признаки поражения желудочно-кишечного тракта отсутствуют. У больных с дефицитом фолиевой кислоты не развивается поражение задних столбов спинного мозга, хотя наблюдают симптомы депрессии и психоза.

При обследовании выявляют гиперхромную макроцитарную анемию, лейкопению, тромбоцитопению; пробная терапия витамином В₁₂ не вызывает увеличения количества ретикулоцитов. При необходимости диагноз подтверждают с помощью определения содержания фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах.

Лечение проводят препаратами фолиевой кислоты в дозе 5–15 мг/сутки в течение 20–30 дней.

Лечение В₁₂-дефицитной анемии. До начала лечения диагноз желательно подтвердить с помощью исследования пунктата костного мозга, которое выявляет мегалобластическое кроветворение в костном мозге и позволяет исключить миелодиспластические синдромы и гемобластозы.

В тех случаях, когда невозможны определение концентрации витамина В₁₂ и проведение стеральной пункции, назначают витамин В₁₂ подкожно

или внутримышечно ежедневно по одной ампуле с любым содержанием витамина В₁₂ (200 или 500 мкг) в течение 4–6 недель. Подтверждением диагноза В₁₂-дефицитной анемии в этом случае выступает ретикулоцитарный криз — 5–10-кратное и даже 20-кратное увеличение процента ретикулоцитов в анализе крови на 8–10-й дни от начала лечения.

До лечения часто наблюдают тромбоцитопению и лейкопению. Оба симптома исчезают при эффективном лечении.

После курса лечения и нормализации показателей красной крови в течение 2 месяцев цианокобаламин вводят еженедельно по 1 ампуле, а затем пожизненно 2 раза в месяц по 1 ампуле (или курсами по 20 инъекций в год).

После гастрэктомии даже при нормальном уровне гемоглобина и эритроцитов начинают пожизненную терапию с поддерживающими дозами (20 инъекций по 1 ампуле в год). Неэффективность лечения свидетельствует о неправильном диагнозе, очень редко об образовании антител (АТ) к цианокобаламину.

Переливание крови и ее компонентов проводят только по жизненным показаниям (при нестабильной гемодинамике, угрозе развития анемической комы) в условиях стационара.

Прогноз благоприятный. Пациенты с В₁₂-дефицитной анемией подлежат пожизненному диспансерному наблюдению гематолога.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Гемолитическая анемия — группа врожденных или приобретенных, острых или хронических заболеваний крови, характеризующихся повышенным распадом эритроцитов и укорочением продолжительности их жизни.

Различают гемолитические анемии наследственные (болезнь Минковского – Шоффара – наследственный микросфероцитоз, овалоцитоз, талассемия и др.) и приобретенные (болезнь Маркиафавы – Микели – пароксизмальная ночная гемоглобинурия, аутоиммунные анемии и др.).

В МКБ-10 гемолитические анемии соответствуют следующим рубрикам: D55 - Анемия вследствие ферментных нарушений, D56 – Талассемия, D57 - Серповидноклеточные нарушения, D58 - Другие наследственные гемолитические анемии, D59 - Приобретённая гемолитическая анемия.

Этиология. Наследственные гемолитические анемии связаны с различными генетическими дефектами, в частности с дефектом мембраны эритроцитов (наследственный микросфероцитоз, овалоцитоз), дефицитом некоторых ферментов в эритроцитах (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, пируваткиназа и др.), нарушением синтеза цепей глобина (талассемия), наличием нестабильных гемоглобинов.

Среди приобретенных гемолитических анемий наиболее распространенными являются аутоиммунные гемолитические анемии (симптоматические и идиопатические).

Симптоматические аутоиммунные гемолитические анемии возникают на фоне лимфопролиферативных заболеваний (хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз и др.), системных васкулитов (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), хронического активного гепатита, некоторых инфекций, в частности вирусных, при приеме ряда медикаментов (допегит). Если причина аутоиммунного гемолиза не выявляется, то говорят об идиопатических гемолитических анемиях.

К приобретенным гемолитическим анемиям относятся болезнь Маркиафавы (перманентный внутрисосудистый гемолиз), микроангиопатические гемолитические анемии (гемолиз вследствие ДВС-синдрома на фоне различных заболеваний), механический гемолиз при протезированных сосудах и клапанах сердца, маршевой гемоглобинурии, гемолитическая анемия при воздействии различных токсических веществ (уксусная кислота, мышьяк и др.).

Патогенез. Основным патогенетическим механизмом развития гемолитической анемии является укорочение продолжительности жизни эритроцитов (в норме 100 – 120 дней) и их преждевременный распад под воздействием различных причин.

Причиной гемолиза могут быть нестабильность мембраны эритроцитов или воздействие на них повреждающих факторов – сывороточных аутоантител, инфекционных агентов (например, при малярии), а также травмирование эритроцитов при циркуляции крови (например, при протезированных клапанах сердца). В большинстве случаев гемолиз происходит вне сосудов в клетках селезенки, печени, костного мозга; внутрисосудистый гемолиз наблюдается редко (при аутоиммунной гемолитической анемии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

Клиника. Тяжесть состояния обусловлена снижением кислородсвязывающей способности крови и наличием продуктов распада эритроцитов.

Неспецифические признаки гемолитической анемии включают симптомы характерные для анемического синдрома.

Признаками внутрисосудистого гемолиза могут быть лихорадка, озноб, тахикардия, боль в спине. Повышение содержания свободного гемоглобина в плазме может приводить к гемосидеринурии, гемоглобинурии с изменением цвета мочи (от красного до почти черного).

При наследственных гемолитических анемиях могут наблюдаться башенный череп, низкая переносица (“седловидный нос”), высокое небо, нарушения прикуса.

Выраженность симптоматики резко увеличивается при гемолитическом кризе, развитию которого могут способствовать инфекции, травмы, переохлаждение, прием некоторых лекарственных средств. В тяжелых случаях появляется интенсивная боль в области печени, селезенки, спине, озноб, высокая лихорадка, нарастают желтуха, анемия, спленомегалия. Хронический гемолиз может осложниться развитием желчнокаменной болезни.

Возможным осложнением гемолитической анемии является возможное развитие анемической комы (тахикардия, падение артериального давления, олигурия, интенсивная желтуха).

Диагностика.

К диагностическим критериям гемолитической анемии относятся:

- нормальный цветовой показатель (низкий при талассемии);
- ретикулоцитоз (при гемолизе содержание ретикулоцитов достигает 20–30% и более);
- наличие в крови ядросодержащих эритроидных клеток (эритрокариоцитов);
- увеличение числа эритрокариоцитов в костном мозге (более 25%);
- повышение содержания непрямого билирубина в сыворотке с наличием желтухи или без таковой;
- повышение содержания железа в сыворотке;
- наличие в моче гемосидерина (при некоторых формах с внутрисосудистым гемолизом);
- повышение содержания свободного гемоглобина в плазме (при внутрисосудистом гемолизе);
- увеличение селезенки (при некоторых формах).

О гемолизе свидетельствует также укорочение продолжительности жизни эритроцитов при исследовании с радиоактивным хромом.

При исследовании пунктата костного мозга обнаруживают увеличение числа эритрокариоцитов.

Нозологической диагностике гемолитической анемии могут способствовать следующие исследования: морфологический анализ эритроцитов для выявления микросфероцитов, овалоцитов, фрагментированных эритроцитов, мишеневидных эритроцитов (диагностика соответствующих форм гемолитической анемии); определение активности некоторых ферментов в эритроцитах (диагностика ферментдефицитных наследственных гемолитических анемий); определение гемосидерина в моче (внутрисосудистый гемолиз при болезни Маркиафавы и некоторых формах аутоиммунных гемолитических анемий); определение содержания гаптоглобина в сыворотке (внутрисосудистый гемолиз); выявление антител, фиксированных на эритроцитах с помощью пробы Кумбса* (аутоиммунные гемолитические анемии); электрофорез гемоглобина (гемолитические анемии, связанные с наличием нестабильного гемоглобина).

** Проба Кумбса (прямой антиглобулиновый тест, выявляющий IgG и C3 на мембране эритроцитов).*

Лечение. Терапия этих гемолитических анемий различна. Дифференцированная терапия в зависимости от механизма гемолиза, проводится в специализированных учреждениях.

Срочная госпитализация показана в случае развития гемолитического криза (острого гемолиза). Его предполагают при развитии приступа озноба,

лихорадки с выделением коричневатой мочи. Отмечают резкую слабость на фоне снижения уровня гемоглобина с высоким ретикулоцитозом и возникновения клинических симптомов анемии (бледности, иногда желтушной, кожных покровов и слизистых, резкой слабости, сердцебиения, одышки). В этом случае терапия на догоспитальном этапе включает переливание плазмозамещающих растворов (реополиглюкин, изотонический раствор, раствор Рингера, раствор альбумина) до стабилизации АД на уровне 80–90 мм рт. ст. Если АД не стабилизировалось, вводят прессорные амины (допамин или добутамин).

При наследственном микросфероцитозе эффективным методом лечения считается спленэктомия. При талассемии проводится заместительная терапия с одновременным приемом десферала (для профилактики развития гемосидероза), назначается фолиевая кислота и витамины группы В, при значительной спленомегалии – спленэктомия. При лечении аутоиммунных гемолитических анемий используются глюкокортикостероидные гормоны, цитостатики, возможно проведение спленэктомии.

АНЕМИИ ПРИ КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Анемии при костномозговой недостаточности (гипопластическая и апластическая) обусловлены резким угнетением костномозгового кроветворения и сопровождаются снижением количества гранулоцитов и тромбоцитов.

Апластическая анемия — заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, обусловленной аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовых кроветворных клеток.

Эпидемиология. В европейских странах заболеваемость апластической анемией составляет 2 случая на 1 млн населения в год, этот показатель колеблется в зависимости от конкретной страны от 0,6 до 3 и более.

Этиология. Анемия при костномозговой недостаточности может возникать при следующих заболеваниях и патологических процессах: острые и хронические лейкозы; метастазы злокачественных опухолей в костный мозг (миелокарциноз); замещение костного мозга фиброзной тканью (миелофиброз); замещение костного мозга жировой тканью (апластическая анемия); изолированное угнетение продукции эритроидных клеток костного мозга, чаще иммунной природы (парциальная красноклеточная анемия); миелодиспластический синдром (гетерогенная группа гематологических нарушений, одними из которых являются так называемые рефрактерные анемии).

К резкому угнетению костномозгового кроветворения приводят внешние (ионизирующая радиация, цитостатические препараты, различные

химические вещества) и внутренние (влияние эндогенных токсических веществ при уремии, гипотиреозе и других состояниях) факторы.

Патогенез. В основе данного патогенетического варианта анемий лежит нарушение нормальной продукции эритроидных клеток в костном мозге. При этом часто одновременно с угнетением эритропоэза имеется нарушение продукции клеток гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков, что отражается на составе периферической крови (панцитопения) и служит ориентиром в распознавании возможного механизма развития анемии.

В основе развития анемии может лежать так называемый миелодиспластический синдром (МДС), который является результатом приобретенного дефекта стволовой клетки-предшественницы миелопоэза, что приводит к нарушению нормальной дифференцировки клеток различных ростков костного мозга (эритроидного, гранулоцитарного, тромбоцитарного). Вследствие этого гемопоэз (эритропоэз) оказывается неэффективным и в результате развиваются цитопении в различных сочетаниях. Основным признаком, позволяющим заподозрить МДС, является бедность клетками периферической крови в сочетании с высокой клеточностью костного мозга и признаками дисплазии всех ростков кроветворения. МДС встречается почти исключительно у больных пожилого и старческого возраста, характеризуется анемией, рефрактерной к лечению препаратами железа, витамином В₁₂, фолиевой кислотой, повышением в костном мозге эритроидных клеток, содержащих железо (рефрактерная анемия с сидеробластами).

В настоящее время одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при апластической анемии считается иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественницы гемопоэза. Костномозговая недостаточность при апластической анемии развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами.

Классификация.

Выделяют несколько вариантов приобретенной апластической анемии.

Идиопатическая апластическая анемия – при которой этиологический фактор не идентифицирован.

Вирус-ассоциированные – связанные с парентеральными вирусами гепатита, вирусом Эпштейн-Барр, вирусом иммунодефицита человека, парвовирусом В19 у больных с иммунодефицитом.

Лекарственные и токсические – возможные этиологические факторы- хлорамфеникол, бензин, радиация.

Вторичная апластическая анемия (апластический синдром) – на фоне иммунных заболеваний (системная красная волчанка и другие диффузные болезни соединительной ткани), при наследственных заболеваниях с иммунными дефектами (гипогаммаглобулинемия, синдром Ниймеген, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром), тимоме и карциноме тимуса, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях (Т-лейкоз из больших

гранулированных лимфоцитов, лимфома с поражением селезенки), миелодиспластическом синдроме.

Клиника обусловлена снижением количества клеток крови (анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения) и представлена сочетанием анемического, геморрагического (петехиальные высыпания на коже, кровоподтёки, носовые и десневые кровотечения, меноррагии) синдромов и повышения риска развития инфекционных заболеваний (пневмонии, отита, пиелита, возможно развитие сепсиса).

Диагностика. К диагностическим критериям анемии при костномозговой недостаточности относятся:

- нормохромная (реже гиперхромная) анемия;
- ретикулоцитопения (вплоть до полного отсутствия ретикулоцитов при некоторых формах);
- лейкопения за счет снижения содержания нейтрофильных гранулоцитов (гранулоцитопения);
- тромбоцитопения различной степени выраженности;
- лихорадка, инфекционные осложнения, язвенно-некротические поражения слизистых оболочек;
- геморрагический синдром;
- изменения картины костномозгового кроветворения в соответствии с характером основного патологического процесса (замещение жировой тканью, инфильтрация бластными клетками и др.).

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению апластической анемии Национального гематологического общества (2019) выделены следующие **критерии диагноза апластической анемии**:

- трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин < 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $< 2,0 \times 10^9$), тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^9$);
- уменьшение клеточности костного мозга < 25 % (по отношению к возрастной норме), или клеточность > 25 % но < 50 % при содержании миелодных элементов (т.е. исключая лимфоциты и плазматические клетки), < 30 % и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга (стерильная пункция);
- аплазия костного мозга (преобладание жирового костного мозга) в биоптате подвздошной кости (билатеральная трепанобиопсия).

Критерии тяжести апластической анемии:

- нетяжелая - гранулоцитопения $> 0,5 \times 10^9$ /л.;
- тяжелая - гранулоцитопения $< 0,5 \times 10^9$ /л., тромбоцитопения $< 20 \times 10^9$;
- сверхтяжелая - гранулоцитопения $< 0,2 \times 10^9$ /л.

При определении тяжести апластической анемии учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения.

Лечение проводит врач-гематолог в условиях стационара, реже поликлиники (при легких формах и в случае компенсации).

Лечебные мероприятия направлены на ликвидацию этиологического фактора и лечение основного заболевания.

С заместительной целью по показаниям проводятся гемотрансфузии компонентов крови, реже цельной крови. При аутоиммунных формах используются глюкокортикостероиды. Определенный положительный эффект может дать спленэктомия.

К перспективным методам лечения относится пересадка костного мозга.

В последнее десятилетие стали использовать средства, стимулирующие гемопоэз. Стимуляторы эритропоэза – рекомбинантные эритропоэтины человека и их аналоги – эпоэтин бета (рекормон), эпоэтин альфа (эпокомб, эпокрин, эпрекс), дарбэпоэтин альфа (аранесп). Препараты, стимулирующие лейкопоэз – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы – пэгфилграстим (неуластим), филграстим (нейпоген, грасальва), ленограстим (граноцит).

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению апластической анемии Национального гематологического общества (2019) отмечено, что при наличии иммунной агрессии, направленной на клетки-предшественницы гемопоэза проводится комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) с использованием двух основных препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, антитромбоцитарного глобулина (АТГ) и циклоспорина А, и/или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) может рассматриваться как терапия выбора (1-й линии) при наличии HLA-идентичного родственного донора костного мозга, молодом возрасте пациента, коротком гемотрансфузионном анамнезе.

Современная патогенетическая терапия апластической анемии дополнительно может включать препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения и одновременное подавление активации цитотоксических клеток.

Стимулятор кроветворения элтромбопаг является агонистом тромбопоэтиновых рецепторов, которые локализуются не только на мегакариоцитах, но и на стволовых клетках крови. При использовании в комплексной терапии элтромбопага отмечается улучшение гематологических показателей, повышается частота полного ответа на комплексную терапию и общая выживаемость пациентов.

Современная программа лечения апластической анемии может включать и другие терапевтические воздействия - хелаторную терапию и спленэктомию.

Огромную роль играет заместительная гемотрансфузионная терапия - трансфузии донорских клеток крови (эритроцитарная взвесь и концентрат тромбоцитов).

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению апластической анемии Национального гематологического общества (2019) отмечается, что использование при лечении больных апластической анемией глюкокортикоидных гормонов как основного метода терапии, неконтролируемой длительной монотерапии циклоспорином А (более 6 месяцев) и необоснованное применение колониестимулирующих факторов могут создать неблагоприятные условия для начала комбинированной ИСТ и снижать ее эффективность.

Прогноз у пациента с анемией при костно-мозговой недостаточности серьезный и часто зависит от основного заболевания.

ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (АНЕМИЯ ПРИ УМЕНЬШЕНИИ МАССЫ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭРИТРОЦИТОВ)

Постгеморрагическая анемия (анемия при уменьшении массы циркулирующих эритроцитов) развивается при уменьшении массы циркулирующей крови. Основной причиной развития данного варианта анемий являются острые кровопотери различной локализации.

Выделение в отдельную группу постгеморрагических анемий нецелесообразно, так как в нее должны быть включены и ЖДА при кровоточащем геморрое и анемии при острых кровотечениях из варикозно-расширенных вен, язвы двенадцатиперстной кишки. Между тем механизмы развития и патогенетическая терапия при указанных анемиях совершенно различны (препараты железа при ЖДА и трансфузии эритроцитов при острых кровопотерях).

Этиология и патогенез. Острая постгеморрагическая анемия развивается при кровотечениях, которые могут быть явными и скрытыми, наружными и внутренними (из внутренних органов в окружающие их ткани или полости). Кроме того, различают кровотечения артериальное, венозное, капиллярное и смешанное (например, при ранении печени, селезенки).

При острой массивной кровопотере (острые постгеморрагические анемии) возникает выраженная нехватка переносчика кислорода, развиваются одышка и сердцебиение. В первые сутки, до введения в кровеносное русло солевых и иных растворов, содержание эритроцитов и концентрация гемоглобина могут быть нормальными вследствие гемоконцентрации.

После пероральной или парентеральной регидратации у пациента быстро уменьшаются концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов, однако самочувствие улучшается.

Острая массивная кровопотеря ведёт к уменьшению объёма циркулирующей крови (ОЦК), плазмы, эритроцитов. Быстрая потеря большого объёма крови сама по себе опаснее потери переносчика кислорода.

При хронической кровопотере развивается хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия.

Клиническая картина кровотечения включает признаки остро возникшей постгеморрагической анемии и появление крови в выделениях из желудочно-кишечного тракта (кровавая рвота, мелена), легких, моче (гематурия) и т.д.

Тяжесть состояния обусловлена внезапным уменьшением ОЦК и последующей гемодилюцией со снижением кислородной емкости крови.

Выраженность симптоматики в значительной мере зависит от количества излившейся крови и скорости кровотечения. Небольшое по объему (150–200 мл) кровотечение может пройти незаметно для больного или вызвать лишь нерезкую кратковременную слабость, обнаруживая себя в дальнейшем черными испражнениями.

Обильное кровотечение сопровождается обычными признаками острой кровопотери: общей слабостью вплоть до обморочных состояний, бледностью кожного покрова, резкой жаждой, заострившимися чертами лица, слабым, легко сжимаемым учащенным пульсом, падением АД.

Гиповолемия и обморок могут быть самыми ранними симптомами острого желудочно-кишечного кровотечения, при этом остальные признаки кровотечения в виде рвоты "кофейной гущей", дегтеобразного стула, анемии могут обнаружиться гораздо позднее. Коварство желудочных кровотечений, проявляющихся приступами внезапной слабости и обмороком, в том, что в отличие от других внутренних кровотечений (в случаях разрыва трубы при внематочной беременности, при разрывах селезенки и т. д.) им часто не предшествует острая боль.

В отдельных случаях наступает шок, кожа принимает восковидный оттенок и покрывается холодным потом, лицо становится мертвенно бледным, губы цианотичны, зрачки расширяются, нитевидный пульс зачастую нельзя сосчитать, резко падает или перестает определяться АД, больной теряет сознание.

Основными признаками кровотечения являются тахикардия и артериальная гипотензия в положении лежа, увеличение пульса на 30 ударов в 1 минуту и более или выраженное головокружение при переходе из горизонтального положения в положение сидя или стоя, признаки истечения крови (мелена, кровавая рвота, легочное кровотечение, гематурия и др.).

Диагностика. К основным диагностическим признакам постгеморрагической анемии относятся:

- нормохромная анемия;
- ретикулоцитоз;
- тромбоцитоз (нередко);
- нейтрофильный лейкоцитоз;
- клинические проявления острой кровопотери (мелена, маточное кровотечение и др.);
- нарушения гемодинамики (тахикардия, снижение АД, одышка);
- наличие возможных клинических проявлений основного заболевания (язвенная болезнь, цирроз печени и др.).

Лечение. После установления диагноза кровотечения больной подлежит экстренной госпитализации в хирургическое отделение (даже при небольшом кровотечении и общем удовлетворительном состоянии), так как в любой момент кровотечение может возобновиться и стать катастрофическим.

При наличии признаков массивного кровотечения (выраженная бледность кожных покровов и слизистых оболочек, холодный пот, тахикардия свыше 100 ударов в 1 минуту, систолическое АД менее 100 мм рт. ст.) пациента госпитализируют в реанимационное отделение.

Основной задачей оказания неотложной помощи при массивных кровотечениях считают немедленное восполнение объема циркулирующей крови и компенсацию кровопотери, нередко угрожающей жизни.

В этих целях целесообразно немедленно перелить в вену 400 мл раствора полиглюкина, а при его отсутствии произвести вливание изотонического раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы (1000 мл и более при необходимости). При резком падении АД (ниже 60 мм рт.ст.) внутривенное вливание должно быть произведено обязательно, а транспортировка пациента возможна лишь после стабилизации показателей гемодинамики. При отсутствии признаков сердечной недостаточности первую порцию изотонического раствора натрия хлорида (до 400 мл) вводят внутривенно струйно.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Определение.

Гемобласты представляют собой опухолевые заболевания кроветворной ткани. Их подразделяют на две большие группы – лейкозы и гематосаркомы.

Лейкозы – опухоли из кроветворной ткани с первичной локализацией в костном мозге. Опухолевые клетки легко выходят в периферическую кровь, обуславливая характерную гематологическую картину. Наиболее частым общим признаком лейкозов является угнетение кроветворения, причём преимущественно того ростка, к которому относятся опухолевые клетки.

Гематосаркомы – опухоли из кроветворной ткани с первичной костномозговой локализацией и выраженным местным опухолевым ростом.

Классификация. Все лейкозы, исходя из морфологических особенностей опухолевых клеток, составляющих субстрат лейкоза, делятся на **острые** и **хронические**. При острых лейкозах субстратом опухоли являются бластные клетки, при хронических лейкозах – созревающие и зрелые клетки.

Этиология. Причины гемобластозов окончательно не ясны. Мужчины болеют чаще, чем женщины (3:2), у детей и лиц пожилого (старческого) возраста гемобласты встречаются чаще, чем у лиц зрелого возраста.

Установлен ряд факторов, влияющих на частоту заболевания гемобластозами:

- радиационный фактор: ионизирующая радиация, облучение по поводу различных заболеваний, применение радиоактивных изотопов;

- химический фактор – бензол и другие токсические вещества;
- ятрогенный лекарственный фактор – прием лекарственных препаратов цитостатического действия (метотрексат, циклофосфан, азатиоприн, хлорбутин и др.);
- генетический фактор - нарушения состава и структуры хромосомного аппарата, наследственно обусловленные или приобретенные под влиянием мутагенных факторов;
- вирусный фактор (в частности, вирус Эпштейна-Барра);
- метаболический фактор – обменные нарушения, например изменение обмена триптофана (метаболиты триптофана обладают лейкозогенным действием).

Все указанные факторы имеют значение при определенных формах гемобластозов, однако несомненное участие их в происхождении заболевания в каждом конкретном случае не установлено.

Известны факты острого миелобластного лейкоза, острого эритромиелоза на фоне длительной химиотерапии хронического лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема, миеломной болезни, лимфогранулематоза.

Показана роль наследственных дефектов: доминантное или рецессивное наследование хронического лимфолейкоза, низкая заболеваемость в одних этнических группах и повышенная – в других. Наследуется не сам лейкоз, а повышенная изменчивость, нестабильность хромосом, предрасполагающая родоначальные клетки кроветворения к лейкозной трансформации

Патогенез. Предполагается, что этиологический фактор повреждает ДНК кроветворной клетки, нарушает генетический код и приводит к безостановочному размножению и нарушению дифференциации той или иной разновидности клеток. В соответствии с этим представлением в настоящее время общепризнанной является клоновая теория патогенеза гемобластозов, как и опухолевых заболеваний вообще. Лейкозные клетки представляют собой клон, потомство одной мутировавшей клетки. Полагают, что мутации клеток в организме происходят непрерывно, но измененные клетки уничтожаются иммунной системой. В связи с этим для развития опухолей вероятно необходимым условием является ослабление иммунной защиты макроорганизма.

Дальнейшее распространение опухоли осуществляется путем метастазирования этих клеток по кроветворной системе.

Другой патогенетической особенностью является постепенное озлокачествление опухолевого процесса, обозначаемое термином «опухолевая прогрессия». Опухолевая прогрессия выражается следующими явлениями: угнетением нормального кроветворения, наступлением «бластного криза», появлением способности лейкозных клеток расти вне органов кроветворения.

Нестабильность генотипа злокачественных клеток обуславливает появление в первоначальном опухолевом клоне новых клонов, среди которых в процессе жизнедеятельности, под воздействием лечебных средств "отбираются" наиболее автономные клоны. Этим феноменом объясняются прогрессивность течения лейкозов и их возможное «ускользание» из-под контроля цитостатиков.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Классификация. В основе выделения острого лейкоза лежит не временной фактор (длительность течения болезни), а морфологические особенности опухолевого субстрата, значительное увеличение содержания бластных клеток в костном мозге и появление их в периферической крови. Таким образом, диагноз острого лейкоза может быть поставлен только на основании гематологического исследования.

Выделяют следующие **варианты острого лейкоза** в соответствии со схемой кроветворения:

1. Миелоидные:

- миелобластные;
- миеломонобластные;
- монобластные;
- промиелоцитарный острый лейкоз.

2. Эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо).

3. Мегакариобластные и т.д.

4. Лимфобластные: В- и Т-клеточные.

Приведенная классификация основана на морфологических, главным образом, цитохимических свойствах бластных клеток. Следует подчеркнуть, что надежных клинических критериев, позволяющих дифференцировать различные формы острых лейкозов, не существует, хотя ряд симптомов может чаще встречаться при определенных формах острого лейкоза.

Минимальный набор цитохимических исследований бластных клеток включает гликоген (ШИК-реакция), пероксидазу, неспецифическую альфа-эстеразу, кислые мукополисахариды.

Необходимость выделения форм острого лейкоза обусловлена наличием специальных терапевтических программ для лечения разных форм у детей и взрослых.

Классификация стадий острого лейкоза включает:

1. Начальная стадия.

2. Развернутый период (первая атака, рецидив).

3. Ремиссия. Полная клинико-гематологическая ремиссия характеризуется нормализацией общего состояния больного, отсутствием признаков лейкозной инфильтрации лимфоузлов и внутренних органов, наличием в миелограмме костного мозга не более 5% бластных клеток, лимфоидных клеток менее 30%, отсутствием в периферической крови

бластных клеток, количества лейкоцитов не менее $3,0 \times 10^3$ в 1 мкл и тромбоцитов не менее $1,0 \times 10^5$ в 1 мкл периферической крови.

4. Выздоровление – полная клинико-гематологическая ремиссия на протяжении 5 и более лет.

5. Рецидив острого лейкоза.

6. Терминальная стадия – отсутствие эффекта от цитостатической терапии, резкое угнетение нормального кроветворения.

Выделяют алейкемическую (без выхода бластных клеток в кровь) и лейкокемическую (с выходом бластных клеток в периферическую кровь) фазы острого лейкоза.

Клиника. Проявления острого лейкоза могут быть весьма многообразными, в связи, с чем их можно представить в виде следующих синдромов:

- синдром лейкокемической пролиферации – увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки и поражение других органов (легкие, миокард, желудок, кишечник, почки, мозговые оболочки, кожа и др.);

- анемический (гипоксически-циркуляторный) синдром – слабость, бледность, одышка, сердцебиение, сонливость, головокружение, головная боль;

- геморрагический синдром - характерны петехиальные геморрагические высыпания на коже и слизистых; носовые, десневые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения, а также внутриорганные и полостные кровоизлияния (гемоторакс, кровоизлияние в головной мозг и т.д.);

- иммунодефицитный синдром - повышенная склонность к инфекциям;

- синдром общей опухолевой интоксикации (слабость, потливость, лихорадка, анорексия, снижение массы тела);

- паранеопластический синдром - выраженные оссалгии, артралгии и др. проявления.

Одним из частых осложнений острого лейкоза является **нейролейкемия** - лейкокемическое поражение (инфильтрация) нервной системы. Часто встречается при остром лимфобластном лейкозе детей. Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга (это более тяжелый прогностически тип опухолевого роста). Клиника нейролейкемии складывается из менингеального и гипертензионного синдромов: стойкая головная боль, повторная рвота, вялость, раздражительность, отек дисков зрительных нервов, нистагм, косоглазие и другие признаки поражения черепных нервов и менингеальные знаки. Обнаружение высокого цитоза и бластных клеток в спинномозговой жидкости является более ранним признаком нейролейкемии, чем описанная

клиническая картина. При внутримозговых метастазах – картина опухоли мозга без цитоза.

Клинические особенности различных вариантов острого лейкоза. При большинстве лейкозов в дебюте заболевания отмечается нарастающая "беспричинная" слабость, недомогание, иногда одышка, головокружение, обусловленные анемией. Повышение температуры тела, интоксикация – частые симптомы нелимфобластных острых лейкозов. Увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки в развернутой стадии встречается не при всех острых лейкозах, но может развиваться в терминальной стадии любого лейкоза. Геморрагический синдром обусловлен тромбоцитопенией: кровоточивость слизистых оболочек, петехиальная сыпь на коже, особенно голеней. В легких, миокарде могут появляться лейкозные бластные инфильтраты.

Миелобластный и миеломонобластный лейкозы - наиболее частые формы острого лейкоза у взрослых. Вначале заболевания при этих формах печень и селезенка обычно нормальных размеров, лимфатические узлы не увеличены. Часто отмечаются глубокая гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения. Нередко у пациентов выражена интоксикация, повышена температура тела.

Острый лимфобластный лейкоз чаще встречается у детей. Как правило, с самого начала протекает с лимфаденопатией, увеличением селезенки, оссалгиями. В крови в дебюте болезни может отмечаться лишь умеренная нормохромная анемия и лейкопения, при этом в костном мозге – тотальный бластоз.

Острый промиелоцитарный лейкоз встречается довольно редко; характеризуется быстротой течения. В клинической картине отмечается выраженная интоксикация, кровоточивость и гипофибриногенемия, обусловленные ДВС-синдромом. Лимфатические узлы, печень и селезенка обычно не увеличены. В гемограмме анемия, выраженная тромбоцитопения, в костном мозге – большой процент бластов. Непосредственной причиной смерти чаще всего бывает кровоизлияние в мозг.

Острый монобластный лейкоз встречается относительно редко. Типичное начало этой формы мало отличается от миелобластной, но более выражены интоксикация и повышение температуры тела до фебрильных цифр. К частым симптомам относятся гингивит и гиперплазия слизистой оболочки десен из-за наличия в них лейкемических пролифератов. В крови в дебюте болезни может быть относительно долго сохранен гранулоцитарный росток, и наряду с бластными обнаруживается много зрелых, «уродливых» моноцитов.

Острый плазмобластный лейкоз характеризуется появлением в костном мозге и крови плазмобластов и плазмочитов с чертами клеточного атипизма, недифференцируемых бластов. Характерные цитохимические признаки этой формы острого лейкоза неизвестны; ее особенностью является обнаружение парапротеина в сыворотке. Нередко выражены

экстрамедуллярные лейкемические очаги – увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, лейкемиды в коже, яичках.

Острый мегакариобластный лейкоз встречается очень редко. В костном мозге и крови – мегакариобласты и недифференцированные бласты. Нередко в крови и костном мозге встречаются уродливые мегакариоциты и осколки их ядер. Характерен тромбоцитоз (более $1 \times 10^7/\text{мкл}$).

Острый эритромиелоз встречается сравнительно редко. Характеризуется гиперплазией клеток красного ряда без признаков резкого гемолиза. Клинические симптомы: прогрессирование нормо- или гиперхромной анемии без ретикулоцитоза (обычно до 2%), желтушность из-за распада эритрокариоцитов, нарастающие лейкопения и тромбоцитопения. В костном мозге повышено содержание клеток красного ряда с наличием многоядерных эритробластов и недифференцированных бластных клеток. В отличие от других форм острого лейкоза опухолевые клетки красного ряда нередко дифференцируются до стадии оксифильного нормоцита или до эритроцита. Острый эритромиелоз часто трансформируется в острый миелобластный лейкоз.

Диагностика. Наиболее частые признаки всех лейкозов - немотивированная слабость, быстрая утомляемость, позже - анемический синдром и цитопения. Иногда на ранних стадиях наблюдают лейкоцитоз и изменения в формуле крови или костного мозга. Диагноз острого лейкоза можно предположить при наличии необъяснимой цитопении (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

При цитопении, даже одного ростка кроветворения, всегда необходимо исследовать костный мозг (пункция костного мозга) и оценить его формулу. Диагностика острых лейкозов строится на данных цитологического исследования крови и костного мозга, обнаруживающих высокий процент бластных клеток.

Программа обследования включает:

- общий анализ крови с определением количества тромбоцитов и ретикулоцитов, определением времени свертывания и кровотечения;
- стерильную пункцию с изучением миелограммы и цитохимическим исследованием для установления морфологического варианта.

При необходимости для уточнения диагноза проводится трепанобиопсия и пункция лимфоузла.

Изменения лабораторных показателей при остром лейкозе: 1) в общем анализе крови признаки анемии, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, количество лейкоцитов нормальное или пониженное (алейкемическая фаза) и повышенное (лейкемическая фаза), бласты, отсутствие эозинофилов и базофилов, лейкемический провал (в лейкоцитарной формуле представлены самые молодые и зрелые формы гранулоцитов с отсутствием переходных форм); 2) в миелограмме – угнетение красного и тромбоцитарного ростков кроветворения, бластные клетки составляют от 20 до 90%.

Высокое содержание бластов в костном мозге отмечается при всех острых лейкозах, за исключением острого малопроцентного лейкоза, при котором в течение многих месяцев в крови и костном мозге процент бластных клеток может быть менее 15-20 % (в костном мозге при этой форме процент бластов может быть меньше, чем в крови). Форму острого лейкоза устанавливают с помощью цито- и гистохимических методик.

Лечение. Установив диагноз острого лейкоза, необходимо немедленно направить больного в специализированный стационар (гематологическое отделение), где будет уточнен вариант заболевания и назначено соответствующее ему лечение. Ни в коем случае нельзя назначать общие программы лечения, их не существует. Для каждого лейкоза предусмотрены свои программы. Большинство лейкозов излечимы (от 30 до 80%), но только при условии программного лечения, отсутствия предварительной терапии, когда по поводу опухоли проводят неполноценную терапию, в частности преднизолоном, стимулирующую рост в опухолевом клоне клеток субклонов, устойчивых к терапии. В этом случае быстро наступает рецидив, устойчивый ко всем программам лечения.

Для лечения острых лейкозов часто необходимы донорские тромбоциты, поэтому без них нельзя начинать лечение.

Полихимиотерапия. Основная задача лечения – эрадикация (искорение) лейкемических (лейкозных) клеток. Что достигается применением большого количества химиопрепаратов с различным механизмом действия. Антилейкемические препараты наиболее активны по отношению к делящимся клеткам, причем некоторые из них активны в определенный период митоза (фазово- и циклоспецифические – 6-меркаптопурин, цитозар, метотрексат), другие препараты в течение всего митотического цикла (циклонеспецифические – циклофосфан, винкристин, преднизолон). При лечении пациента необходимо сочетание фазово- и циклоспецифических препаратов с циклонеспецифическими. Комбинация препаратов составляется в зависимости от варианта острого лейкоза и возраста пациента.

Полихимиотерапия острых лейкозов подразделяется на три основных этапа: индукция (вызывание) ремиссии, консолидация (закрепление) ремиссии, противорецидивная терапия. Во время лечения осуществляется контроль за показателями периферической крови и в зависимости от количества лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови проводится коррекция доз вводимых препаратов.

Индукция ремиссии проводится в течение 4-6 недель различными комбинациями цитостатических препаратов. Консолидация ремиссии – 2-3 курса теми же препаратами, которые вызвали ремиссию. Противорецидивная терапия проводится до 3-5 лет. Поддерживающую терапию при установленном диагнозе и наличии ремиссии можно проводить и в амбулаторных условиях.

Наиболее известные комбинации цитостатических препаратов: VAMP (винкристин + метотрексат (аметоптерин) + 6-меркаптопурин +

преднизолон), РОМР (6-меркаптопурин + винкристин + метотрексат + преднизолон), СОАР (циклофосфан + цитозар + винкристин + преднизолон), TRAMPCOL (тиогуанин + рубомицин + цитозар + метотрексат + преднизолон + циклофосфан + винкристин + L-аспарагиназа), AVAMP (цитозинарабинозид + винкристин + метотрексат + 6-меркаптопурин + преднизолон).

Концепции как специфической, так и поддерживающей терапии постоянно пересматриваются и совершенствуются.

Всем больным острым лимфобластным лейкозом проводят профилактику нейрорлейкемии: первую люмбальную пункцию с введением метотрексата производят при всех формах острого лейкоза во всех возрастных группах в первые дни после установления диагноза острого лейкоза. У детей с острым лимфобластным лейкозом в период индукции ремиссии каждые 2 недели повторно вводят метотрексат. Профилактика нейрорлейкемии может включать облучение головы, эндолумбальное введение цитозара наряду с метотрексатом.

При локализации очагов лейкемической инфильтрации в средостении, глотке, яичке и некоторых других проводится рентгенотерапия этих областей.

Если у пациента в начале лечения происходит быстрый лизис лейкозных клеток, то могут возникнуть нарушения метаболизма, в том числе гиперурикемия, гиперфосфатемия, и гиперкалиемия. В предвидении подобной ситуации следует обеспечить достаточную гидратацию больного, поддерживать электролитное равновесие и щелочную реакцию мочи. Гиперурикемию можно свести к минимуму, назначая перед началом химиотерапии аллопуринол, замедляющий превращение ксантина в мочевую кислоту.

Трансплантация костного мозга. В начале периода ремиссии можно рекомендовать пересадку молодым пациентам костного мозга от родных братьев или сестер, совместимых с больным по антигенам системы HLA.

Гемотрансфузии. В процессе лечения возникает необходимость в переливании компонентов крови с заместительной целью – тромбоцитов (тромбоцитарная масса), эритроцитов (эритромаасса), значительно реже цельной крови.

Дезинтоксикационная терапия.

Средства, стимулирующие гемопоэз. Стимуляторы лейкопоэза – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы – пэгфилграстим (неуластим), филграстим (нейпоген, грасальва), ленограстим (граноцит). Препараты, стимулирующие эритропоэз – рекомбинантные эритропоэтины человека и их аналоги – эпоэтин бета (рекормон), эпоэтин альфа (эпокомб, эпокрин, эпрекс), дарбэпоэтин альфа (аранесп).

Антибактериальная терапия. Инфекционные осложнения при острых лейкозах являются весьма грозными, в связи, с чем активная терапия антибиотиками широкого спектра действия должна проводиться

своевременно и в достаточных дозах. Особую опасность для пациента представляют оппортунистические и госпитальные инфекции.

В процессе лечения могут быть достигнуты полная клинико-гематологическая ремиссия, частичная клинико-гематологическая ремиссия, выздоровление – состояние полной клинико-гематологической ремиссии с безрецидивным течением на протяжении 5 лет и более.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

Классификация. Хронические лейкозы – опухоли кроветворной ткани, основной субстрат которых составляют созревающие и зрелые клетки. Для всех хронических лейкозов характерна длительно текущая стадия моноклоновой доброкачественной опухоли, поэтому они и называются по зрелым и созревающим клеткам, составляющим субстрат опухоли.

Выделяют два основных вида хронических лейкозов:

- хронический миелоидный лейкоз (миелолейкоз);
- хронический лимфатический лейкоз (лимфолейкоз).

В каждой форме выделяют ряд подформ.

Из других хронических лейкозов следует отметить эритремию и группу парапротеинемических гемобластозов, к которым относятся миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема.

Эритремия – миелопролиферативное заболевание, хронический, доброкачественно текущий лейкоз, при котором наблюдается повышенное содержание эритроцитов, а также нейтрофильных лейкоцитов и тромбоцитов, увеличено количество циркулирующей крови.

Клиническая картина эритремии проявляется двумя большими синдромами - плеторическим и миелопролиферативным.

Плеторический* синдром обусловлен увеличенным содержанием эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. *Плетора – полнокровие.

Плеторический синдром складывается из: 1) субъективных симптомов; 2) изменений со стороны ССС; 3) изменений лабораторных показателей. К субъективным симптомам относятся головная боль, головокружение, нарушения зрения, стенокардические боли, кожный зуд, эритромелалгия (внезапное возникновение гиперемии с цианотичным оттенком кожи пальцев рук, сопровождающееся резкими болями), чувство онемения и зябкость конечностей. Нарушения со стороны ССС проявляются в изменении окраски кожных покровов и видимых слизистых оболочек по типу эритроцианоза, особенно окраски слизистой оболочки в месте перехода мягкого неба в твердое (симптом Купермана), артериальной гипертензии, развитии тромбозов, реже кровоточивости, возможны отеки голеней и стоп с локальной гиперемией и резким жжением (эритромелалгия). Нарушения ССС могут приводить к серьезным осложнениям: острому инфаркту миокарда, инсульту, тромбозу почечных артерий, нарушению зрения. Сдвиги в лабораторных показателях отмечаются, главным образом, в общем анализе крови – увеличение количества эритроцитов и содержания гемоглобина,

повышение вязкости крови и гематокрита, тромбоцитоз, умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, резкое замедление СОЭ.

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией всех трех ростков кроветворения в костном мозге и экстрамедуллярно и включает субъективные симптомы, гепатомегалию и/или спленомегалию, изменения в лабораторных показателях. К субъективным симптомам относятся слабость, потливость, повышение температуры тела, боли в костях, чувство тяжести в правом и левом подреберьях. Увеличение селезенки объясняется миелоидной метаплазией органа (появление очагов экстрамедуллярного кроветворения) и застоем в ней крови. В периферической крови панцитоз, в костном мозге трехростковая гиперплазия, в пунктате селезенки очаги миелоидной метаплазии органа.

К осложнениям заболевания, кроме указанных выше, относятся сосудистые тромбозы (мозговых, коронарных, периферических артерий), геморрагический синдром (кровотечения после малых оперативных вмешательств, например, экстракция зуба, из сосудов желудочно-кишечного тракта), эндогенная урикемия и урикозурия, что может проявляться симптомами мочекаменной болезни и подагрического артрита.

Диагностика. Эритремию диагностируют на основании гематологических сдвигов, сочетающихся с плеторическим и миелопролиферативным синдромами. Предположение об эритремии возникает, если содержание эритроцитов выше $5,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобина выше 177 г/л и показателя гематокрита 52% у мужчин и соответственно $5,0 \times 10^{12}/л$, 157 г/л и 47% у женщин.

Лечение. В развернутой стадии болезни при наличии плеторического синдрома, но без лейко- и тромбоцитоза применяют кровопускания как самостоятельный метод терапии. Извлекают по 300-500 мл крови за 1 раз через день (в условиях стационара) и через 2 дня (в условиях поликлиники). При неэффективности кровопусканий и формах болезни с панцитозом и спленомегалией назначают цитостатическую терапию (иминос, миелосан и др.).

При наличии признаков тромбоза назначают антикоагулянтную и антиагрегантную терапию. Лечение артериальной гипертензии и стенокардии проводят в соответствии со стандартами лечения этих заболеваний. При приступах эритромелалгии применяют ацетилсалициловую кислоту, неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (ибупрофен, диклофенак), возможно применение этих препаратов для наружного применения – 5% крем или 5% гель ибупрофена или 1% гель диклофенака. Селективные ингибиторы ЦОГ-2: целекоксиб, нимесулид, мелоксикам противопоказаны, поскольку ингибируя ЦОГ-2, они увеличивают риск тромботических осложнений и повышают сердечно-сосудистый риск.

Исходы эритремии (миелофиброз, острый лейкоз, хронический миелолейкоз) лечат в соответствии с правилами лечения этих заболеваний.

Хронический миелоидный лейкоз (миелолейкоз) – хронически протекающее миелопролиферативное заболевание, развивающееся из клеток-

предшественников миелопоэза, которые сохраняют способность дифференцироваться до зрелых форм.

Этиология. Причиной патологического роста клеток считается мутация клетки-предшественницы миелопоэза, что подтверждается обнаружением у больных патологической Ph-хромосомы (филадельфийской) в клетках миелоидного, эритроидного, моноцитарного и тромбоцитарного рядов.

Заболевание возможно у людей любого возраста и пола, но редко бывает у детей до 10 лет, а чаще встречается в возрасте около 45 лет.

Опухолевым процессом поражается как гранулоцитарный, так и тромбоцитарный и эритроцитарный ростки костного мозга. В развернутой стадии наблюдается безграничный рост, как правило, только одного ростка – гранулоцитарного. Существенно повышается продукция и мегакариоцитов (тромбоцитов).

Клиника. В начальной стадии у больного отсутствуют жалобы, не увеличена или незначительно увеличена селезенка, отсутствуют симптомы интоксикации, отмечаются изменения в периферической крови и миелоидная пролиферация костного мозга. В развернутой стадии отмечаются выраженные клинко-гематологические проявления. В терминальной стадии отмечается рефрактерность к цитостатической терапии, истощение, значительное увеличение селезенки и печени, дистрофические изменения внутренних органов.

Миелопролиферативный синдром, обусловленный миелоидной пролиферацией костного мозга, включает увеличение печени и селезенки, лейкоэмические инфильтраты на коже в виде папулезных высыпаний, общие симптомы (слабость, потливость, снижение массы тела, повышение температуры) и характерные изменения в костном мозге и периферической крови.

Синдром геморрагического диатеза проявляется геморрагиями и тромбозами, вследствие нарушения прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

Синдром инфекционных осложнений – пневмония, плеврит, гнойные поражения кожи и подкожной клетчатки, обусловленный резким угнетением иммунной системы.

Синдром мочекишечного диатеза, обусловленный гиперурикемией вследствие повышенного распада гранулоцитов.

Терминальная стадия сопровождается бластным кризом и напоминает клинику острого лейкоза - резко усиливаются симптомы развернутой стадии, нарастает интоксикация, возникают явления сердечной недостаточности, тяжелые кровотечения, высокая температура тела с ознобами. Гематологическим признаком терминальной стадии является **бластный криз** – увеличение содержания бластных клеток в костном мозге и крови (сначала миелобластов, затем недифференцируемых бластов). Для этой стадии характерны быстрое нарастание признаков подавления нормальных ростков кроветворения – анемия, тромбоцитопения (с геморрагическим синдромом),

гранулоцитопения, осложняющаяся инфекцией, некрозами слизистых оболочек.

Диагностика. В начальной стадии диагноз можно установить путем анализа "немотивированной" природы нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом в формуле до миелоцитов и промиелоцитов.

Для развернутой стадии заболевания характерны:

1. Лейкоцитоз более 20×10^3 в 1 мкл крови, сдвиг влево до промиелоцитов, эозинофильно-базофильная ассоциация.

2. Появление в лейкоцитарной формуле пролиферирующих форм (миелобласты и промиелоциты) и созревающих гранулоцитов (миелоциты, метамиелоциты).

3. Миелоидная пролиферация костного мозга по данным миелограммы и трепанобиопсии: увеличение общего количества миелокариоцитов, главным образом за счет незрелых форм гранулоцитарного ряда (миелоцитов, промиелоцитов), повышается количество бластов, эозинофилов, базофилов, мегакариоцитов, редуцируется эритропоэз, почти вся жировая ткань заменена миелоидной.

4. Обнаружение Ph-хромосомы в кроветворных клетках.

5. Снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов (менее 25 ед), нарушена их способность к фагоцитозу.

6. Расширение плацдарма кроветворения по данным остеосцинтиграфии.

7. В общем анализе крови – анемия, увеличение СОЭ

8. Увеличение селезенки и печени.

Во время бластного криза отмечается нарастание количества бластов в костном мозге и периферической крови – более 20%, вне криза не превышает 10-15%.

Лечение проводят с момента установления диагноза. В развернутой стадии эффективна терапия миелосаном. При неэффективности миелосана назначают миелобромол. При значительной спленомегалии можно провести облучение селезенки.

С введением в гематологическую практику иматиниба терапия хронического миелолейкоза стала в основном амбулаторной. Иматиниб (гливек) является ингибитором протеинтирозинкиназы – аномального фермента, продуцируемого Ph-хромосомой. На фоне приёма иматиниба в большинстве случаев развивается полная гематологическая и молекулярная ремиссия, контроль за которой необходим на хромосомном уровне - в крови и в костном мозге должна исчезнуть Ph- хромосома. Наиболее точным методом является молекулярный анализ (ПЦР).

В последнее время при лечении стали использовать интерфероны: интерферон альфа-2b (реальдирон) и интерферон альфа-2ф (роферон А).

Из других препаратов следует отметить антимаболизит алкилирующего действия гидроксикарбамид (гидреа, гидроксуреа) часто в сочетании с аллопурином.

При переходе процесса в терминальную стадию может быть использована комбинация цитостатических препаратов, применяемых для лечения острых лейкозов: винкристин и преднизолон, VAMP, цитозар и рубомицин.

При гнойно-воспалительных осложнениях необходимо проводить антибиотикотерапию в полном объеме. Гемотрансфузии показаны при выраженном анемическом синдроме, не купирующемся цитостатической терапией.

Прогноз. Продолжительность жизни составляет 3-5 лет, у отдельных пациентов может достигать 10 лет.

Хронический лимфатический лейкоз (лимфолейкоз) – хронически протекающее лимфопролиферативное заболевание, при котором наблюдается повышенное образование морфологически зрелых лимфоцитов, являющихся субстратом опухоли. Однако эти лимфоциты функционально неполноценны, что проявляется повышенной склонностью к инфекционно-септическим заболеваниям и к аутоиммунным реакциям.

Этиология. Болеют преимущественно пожилые люди (средний возраст 60 лет). У мужчин встречается в 2-3 раза чаще. Несомненную роль играет наследственность и нарушения иммунологической реактивности, значение внешних факторов не установлено. Встречаются случаи с рецессивным и доминантным типом наследования. Иногда наблюдаются хронический лимфолейкоз и лимфосаркома у нескольких членов одной семьи, отмечена высокая частота заболевания среди лиц с различными дисплазиями и дефектами соединительной ткани, а также наследственными нарушениями иммунитета. Хронический лимфолейкоз редок в Японии и Китае.

Источник опухоли – клетка-предшественница лимфопоэза. В настоящее время показан клональный характер как В-, так и Т-клеточных форм хронического лимфолейкоза. При В-клеточной форме, составляющей большинство (94%) случаев хронического лимфолейкоза, могут выявляться нарушения хромосом.

Клиническая картина. Симптомы болезни связаны с инфильтрацией лейкозными лимфоцитами костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и печени. В начальной стадии заболевания отмечается умеренная лимфоаденопатия, умеренное увеличение селезенки, характерные изменения периферической крови и лимфоидная пролиферация костного мозга. Для развернутой стадии характерны выраженные клинико-гематологические проявления. В терминальной стадии – истощение, тяжелая интоксикация, рефрактерность к проводимой терапии, выраженная анемия, значительное увеличение лимфатических узлов и селезенки, геморрагический синдром, дистрофические изменения внутренних органов. Бластный криз в терминальной стадии встречается редко (3-4%), чаще развивается лимфосаркома – интенсивное увеличение лимфоузлов, появление каменистой плотности, инфильтрация и сдавление окружающих тканей.

Ведущим в клинической картине является лимфопролиферативный синдром, включающий:

- увеличение лимфатических узлов и симптомы, связанные с увеличением регионарных лимфатических узлов (медиастинальных, мезентеральных);
- лейкомические инфильтраты в коже (лейкемиды);
- спленомегалия и гепатомегалия;
- общие симптомы (кожный зуд, лихорадка, потливость, боли в костях, в области правого и левого подреберий), обусловленные разрастанием лейкозных клеток в костном мозге и селезенке;
- характерные изменения в периферической крови и костном мозге.

Для хронического лимфолейкоза характерна определенная последовательность поражения лимфатических узлов: в первую очередь увеличиваются шейные лимфатические узлы, затем подмышечные и после этого другие группы лимфатических узлов (средостения, брюшные, паховые). При увеличении брыжеечных и забрюшинных лимфатических узлов могут возникать симптомы, напоминающие таковые при поражении желудочно-кишечного и мочевого трактов.

Прогрессирующее увеличение лимфатических узлов существенно опережает увеличение селезенки, однако спленомегалия, как и лимфаденопатия, наблюдается у большинства больных. Размеры селезенки могут быть значительными, но инфаркты селезенки редки.

При редкой Т-клеточной форме хронического лимфолейкоза отмечается выраженная спленомегалия и гепатомегалия без существенной лимфаденопатии и инфильтративное поражение кожи с расположением лейкозных пролифератов в глубоких слоях дермы и подкожной жировой клетчатке.

В клинической картине можно выделить еще ряд синдромов: синдром иммунодефицита, проявляющийся гнойно-воспалительными осложнениями, синдром аутоиммунных нарушений (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения), геморрагический синдром (десневые, носовые кровотечения, подкожные геморагии).

Диагностика. Заболевание часто может быть диагностировано по картине периферической крови, особенно при наличии генерализованной лимфаденопатии. Подтверждением диагноза служит обнаружение в пунктате костного мозга более 30% лимфоцитов, в трепанате – диффузной лимфоцитарной гиперплазии.

В начальном периоде в общем анализе крови может наблюдаться лишь лимфоцитоз, иногда без значительного лейкоцитоза. В развернутой стадии в крови отмечается лейкоцитоз разной степени выраженности, содержание лимфоцитов в развернутой стадии болезни достигает 80 – 90 %. Большинство клеток представлены зрелыми лимфоцитами, часто их микро- и мезогенерациями. Характерно присутствие в мазках крови клеточных теней (тени Боткина – Гумпрехта); нередко встречаются также клетки Ридера (лимфоциты, имеющие почкообразное или двудольчатое ядро). При

цитохимическом исследовании выявляются повышение содержания в лейкозных лимфоцитах гликогена (часто в виде гранул), что наряду с описанными морфологическими особенностями помогает в диагностике атипичных вариантов хронического лимфолейкоза. По иммунологическим маркерам эти лимфоциты представляют собой единственный клон В-клеток. При Т-клеточном варианте лимфоциты образуют розетки с эритроцитами барана и имеют Т-клеточные поверхностные маркеры.

Эритроцитарный росток в начальной стадии болезни страдает мало, однако с течением времени развивается анемия. Значительная роль в патогенезе анемии принадлежит гемолизу. Аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса наблюдается у 20% больных.

Тромбоцитопения обычно появляется при наличии массивной лимфоидной инфильтрации костного мозга. Однако в ряде случаев тромбоцитопения возникает рано и обусловлена иммунологическим нарушением.

Отмечается увеличение СОЭ, снижается содержание сывороточных иммуноглобулинов. Почти у половины больных развивается гипогаммаглобулинемия, которая с течением времени усугубляется.

Ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование, радиоизотопная лимфография позволяют выявить увеличение парааортальных, медиастинальных, мезентеральных и других групп лимфатических узлов.

Стернальная пункция: в пунктате костного мозга преобладают лимфоциты; в тяжелых случаях уже с самого начала болезни имеется до 50 – 60% лимфоцитов, в более поздних стадиях обнаруживают тотальную лимфоидную метаплазию костного мозга (95–98%). По диагностической ценности стернальная пункция превосходит биопсию и пункцию лимфатического узла, при которой характер гиперплазии лимфоидной ткани не всегда можно установить. В трепанате костного мозга выявляют диффузную лимфоцитарную инфильтрацию.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальную диагностику проводят с неходжкинскими лимфомами, в первую очередь лимфомой из малых лимфоцитарных клеток, которая имеет большое сходство с хроническим лимфолейкозом по клиническому течению и морфологическому субстрату. Критериями отличия лимфомы служит отсутствие диффузной лимфоцитарной инфильтрации костного мозга.

Волосато-клеточный лейкоз. Особая форма хронического лимфолейкоза, при котором лимфоциты имеют гомогенное ядро, напоминающее ядро бласта, ворсинчатые выросты цитоплазмы. Клиническая картина характеризуется увеличением селезенки, незначительным увеличением периферических лимфатических узлов и выраженной цитопенией. В 75% случаев волосато-клеточного лейкоза, протекающего с увеличением селезенки, эффективной оказывается спленэктомия. Если цитопения не связана с увеличением селезенки или есть какие-либо иные органые изменения или лимфаденопатия, терапией выбора являются

интерферон альфа-2b (реальдирон) и интерферон альфа-2f (роферон А) в течение длительного периода с учетом динамики крови.

Лечение хронического лимфолейкоза. Показаниями для начала лечения цитостатиками являются быстрое увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени, нарастание уровня лейкоцитов крови до $50 \times 10^9/\text{л}$. Препаратами выбора являются алкилирующие агенты – хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран) и циклофосфамид (циклофосфан). К хлорамбуцилу чувствительно 50–70% больных, препарат принимают внутрь в дозе 0,1–0,2 мг/кг в сутки по длительной интермиттирующей схеме, поддерживающая доза составляет 10–15 мг 1–2 раза в неделю. Циклофосфамид назначают при отсутствии эффекта от хлорамбуцила, продолжающемся увеличении лейкоцитоза, лимфаденопатии или спленомегалии, а также тенденции к тромбоцитопении.

Поддерживающая терапия требует индивидуального подхода в зависимости от активности болезни. На фоне приема этих препаратов могут уменьшиться лимфатические узлы и селезенка, инфильтрация костного мозга, в результате чего корригируются анемия и тромбоцитопения. Полной ремиссии хронического лимфолейкоза в результате химиотерапии удается добиться редко. Больные требуют тщательного наблюдения, поскольку в процессе химиотерапии может произойти чрезмерное угнетение костного мозга.

При большом увеличении лимфатических узлов, значительных размерах селезенки, особенно в условиях цитопении проводят локальное облучение, при этом часто уменьшаются системные проявления болезни, в частности снижается уровень лимфоцитов в периферической крови.

Новые препараты, используемые для лечения хронического лимфолейкоза: доксорубин (синдроксоцин) – противоопухолевый антибиотик; флударабина фосфат (флудара) противоопухолевый препарат, относящийся к антиметаболитам; иммунодепрессант тимидепрессин; алемтузумаб (кэмпас) – представляющий собой генно-инженерные гуманизированные IgG₁ каппа-моноклональные антитела, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов крови; ингибитор тирозинкиназы Брутона второго поколения – акалабрутиниб

Глюкокортикостероидные гормоны показаны для лечения аутоиммунных цитопений (аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса, аутоиммунная тромбоцитопения). При рефрактерности к ГКС средством выбора может быть спленэктомия. Показанием к спленэктомии является и быстрый рост селезенки, если он не контролируется цитостатиками. При высоком лейкоцитозе прибегают к лейкаферезу. При лимфосаркомном росте проводят лечение по схемам, применяемым при терапии гематосарком.

Существуют доброкачественные и быстро, прогрессирующие формы хронического лимфолейкоза. Прогноз зависит от степени инфильтрации

органов в момент постановки диагноза. Средняя продолжительность жизни больных после установления диагноза около 10 лет.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Определение.

Геморрагический диатез - это клинико-гематологический синдром, характеризующийся кровоточивостью. Объединяет геморрагические и тромбогеморрагические заболевания, а также геморрагические синдромы при инфекционно-септических, иммунных, сердечно-сосудистых, неопластических заболеваниях, акушерской патологии, болезнях новорожденных.

При геморрагических диатезах отмечается выраженная тенденция к повторным кровоизлияниям или кровотечениям, наступающим как самопроизвольно, так и под влиянием незначительных травм. Это может быть как основным проявлением болезни (гемофилия), так и осложнением какого-либо заболевания (лейкозы, апластическая анемия, нефрит и др.)

Гемостаз – остановка кровотечения из поврежденного сосуда – требует комбинированной активности сосудистых, тромбоцитарных и коагуляционных (гуморальных) факторов плазмы крови, уравновешенной действием механизмов, ограничивающих накопление тромбоцитов и фибрина в области повреждения. Система гемостаза включает эндотелий кровеносных сосудов, макромолекулы внутренней оболочки, тромбоциты и плазменные факторы свертывания. Недостаточность факторов, нарушение динамического равновесия между элементами системы, дисфункция любого элемента могут привести к кровотечению (кровоточивости) и тромбозу.

Выделяют 3 звена системы гемостаза: тромбоцитарное, коагуляционное, сосудистое.

Типы кровоточивости:

1. **Гематомный** – болезненные напряженные кровоизлияния в мягкие ткани, в суставы. Типичен для гемофилии А и В.
2. **Петехиально-пятнистый** (синячковый, микроциркуляторный). Характерен для тромбоцитопений, тромбоцитопатий, некоторых нарушений свертываемости крови (гипо- и дисфибриногенемий, дефицита факторов X, II, VII).
3. **Смешанный синячково-гематомный** – сочетание петехиально-пятнистой кровоточивости с появлением больших гематом (забрюшинных, в стенке кишечника и т.д.) при отсутствии поражений суставов и костей либо единичными геморрагиями в суставы. При тяжелом дефиците факторов протромбинового комплекса и фактора XIII, болезни Виллебранда, ДВС – синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков, иммунных ингибиторах факторов VIII или IX.
4. **Васкулитно-пурпурный** – геморрагии в виде сыпи или эритемы (на воспалительной основе), возможен нефрит, кишечные кровотечения;

наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах, легко трансформируется в ДВС-синдром.

5. **Ангиоматозный** тип наблюдается при телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах. Геморрагии определенной сосудистой локализации.

Классификация. В нашей стране принята классификация геморрагических диатезов (З.С. Баркаган, 1988), в соответствии с которой выделяют:

1. Количественные и качественные изменения системы тромбоцитов (тромбоцитопатии):

1.1. Болезнь Верльгофа (идиопатическая, иммунная).

1.2. Симптоматические тромбоцитопении (инфекционно-токсические, медикаментозные, радиационные, гиперспленические, при лейкозах, аплазии при карциноматозе костного мозга).

1.3. Тромбастения Гланцманна.

1.4. Геморрагическая тромбоцитопения

1.5. Тромбогемолитическая и тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц).

2. Нарушения свертываемости крови (коагуляционный гемостаз) – коагулопатии:

2.1. Гемофилия А, В, С.

2.2. Гипопротромбинемия, гипопроконтинемия (нарушение тромбообразования).

2.3. Гипотромбинемия при механической желтухе, поражении печени; дикумариновая.

2.4. Гипо - и афибриногенемия.

2.5. Фибринолитическая пурпура.

3. Нарушение сосудистого звена системы гемостаза – вазопатии.

3.1. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха).

3.2. Геморрагическая пурпура (инфекционная, токсическая, нейровегетативная, трофическая).

3.3. Дизовариальная пурпура (геморрагическая метрпатия).

3.4. С-авитаминоз (скорбут).

3.5. Геморрагические телеангиэктазии (болезнь Рандю-Ослера-Вебера, наследственный ангиоматоз).

3.6. Ангиогемофилия (болезнь Виллебранда).

Из наследственных нарушений гемостаза (составляют 99% всех генетически обусловленных форм кровоточивости) наиболее часты:

- тромбоцитопатии,
- гемофилия А,
- болезнь Виллебранда,
- гемофилия В,
- из сосудистых форм – телеангиэктазия

Среди приобретенных форм преобладают:

- тромбоцитопении вторичные,
- тромбоцитопатии,
- ДВС-синдром,
- геморрагический васкулит,
- дефицит и ингибция факторов протромбинового комплекса (патология печени, механическая желтуха, передозировка не прямых антикоагулянтов).

Все другие формы редки или очень редки.

К основным **клиническим проявлениям** геморрагического диатеза относятся:

- петехии*, пурпура**;
- тяжелые рецидивирующие носовые кровотечения (без очевидной локальной причины);
- длительное кровотечение после удаления зубов, хирургических манипуляций или травмы;
- рецидивирующий гемартроз.

*Петехии - точечные кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки, геморрагические пятна диаметром 1-2 мм, обусловленные пропотеванием эритроцитов через стенку капилляров. Вначале имеют ярко-красную окраску, в последующем цвет изменяется до коричневатого. Петехии не возвышаются над поверхностью кожи и не пальпируются.

**Пурпура - (лат. purpura, пурпурная ткань, багряница, порфира) - множественные кровоизлияния (петехии, экхимозы) в кожу и слизистые оболочки. Другое определение пурпуры - кожная сыпь, образующаяся после имевшего место у человека кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки из капилляров.

Основные **лабораторные тесты**, используемые при подозрении на геморрагический диатез:

- общий анализ крови,
- количественная и морфологическая оценка тромбоцитов в мазке периферической крови,
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, характеризующее целостность внутреннего и общего механизмов гемокоагуляции,
- ПВ – протромбиновое время, выявляющее функции внутреннего и общего механизмов свертывания крови,
- время кровотечения – для оценки целостности сосудов и функциональной активности тромбоцитов.

К основным дифференциально-диагностическим признакам геморрагических диатезов относятся: тип кровоточивости, наследственность, число тромбоцитов, функция тромбоцитов, время кровотечения, время свертывания, ДВС-синдром (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциально-диагностические признаки основных форм геморрагических диатезов

Заболевание Признак	Гемофилия	Болезнь Виллебранда	Тромбоцитопения	Тромбоцитопатия	Гем. васкулит	Болезнь Рандю-Ослера
Тип кровоточивости	гематомный	смешанный	петехиально-пятнистый	петехиально-пятнистый	васкулитно-пурпурный	ангиоматозный
Наследственность	имеется	имеется	нет	часто имеется	нет	имеется
Число тромбоцитов	норма	норма	снижено	норма или снижено	норма	норма
Функция тромбоцитов	норма	нарушение адгезии	норма или нарушена	нарушена	норма	норма
Время кровотечения	норма	удлинено	удлинено	удлинено	норма	норма
Время свертывания	удлинено	удлинено	норма	норма	норма	норма
ДВС- синдром	нет	нет	нет	нет	имеется	может быть

К общим принципам лечения и профилактики геморрагических диатезов относятся:

- противопоказаны препараты, отрицательно влияющие на функцию тромбоцитов (например, аспирин); пункции глубоких вен, внутримышечные инъекции, длительное обездвиживание;
- профилактика травм (особенно черепно-мозговой);
- после выявления конкретного дефекта – специфическая заместительная терапия;
- при угрожающих жизни кровотечениях в качестве временной меры (до выявления конкретного фактора свертывания) возможно переливание свежзамороженной донорской плазмы (10-20 мл/кг) или криопреципитата (5-7 мл/кг) для восполнения недостаточности плазменных факторов свертывания.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Определение. Тромбоцитопении - заболевания, при которых количество тромбоцитов ниже нормы – $150 \cdot 10^9/\text{л}$. Если количество тромбоцитов превышает $50 \cdot 10^9/\text{л}$, геморрагический диатез наблюдается редко.

Причины тромбоцитопений:

- повышенное разрушение тромбоцитов,
- повышенное потребление тромбоцитов,
- недостаточное образование тромбоцитов.

Наследственные тромбоцитопении. При многих наследственных тромбоцитопениях наблюдается изменение различных функциональных

свойств тромбоцитов, что дает основание относить эти болезни к группе тромбоцитопатий. Редко являются истинными, связанными с нарушением активности ферментов гликолиза или цикла Кребса, или нарушением образования тромбопоэтинов.

Приобретенные тромбоцитопении:

- иммунные;
- обусловленные механической травмой тромбоцитов (гемангиомы, спленомегалия и др.);
- угнетение пролиферации клеток костного мозга при химических и радиационных повреждениях, апластических анемиях;
- замещение костного мозга опухолевой тканью;
- соматическая мутация (болезнь Маркиафавы-Микели);
- повышенным потреблением тромбоцитов (ДВС-синдром, тромбозы);
- недостаток витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Иммунные тромбоцитопении можно разделить на 4 группы:

- аутоиммунные,
- гетероиммунные,
- трансиммунные и изоиммунные,
- аллоиммунные.

Иммунные тромбоцитопении встречаются наиболее часто, причем у детей чаще гетероиммунные, у взрослых – аутоиммунные.

В зависимости от антител делятся:

- с антителами против антигенов тромбоцитов;
- против антигенов мегакариоцитов;
- против антигенов общего предшественника тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов.

Аутоиммунные тромбоцитопении. Продолжительность жизни клеток укорачивается до нескольких часов (вместо 7–10 дней). Количество тромбоцитов, образующихся в единицу времени, значительно увеличивается – от 2 до 6 раз, увеличивается также и количество мегакариоцитов. В основе патологического процесса лежит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену, генетический дефект функции Т-супрессоров. Морфометрия тромбоцитов: большие размеры, малозернистые, «голубые», пойкилоцитоз.

Содержание эритроцитов и гемоглобина может быть нормальным или наблюдается постгеморрагическая анемия. Количество лейкоцитов либо нормальное, либо повышенное. Часто отмечается эозинофилия. Если отмечается панцитопения (тромбоцитопения, лейкопения и анемия), то антитела образуются к общему предшественнику трех ростков.

Гетероиммунные тромбоцитопении. Антитела вырабатываются против чужого антигена, фиксированного на поверхности тромбоцитов, (лекарства или вируса) или изменяется антигенная структура тромбоцитов, например, под влиянием вирусного воздействия.

Изоиммунные тромбоцитопении. Наблюдаются у новорожденных в связи с несовместимостью по тромбоцитарным антигенам между матерью и ребенком, в отличие от гемолитической анемии может развиваться как после первой, так и после второй беременности.

Трансиммунные тромбоцитопении. Аутоантитела матери, страдающей аутоиммунной тромбоцитопенией, проникают через плаценту и вызывают тромбоцитопению у ребенка.

Аллоиммунные тромбоцитопении. Разрушение тромбоцитов связано с несовместимостью по одной из групповых систем крови либо в связи с трансфузией реципиенту чужих тромбоцитов при наличии к ним антител; либо в связи с проникновением антител к ребенку матери, предварительно иммунизированной антигеном, отсутствующим у нее, но имеющимся у ребенка.

Болезнь Верльгофа (хроническая иммунопатологическая тромбоцитопеническая пурпура) представляет собой хроническое волнообразно протекающее заболевание - первичный геморрагический диатез, обусловленный количественной и качественной недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза.

В связи с многообразием тромбоцитопенических синдромов, осложняющих различные заболевания, термин «болезнь Верльгофа» утрачивает свое значение.

Характеризуется элиминативной **тромбоцитопенией**, наличием гигантских тромбоцитов в кровотоке, мегакариоцитозом в костном мозге и обязательным присутствием антитромбоцитарных аутоантител.

Симптомы описаны еще Гиппократом. Болезнь названа по имени немецкого врача П. Верльгофа, описавшего её в 1735 году. Заболевание наиболее часто (в 40 % случаев) является причиной геморрагического синдрома в гематологической практике.

Этиология. Распространенность болезни Верльгофа колеблется от 1 до 13 % на 100 000 человек. Большинство больных — женщины молодого и среднего возраста. К провоцирующим факторам относятся: ОРВИ, детские инфекции (ветряная оспа, корь, краснуха), вакцинация, персистенция вирусов CMV, EBV, парвовирус B19.

Классификация. По течению выделяют острые (продолжающиеся менее 6 месяцев) и хронические формы иммунопатологической тромбоцитопенической пурпуры. Хронические формы подразделяются на варианты:

- с редкими рецидивами;
- с частыми рецидивами;
- непрерывно рецидивирующее течение.

По периоду болезни выделяют обострение (криз), клиническую ремиссию (отсутствие каких-либо проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении) и клинико-гематологическую ремиссию.

Клиника. Типично внезапное появление геморрагического синдрома по микроциркуляторному (петехиально – пятнистому) типу у ребенка, который в других отношениях абсолютно здоров. Геморрагический синдром обычно представлен кожными геморрагиями (петехии, пурпура, экхимозы), кровоизлияниями в слизистые оболочки, кровотечениями из слизистых (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, маточные, реже – мелена, гематурия).

При физикальном обследовании другие синдромы поражения (интоксикация, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) не выявляются.

Лабораторная диагностика. В общем анализе крови тромбоцитопения, признаки анемии и ретикулоцитоз (после кровотечений). Коагуляционные тесты: время кровотечения удлинено, ретракция кровяного сгустка уменьшена, свертываемость крови нормальная. Стерильная пункция: в миелограмме гиперплазия мегакариоцитов, увеличение количества молодых мегакариоцитов.

Лечение. Назначают глюкокортикостероидные гормоны из расчета 1 мг/кг с последующим снижением дозы и постепенной отменой препарата после нормализации количества тромбоцитов. При неэффективности в течение 4-5 месяцев показана спленэктомия. При неэффективности – цитостатики. Дополнительно проводится гемостатическая терапия. При кровотечениях, угрожающих жизни, а также при числе тромбоцитов менее 20×10^9 /л показано введение тромбоцитарной массы.

Генно-инженерные биологические препараты. Ромиплостим представляет собой Fc-пептидированный белок (пептидное антитело), участвующий в проведении сигнала и активации внутриклеточной транскрипции посредством связывания с рецепторами тромбопоэтина и индуцирующий увеличение образования тромбоцитов. Препарат рекомендуется для лечения взрослых пациентов после спленэктомии и резистентных к другим видам лечения (например ГКС, иммуноглобулинам).

Тромбоцитопатии - общий термин для обозначения всех нарушений гемостаза, обусловленных качественной неполноценностью или дисфункцией кровяных пластинок. Подразделяются на: наследственные и приобретенные (симптоматические).

Классификация тромбоцитопатий и дисфункций тромбоцитов (З.С. Баркаган, 1988).

Наследственные и врожденные формы.

А. Основные патогенетические группы.

1. Связанные с мембранными аномалиями (тромбастения Гланцманна, эссенциальная атромбия).

2. Внутриклеточные аномалии:

- а) болезни недостаточного пула хранения,
 - дефицит плотных (безбелковых) гранул (ТАР-синдром),
 - дефицит альфа-гранул (белковых) – синдром серых тромбоцитов.
- б) нарушение реакции высвобождения гранул и их компонентов:
 - дефицит циклооксигеназы,

- дефицит тромбосеквестин-синтетазы,
- другие патогенетические формы.
- 3. Смешанные тромбоцитарные нарушения (аномалия Вискотта-Олдрич).
- 4. Дисфункции плазменного геноза:
 - дефицит и аномалии фактора Виллебранда,
 - афибриногенемия,
 - другие плазменные нарушения.
- 5. Нарушения взаимодействия с коллагеном и субэндотелием:
 - а) плазменного геноза – болезнь Виллебранда,
 - б) аномалии коллагена – болезнь Элерса-Данло и другие мезенхимальные дисплазии.

Б. Функционально- морфологические формы.

1. Формы с преимущественным нарушением агрегационной функции (деагрегация) с сохранением реакции высвобождения:
 - а) с развернутым нарушением агрегационной функции,
 - б) парциальные деагрегационные тромбоцитопатии.
2. Формы с нарушением реакции высвобождения и отсутствием второй волны агрегации - аспириноподобный синдром.
3. Болезни недостаточного пула хранения (дефицит гранул и их компонентов) с отсутствием второй волны агрегации:
 - а) с недостатком плотных телец 1 типа и их компонентов – АДФ, серотонина, адреналина;
 - б) с недостатком плотных телец 2 типа (альфа-гранул) и их компонентов – фактора 4 и его носителя, бета-тромбоглобулина, ростового фактора;
4. С нарушением адгезии тромбоцитов к коллагену и стеклу (без закономерного нарушения физиологических видов агрегации).
5. С дефицитом и снижением доступности фактора 3 (без существенного нарушения адгезивной функции).
6. Сложные аномалии и дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими генетическими дефектами.
7. Недостаточно идентифицированные формы.

Очень часто тромбоцитопатия сочетается с тромбоцитопенией и трудно решить, что в этих случаях является ведущим. В этих случаях руководствуются следующими положениями:

- 1) К тромбоцитопатиям относят те формы, при которых выявляются стабильные функциональные, морфологические и биохимические нарушения тромбоцитов, не исчезающие при нормализации количественных показателей.
- 2) Для тромбоцитопатий характерно несоответствие между выраженностью геморрагического синдрома и степенью тромбоцитопении.
- 3) Генетически обусловленные формы патологии в подавляющем большинстве случаев относятся к тромбоцитопатиям, особенно если они сочетаются с другими наследственными дефектами.

4) Если качественный тромбоцит непостоянен и ослабевает или исчезает после ликвидации тромбоцитопении, такую тромбоцитопатию следует считать вторичной.

5) Все дисфункции тромбоцитов, выявляющиеся при иммунных тромбоцитопениях, рассматриваются как вторичные нарушения.

Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии отличаются сложностью генеза и большим разнообразием функциональных нарушений. При одних и тех же заболеваниях и даже у одних и тех же больных в разные периоды болезни часто наблюдается мозаичность лабораторных признаков, неоднотипные сдвиги адгезивно-агрегационных, коагуляционных и ретикулярных свойств кровяных пластинок. Исключение составляют лишь некоторые лекарственные и токсические формы, которые, подобно наследственным аномалиям, имеют четкую и стабильную функциональную маркировку.

Так при В₁₂-дефицитной анемии отмечается не только гипорегенеративная тромбоцитопения, но и качественные изменения тромбоцитов, а именно, нарушение второй фазы агрегации (при воздействии коллагеном, АДФ и адреналином).

Выделяют следующие приобретенные тромбоцитопатии:

1. При гемобластозах – дезагрегационные гиперрегенераторные;
 - формы потребления;
 - смешанные.
2. При В₁₂-дефицитной анемии.
3. При уремии.
4. При ДВС-синдроме и активации фибробластога.
5. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени.
6. При макро - и парапротеинемиях.
7. При С-авитаминозах.
8. При гормональных нарушениях.
9. Лекарственные и токсические.
10. При лучевой болезни.
11. При массивных гемотрансфузиях, инфузиях реополиглокина.
12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах.

КОАГУЛОПАТИИ

Гемофилия – это наследственное заболевание, проявляющееся недостаточностью факторов свертываемости крови VIII (гемофилия типа А) или IX (гемофилия типа В). Наследование данного признака происходит по Х-хромосоме.

Эпидемиология. В 2005 г. был опубликован отчет Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) о популяционном исследовании, включившем 98 стран на всех континентах и 88% всего населения Земли. Было выявлено 131 264 больных гемофилией типов А и В, 45 001 человек, страдающих болезнью фон Виллебранда, и 16 735, имеющих другие нарушения

свертываемости крови. Таким образом, всего в мире насчитывается более 193 тыс. больных с нарушениями свертываемости крови. С 1989 года день «17 апреля» объявлен Всемирным днем гемофилии.

Этиология. Ген, ответственный за заболевание гемофилией типа А или В, расположен в X-хромосоме. Ген фактора VIII велик по размеру и насчитывает около 186 тыс. пар оснований ДНК. Дефекты данного гена могут иметь разный характер: дупликации, делецию, сдвиг рамки считывания, включения новых оснований. Более чем в половине случаев происходит инверсия последовательности нуклеотидов. Ген фактора IX имеет величину порядка 34 тыс. пар оснований.

Женщины являются носительницами патологического гена, тогда как болеют в основном мужчины. У страдающей гемофилией женщины оба ее родителя имеют в составе X-хромосомы патологический ген. Активность фактора VIII у женщин – носительниц гена снижена в среднем в 2 раза по сравнению с нормой. Нормальный уровень варьирует в пределах 60-250%, у женщин-кондукторов – в пределах 30-125%. Еще более низкий уровень активности фактора VIII (11-20%) сопровождается кровоточивостью при травмах, операциях и во время родов.

У больного мужчины все сыновья будут здоровы, а все дочери – носительницами. У женщины-носителя и здорового отца шанс рождения, как больного сына, так и дочери-носителя составляет 50%.

Гемофилию вызывают не только наследуемые генетические аномалии, но и спонтанные мутации. Если заболевание появляется в семье, не имеющей анамнеза гемофилии, такой вариант называют спорадическим. Частота встречаемости спорадических «новых» случаев гемофилии может достигать 1/3 всех случаев заболевания.

Классификация. Гемофилия А – геморрагический диатез, обусловленный наследственным дефицитом или молекулярной аномалией прокоагулянтной части фактора VIII.

Количество фактора VIII крови, как и некоторых других факторов свертываемости, измеряется в процентах. За основу берется среднее количество фактора в популяции, выраженное в «единицах (ед.) на 1 мл» или «100 ед. на децилитр (100 U/dl)». Таким образом, 100% – не максимальное значение, а среднее. Уровень фактора VIII в норме составляет 50–180%.

Гемофилия А подразделяется на следующие группы в зависимости от уровня фактора VIII:

- 1) от 0 до 1% – крайне тяжелая форма;
- 2) от 1 до 2% – тяжелая форма;
- 3) от 2 до 5% – форма средней тяжести;
- 4) выше 5% – легкая форма с возможностью тяжелых и даже смертельных кровотечений при травмах и хирургических вмешательствах.

Тяжесть геморрагических проявлений строго связана со степенью дефицита фактора VIII, уровень которого в гемофилических семьях генетически запрограммирован. В семьях с тяжелой гемофилией уровень

фактора у всех больных ниже 2%, тогда как в семьях с легкой формой болезни он составляет 5-8%.

Измерение количества (активности) фактора VIII является довольно специфичным признаком гемофилии типа А, однако не исчерпывающим.

Больные этим заболеванием имеют уровень ниже 25%. При более высокой активности фактора VIII продолжающееся кровотечение даже в случае травмы нехарактерно.

Уровень 25–50% имеет 1/3 носителей аномального гена.

Уровень 50–180% является средним для популяции, тогда как более высокий встречается у беременных.

Гемофилия В – наследственный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом активности фактора IX (плазменного компонента тромбопластина). Наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Мутирует этот ген в 7-10 раз реже, чем ген фактора VIII.

Гемофилия С - наследственный геморрагический диатез, связанный с дефицитом фактора XI (РТА-фактор) свертывания крови. Она имеет аутосомный характер наследования и проявляется легкой или умеренной склонностью к кровотечениям, однако чаще протекает асимптомно.

Клиника. При гемофилии отмечается возрастная эволюция симптомов болезни. У большинства больных при рождении и в первый год жизни существенных геморрагических проявлений нет, в связи, с чем заболевание часто распознается лишь на 2-3 году жизни, а при легкой форме – только во взрослом возрасте во время серьезной травмы или хирургического вмешательства.

Главным и практически единственным признаком гемофилии является **склонность к кровотечениям**. У лиц с тяжелой формой заболевания часты спонтанные кровотечения. При среднетяжелой форме возможны спонтанные кровотечения после незначительных травм. Легкая форма проявляется склонностью к кровоточивости после травм и операций, спонтанных кровотечений не бывает. При легкой форме заболевания диагноз часто ставится впервые в уже зрелом возрасте.

Наиболее часто спонтанные и травматические кровоизлияния проявляются **гемартрозами** (70–80% случаев), часто образуются **подкожные гематомы** (10–20%).

Гемартрозы – самое частое проявление гемофилии у взрослых. Продолжительность острого периода и последующую деформацию сустава можно свести к минимуму, если быстро начать заместительную терапию и на 2-3 суток иммобилизовать сустав. Наиболее часто гемартрозы возникают в коленных (45% случаев), локтевых (30%) и голеностопных (10%) суставах. Плечевые и тазобедренные суставы поражаются значительно реже (в 2–3% случаев).

Выделяют острую и подострую формы гемартрозов. Важно правильно диагностировать их, поскольку подострый гемартроз обычно развивается на фоне уже измененной синовиальной оболочки, тогда как острое кровотечение происходит в интактном суставе.

Любая травматизация у больного гемофилией может вызвать, хотя и неинтенсивное, но непрекращающееся кровотечение. Так, пациентам запрещаются любые внутримышечные инъекции. Иммунизацию и введение лекарственных средств предпочтительно производить подкожно, тонкой иглой, обеспечив 5-минутное давление на место инъекции.

Возможны частые носовые кровотечения, кровотечения из ротовой полости (например, при прикусывании языка, травме десен).

Наиболее опасны внутренние кровотечения и кровоизлияния в полость черепа. Возможна упорная гематурия и наличие крови в кале. Выделение крови даже очень низкой интенсивности, но продолжительное и стойкое, приводит к анемизации больных. Кровоизлияния же в забрюшинную клетчатку и полость черепа опасны для жизни.

Кровотечения при гемофилии прекращаются после заместительной терапии соответствующим фактором свертывания крови, причем ее следует начинать как можно раньше, чтобы свести к минимуму осложнения.

Клиническая картина гемофилии в остальном связана с частой рецидивирующей кровопотерей и обусловлена анемизацией больных.

Как и для популяции в целом, главными причинами смерти пациентов с гемофилией являются онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. У больных гемофилией часто причинами смерти становятся травматические кровоизлияния в полость черепа, а также ВИЧ-инфекция и поражение печени вирусом гепатита С, связанные с необходимостью частых гемотрансфузий.

Среди осложнений гемофилии следует назвать различные проявления суставного геморрагического синдрома (контрактуры, переломы, артропатию), кровоизлияния в мягкие ткани (опухолевидные образования, инфицирование), заражение трансмиссивными агентами (вирусы гепатитов А, В, С, ВИЧ, парвовирус В₁₉, болезнь Крейтцфельда–Якоба и др.), а также формирование ингибиторов (антител) к факторам свертывания с резким снижением эффективности лечения.

Прионовая болезнь Крейтцфельда–Якоба (Creutzfeldt–Jakob), сходная с «коровьим бешенством», вызывает спонгиозную трансформацию головного мозга людей. Ее инкубационный период составляет многие годы, а инфекционный агент представляет собой видоизмененный естественный представитель клеток человека – шаперон, в связи с чем его практически невозможно обнаружить.

Диагностика. К основным диагностическим тестам относятся определение следующих показателей:

- протромбиновое время (ПТИ),
- АЧТВ,
- время кровотечения,
- количество тромбоцитов.

Характерно увеличение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время, норма 25–36 с), нормальное ПВ (протромбиновое время, норма 11–14 с) и нормальное время кровотечения (по Айви 2,5–9,5 мин).

Факторы VIII и IX участвуют только во внутренней активации гемостаза. Факторы VIII (антигемофильный глобулин) и IX (Кристмаса) в комплексе с ионами кальция и фосфолипидами создают условия для активации X фактора и формирования протромбиназного комплекса. Данный факт обуславливает такую особенность коагулограммы при гемофилии, как нормальные протромбиновый показатель и тромбиновое время при удлинённом времени свертывания цельной крови, кальцифицированной цитратной плазмы и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Наиболее достоверным в диагностике заболевания и его носительства гемофилии является **молекулярно-генетическое исследование**. Методика выявления полиморфизма ДНК позволяет диагностировать нарушения генов факторов свертывания с достоверностью >99%. Ее можно использовать в пренатальной диагностике (исследуя ДНК, экстрагированную из клеток ворсин хориона на 10-й неделе беременности или позднее).

Методика ПЦР (полимеразной цепной реакции), позволяющая выявлять конкретные изменения в хромосомах: делецию, инверсию и т.п.

Рекомендуется составление подробного генеалогического древа.

Дифференциальный диагноз гемофилии обычно проводится между другими расстройствами свертываемости крови. Наиболее часто – с болезнью фон Виллебранда и тромбоцитопатиями, с другими редкими нарушениями гемостаза. Среди них можно отметить дефицит факторов V, VII, X, XI, XII, фибриногена и протромбина. Возможно также развитие приобретенной гемофилии, обусловленной образованием антител к факторам свертываемости. Она встречается крайне редко (1–4 случая на 1 млн. человек) и может, в частности, являться осложнением беременности.

Лечение гемофилии складывается из купирования геморрагического синдрома и лечения его осложнений, а также сопутствующих состояний, осложняемых основным заболеванием.

Субстанции, содержащие фактор свертываемости, по возрастанию концентрации можно расположить в следующем порядке: цельная кровь, плазма, криопреципитат, препарат фактора.

Наиболее богаты фактором VIII рекомбинантные препараты "Kogenate FS", "Helixate FS", "Recombinate rAHF" американского производства, швейцарский "Advate rAHF PFM", содержащие более 4000 ЕД/мг действующего вещества, а также препарат "ReFacto" шведского производства с концентрацией 13000 ЕД/мг. Они свободны от человеческих или животных материалов, а потому безопасны с эпидемиологической точки зрения.

Введение препарата фактора свертываемости должно осуществляться как можно быстрее после начала кровотечения или даже при подозрении на него, так как эффективность терапии и скорость восстановления прямо пропорциональны времени промедления. Идеально ввести препарат фактора в течение первых 2 часов.

Нельзя применять лекарственные средства, нарушающие функцию тромбоцитов, поэтому пациентам противопоказаны ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные средства.

Внутривенные инъекции должны быть максимально аккуратными, производиться только при необходимости. Внутримышечные инъекции запрещены.

Главным осложнением терапии препаратами, повышающими свертываемость крови, считаются инфекционные осложнения: передача реципиенту ВИЧ, вирусов гепатитов А, В, С, парвовируса В₁₉, прионового агента болезни Крейтцфельда-Якоба.

Часто в нетяжелых случаях гемофилии А вместо препарата фактора свертываемости крови применяют десмопрессин – синтетическое производное антидиуретического гормона.

Другими средствами уменьшения кровоточивости у пациентов с гемофилией являются транексамовая и эпсилон - аминокaproновая кислоты. Транексамовая кислота – ингибитор превращения плазминогена в плазмин, способствует укреплению формирующегося тромба. Она применяется при широком спектре нарушений свертываемости, особенно показана при ротовых, носовых кровотечениях и меноррагии, а также при стоматологических вмешательствах в качестве превентивной меры. Принимается перорально в суммарной суточной дозе 3–4 г. Механизм действия эпсилон-аминокaproновой кислоты сходен с транексамовой кислотой, однако эффективность ее ниже: она имеет более высокую токсичность и меньший период полувыведения. Применяется в дозе 5 г однократно и далее по 1 г каждые 8 ч при продолжающемся кровотечении.

Если фармакологические средства для лечения кровотечений у больных гемофилией недоступны, необходимо помнить следующие рекомендации. По возможности место кровотечения необходимо сдавить пальцами или тампонировать; желательно наложить лед. Носовые кровотечения обычно лечат тампонированием носового хода, голову слегка приподнимают (до 30°). Незамеченное заглатывание крови детьми может привести к значительной кровопотере и рвоте «кофейной гущей». При желудочно-кишечных кровотечениях необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае гематурии необходимо динамическое наблюдение, питье большого количества жидкости (не менее 3 л в сутки) для профилактики обтурации уретры сгустком крови. При гематурии эффективен преднизолон в течение 3–5 дней. При локальных кровотечениях из ротовой полости эффективны эпинефрин (адреналин) и ему подобные средства, вызывающие спазм артерий. При кровотечении в полость сустава, до начала введения лекарственных препаратов, необходимо иммобилизовать конечность в положении, оптимально облегчающем боль, и наложить лед.

Следует также помнить об особой значимости ухода за ротовой полостью для пациентов с гемофилией, поскольку любые стоматологические вмешательства чреваты кровотечениями. Необходима тщательная профилактика периодонтита, пародонтоза и кариеса. Детям с гемофилией в

период прорезывания и последующей смены зубов нужно уделять повышенное внимание и вовремя выявлять субклинически протекающие кровотечения.

Ввиду моногенности наследования гемофилия представляется отличным кандидатом для молекулярно-генетического вмешательства. В настоящее время разрабатываются методы этиотропного лечения гемофилии, например генно-инженерное внедрение в клетки больного гемофилией генов недостающих факторов свертываемости.

В современном мире еще не существует способа радикального излечения от гемофилии, заболевания, считавшегося ранее смертельным. Однако наличие множества методов лечения осложнений и поддержания стабильного состояния организма, позволяют больному человеку не выпадать из жизни общества, принимать в ней активное и полноценное участие.

ВАЗОПАТИИ ИЛИ АНГИОПАТИИ

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Геморрагический васкулит или болезнь (пурпура) Шенлейн-Геноха - системный васкулит, поражающий сосуды микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры и посткапиллярные вены), с характерным отложением в их стенке иммунных депозитов, состоящих преимущественно из иммуноглобулинов А (IgA); клинически проявляется кожной геморрагической сыпью в сочетании с поражением суставов, желудочно-кишечного тракта и почек.

Эпидемиология. Пурпура Шенлейна-Геноха может развиваться в возрасте от 5 месяцев до 89 лет, наиболее часто встречается у детей в возрасте 4–6 лет, когда показатель заболеваемости составляет 70 случаев на 100 000 детей.

Мужчины и женщины болеют одинаково часто. С возрастом частота развития пурпуры Шенлейна-Геноха постепенно снижается. Среди взрослых больных преобладают лица до 30 лет. Развитие болезни после 60 лет - большая редкость. В целом заболеваемость пурпурой Шенлейна-Геноха составляет 13-20 случаев на 100 000 человек.

Частота развития пурпуры Шенлейна-Геноха не зависит от расовой и этнической принадлежности, в то же время отмечена достоверная связь заболеваемости со временем года.

Наибольшая заболеваемость наблюдается осенью, зимой и весной, при этом в половине случаев у детей развитию болезни предшествует острая респираторная инфекция, что может косвенно свидетельствовать об инфекционно-зависимой природе заболевания.

Этиология неизвестна. Возможна связь со стрептококковой и вирусной инфекцией (в том числе вирус гепатита В), микоплазмами, вакцинами, укусами насекомых, пищевыми и лекарственными аллергенами,

охлаждением, сенсibilизацией эндогенными белками и метаболитами. Отмечена связь заболевания с аллергической наследственностью и HLA B35.

Патогенез связан с образованием иммунных комплексов и их отложением в сосудах кожи и внутренних органов. Вследствие повреждающего действия циркулирующих иммунных комплексов и активированных компонентов системы комплемента микрососуды подвергаются асептическому воспалению с деструкцией стенок, тромбированием и образованием экстравазатов. В связи с этим, геморрагический васкулит рассматривается как иммунокомплексное заболевание, связанное с отложением в сосудистой стенке и тканях гранулярных IgA-депозитов и активацией комплемента. В основе проявлений заболевания лежит асептическое воспаление и дезорганизация стенок микрососудов, множественное тромбообразование, поражающее сосуды кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта, почек.

Клиническая картина. Заболевание может иметь острое начало и сопровождаться общими, конституциональными симптомами — слабостью, недомоганием, лихорадкой.

В большинстве случаев болезнь развивается исподволь, постепенно и существенно не нарушает общее состояние. Болезнь начинается с кожных высыпаний (пурпуры) и суставного синдрома; в начале болезни часто наблюдается и абдоминальный синдром.

В среднем, частота основных клинических проявлений пурпуры Шенлейна–Геноха такова:

- кожная геморрагическая сыпь - 100%;
- суставной синдром - 75%;
- абдоминальный синдром - 65%;
- поражение почек - 40%.

Кожные высыпания. Изменения со стороны кожи чаще всего манифестируют в виде двусторонней симметричной геморрагической сыпи (пурпуры) с размером высыпаний от 3 до 10 мм. В самом начале своего развития кожные элементы геморрагической сыпи представляют собой папулы, возвышающиеся над поверхностью кожи, вследствие чего их можно легко ощутить при пальпации.

Кожные геморрагии не бледнеют при надавливании, что позволяет отличить их от эритемы. Наиболее типичная локализация - нижние конечности (голени и стопы). Нередко пурпура распространяется на бедра, ягодицы, туловище, верхние конечности и исключительно редко на лицо. Высыпания постепенно бледнеют, трансформируются в коричневые пигментные пятна и затем исчезают. При длительном рецидивирующем течении кожа на месте бывших высыпаний может пигментироваться вследствие развития гемосидероза. Характерная особенность — склонность к рецидивированию после длительного пребывания больного в вертикальном состоянии.

Возможно развитие петехий — точечных кровоизлияний размером до 3 мм. Значительно реже отмечаются экхимозы - крупные кожные геморрагии

неправильной формы диаметром свыше 10 мм. Наиболее типичной локализацией экхимозов линейной формы являются места, подвергающиеся повышенной механической компрессии (кожные складки, резинка носков, тугой ремень, манжетка тонометра). Этот феномен при пурпуре Шенлейна–Геноха является аналогом симптома Кончаловского–Румпеля–Леде или симптома жгута.

Суставной синдром является вторым по частоте и важности признаком в диагностике. Поражаются обычно коленные и голеностопные суставы. Характерны быстрое возникновение болей, их летучесть, несоответствие выраженности болевых ощущений и скудности объективных признаков воспаления. Стойкая деформация и нарушения подвижности суставов отмечаются редко.

Абдоминальный синдром характеризуется приступообразными болями в животе, на высоте боли возможны гематомезис, мелена. Боли носят характер кишечных колик, локализуются чаще вокруг пупка, реже – в правой подвздошной или эпигастриальной области, имитируя картину аппендицита или язвы желудка, панкреатита, острой кишечной непроходимости.

Отмечается вздутие живота, болезненность при пальпации, признаки раздражения брюшины обычно отсутствуют или выражены умеренно. Иногда отмечаются хирургические осложнения: инвагинация, кишечная непроходимость, перфорация кишечника с развитием перитонита.

Поражение почек. Часто отмечается гломерулонефрит, который морфологически характеризуется очаговой мезангиальной пролиферацией с отложением иммунных комплексов. Иногда наблюдается диффузный мезангио-капиллярный гломерулонефрит, в тяжелых случаях сочетающийся с экстракапиллярными полулуниями.

С возрастом частота поражения почек повышается. Гломерулонефрит чаще присоединяется на 1-м году заболевания, реже – в период одного из рецидивов или после исчезновения внепочечных проявлений.

Ведущим симптомом является гематурия, сочетающаяся с умеренной протеинурией (менее 1 г/сутки). У детей при остром циклическом течении в дебюте заболевания может наблюдаться макрогематурия, не имеющая прогностического значения. Иногда, чаще у взрослых, развивается нефротический синдром или быстро прогрессирующий нефрит.

Течение заболевания может быть острым и хроническим (рецидивирующим). В детском возрасте геморрагический васкулит может протекать крайне тяжело в виде молниеносной пурпуры. Наряду с рецидивирующими формами существуют легкие, заканчивающиеся выздоровлением.

Диагностика геморрагического васкулита основывается на выявлении типичных клинических признаков заболевания, в первую очередь двусторонних кожных геморрагических высыпаний. Наличие характерной пальпируемой пурпуры на нижних конечностях при отсутствии других системных проявлений, вполне достаточное основание для установления

диагноза пурпуры Шенлейна–Геноха при условии исключения вторичного характера геморрагической сыпи.

Лабораторная диагностика. Специфических лабораторных тестов при пурпуре Шенлейна–Геноха не существует. Стандартное обследование включает клинический анализ крови с обязательной оценкой количества тромбоцитов; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; электрофорез белков сыворотки крови; коагулограмму с оценкой функции тромбоцитов.

Изменения в клиническом анализе крови могут отражать воспалительную активность болезни (СОЭ), а также выраженность осложнений (анемия при кишечном кровотечении). Наличие тромбоцитопении — критерий исключения пурпуры Шенлейна–Геноха.

К диагностическим критериям геморрагического васкулита (Американская коллегия ревматологов, 1995) относятся:

- наличие IgA депозитов в сосудах кожи;
- возраст больного менее 20 лет;
- наличие абдоминального поражения (абдоминальная боль или кишечное кровотечение);
- наличие респираторной инфекции в дебюте болезни;
- демонстрация IgA депозитов в мезангиальном матриксе почечных клубочков.

Для установления определённого диагноза пурпуры Шенлейна–Геноха необходимо наличие как минимум 3 из вышеуказанных 5 критериев.

Иммунологическое исследование должно включать исследование антистрептолизина О (АСЛ-О), С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарного фактора (АНФ), антитела к нативной (двухспиральной) ДНК, комплемента, криоглобулинов, криофибриногена, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), анти-Ro(SS-A), антитела к кардиолипину. Большая часть указанных показателей необходима для исключения других заболеваний, протекающих с кожной пурпурой.

Исследование маркеров вирусов гепатита В и С показано всем больным с кожными геморрагическими высыпаниями для исключения кожного васкулита, ассоциированного с хроническими вирусными заболеваниями печени. Проводится анализ кала на дисбактериоз.

Ключевую роль в подтверждении клинического диагноза играет биопсия кожи и/или почек, реже других органов, с обязательным проведением иммуногистохимического исследования: типичной находкой в биоптате кожи при световой микроскопии является картина лейкоцитокластического васкулита: фибриноидный некроз сосудистой стенки и периваскулярная инфильтрация нейтрофилами с их распадом и образованием лейкоцитарного детрита.

Морфологическая картина поражения почек при пурпуре Шенлейна–Геноха идентична таковой при болезни Берже (первичной IgA нефропатии).

Тяжёлый абдоминальный синдром может потребовать проведения эндоскопических исследований, в том числе лапароскопии, для исключения перфорации стенки тонкой или толстой кишки.

Ультразвуковое исследование брюшной полости, позволяющее обнаружить отёк кишечной стенки, гематому, дилатацию различных отделов кишечника, а также оценить протяженность указанных изменений.

Информативным методом диагностики абдоминального поражения является контрастная рентгенография, выявляющая в различных отделах преимущественно тонкой кишки утолщение складок слизистой оболочки, моторную дисфункцию в виде дилатации или спазма, а также дефекты наполнения («пальцевые вдавления»), вследствие чёткообразной деформации внутреннего контура кишки, возникающей на фоне резкого отёка и кровоизлияний в кишечную стенку.

Дифференциальную диагностику следует проводить с заболеваниями, которым свойственна геморрагическая пурпура: инфекциями (инфекционный эндокардит, менингококцемия), другими системными васкулитами, хроническим активным гепатитом, опухолями, лимфопролиферативными заболеваниями, лимфомами, макроглобулинемической пурпурой Вальденстрема, эти болезни протекают с поражением суставов и почек.

Абдоминальный синдром следует отличать от заболеваний, сопровождающихся картиной острого живота: острый аппендицит, непроходимость кишечника, прободная язва желудка, неспецифический язвенный колит. В пользу васкулита свидетельствуют схваткообразные боли, на высоте которых появляются кровавая рвота и мелена, сопутствующие изменения кожи, суставной синдром.

Почечные формы болезни следует дифференцировать с IgA-нефропатией, протекающей с рецидивами макрогематурии или микрогематурией.

Лечение. Тактика ведения: все больные в стадии обострения нуждаются в госпитализации, следует избегать охлаждения, длительного стояния и ходьбы. Необходимо исключить вероятные аллергические воздействия (лекарственные вещества, пищевые аллергены, введение сывороток и вакцин).

Глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) эффективны у подавляющего числа больных, особенно в высоких дозах, однако их длительное применение у больных пурпурой Шенлейна–Геноха без вовлечения внутренних органов является ошибкой, поскольку тяжесть побочных эффектов в такой ситуации может превосходить тяжесть самой болезни.

При поражении кожи могут быть эффективны такие лекарственные средства, как колхицин, дапсон, димецифон, сульфасалазин, комбинация дапсона с пентоксифиллином.

При поражении почек – используют ГКС и цитостатики (циклофосфамид). При быстропрогрессирующем гломерулонефрите

оправдано применение сверхвысоких доз цитостатиков, глюкокортикостероидов (пульс-терапия), плазмаферез.

Коррекция нарушений гемостаза, ранее считавшаяся первоочередной задачей в лечении пурпуры Шенлейна–Геноха, в настоящее время рассматривается лишь в качестве вспомогательного метода терапии.

Прогноз при кожно-суставной форме благоприятный: не влияет на продолжительность жизни. Серьезные осложнения возможны при абдоминальном синдроме. Инвагинация, перфорация кишечника заканчиваются смертью 50% больных. Неблагоприятен прогноз и при развитии гломерулонефрита, 10-летняя выживаемость таких больных составляет 50%. Прогноз тяжелее у лиц старшей возрастной группы, у больных с нефротическим синдромом и артериальной гипертензией, а также при тяжелых морфологических вариантах гломерулонефрита.

Профилактика обострений и рецидивов – в предупреждении обострений очагов инфекций, отказе от приема антибиотиков (рациональная антибиотикотерапия по строгим показаниям), устранении контакта с аллергенами, провоцирующими факторами (охлаждением, физическими нагрузками, стрессовыми ситуациями).

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ В ПЕРИОД ВИРУСНОЙ ПАНДЕМИИ COVID-19

Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганным поражениям. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARSCoV-2, влияет и на гематологическую практику.

Проведение развернутого клинического анализа крови необходимо всем пациентам с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, независимо от варианта течения болезни, уровня и организационного варианта оказания медицинской помощи.

Лимфопения, тромбоцитопения, нейтрофилез или увеличение СОЭ могут служить маркерами развития пневмонии, присоединения бактериальной флоры или угрозы иммунопатологического варианта течения болезни и жизнеугрожающих осложнений. Выявление анемии может свидетельствовать об отсутствии контроля за воспалением или токсичности лекарственных препаратов.

При выявлении таких изменений необходима госпитализация и организация расширенного лабораторного (коагулограмма, D-димер, ферритин, С-реактивный белок, трансаминазы, прокальцитонин, креатинин,

мочевина) и инструментального (компьютерная томография) обследования и пересмотр подходов к проводимой терапии.

Анемии. Метаболизм железа и анемия могут играть важную роль в синдроме полиорганной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19), с наличием у пациентов железодефицитной анемии связывают более тяжелое течение COVID-19.

Международная группа ученых провела систематический обзор и мета-анализ для оценки биомаркеров анемии и метаболизма железа (гемоглобин, ферритин, трансферрин, растворимый рецептор трансферрина, гепсидин, гаптоглобин, железосвязывающая способность сыворотки, эритропоэтин, свободный эритроцитарный протопорфирин и эритроцитарные индексы). Авторы включили в мета-анализ 189 исследований с данными 57 563 пациентов с COVID-19.

Объединенные средние уровни гемоглобина и ферритина у пациентов с COVID-19 всех возрастов составили 129,7 г / л (95% доверительный интервал (ДИ), 128,51-130,88) и 777,33 нг / мл (95% ДИ, 701,33- 852,77), соответственно.

Уровни гемоглобина были ниже у пациентов пожилого возраста, у лиц с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и другими коморбидными заболеваниями, а также у пациентов, которые были госпитализированы в отделения интенсивной терапии/реанимации. Уровень ферритина был более высоким у пациентов пожилого возраста, с артериальной гипертензией, и неблагоприятным исходом заболевания.

Пациенты с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с умеренными случаями коронавирусной инфекции имели более низкий уровень гемоглобина (средневзвешенная разница- WMD - составила 4,08 г/л) меньшее число эритроцитов (WMD – $0,16 \times 10^{12}/л$) и более высокий уровень ферритина (WMD - 473,25 нг / мл). Наиболее значительная разница в средних уровнях ферритина отмечена между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания (WMD - 606,37 нг / мл).

Таким образом, повышение уровня ферритина можно рассматривать в качестве маркера тяжелого течения COVID-19. Отечественные эксперты отмечают, что резкое повышение уровня ферритина, само по себе не свидетельствует о перегрузке железом. Поэтому рекомендации по отмене коррекции ЖДА и даже по использованию хелаторов железа при COVID-19 могут увеличивать гипоксию и наносить вред здоровью пациента.

Гемабластозы. Лечение онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 сопряжено с целым рядом трудностей, которые определяют высокая вероятность тяжелого течения данной инфекции у лиц с компрометированной иммунной системой и необходимость временно перераспределить часть специализированных медицинских ресурсов на вновь возникшие цели.

Выявление новой коронавирусной инфекции на фоне онкогематологического заболевания сопряжено с тяжелым течением COVID-19 и высокой летальностью. На основании полученных предварительных

данных к факторам неблагоприятного прогноза течения COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями относятся: пожилой возраст, плохой соматический статус, рецидив или прогрессия гемобластоза и нозологическая принадлежность к острым лейкозам.

По мнению экспертов, необходимо информировать пациентов об их уязвимости к инфекции COVID-19 из-за ослабленной иммунной системы. Важно подчеркнуть необходимость придерживаться рекомендаций по предотвращению инфекции, включая социальное дистанцирование, дезинфекцию поверхностей, частое мытье рук, избегание поездок (за исключением визитов в клинику) и ограничение контактов.

При проведении любых исследований в настоящее время обеспечение безопасности пациентов имеет первостепенное значение.

Перед началом любого типа противоопухолевой терапии следует выполнить исследование на наличие новой коронавирусной инфекции (РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции и определение антител класса IgM и IgG).

В настоящее время нет данных, указывающих на риск передачи SARS-CoV-2 при переливании компонентов крови.

Коагулопатия при COVID-19. В соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 9 (26.10.2020) пациентам с коронавирусной инфекцией рекомендуется проведение коагулограммы в объеме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, протромбиновое отношение, фибриноген, D-димер (количественным методом).

При дебюте COVID-19 выявляется гиперкоагуляция, а коагулопатия потребления, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) регистрируются обычно на поздних стадиях заболевания. В патогенезе гиперкоагуляции при COVID-19 играют роль провоспалительные цитокины, гиперфибриногенемия, повышенное содержание в крови фактора Виллебранда, фактора VIII, нейтрофильных внеклеточных ловушек, активация тромбоцитов, выработка антифосфолипидных антител, микровезикулы. В лабораторных показателях выявляются повышенные плазменные концентрации D-димера, фибриногена, увеличение протромбинового времени и уменьшение количества тромбоцитов. Кумулятивная частота тромботических осложнений составляет 20-30 %.

Факторами риска тромбозов являются пребывание в отделении интенсивной терапии, лейкоцитоз и высокая концентрация D-димера в плазме. Дифференциальный диагноз коронавирус-индуцированной коагулопатии (КИК) следует проводить с ДВС-синдромом, сепсис-индуцированной коагулопатией, антифосфолипидным, гемофагоцитарным синдромами, тромботической микроангиопатией, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Возможно сочетание КИК с сепсисом, антифосфолипидным синдромом, гемофагоцитарным синдромом, тромботической

микроангиопатией, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Основной терапией КИК является лечение низкомолекулярными гепаринами. Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться по крайней мере до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование нефракционированного гепарина.

Список литературы:

Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020 Aug;35(8):763-773. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О., Курцер М.А., Чучалин А.Г. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;5: 644-655.

Поляков А.С., Козлов К.В., Лобачев Д.Н., и др. Прогностическое значение некоторых гематологических синдромов при инфекции, вызванной SARS-COV-2. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2020;2: 161-171

Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19. *Онкогематология* 2020;15(2):108–12.

Барях Е.А., Кочнева О.Л., Мисюрина Е.Н., и др. Ведение онкогематологических больных с новой коронавирусной инфекцией: опыт городской клинической больницы №52. *Современная онкология.* 2020;2: 74-78.

Paul S, Rausch CR, Jain N. et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. *Acta Haematol.* 2020 May 11;1-13. doi: 10.1159/000508199.

Baron DM, Franchini M, Goobie SM., et al. Patient blood management during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Anaesthesia.* 2020 Aug;75(8):1105-1113. doi: 10.1111/anae.15095.

Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология.* 2020;5: 645-657.

Контрольные вопросы по разделу «Гематология»

1. Анемии: этиология, патогенез, классификация.
2. Хроническая железодефицитная анемия: этиология, патогенез, клиника, диагностика, принципы лечения.
3. В12-дефицитная анемия: этиология, патогенез, клиника, диагностика, принципы лечения.
4. Гемолитическая анемия: этиология, патогенез, клиника, диагностика, принципы лечения.
5. Анемии при костномозговой недостаточности: этиология, патогенез, клиника, диагностика, принципы лечения.
6. Постгеморрагическая анемия: этиология, патогенез, клиника, диагностика, принципы лечения.
7. Гемобласты: этиология, патогенез, классификация.
8. Острые лейкозы: классификация, клинические особенности различных вариантов, диагностика, принципы лечения.
9. Хронические лейкозы: классификация, клинические особенности различных вариантов, диагностика, принципы лечения.
10. Геморрагические диатезы: классификация, типы кровоточивости, основные клинические проявления, диагностика, дифференциальный диагноз, принципы лечения.

11. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика, принципы лечения.
12. Классификация коагулопатий. Гемофилия: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика, принципы лечения.
13. Вазопатии. Геморрагический васкулит: этиология, патогенез, клиника, диагностика, принципы лечения.

БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

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

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

Свободный T_4 (cT_4) составляет 11—25 пг/мл и более достоверно характеризует тиреоидную гормон-продуцирующую функцию, чем cT_3 , так как T_4 продуцируется только ЩЖ, а основная доля T_3 (80 %) образуется на периферии в результате дейодирования T_4 и лишь 20 % продуцируется ЩЖ.

Фракция свободного T_3 обеспечивает весь спектр его метаболической активности. Концентрация cT_3 в 3—4 раза ниже по сравнению с концентрацией cT_4 и равна 2,5—5,8 пг/мл.

Классификация заболеваний щитовидной железы

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

- Синдром тиреотоксикоза;
- Синдром гипотиреоза;
- Болезни щитовидной железы без нарушения ее функции.

Клинические формы гипотиреоза и тиреотоксикоза:

- Субклиническая форма: клиническая симптоматика отсутствует, уровень свободного и общего тироксина в пределах нормы, уровень ТТГ

выше 10 мМЕ/л при субклиническом гипотиреозе и меньше 0,2 мМЕ/л при субклиническом гипертиреозе;

- Манифестная форма: имеется клиническая симптоматика и характерные сдвиги при определении содержания гормонов ЩЖ в крови;

- Осложненная форма: имеются осложнения, например, фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе; микседема и выпоты в серозных полостях при гипотиреозе.

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

- декомпенсация — характерная клиническая симптоматика и гормональные изменения;

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

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

СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА

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

Причины тиреотоксикоза:

I. Повышенная продукция тиреоидных гормонов щитовидной железой:

ТТГ-независимый: диффузный токсический зоб (ДТЗ) — болезнь Грейвса—Базедова;

- функциональная автономия (ФА) щитовидной железы;
- унифокальная ФА (в том числе тиреотоксическая аденома);
- мультифокальная ФА (в том числе многоузловой токсический зоб);
- диссеминированная ФА (диффузное распределение автономно функционирующих тиреоцитов в виде мелкоузловых ареалов);
- йод-индуцированный тиреотоксикоз — (йод-Базедов);
- высокодифференцированный рак щитовидной железы;
- гестационный тиреотоксикоз;
- хорионкарцинома, пузырный занос;
- аутосомно-доминантный неиммуногенный тиреотоксикоз.

ТТГ-зависимый:

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

II. Повышенная продукция тиреоидных гормонов отсутствует:

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

III. Продукция тиреоидных гормонов вне щитовидной железы:

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

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

Основными клиническими критериями оценки тяжести тиреотоксикоза (табл. 2) являются частота сердечных сокращений (ЧСС), степень потери массы тела, наличие осложнений (тиреотоксическое сердце, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, миопатия, психоз, гепатоз и токсический гепатит, вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный сахарный диабет).

Таблица 2

Оценка тяжести тиреотоксикоза

Степень тяжести тиреотоксикоза	Частота сердечных сокращений	Снижение массы тела	Наличие осложнений
Легкая форма	не более 100 уд/мин	не более 10—15 % от исходной	нет
Средней тяжести форма	100—120 уд/мин	15 до 30 % от исходной	нет
Тяжелая форма	более 120 уд/мин	более 30 % от исходной	есть

Классификация степени увеличения щитовидной железы. Для оценки размеров щитовидной железы рекомендуется классификация ВОЗ 1994 г. Данная международная классификация упрощена, доступна врачам всех специальностей и позволяет сравнивать данные разных стран.

Степень 0 — зоба нет.

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

Степень 2 — зоб пальпируется и виден на глаз.

В связи с наиболее частой встречаемостью ДТЗ (90 % всех случаев тиреотоксикоза) среди всех нозологических форм, диагностика и лечение

синдрома тиреотоксикоза будут рассмотрены на примере данного заболевания с уточнением особенностей течения и терапии остальных.

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

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

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

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

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

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

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

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

Клиника. Ведущими кардинальными симптомами ДТЗ являются зоб, пучеглазие, тахикардия.

Наиболее ярко проявляются изменения в нервно-психической сфере: больные очень беспокойны и раздражительны, необычно суетливы,

нетерпеливы и многословны, становятся конфликтными и неуживчивыми, быстро меняется настроение, появляются беспричинные слезы, беспокоит бессонница, тревожный сон. Ранним симптомом является мышечная слабость, выраженная в проксимальных отделах конечностей, проявляющаяся «симптомом подкашивания ног».

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

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

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

Экзофтальм и положительные глазные симптомы выявляются у 25—40 % пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Экзофтальм обусловлен расширением глазной щели вследствие повышения тонуса симпатического нерва и мышцы, поднимающей верхнее веко. В отличие от экзофтальма при эндокринной офтальмопатии, он не сопровождается болезненными ощущениями, исчезает при устранении тиреотоксикоза. Выделяют следующие глазные симптомы: блеск глаз (Краусса), широко раскрытая глазная щель (Дельримпля), редкое мигание (Штельвага), слабость конвергенции (Мебиуса), потемнение кожи век (Еллинека), отставание верхнего века от радужки роговицы при взгляде вниз (Грефе), отставание нижнего века от радужки роговицы при взгляде вверх (Кохера).

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

Клинические критерии диагностики ДТЗ:

- повышенная возбудимость, общая слабость, быстрая утомляемость, плаксивость;
- одышка при незначительной физической нагрузке;
- тремор тела и конечностей, повышенная потливость;
- похудание на фоне повышенного аппетита (но может встречаться и fat-Базедов-вариант, т. е. вариант заболевания с увеличением массы тела);
- субфебрилитет;
- ломкость и выпадение волос;

- диарея и гипердефекация;
- непереносимость жары;
- нарушения сердечного ритма: постоянная синусовая тахикардия, пароксизмы и постоянная мерцательная тахикардия, пароксизмы на фоне нормального синусового ритма;
- отмечается повышение систолического при снижении диастолического давления, высокое пульсовое давление;
- при осмотре — глазные симптомы тиреотоксикоза, связанные с нарушением вегетативной иннервации глазодвигательных мышц. Не менее чем в 50 % случаев встречается эндокринная инфильтративная офтальмопатия;
- при пальпации: диффузное увеличение щитовидной железы (что не является обязательным критерием — могут быть и нормальные размеры железы); «жужжащая железа» (в связи с обильной васкуляризацией железы).
- поражение других органов внутренней секреции:
 - а) развитие тиреоидной надпочечниковой недостаточности (адинамия, гиперпигментация);
 - б) дисфункция яичников с нарушением менструальной функции вплоть до аменореи, невынашивание беременности;
 - в) фиброзно-кистозная мастопатия у женщин, гинекомастия у мужчин;
 - г) нарушение толерантности к углеводам, развитие сахарного диабета.

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

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

Претибиальная микседема встречается у 1—4 % больных ДТЗ. Кожа передней поверхности голени утолщается, становится отечной и гиперемизированной, нарушения сопровождаются зудом.

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

По тяжести течения тиреотоксикоза выделяют легкую, среднюю и тяжелую формы (табл. 2). При легкой форме пульс не более 100 в минуту, потеря массы тела 3—5 кг, повышение поглощения I^{131} щитовидной железой через 24 часа. При средней степени тяжести пульс 100—120 в минуту, потеря

массы тела до 8—10 кг, выражен тремор, большое пульсовое давление, повышение поглощения I^{131} щитовидной железой в первые 2—4 часа. При тяжелой форме пульс 120—140 в минуту, похудание достигает степени кахексии. Появляются фибрилляция предсердий с развитием сердечной недостаточности, токсический гепатит с нарушением функции печени, признаки надпочечниковой недостаточности.

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

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

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

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

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

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

Гормональное исследование крови: снижение ТТГ, определяемого высокочувствительным методом (при ТТГ-зависимом тиреотоксикозе ТТГ повышен); повышение уровней T_3 , T_4 (при беременности исследуются только

свободные фракции T_4 , T_3). Обычно бывает достаточно определения уровней ТТГ и свободного T_4 .

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

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

УЗИ щитовидной железы с определением объема и положения железы (нормальное, частично загрудинное) — отмечается увеличение щитовидной железы, снижение эхогенности паренхимы. При УЗИ по международным нормативам у взрослых (старше 18 лет) зоб диагностируется при объеме щитовидной железы у женщин более 18 мл, у мужчин более 25 мл при нижней границе нормы 9 мл.

В редких случаях в качестве дифференциальной диагностики проводятся дополнительные исследования.

Определение уровня антител к ткани щитовидной железы:

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

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

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

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

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

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

Дифференциальная диагностика. В таблице 3 приведены основные дифференциально-диагностические критерии ДТЗ и многоузлового токсического зоба.

Таблица 3

**Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба
и функциональной автономии щитовидной железы**

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

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

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

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

1. Консервативная терапия.
2. Оперативное лечение (субтотальная резекция щитовидной железы).
3. Радиологический метод — терапия радиоактивным йодом I^{131} .

Выбор метода лечения определяется:

- предпочтением пациента;
- возрастом пациента;

- наличием сопутствующей патологии (при лечении пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями предпочтение отдается консервативной терапии или терапии радиоактивным йодом ^{131}I);
- тяжестью тиреотоксикоза;
- размером зоба (при большом размере зоба предпочтительнее оперативное лечение);
- наличием эндокринной офтальмопатии (на фоне радиойодтерапии может отмечаться прогрессирование симптомов эндокринной офтальмопатии).

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

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

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

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

Схема консервативной терапии:

- Начальная доза тиреостатиков: тиамазола составляет 20—40 мг/сут, пропилтиоурацила 200—400 мг/сут до достижения эутиреоза (в среднем данный этап занимает 3—8 недель);
- Постепенное снижение дозы тиамазола на 5 мг (пропилтиоурацила на 50 мг) в течение 5—7 дней до поддерживающей дозы 5—10 мг тиамазола (пропилтиоурацила 50—100 мг);
- На стадии эутиреоза — добавление к терапии левотироксина 50—100 мкг (схема «блокируй и замещай») для предотвращения развития медикаментозного гипотиреоза и струмогенного эффекта тиреостатиков;
- Продолжительность лечения составляет 12—18 месяцев (если нет показаний к оперативному лечению, и тиреостатики не применяются в качестве предоперационной подготовки).

Среди побочных эффектов особое внимание следует уделять состоянию костно-мозгового кроветворения в связи с возможностью развития лейкопенических реакций вплоть до агранулоцитоза (в 1 % случаев), симптомами которого являются появление лихорадки, болей в горле, поноса. У 1—5 % бывают аллергические реакции в виде кожной сыпи, сопровождающейся зудом, тошнота.

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

Мониторинг больных в процессе лечения должен проводиться следующим образом:

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

Сопутствующая терапия

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

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

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

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

лечении является применение октреотида и человеческого иммуноглобулина. При выраженных изменениях проводится хирургическая коррекция.

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

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

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

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

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

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

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

Показания к лечению радиоактивным йодом:

- отсутствие эффекта от консервативной терапии у лиц старше 40 лет;
- рецидив тиреотоксикоза после субтотальной тиреоидэктомии;
- наличие сердечной недостаточности, осложняющей течение ДТЗ;
- тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие оперативному лечению;
- психозы;

– отказ пациента от оперативного лечения.

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

Симптоматическая терапия включает назначение седативных средств: настоек валерианы и пустырника, бензодиазепины (феназепам, диазепам), метаболиты, анаболические гормоны.

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

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

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

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

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

Прогноз в отношении синдрома тиреотоксикоза относительно благоприятный и определяется в первую очередь своевременностью диагностики и адекватности проводимого лечения. Синдромы тиреотоксикоза могут быть вылечены в 100 % случаев (йодом или операцией), но длительность тиреотоксикоза прямо пропорциональна развитию осложнений. Среди них главную роль занимают: патология сердца (постоянная аритмия и/или сердечная недостаточность), остеопороз, тромбоэмболии, токсический гепатит.

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

Профилактика

Проведение скрининга (уровень ТТГ, в случае пониженного или полностью подавленного уровня ТТГ необходимо определение свободного T_4) имеет смысл в группах высокого риска: у женщин старше 50 лет, при

необъяснимой потере массы тела, при тахикардии (наджелудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), при остеопорозе (переломы шейки бедра и позвоночника), при наличии узлов или зоба.

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

СИНДРОМ ГИПОТИРЕОЗА

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

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

В настоящее время доступность лабораторной диагностики позволяет безошибочно установить диагноз «гипотиреоз». Основная сложность в реальной клинической практике для практикующего врача заключается в неспецифичности симптомов гипотиреоза и обусловленной этим обстоятельством необходимости вовремя заподозрить гипотиреоз на основании данных клинической картины.

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

Врожденный первичный гипотиреоз наблюдают с частотой 1:3 500—4 000 у новорожденных. Распространенность вторичного гипотиреоза около 0,005 %. Третичный гипотиреоз — еще более редкое заболевание. У женщин гипотиреоз встречается чаще, чем у мужчин (6:1).

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

Наиболее часто используемая классификация синдрома гипотиреоза:

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

- послеоперационный гипотиреоз (последствия струмэктомии);
- пострadiaционный гипотиреоз (лечение радиоактивным йодом и ионизирующее облучение ЩЖ);
- гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением щитовидной железы;
- гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением щитовидной железы;
- гипотиреоз на фоне новообразования щитовидной железы;
- врожденный гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбриогенеза щитовидной железы (гипоплазия или аплазия щитовидной железы).

II. Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:

- эндемический зоб с гипотиреозом (йодная недостаточность);
- спорадический зоб с гипотиреозом (дефект биосинтеза гормонов на различных биосинтетических уровнях);
- ятрогенный зоб с гипотиреозом (прием тиреостатиков и ряда других препаратов);
- зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате употребления в пищу зобогенных веществ.

III. Гипотиреоз центрального генеза (гипоталамо-гипофизарный, вторичный и третичный):

– **вторичный - развившийся при патологии гипофиза** (обусловлен поражением гипофизарной зоны и снижением секреции тиреотропина): гипоплазия гипофиза, ишемия аденогипофиза вследствие обильной кровопотери во время родов или травмы, воспалительные процессы в области гипофиза, аутоиммунное поражение гипофиза, опухоли (краниофарингиомы) и кисты, лекарственное воздействие (резерпин, леводопа, парлодел), ишемический и геморрагический некроз гипофиза (синдром Шиена—Симмондса);

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

Вторичный и третичный гипотиреоз развивается вследствие дефицита соответственно ТТГ и ТРГ. Центральный гипотиреоз может быть врожденным и приобретенным.

В настоящее время чаще употребляется термин «центральный гипотиреоз», без деления на вторичный и третичный, в связи с отсутствием различий в диагностике и методах лечения.

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

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

Еще одной достаточно редкой возможной причиной гипотиреоза является «гипотиреоз потребления» (поглощение тиреоидных гормонов опухолью).

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

По уровню поражения, как было отмечено выше, выделяют первичный (тиреогенный), вторичный (гипофизарный), третичный (гипоталамический), тканевой транспортный периферический.

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

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

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

Большое число веществ, которые относят к группе зобогенов, в том числе тиоцинаты, могут нарушать функцию щитовидной железы. В последнем случае речь идет о компенсаторном формировании зоба и реже — о развитии гипотиреоза. В редких случаях первичный гипотиреоз является следствием замещения патологическим процессом большей части

функционирующей ткани щитовидной железы. Это происходит при саркоидозе, цистинозе, амилоидозе, тиреоидите Риделя.

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

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

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

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

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

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

Указанные метаболические нарушения, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов, приводят к нарушению энергообразования, выраженным дистрофическим изменениям во всех органах и тканях, нарушению эритропоэза, значительным изменениям функционального состояния центральной и периферической нервной системы.

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

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

Морфологические изменения при гипотиреозе в определенной мере обусловлены этиологическими факторами. При всех вариантах первичного гипотиреоза наблюдается атрофия железистой ткани ЩЖ, значительное уменьшение фолликулов, разрастание фиброзной ткани, фолликулярный

эпителий (тиреоциты) становится плоским. В гипофизе при первичном гипотиреозе отмечается гиперплазия клеток, вырабатывающих тиреотропин. При вторичном гипотиреозе возможны морфологические изменения клеток, продуцирующих тиреотропин, при третичном гипотиреозе наблюдаются изменения в гипоталамусе.

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

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

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

Первичный гипотиреоз классифицируют по степени тяжести:

- субклинический — ТТГ повышен, но Т₄ нормальный;
- манифестный (ТТГ повышен, Т₄ понижен, есть клинические проявления гипотиреоза):

- а) компенсированный медикаментозно;
- б) декомпенсированный;
- тяжелый гипотиреоз (осложненный).

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

Гипотермически-обменный синдром: понижение температуры тела, ожирение. Хотя больные с гипотиреозом нередко имеют умеренный избыток массы тела, аппетит у них снижен, что в сочетании с депрессией препятствует существенной прибавке массы тела, и значительное ожирение никогда не может быть вызвано собственно гипотиреозом. Нарушение обмена липидов сопровождается изменением синтеза и деградации липидов, а поскольку преобладает нарушение деградации, то в итоге повышается уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, т. е. создаются предпосылки к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Дерматологический синдром (включает гипотиреоидную дермопатию и синдром эктодермальных нарушений): микседематозный отек (лицо, конечности) и периорбитальный отек, желтушность кожных покровов, вызванная гиперкаротинемией, ломкость и выпадение волос на латеральных частях бровей (симптом Хертога), голове, вплоть до гнездной плешивости и алопеции. Изменения внешности, вызванные гипотиреозом, иногда напоминают ту степень огрубения черт лица, которая возникает при акромегалии. При сопутствующей анемии цвет кожи приближается к восковому.

Синдром нарушений органов чувств: затруднение носового дыхания (из-за набухания слизистой оболочки носа), охрипший голос (вследствие отека и утолщения голосовых связок), нарушение слуха (связано с отеком слуховой трубы и органов среднего уха). У пациентов выявляется ухудшение ночного зрения.

Синдром поражения центральной и периферической нервной системы: сонливость, заторможенность, снижение памяти, боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полинейропатия. Возможно развитие депрессии, делириозных состояний (микседематозный делирий); типичны для гипотиреоза также повышенная сонливость и брадикардия.

Синдром поражения сердечно-сосудистой системы: микседематозное сердце (брадикардия, низкий вольтаж, отрицательный зубец Т на ЭКГ, недостаточность кровообращения), гипотония, полисерозит, возможны нетипичные варианты (с гипертонией, без брадикардии; с тахикардией при недостаточности кровообращения). Для микседематозного сердца типично повышение уровня КФК, а также АСАТ и ЛДГ. У больных с гипотиреозом минутный объем снижен, сосудистое сопротивление в большом круге кровообращения повышено, частота пульса в покое снижена или нормальная, а диастолическое давление повышено, что приводит к уменьшению пульсового давления. Субклинический гипотиреоз может быть существенным и самостоятельным фактором риска инфаркта миокарда и атеросклероза аорты.

Синдром поражения пищеварительной системы: гепатомегалия, дисфункциональные расстройства билиарного тракта, снижение аппетита, атрофия слизистой оболочки желудка, дискинезия толстой кишки, склонность к запорам.

Анемический синдром: нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная, макроцитарная, В12-дефицитная анемия. Характерные для гипотиреоза нарушения тромбоцитарного ростка ведут к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением в плазме уровня факторов VIII и IX, а также повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость.

Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма: гиперпродукция тиротропин-рилизинг-гормона (ТРГ) гипоталамусом при гипотироксинемии увеличивает выброс аденогипофизом не только ТТГ, но и пролактина. Клинический синдром гиперпролактинемического

гипогонадизма при первичном гипотиреозе проявляется олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников.

Обструктивно-гипоксемический синдром: синдром апноэ во сне, развивающийся вследствие микседематозной инфильтрации слизистых оболочек и нарушениях хемочувствительности дыхательного центра. Микседематозное поражение дыхательной мускулатуры с уменьшением дыхательных объемов и альвеолярной гиповентиляцией является одной из причин накопления CO_2 , ведущего к микседематозной коме.

Гипотиреоидная (микседематозная) кома является наиболее тяжелым, но достаточно редко встречающимся в настоящее время осложнением.

Гипотиреоидная кома чаще развивается у пожилых пациентов с длительно недиагностированным гипотиреозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями при отсутствии ухода, чаще в холодных климатических регионах. Провоцируют развитие комы охлаждение, терапия барбитуратами, наркоз, нейролептики, интеркурентные заболевания. В патогенезе комы лежит угнетение тканевого дыхания и функции коры надпочечников вследствие длительного гипотиреоза, гипоперфузии почек и развития синдрома неадекватной продукции вазопрессина.

Клинические проявления комы включают гипотермию (ниже 30°C), гиповентиляцию с гиперкапнией, гиперволемию, гипонатриемию, гипотонию, брадикардию, острую задержку мочи, динамическую кишечную непроходимость, гипогликемию, сердечную недостаточность, прогрессирующее торможение ЦНС (ступор, кома). Летальность может достигать 80 %.

Клинические признаки вторичного гипотиреоза: обычно обменно-гипотермический синдром может протекать без ожирения, иногда больные истощены, отсутствует гиперхолестеринемия. Менее выражены отеки и дермопатия, кожа тоньше, бледнее и морщинистее, отсутствует пигментация ареол. Не характерны недостаточность кровообращения, гипотиреоидный полисерозит, гепатомегалия, анемический синдром.

Диагностика. Современная диагностика синдрома гипотиреоза четко разработана. Она базируется на определении уровня ТТГ и свободного T_4 высокочувствительными методами гормонального анализа, эти же методы позволяют контролировать эффективность лечения больных с гипотиреозом.

Для первичного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ и снижение свободного T_4 .

Повышение уровня ТТГ — чувствительный маркер первичного гипотиреоза, в связи с чем является важнейшим диагностическим критерием гипотиреоза. При субклинической форме — повышение ТТГ (в пределах $4,01 < \text{ТТГ} < 10 \text{ mU/L}$) при нормальном уровне T_4 и отсутствии клинической симптоматики. При манифестной форме — повышение ТТГ, снижение T_4 . Повышение уровня ТТГ может встречаться при некомпенсированной надпочечниковой недостаточности, приеме метоклопрамида, сульпирида,

являющихся антагонистами дофамина; снижение ТТГ — при приеме дофамина.

Определение уровня общего T_4 (связанный с белками + свободный биологически активный гормон) имеет значительно меньшее диагностическое значение, поскольку на уровне общего T_4 также будут отражаться любые колебания уровня связывающих активность белков-транспортеров. Определение уровня T_3 также не целесообразно. У пациентов с гипотиреозом наряду с повышением уровня ТТГ и снижением T_4 может определяться нормальный, а в некоторых случаях несколько повышенный уровень T_3 . Это является следствием компенсаторной реакции интенсивной периферической конверсии T_4 в более активный гормон T_3 .

Помимо диагностики самого первичного гипотиреоза нужно установить причину, вызвавшую его развитие, хотя в настоящее время установление причины гипотиреоза существенно не изменяет алгоритма его лечения, за исключением синдрома Шмидта (сочетание гипотиреоза аутоиммунного генеза с надпочечниковой недостаточностью) и вторичного гипотиреоза (в этих случаях тактика лечения требует первоочередной компенсации надпочечниковой недостаточности).

При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ в норме или снижен, T_4 снижен. При проведении пробы с тиролиберином уровень ТТГ исследуют исходно и через 30 мин после внутривенного введения препарата. При первичном — ТТГ возрастает более 25 мМЕ/л, при вторичном — остается на прежнем уровне.

Лабораторная диагностика.

Общий анализ крови: возможны анемия, тенденция к лейкопении, лимфоцитоз, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: возможна протеинурия и снижение диуреза.

Биохимический анализ крови: возможны гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипер-бета-липопротеидемия, повышение КФК и ЛДГ, гипопроteinемия, диспротеинемия (гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия).

Инструментальные исследования.

ЭКГ: брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение интервала ST к низу от изолинии.

ЭхоКГ: увеличение размеров сердца, признаки снижения сократительной способности миокарда, наличие гидроперикарда.

УЗИ щитовидной железы: уменьшение размеров при первичном гипотиреозе (атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита, струмэктомия).

Компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга: обнаружение увеличения гипофиза, если вторичный гипотиреоз обусловлен опухолевым поражением гипофиза.

Рефлексометрия: удлинение рефлекса ахиллова сухожилия более 300 мс.

Дифференциальная диагностика. Выделяются следующие клинические «маски» гипотиреоза:

– **терапевтическая** — полиартрит, полисерозит, миокардит, ИБС, нейроциркуляторная дистония, артериальная гипертензия и артериальная гипотония, пиелонефрит, гепатит, дисфункциональные расстройства билиарного тракта;

– **гематологическая** — железодефицитная гипохромная анемия, нормохромная анемия, пернициозная (В12-дефицитная) и фолиеводефицитная анемия;

– **эндокринологическая** — акромегалия, ожирение, пролактинома, преждевременный псевдопубертат, задержка полового развития;

– **хирургическая** — желчнокаменная болезнь, возможно развитие клинической картины кишечной непроходимости;

– **гинекологическая** — бесплодие, поликистоз яичников, миома матки, менометроррагия, опсоменорея, аменорея, галакторея, гирсутизм;

– **андрологическая** — снижение *libido sexualis*, импотенция;

– **неврологическая** — миопатия, периферическая полинейропатия, вегето-сосудистая дистония;

– **психиатрическая** — депрессия, микседематозный делирий, гиперсомния, агрипния;

– **дерматологическая** — аллопеция, ухудшение структуры кожи, волос и ногтей;

– **стоматологическая** — увеличение языка (макроглоссия), отмечаются его складчатость и отпечатки зубов по краям, множественный кариес зубов с локализацией в пришеечной области. В детском возрасте могут наблюдаться задержка прорезывания зубов, незаращение небного шва, пороки развития челюстно-лицевого скелета.

Таким образом, выше приведен целый ряд заболеваний и состояний, при диагностике которых необходимо предполагать наличие гипofункции щитовидной железы.

При наличии гипотиреоза необходимо исключить у пациента наличие аутоиммунного тиреоидита.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, которое в ряде случаев приводит к ее деструкции с формированием первичного гипотиреоза. Гипотиреоз является практически единственным неблагоприятным последствием для организма, которое может нести с собой АИТ.

Распространенность носительства антител достигает 26 % у женщин и 9 % у мужчин, однако АИТ развивается лишь у незначительной части лиц с носительством антитиреоидных антител.

Диагностика АИТ проводится в соответствии со следующими принципами:

1. «Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются:

– первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический);

– увеличение объема щитовидной железы (более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин);

– наличие антител к ткани щитовидной железы в диагностически значимых титрах и/или ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

При наличии АИТ наиболее характерные маркеры: «классические» антитела к ТГ и ТПО; «неклассические» антитела к рецептору ТТГ — блокирующие связывание ТТГ. При УЗИ щитовидной железы для АИТ характерно наличие линейных гиперэхогенных (фиброзных) прослоек, уплотнение капсулы, неоднородность эхоструктуры с выраженными гипо- и гиперэхогенными включениями.

2. При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.

3. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

4. Пункционная аспирационная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза АИТ не показана.

5. Исследование динамики уровня циркулирующих антител к пероксидазе тиреоцитов и/или тиреоглобулину с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет существенного диагностического и прогностического значения.

Лечение. *Цель фармакотерапии гипотиреоза — полная нормализация состояния: исчезновение клинических симптомов заболевания и стойкое сохранение уровня ТТГ в пределах границ нормы (0,4—4,0 мкЕД/л).*

У большинства больных первичным гипотиреозом эффективную компенсацию заболевания можно достичь назначением левотироксина в дозе 1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела. В настоящее время отечественные эндокринологи, как и большинство эндокринологов мира, получили возможность выбора дозировок левотироксина. Левотироксин (L-тироксин, L-тироксин-акри, эутирокс, баготирокс) представлен в РФ необходимым спектром дозировок: 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг левотироксина в одной таблетке, что существенно облегчает проведение заместительной терапии гипотиреоза. Надежное соответствие принимаемой дозы левотироксина обеспечивает лучший контроль заболевания.

Потребность в левотироксине у новорожденных и детей вследствие повышенного метаболизма тиреоидных гормонов заметно больше. Заместительная терапия при первичном гипотиреозе проводится, как правило, пожизненно.

У пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний, левотироксин назначают в дозе 1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела. Всю суточную дозу препарата можно принимать однократно, желательно утром, натощак. При субклиническом гипотиреозе доза левотироксина составляет 1,0—1,2 мкг на 1 кг. Необходимо помнить, что при лечении

больных гипотиреозом с кардиальной патологией и пациентов старше 55 лет ориентировочный расчет суточной дозы тироксина составляет 0,9 мкг на 1 кг массы тела больного. Среди других препаратов, которые могут быть использованы для заместительной терапии гипотиреоза, следует назвать лиотиронин (трийодтиронин), комбинированные препараты тиреотом (левотироксин + лиотиронин), тиреокомб (левотироксин + лиотиронин + калия иодид), йодтирокс (левотироксин + калия иодид).

Лечение АИТ. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в щитовидной железе (иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т. д.), доказавшие свою эффективность при АИТ.

При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т₄) показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела больного. Назначение препаратов тироксина при АИТ (наличие диагностического уровня антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии) без нарушения функции щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно.

При назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом гипотиреозе) и контролировать функцию щитовидной железы.

Лечение гипотиреотической комы подразумевает сочетанное назначение тиреоидных гормонов и ГКС. В течение первых суток тироксин вводят внутривенно в дозе 250 мкг каждые 6 часов, после чего переходят на прием обычных заместительных доз препарата. В связи с отсроченностью эффектов тироксина на протяжении первых суток рекомендуется введение лиотиронина (трийодтиронина) через желудочный зонд (100 мкг исходно, затем по 25—50 мкг каждые 12 часов). Внутривенное введение лиотиронина противопоказано из-за значительного риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Одновременно с тиреоидными гормонами внутривенно капельно или через зонд вводят 10—15 мг преднизолона или 50—75 мг гидрокортизона каждые 2—3 часа, а внутримышечно 50 мг гидрокортизона 3—4 раза в сутки. Через 2—4 дня, в зависимости от динамики клинической симптоматики, дозу ГКС постепенно уменьшают. Переливание жидкости осуществляют в объеме не более 1 л в сутки. Рекомендуется пассивное согревание (повышение комнатной температуры на 1 °С в час, обертывание одеялами). Поверхностное обогревание грелками противопоказано в связи с ухудшением гемодинамики за счет периферической вазодилатации.

Гипотиреоз и беременность. Наличие первичного гипотиреоза у женщин является одной из причин нарушения репродуктивной функции, и при некомпенсированном гипотиреозе без заместительной терапии вероятность наступления беременности крайне мала. Однако при гипотиреозе легкой степени или при его медикаментозной компенсации

наступление беременности возможно; за исключением регионов с явной нехваткой йода, дети при этом рождаются здоровыми. Самыми частыми причинами первичного гипотиреоза у беременных являются его послеоперационные формы либо исход аутоиммунного тиреоидита (АТ).

Если имеется дефицит йода и не проводится коррекция, то велика вероятность развития в последующем грубых нарушений в интеллектуальной сфере будущего ребенка. Гипотиреоз может представлять угрозу для беременной (аборт, токсикоз, преэклампсия, отслойка плаценты, анемия, слабость родовой деятельности, послеродовые кровотечения) и ребенка (нарушение развития мозга и скелета), необходимость безотлагательного начала терапии при его диагностике в манифестной и субклинической форме не вызывает сомнений.

При выявлении гипотиреоза у беременной назначается полная заместительная доза терапии левотироксином натрия из расчета 2,3 мкг/кг. Если женщина до беременности принимала препараты гормонов ЩЖ, то исходную дозу необходимо увеличить на 30–50% в связи с возрастающей потребностью по причине влияния специфических факторов, стимулирующих ЩЖ во время беременности (увеличение продукции тироксина, связывающего глобулина, усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода, дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте).

Заместительная терапия при центральном гипотиреозе также проводится левотироксином по изложенным выше правилам. Контроль эффективности лечения следует проводить, основываясь на уровне свободного тироксина в крови. При существовании надпочечниковой недостаточности следует в первую очередь назначать заместительную терапию глюкокортикоидами, а только затем — левотироксин.

Прогноз. Прогноз в отношении жизни благоприятный. Первые симптомы эффективности лечением левотироксином натрия появляются уже через 7—10 дней. При компенсированном гипотиреозе трудоспособность сохраняется. Заместительная терапия пациентам, страдающим гипотиреозом, проводится пожизненно. Прогноз при гипотиреоидной коме гораздо более сложен, поскольку гипотиреоидный полисерозит при наличии самостоятельной патологии сердца приводит к высокой летальности.

Профилактика. Йодирование поваренной соли и назначение беременным йодсодержащих ЛС — профилактика гипотиреоза в регионах с тяжелым дефицитом йода в окружающей среде. Вторичная профилактика заключается в раннем выявлении гипотиреоза и проведении заместительной терапии. Важное место занимает обучение больного. Больному нужно объяснить необходимость заместительной терапии, ее регулярность и длительность, которая за исключением транзиторных форм является пожизненной, а также режим мониторинга функции щитовидной железы. Препараты принимают натощак, после чего следует избегать приема в течение 4 часов препаратов железа, кальция, антацидов.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ НАРУШЕНИЯ ЕЕ ФУНКЦИИ

Для этих заболеваний характерно увеличение щитовидной железы, обусловленное сниженной продукцией тиреоидных гормонов и не сопровождающееся клиническими признаками гипотиреоза

Выделяют следующие варианты эутиреоидного зоба:

- эндемический — диффузный, узловой;
- спорадический — диффузный, узловой;
- ятрогенный — медикаментозный;
- обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище (например, репа, капуста, брюссельская капуста, цветная капуста, брокколи, рапс, хрен и кресс, содержащие тиоцианаты и изотиоцианаты).

ДИФФУЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) — общее диффузное увеличение щитовидной железы (ЩЖ) без нарушения ее функции. Основной причиной ДЭЗ является недостаточное содержание йода в окружающей среде и, соответственно, сниженное его потребление населением с привычными продуктами питания.

Эпидемиология. В зависимости от распространенности ДЭЗ в популяции различают спорадический и эндемический зоб. Зоб считается эндемическим, если в обследуемом регионе частота встречаемости зоба у детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5 %. Клиническим критерием увеличения ЩЖ является размер ее доли, который превышает длину дистальной фаланги обследуемого. ДЭЗ — патология молодых людей. Более чем в 50 % случаев он развивается до 20-летнего возраста, еще в 20 % случаев — до 30 лет. У женщин зоб развивается в 2—3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышенная потребность в йоде (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется в должной степени. В соответствии с критериями, принятыми ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD, регион может считаться свободным от йодного дефицита, если медиана йодурии (МЙУ) находится в пределах 100—200 мкг/л, а распространенность зоба не превышает 5 %.

Этиология и патогенез. Наиболее частой причиной развития ДЭЗ является дефицит йода. При этом гипертрофия и гиперплазия ЩЖ носят компенсаторный характер и направлены на обеспечение организма тиреоидными гормонами.

При недостаточном поступлении йода увеличивается поглощение йода ЩЖ за счет усиления его активного захвата и происходит преимущественный синтез T_3 , который является наиболее активным тиреоидным гормоном, при этом на его синтез требуется не 4, а всего 3 атома йода. Уменьшается секреция йодида почками, увеличивается реутилизация

эндогенного йода, что повышает эффективность биосинтеза тиреоидных гормонов. Снижается содержание йода в коллоиде (за счет преимущественного синтеза монойодтирозина, а не дийодтирозина) и тиреоглобулина в коллоиде (за счет усиления протеолиза).

На ранних стадиях развития зоба (преимущественно у детей, подростков и молодых людей) происходит компенсаторная гипертрофия тиреоцитов. ЩЖ морфологически представляет собой массу мелких фолликулов, практически не содержащих коллоида. Такой зоб называют паренхиматозным. Другой морфологический вариант диффузного зоба — коллоидный зоб. Он состоит из крупных фолликулов, содержащих огромное количество коллоида. При формировании такого типа зоба целый ряд механизмов препятствует оптимальной работе ЩЖ.

Кроме этого, в условиях хронической йодной недостаточности возникает снижение образование йод-липидов — веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты факторов роста тиреоцитов. При недостаточном содержании йода происходит повышение чувствительности этих факторов роста к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Все это приводит к увеличению ЩЖ, образованию йод-дефицитного зоба.

Диагностика зоба. Для оценки степени увеличения ЩЖ рекомендуется классификация ВОЗ (1994 г.): *степень 0* — зоба нет; *степень 1* — зоб не виден, но пальпируется, при этом размеры его долей больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого; *степень 2* — зоб пальпируется и виден на глаз.

Для точного определения размеров и объема ЩЖ рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ).

Дифференциальный диагноз.

Многоузловой зоб. При этом заболевании почти всегда сохраняется эутиреоидное состояние, и риск рака щитовидной железы не увеличен. Дальнейшее исследование проводят только при наличии клинических проявлений, если один из узлов быстро увеличивается или резко отличается от остальных по размеру и консистенции. Лечение тиреоидными гормонами не рекомендуется. Если многоузловой зоб быстро растет и вызывает дисфонию, дисфагию, нарушение дыхания или образует явный косметический дефект, то возможно его хирургическое удаление.

Одиночные узлы щитовидной железы. Пальпируемый одиночный узел в щитовидной железе необходимо обязательно исследовать и установить его характер. В большинстве случаев изотопная скintiграфия щитовидной железы не вносит изменений в тактику лечения. Выявление кистозной структуры при УЗИ не повышает вероятность того, что узел доброкачественный. Направление к хирургу для удаления узла рекомендуется при наличии одного из следующих признаков:

- метастазы в легкие или кости при неизвестной первичной опухоли;
- шейная лимфаденопатия;

- быстрый рост узла;
- плотный узел, спаянный с окружающими тканями;
- парез голосовых связок;
- рак щитовидной железы в анамнезе;
- медуллярный рак щитовидной железы или множественная эндокринная неоплазия у родственников;
- облучение головы или шеи в анамнезе.

Для диагностики необходима пункционная биопсия узла и цитологическое исследование пунктата. Если доброкачественность узла подтверждена цитологически и не вызывает сомнений, неотложных действий не требуется. При злокачественных узлах или сомнительном цитологическом диагнозе показано оперативное лечение. После удаления щитовидной железы по поводу рака показано постоянное наблюдение эндокринолога. В ряде случаев назначают дополнительное лечение радиоактивным йодом.

Лечение. На сегодняшний день существует три варианта консервативной терапии ДЭЗ: монотерапия левотироксином; монотерапия препаратами йода (например, йодидом 100, йодидом 200); комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина.

Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина имеет ряд преимуществ. Во-первых, воздействуя на несколько патогенетических механизмов образования зоба, подавляется и гипертрофия, и гиперплазия тиреоцитов. Это позволяет добиться результатов, по эффективности сопоставимых с монотерапией левотироксином (при гораздо меньшем его содержании), что в свою очередь уменьшает количество побочных эффектов, связанных с приемом тиреоидных препаратов. Во-вторых, снижается также склонность к «эффекту отмены» при кратковременном перерыве в лечении. В-третьих, менее выражено подавление уровня ТТГ, например, по сравнению с эффектом левотироксина в дозе 150 мкг.

Основной целью в лечении йод-дефицитного зоба является не только снижение объема ЩЖ, но и поддержание достигнутого результата. Для этого подойдут препараты йода как в виде монотерапии (калия йодид), так и в составе комбинированной терапии с левотироксином.

Профилактика. В многочисленных современных работах продемонстрирован успех в снижении распространенности зоба благодаря внедрению программ всеобщего йодирования соли.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) совместно с другими международными организациями установила, что суточная потребность в йоде составляет 100—200 мкг (т. е. миллионная доля грамма). Полностью безопасной является суточная доза йода до 1 000 мкг (1 мг). При проведении групповой профилактики достаточно 150 мкг йода в сутки для подростков, 200 мкг — для беременных и кормящих в составе йодида.

Более высокие дозы йода называются фармакологическими. Как правило, такое количество йода человек может получить только с

лекарственными препаратами, например, смазывая царапину спиртовым раствором йода или используя в качестве наружного средства раствор Люголя. Некоторые отхаркивающие средства содержат огромное количество йода (граммы!). Каждая таблетка амиодарона (кордарона) содержит 60 мг (60 000 мкг) йода, что эквивалентно годовой физиологической потребности в этом микроэлементе.

В целом йод обладает очень низкой токсичностью и лишь в довольно редких случаях и только в фармакологических дозах способен вызвать так называемые явления йодизма.

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Определение.

Надпочечниковая недостаточность (НН) – синдром, обусловленный дефицитом синтеза и секреции кортизола в коре надпочечников.

В большинстве случаев (но не во всех) дефицит глюкокортикоидов (кортизола) сочетается с дефицитом минералокортикоидов (альдостерона).

В реальной клинической практике НН рассматривается как клинический синдром, обусловленный недостаточным биосинтезом и секрецией гормонов коры надпочечника в результате нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Актуальность. В отсутствие заместительной терапии НН представляет собой смертельно опасное состояние. В связи с этим необходимо знать причины, клинические признаки, методы диагностики, по которым можно распознать гипокортицизм, назначить заместительную терапию и контролировать ее эффективность.

Пациент, страдающий хронической первичной надпочечниковой недостаточностью (ПНН), нуждается в постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами (и, в большинстве случаев, минералокортикоидами).

В реальной клинической практике очень важны своевременные диагностика и лечение НН, однако эта задача не всегда легко выполнима, поскольку первые проявления этого состояния часто неспецифичны и маскируются патологией внутренних органов, сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма.

Классификация. В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выделяют:

- первичную НН (ПНН), возникающую в результате поражения коркового вещества надпочечников, которая сопровождается дефицитом глюко- и минералокортикоидов.
- вторичную НН (ВНН), развивающуюся в результате недостатка адренокортикотропного гормона (АКТГ), обусловленного заболеванием гипофиза или подавлением АКТГ функции при длительной терапии глюкокортикостероидами (ГКС), при этом необходимо отметить, что дефицит АКТГ может быть, как изолированным, так и одним из проявлений гипофизарной недостаточности (гипопитуитаризм);

- третичную НН (ТНН), которая связана с патологией гипоталамуса и дефицитом кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг-гормона).

ВНН и ТНН часто объединяют в центральные формы в связи со сложностью их дифференциальной диагностики в клинической практике. В клинической практике наиболее часто встречается хроническая ПНН.

Синонимом ПНН является термин «болезнь Аддисона» по фамилии английского врача Томаса Аддисона, который в 1885 году опубликовал описание заболевания надпочечников, вызванное их туберкулезным поражением (на основании результатов вскрытия).

Кодирование НН по МКБ – 10: E27.1 – Первичная недостаточность коры надпочечников; E27.2 – Аддисонов криз; E27.4 – Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников; E27.8 – Другие уточненные нарушения надпочечников; E27.9 – Болезнь надпочечников неуточненная.

Эпидемиология. НН относится к числу редких заболеваний. Распространенность ПНН составляет около 10–15 случаев на 100 тыс. человек в популяции, заболеваемость – 0,8 случая на 100 тыс. населения в год. Заболевание встречается в любом возрасте, обычно клиническая манифестация приходится на возраст 30–50 лет; чаще выявляется у женщин (75%). Распространенность вторичного гипокортицизма значительно меньше и составляет 150–280 случаев на 1 млн человек.

Этиология и патогенез. НН полиэтиологична, причины ее развития представлены в таблице 4. В настоящее время основной причиной ПНН (80–90%) является аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный адреналит), причем это может быть как изолированным поражением, так и компонентом (40%) аутоиммунного полигландулярного синдрома – АПГС (первичное поражение сразу нескольких периферических эндокринных желез). В крови большинства пациентов с ПНН обнаруживаются антитела к ферменту 21-гидроксилазе (P450c21). Примерно 10% родственников 1-й степени больных аутоиммунной ПНН экспрессируют эти антитела и имеют повышенный риск развития НН в будущем.

Таблица 4

Причины надпочечниковой недостаточности

Первичная НН	Вторичная НН
Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (спорадическая, при АПГС)	Лечение глюкокортикоидами
Туберкулез надпочечников	Гипопитуитаризм, изолированная недостаточность АКТГ
Грибковые и цитомегаловирусные инфекции, гемохроматоз, СПИД, амилоидоз	Кровоизлияние в гипофиз
Метастатическое и опухолевое поражение надпочечников	Облучение гипофиза, хирургические вмешательства на гипофизе
Двусторонняя адrenaлэктомия,	Селективное удаление АКТГ-

радикальная нефрэктомия	секретирующей аденомы гипофиза
Кровоизлияние в надпочечники (ДВС-синдром, синдром Уотерхауса–Фридериксена)	Опухоли гипофиза
Врожденная гипоплазия коры надпочечников	Послеродовой инфаркт гипофиза (септико-эмболический или ишемический)
Адренолейкодистрофия	АМетастазы опухолей в гипофиз

Примечание. ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Немецкий патолог Мартин Шмидт в 1926 г. описал синдром, при котором имеет место аутоиммунное поражение надпочечников, щитовидной железы и половых желез – наиболее распространенный тип синдрома полигландулярной недостаточности 2-го типа (АПГС-2), позднее в этот синдром был включен сахарный диабет I типа.

При АПГС (таблица 5) могут встречаться не только аутоиммунные заболевания эндокринных желез, но и неэндокринные аутоиммунные заболевания (например, аутоиммунный гастрит, витилиго, целиакия, алопеция).

Таблица 5

Аутоиммунные нарушения при ПНН

Заболевание	Распространенность, %	Диагностические тесты
Аутоиммунная патология щитовидной железы (болезнь Грейвса, зоб Хашимото)	22	ТТГ, антитела к тиреопероксидазе, стимулирующие антитела к рецепторам ТТГ
Целиакия	12	Антитела иммуноглобулина А к тканевой трансглутаминазе
Сахарный диабет 1-го типа	11	НbA1с, гликемия натощак, островковые антитела
Гипопаратиреоз	10	Кальций, паратгормон
Первичная недостаточность яичников	10	ФСГ
В12-дефицитная (пернициозная) анемия	5	Развернутый клинический анализ крови, уровень витамина В12, антитела к париетальным клеткам
Первичная недостаточность гонад (яички)	2	Тестостерон, ФСГ, ЛГ

Примечание. НbA1с – гликированный гемоглобин; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон

Еще одна причина ПНН – инфекционные заболевания (туберкулез, грибковые и цитомегаловирусная инфекции). Редко надпочечники могут поражаться у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита – саркомой Капоши, оппортунистическими инфекциями (8–10%), как правило, это субклиническая форма гипокортицизма.

Необходимо помнить, что нарушение функции надпочечников отягощается при назначении кетоконазола (угнетение синтеза кортизола), или рифампицина (индукция метаболизма кортизола).

Хроническая ПНН этиологически гетерогенное заболевание. Хроническая ПНН может развиваться в результате адrenaлэктомии (при опухолях надпочечников, болезни Иценко–Кушинга). Метастатическое поражение надпочечников встречается достаточно часто (рак легких, груди, меланома) и обычно обнаруживается на аутопсии. При этом хроническая ПНН развивается очень редко (для этого необходимо разрушение 90% коры надпочечников). Еще одна редкая причина ПНН – адренолейкодистрофия (болезнь Зимерлинга–Кройцфельдта, меланодермическая лейкодистрофия). Это тяжелое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования обусловлено нарушением β -окисления длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК) в пероксисомах и характеризуется сочетанным поражением периферической, центральной нервной систем и надпочечников, при этом неврологической симптоматике предшествуют клинические признаки НН.

У детей чаще причиной ПНН является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением эмбриогенеза, деструкции надпочечников или дефектами стероидогенеза

Деструктивный процесс в случае кровоизлияния в надпочечники (синдром Уотерхауса–Фридериксена, коагулопатии, терапия антикоагулянтами) протекает интенсивнее, синдром НН развивается внезапно, без предшествующей стадии хронического дефицита глюкокортикоидов.

Среди ятрогенных причин ПНН (обычно транзиторного характера) выделяют прием разных лекарственных средств (ингибиторы стероидогенеза – митотан, кетоконазол, метирапон, этомидат и активаторы метаболизма кортизола – фенитоин, митотан, карбамазепин). В этом случае снижение синтеза гормонов имеет временный характер и проходит после отмены препарата; длительное всего сохраняется после лечения митотаном.

Наиболее частой причиной ВНН (центральная форма) является системная терапия ГКС в фармакологических дозах. Хорошо известно, что труднопреодолимым нежелательным эффектом терапии ГКС является угнетение функции коры надпочечников, которое вызывается подавлением секреции АКТГ гипофизом (кортиколиберина – гипоталамусом) и может сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены этих препаратов. Причем выраженность супрессии подвержена большим индивидуальным колебаниям. Считается, что суточные дозы ГКС в пересчете на 5–7,5 мг преднизолона и более, применяемые в течение 2–3 нед, уже в состоянии вызвать функциональное угнетение коры надпочечников. При более длительной терапии развитие атрофии коры надпочечников следует ожидать у 40% больных.

Возможная роль ингаляционных ГКС находится в стадии обсуждения, например, известно, что НН выявляется в 8% случаев среди больных с муковисцидозом, получающих системные и ингаляционные ГКС.

Причинами вторичного гипокортицизма являются разные опухолевые и деструктивные процессы в гипоталамогипофизарной области, с уменьшением или подавлением секреции АКТГ. ВНН может сопровождаться дефицитом других гормонов гипофиза и вторичной недостаточностью

периферических эндокринных желез, что отражается на клинической картине.

Английский патоморфолог Гарольд Шихен в 1937 г. описал клинику послеродового гипопитуитаризма в результате массивного кровотечения и коллапса у женщин после родов. В основе патогенеза хронической ПНН лежит выпадение продукции глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов корой надпочечников, что ведет к тяжелому нарушению всех видов обмена веществ и процессов адаптации. В связи с ослаблением тормозящего влияния кортизола увеличивается секреция гипофизом АКТГ, меланоцитстимулирующего гормона.

Недостаток кортизола приводит к снижению общей сопротивляемости разным стрессорным воздействиям (психоэмоциональный стресс, травмы, инфекция и др.), при которых в норме концентрация кортизола возрастает в десятки раз, на фоне чего и происходит декомпенсация заболевания. В результате дефицита глюкокортикоидов страдает углеводный обмен, что проявляется снижением процессов глюконеогенеза, уменьшением запасов гликогена в печени и скелетных мышцах, также угнетаются перmissive эффекты кортизола в отношении тиреоидных гормонов и катехоламинов.

Наиболее выраженные метаболические сдвиги развиваются вследствие дефицита альдостерона; прежде всего это комплекс патобиохимических расстройств – в крови повышается уровень калия и снижается концентрация натрия. Недостаток альдостерона приводит к потере натрия и воды через почки и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), происходит нарушение соотношения калий/натрий с развитием дегидратации, снижением объема циркулирующей крови, артериальной гипотонии и диареи.

Задержка в организме калия проявляется нарушением работы сердца (гиперкалиемической миокардиодистрофией), этому способствует нарушение углеводного обмена с уменьшением запасов гликогена в миокарде. При увеличении концентрации калия нарушается внутрижелудочковая проводимость. Ситуация усугубляется тем, что при развитии выраженной гипонатриемии и гипоосмолярности происходит нарушение трансмембранного гомеостаза с последующим развитием клеточной дегидратации и поражением структур мозга.

Клиника.

Недостаточность глюкокортикоидов (кортизола) проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, снижением аппетита и потерей веса, обмороками, судорогами с потерей сознания. Судорожный синдром обусловлен низким уровнем глюкозы в крови (гипогликемией), чаще развивается после длительного ночного перерыва в приемах пищи.

Недостаточность минералокортикоидов (альдостерона) проявляется тошнотой, повышенной потребностью в соли, рвотой, повторной и не приносящей облегчения, приводящей к обезвоживанию, что принято называть «сольтеряющими кризами». Симптомы обычно резко усиливаются на фоне других заболеваний, высокой температуры, стрессовых ситуаций.

Почти все симптомы дефицита кортизола и альдостерона являются неспецифичными, то есть могут быть признаком заболеваний других органов и систем (ЖКТ, ЦНС и др). Наиболее специфическими проявлениями ПНН являются гиперпигментации кожи и /или слизистых и повышенная потребность в соли. Часто окружающие впервые замечают гиперпигментацию на открытых участках тела (лицо, кисти рук). Максимальные проявления гиперпигментации отмечаются на коже наружных половых органов, подмышечных областей, коленей, локтей, а также пигментируются соски, пупок, перианальная область и рубцы на месте повреждения кожи. Участки гиперпигментации могут быть на слизистых оболочках полости рта.

Клиническая симптоматика при хронической НН обычно развиваются медленно, часто пациенты не могут указать время, когда началось заболевание.

Клинические признаки и их выраженность зависят от скорости начала и выраженности дефицита кортикостероидов (табл. 6).

Таблица 6

Клинические проявления НН

Системы органов	Клинические проявления
Покровная (кожа и слизистые оболочки)	Гиперпигментация, очаги витилиго
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипотензия, обмороки, тахикардия, миокардиодистрофия
ЖКТ	Отсутствие аппетита, тяга к соленой пище, тошнота, рвота, боли в животе, понос, запор
Опорно-двигательная система	Быстрая утомляемость, общая и мышечная слабость, боли в мышцах и суставах, уменьшение мышечной массы, астения
Центральная нервная система	Ухудшение памяти, концентрации внимания, депрессия, апатия, раздражительность, нарушения в психоэмоциональной сфере
Эндокринная система	Гипогликемия (слабость, чувство голода, потливость), аменорея, у женщин уменьшение или исчезновение оволосения в области подмышечных впадин, на лобке

Снижение концентрации кортизола приводит к повышению секреции АКТГ гипофизом (механизм обратной связи), благодаря чему некоторое время усиливается синтез и секреция кортикостероидов в еще неразрушенной части коры надпочечников. Симптомы хронической НН возникают при поражении 90% ткани коры надпочечников, что приводит к дефициту кортизола и альдостерона. Проявления НН обычно усиливаются на фоне стрессовых ситуаций, интеркуррентных заболеваний, высокой температуры, оперативных вмешательств.

Первыми и постоянными клиническими симптомами являются постепенно нарастающая общая и мышечная слабость (вплоть до адинамии при декомпенсации) и быстрая утомляемость (100%). Слабость усиливается к концу дня; отдых, как правило, не приводит к полному восстановлению сил, больные не могут справиться даже с обычной, повседневной работой. Подобные проявления обусловлены совокупным нарушением белкового, жирового, углеводного и минерального обменов, к тому же приступы слабости усугубляют гипогликемические состояния (чувство голода, внезапная потливость, тремор и др.). В ряде случаев характерно повышение температуры тела.

Постоянный симптом НН - похудание (98–100%), в основном за счет снижения мышечной массы, которое связано с понижением аппетита, синдромом мальабсорбции, дегидратацией.

Дефицит кортизола при ПНН параллельно избытку АКТГ способствует повышению продукции меланоцитстимулирующего гормона, что лежит в основе гиперпигментации кожи – меланодермия (90–100%) и слизистых (87–90%) разной степени выраженности (полость рта, десны, места трения зубных протезов) – одного из первых и ярких проявлений заболевания (за исключением случаев с кратковременным течением заболевания). Причем быстрое усиление пигментации (диффузного коричневого или бронзового потемнения) говорит о нарастании тяжести НН и является прогностическим фактором наступления острой НН. В свою очередь после компенсации НН на фоне адекватной заместительной терапии характерно посветление кожных покровов и слизистых. Гиперпигментация является специфическим проявлением ПНН и не обнаруживается при ВНН. Характерной является пигментация послеоперационных рубцов, в местах трения кожи, контура губ, в области ареол сосков, наружных половых органов, а в дальнейшем развивается генерализованная гиперпигментация. Большую диагностическую ценность имеет гиперпигментация ладонных линий. У 4–9% пациентов с ПНН на коже присутствуют очаги гипопигментации (витилиго), что служит маркером аутоиммунного процесса; у некоторых больных появляются темные веснушки. Снижается функция потовых желез.

Наряду с астенией, гиперпигментацией типична артериальная гипотония (88–94%), проявляющаяся приступами внезапной слабости с головокружением, усиливающаяся в положении стоя, вплоть до развития обморочного состояния (10–16%); в редких случаях артериальное давление (АД) может быть нормальным или даже повышенным из-за сопутствующей гипертонической болезни. Дефицит кортикостероидов приводит к уменьшению минутного объема крови, снижению общего периферического сосудистого сопротивления и функциональных резервов миокарда. Неспособность поддерживать нормальное АД при смене положения тела пациента от горизонтального к вертикальному (ортостатическая проба) говорит об уменьшении объема циркулирующей крови. Помимо выраженной гипотонии выявляются одышка, тахикардия, ослабление сердечных тонов,

пульс слабого наполнения. На ЭКГ могут быть выявлены признаки гиперкалиемии и нарушение проводимости.

Клиническая картина включает многочисленные симптомы со стороны ЖКТ, которые в некоторых случаях могут быть преобладающими, что приводит к поздней диагностике НН. Характерны атрофические процессы в слизистой ЖКТ, снижение секреции соляной кислоты и пепсина, панкреатической секреции. Некоторые больные ощущают постоянную потребность в соленой пище (16–22%). Чаще характерны отсутствие аппетита, вплоть до полной анорексии, тошнота (86%), рвота (75%), боли в животе без четкой локализации – спазм гладкой мускулатуры кишечника (31%), расстройство стула (понос – 16%, запор – 33%). Тяжесть состояния больных во многом зависит от потери жидкости и выраженности электролитных нарушений: рвота и диарея усиливают потерю натрия и способствуют развитию острой НН. Желудочно-кишечные симптомы могут быть настолько яркие, что иногда их ошибочно принимают за «острый живот».

Разнообразная неврологическая симптоматика дополняет клиническую картину. Со стороны периферической нервной системы могут наблюдаться парестезии, судороги в икроножных мышцах и нарушения чувствительности. Психические симптомы варьируют от незначительного ухудшения памяти, концентрации внимания, изменений в психоэмоциональной сфере до явно выраженного психоза, поэтому некоторым пациентам ошибочно ставится диагноз нервной анорексии (с учетом дефицита массы тела, потери аппетита, аменореи) или тяжелой депрессии. При хронической НН снижается продукция надпочечниковых андрогенов, что имеет клиническое значение у женщин (дефицит дегидрэпиандростерона). Наблюдается уменьшение вторичных половых признаков, снижение либидо. ВНН характеризуется бледностью кожных покровов («алебастровая кожа»), практически всегда имеются клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза – гипогонадизм, гипотиреоз, недостаточность гормона роста. Дефицит АКТГ приводит в данном случае к недостаточности кортизола и не затрагивает практически независимую от АКТГ секрецию минералокортикоидов из клубочковой зоны, которая регулируется ренин-ангиотензиновой системой и уровнем калия. В остальном клинические проявления ВНН схожи с ПНН.

При центральных формах гипокортицизма отсутствует гиперпигментация, поскольку уровень АКТГ всегда низкий. Для вторичной и третичной НН не характерен дефицит минералокортикоидов (альдостерона), следовательно, симптомов потери соли у таких пациентов не будет.

Остальные клинические признаки являются общими для первичной, вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности

Диагностика. Тщательный сбор жалоб и анамнеза, оценка клинической картины заболевания и обследование больного с применением современных методов диагностики позволяют правильно поставить диагноз НН и назначить заместительную терапию.

К основным возможным жалобам пациента относятся: гиперпигментация кожи; приступы гипогликемии (потеря сознания, дрожь, потоотделение); постоянная слабость; повышенная утомляемость; снижение аппетита и потеря веса; повторная рвота, тошнота, диарея на фоне заболеваний, высокой температуры, стресса; судорожный синдром; тяга к соленой пище.

Данные анамнеза: наличие у пациента заболевания, одним из компонентов которого может быть надпочечниковая недостаточность; наличие близких родственников, страдающих наследственными формами хронической надпочечниковой недостаточности.

При физикальном осмотре диагностическое значение имеют: гиперпигментация кожных покровов и слизистых (локальная или диффузная); бледность или сероватый оттенок кожи; низкое АД; дефицит массы тела или резкая потеря веса.

Необходимо отметить, что ни одно из клинических проявлений не является строго специфическим критерием диагностики ХНН и требует лабораторного подтверждения.

Так, возможный диагноз ПНН следует рассматривать у всех пациентов с необъяснимыми обмороками, гипотонией, рвотой или диареей, особенно при наличии гипонатриемии (ценный диагностический признак НН).

У тяжелых больных с клиническими симптомами НН предварительно необходимо провести забор крови в диагностических целях и, не дожидаясь результатов, начинать заместительную терапию ГКС.

На первом этапе обследования пациентам с подозрением на НН необходимо оценить следующие лабораторные показатели: уровень кортизола в сыворотке крови, концентрацию АКТГ в плазме крови, ренина (активность ренина плазмы – АРП) в плазме крови, электролиты (калий, натрий) крови, глюкоза в сыворотке крови.

Кровь для исследования необходимо забирать рано утром в 6.00-9.00 часов, что соответствует физиологическому пику секреции глюкокортикоидов.

Оценка уровня базального кортизола (нмоль/л): менее 150 – вероятна НН, 150-500 – сомнительна НН, более 500 нмоль/л – исключается НН.

Первым лабораторным признаком, указывающим на дисфункцию надпочечников, является повышение уровня ренина плазмы. Повышение концентрации АКТГ происходит параллельно с утратой функции надпочечников. Превышение АКТГ в плазме верхнего уровня референсных значений указывает на дефицит кортизола (диагностическая точность выше при двукратном превышении АКТГ). В большинстве случаев при высоком АКТГ и уровне кортизола менее 140 нмоль/л диагноз ПНН наиболее вероятен. Исследование АКТГ в плазме крови позволяет дифференцировать первичную и вторичную хроническую НН.

«Золотым стандартом» для диагностики ПНН принято считать стимуляционный тест с АКТГ короткого действия. Однако, препараты

тетракозактида (синтетического аналога АКТГ) в настоящее время в РФ не зарегистрированы.

Возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После в/м введения 1мл Синактена (1 мг) кровь для определения кортизола берется через 10-12 и 24 часа. В норме уровень кортизола на стимуляции превышает 500 нмоль/л. При первичной надпочечниковой недостаточности реакция на стимуляцию отсутствует или снижена, подъем кортизола меньше 500 нмоль/л.

Для диагностики центрального гипокортицизма используются тест с инсулином, тест с метирапоном и стимуляционная проба с кортиколиберином (кортикотропин-рилизинг-гормоном).

Определение метаболитов стероидогенеза в суточной моче (17-оксикортикостероидов) не является информативным и не рекомендуется для диагностики НН.

Лабораторным признаком минералокортикоидной недостаточности являются высокая АРП, неадекватно нормальный или низкий уровень альдостерона и электролитные нарушения. Исследование уровня калия, натрия, ренина, которые являются основными показателями наличия минералокортикоидной недостаточности.

В момент постановки диагноза гипонатриемия наблюдается более чем у 90% пациентов с ПНН, причиной которой является дефицит кортизола и минералокортикоидов.

Гиперкалиемия, обусловленная недостатком альдостерона, определяется в 50–65% случаев (отсутствует у пациентов с центральной НН), поэтому нормальное содержание калия в крови не исключает первичный гипокортицизм.

После подтверждения ПНН на лабораторном этапе важно идентифицировать причину развития гипокортицизма.

Диагноз хронической НН аутоиммунного генеза основан на высокой частоте выявления специфических иммунологических маркеров поражения надпочечников. Аутоантитела (ААТ) к СYP21A2 могут циркулировать за несколько лет до манифестации ПНН.

У молодых мужчин и мужчин с отрицательными ААТ должны быть исследованы ДЦЖК для исключения аденолейкодистрофии, выполнены электромиография, магнитно-резонансная томография головного мозга для выявления демиелинизирующего процесса.

При отрицательных анализах на ААТ к СYP21A2 необходимо проведение рентгенографии органов грудной клетки (исключение туберкулезной этиологии), компьютерной томографии надпочечников для идентификации инфекционных заболеваний или опухолей и др.

Изменения со стороны клинического и биохимического анализа крови неспецифичны. У части больных можно выявить повышение мочевины, гиперкальцемию, гипогликемию, нормохромную или гипохромную анемию, умеренную лейкопению, относительный лимфоцитоз и эозинофилию. При

наличии В12-дефицитной (пернициозной) анемии у пациента следует исключать АПГС.

Небольшое повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне нормальной концентрации свободного тироксина у части пациентов в момент диагностики НН обычно отражает отсутствие ингибирующего влияния глюкокортикоидов на секрецию ТТГ и устраняется на фоне заместительной терапии. Однако если на фоне заместительной терапии продолжает сохраняться подъем ТТГ, это свидетельствует о наличии сопутствующей аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Лечение. Основное направление в лечении НН - замещение недостатка гормонов с максимальной имитацией физиологического ритма секреции кортизола: 2/3 суточной дозы назначается в 7.00–9.00 (или после пробуждения) и 1/3 дозы – во второй половине дня, последний прием не позднее 4–6 ч до сна [3, 19, 23]. Препаратами 1-го выбора является гидрокортизон (15–25 мг/сут) или кортизона ацетат (25–37,5 мг/сут), назначаемые перорально в несколько приемов:

- гидрокортизон 10–20 мг утром и 5–10 мг после обеда (2-разовый режим) или 10–15 мг утром, 5–10 мг после обеда (12.00–13.00), 5 мг вечером (16.00–17.00, 3-разовый режим);
- кортизона ацетат 25 мг утром и 12,5 мг после обеда (2-разовый режим).

При 2-разовом приеме ГКС у некоторых пациентов может быть слабость в вечерние часы и рано утром до приема препаратов. При стрессах, сопутствующих заболеваниям, травмах, операциях дозы ГКС увеличиваются в 2–3 раза: если прием внутрь невозможен, то переходят на парентеральное введение. К сожалению, в настоящее время надежных лабораторных маркеров адекватности заместительной терапии ГКС не существует, необходимо ориентироваться на клиническое состояние пациента.

Определение кортизола в крови на фоне лечения может применяться только в случаях, когда подозревается синдром мальабсорбции, для этого требуется подобрать эффективную дозу. Измерение АКТГ плазмы для контроля за терапией не рекомендуется, так как уровень АКТГ может быть выше нормы и при адекватном лечении.

Критериями эффективности лечения ГКС является постепенное исчезновение гиперпигментации, нормализация массы тела, отсутствие или минимально выраженные жалобы на слабость, отсутствие гипогликемии, признаков передозировки (быстрое увеличение массы тела, бессонница, кушингоид, остеопения).

Заместительная терапия чаще предполагает комбинированное назначение глюко- и минералокортикоидов. В зависимости от особенностей заболевания суточная доза флудрокортизона (кортинефф) с ПНН может составлять 0,05–0,2 мг утром после еды и зависит от потребления/потери жидкости.

Текущий контроль за лечением должен включать измерение АД, массы тела и дополняться определением натрия, калия крови и АРП.

Критерии адекватности заместительной терапии – нормальное АД, отсутствие ортостатической гипотонии, отсутствие отеков и задержки жидкости (признаки передозировки лекарственных средств), нормальные уровни электролитов крови, нормальный или умеренно повышенный уровень АРП.

При ВНН дефицит минералокортикоидов отсутствует, и в назначении флудрокортизона, за исключением случаев обнаружения у пациента выраженной артериальной гипотонии, необходимости нет.

Лечение острого адреналового криза в соответствии с клиническими рекомендациями «Первичная надпочечниковая недостаточность»:

- Введение гидрокортизона 25 – 50 мг в/м (самостоятельно, до госпитализации)
- Введение гидрокортизона 100 мг/м² - болюс
- Инфузии NaCl 0,9% + глюкоза 5-10% 450-500 мл/м(2) – 1 час, затем 2-3 л/ м²/сут
- Инфузионная терапия с гидрокортизоном 100 - 200 мг/м²/сут, в/в капельно – 1-2 сутки
- Контроль уровня калия, натрия, глюкозы, АД, ЧСС – каждые 2 часа
- Нормализация состояния, калия, натрия
- Переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением и переходом на пероральные препараты
- Назначение кортинеффа при дозе гидрокортизона <50 мг/сут

Профилактика и диспансерное наблюдение. Наблюдение за пациентом с ПНН включает контроль адекватности заместительной терапии 1 раз в 6 месяцев и включает: исследование электролитов (натрия и калия), активности ренина плазмы, осмотр эндокринолога 1 раз в 6 месяцев с оценкой динамики роста и веса, АД, жалоб, анализом причин острых состояний (если таковые были за прошедший период с момента предыдущего осмотра).

Таким образом, клиническую картину НН необходимо знать каждому практическому врачу на амбулаторно-поликлиническом этапе, поскольку поздняя диагностика надпочечниковой недостаточности может привести к развитию жизнеугрожающего состояния – острой НН. В тоже время своевременная заместительная терапия и контроль ее эффективности обеспечивают благоприятный прогноз и качество жизни пациента.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Определение.

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Актуальность. По определению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): «Сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран».

Конец второго-начало третьего тысячелетия ознаменовались бурным ростом числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД).

По последним данным, численность больных сахарным СД в мире за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза, и к концу 2017 года превысила 425 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) к 2045 году СД будет страдать 629 млн человек. В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД.

По данным федерального регистра СД в РФ на окончание 2018 г. состояло на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения), из них: 92% (4 238 503) - СД 2 типа, 6% (256 202) - СД 1 типа и 2% (89 870) - другие типы СД, в том числе 8006 женщин с гестационным СД. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа.

Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн. человек (около 6% населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку значительная часть пациентов остается не диагностированными, а, следовательно, не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений.

Подавляющее большинство больных — это пациенты с СД II типа. Социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями. Общеизвестно, что СД стал серьезной проблемой для здравоохранения, которая затрагивает лиц любого возраста и приводит к длительной утрате здоровья и ранней гибели больных. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения — нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Приведенные данные обуславливают необходимость тщательного обследования пациентов врачами первого контакта (терапевт и врач общей практики) и другими специалистами с целью выявления нарушений углеводного обмена и диагностики сахарного диабета в соответствии с современными алгоритмами.

Инвалидность и летальность от диабетической нефропатии и диабетической гангрены, а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний остается очень высокой. В настоящее время сахарный диабет (СД) занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение многих вопросов, связанных с этим заболеванием, поставлено во многих странах мира на государственный, федеральный уровень.

Существует четкая связь между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Давно известно, что ССЗ у пациентов с СД встречаются в 2–5 раз чаще, чем у людей без диабета. ССЗ, и именно сердечно-сосудистые исходы, являются главной причиной смертности этих пациентов как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, при СД имеется высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения, причем у пациентов с СД может встречаться безболевой острый ИМ, связанный с наличием автономной кардиальной нейропатии. Гораздо чаще при СД встречаются различные нарушения ритма, включая пароксизмальные формы фибрилляции предсердий, увеличивающих риск смерти в 1,8–2 раза.

Необходимо также отметить, что сахарный диабет (диабетическая нефропатия) относится к числу наиболее распространенных причин хронической болезни почек (ХБП) в странах Северной Америки и Европы. На три основные причины (диабетическая нефропатия, АГ и гломерулонефрит) приходится приблизительно 75 % от всех случаев заболеваний у взрослых.

Классификация. Классификация сахарного диабета ВОЗ (1999) представлена в таблице 7.

Таблица 7

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999 г.)

Тип СД*	Характеристика заболеваний
СД I типа: Иммуноопосредованный (аутоиммунный); Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД II типа	– с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью; – с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Гестационный СД	Возникает в период беременности (включает нарушение толерантности к глюкозе и СД)
Другие специфические типы СД**	– генетические дефекты функции бета-клеток; – генетические дефекты действия инсулина; – болезни эндокринной части поджелудочной железы; – эндокринопатии; – СД, индуцированный приемом лекарственных препаратов или химическими веществами; – СД, индуцированный инфекциями; – необычные формы иммунологически опосредованного СД; – другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД

*В отличие от классификации МКБ-10 в отечественной и зарубежной практике используются термины СД I (вместо инсулинзависимый СД) и СД II (вместо инсулиннезависимый СД).

** Характеристика других специфических типов СД подробно представлена в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019).

В таблице 8 представлена классификация сахарного диабета ВОЗ (2019). В отличие от предыдущей, новая классификация не разделяет СД I типа и СД II типа на подтипы и предлагает новые типы СД: «гибридные типы СД» и «неклассифицированный СД».

Таблица 8

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 2019 г.)

Тип СД	Характеристика заболеваний
СД I типа	Разрушение β -клеток (в основном иммуноопосредованное) и абсолютный дефицит инсулина; начало в детстве и в раннем взрослом возрасте
СД II типа	Наиболее распространенный тип, различные степени дисфункции β -клеток и инсулинорезистентностью; обычно ассоциируется с избыточным весом и ожирением
Гибридные типы	
Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД у взрослых (slowly evolving immune-mediated diabetes)	Подобен медленно развивающемуся СД I типа у взрослых, но чаще имеет признаки метаболического синдрома, один вид аутоантител к GAD и сохраняет дольше большую функцию β -клеток (прежнее название- LADA - Latent autoimmune diabetes in adults)
СД II типа со склонностью к кетозу (ketosis-prone type 2 diabetes)	Кетоз и дефицит инсулина, но позже не требует инсулина; частые эпизоды кетоза, не иммуноопосредованный
Впервые обнаруженная во время беременности гипергликемия	
СД при беременности	СД I типа или СД II типа, выявленные при беременности
Гестационный СД	Гипергликемия ниже диагностического порога СД
Другие специфические типы СД	
Моногенный СД (моногенные дефекты функции β -клеток, моногенные дефекты в действии инсулина)	Вызван определенными мутациями гена, имеет несколько клинических проявлений, требующих различного лечения; встречается в детском и молодом возрасте. Вызван специфическими мутациями гена; имеет признаки тяжелой инсулинорезистентности (ИР) без ожирения; СД манифестирует, когда β -клетки более не могут компенсировать ИР
СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы	Связан с заболеваниями и травмами экзокринной части поджелудочной железы
СД, ассоциированный с эндокринопатиями	Связан с рядом эндокринопатий
СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами	Индуктируется некоторыми лекарственными препаратами или химическими веществами
СД в исходе инфекций	Развивается в исходе вирусных и бактериальных инфекций
Необычные специфические формы иммуноопосредованного СД	Связаны с редкими иммунными заболеваниями
Другие генетические синдромы, иногда связанные с СД	Многие генетические нарушения увеличивают риск развития СД
Неклассифицированный СД	Данная категория должна использоваться временно, в дебюте заболевания, при отсутствии четких диагностических критериев

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I ТИПА

Определение.

Сахарный диабет I типа — полиэтиологический синдром, обусловленный абсолютным дефицитом инсулина, приводящим к нарушению углеводного, а затем и других видов метаболизма. СД I типа развивается в результате аутоиммунного разрушения инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы (аутоиммунный вариант) или спонтанно (идиопатический вариант).

В клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов (2020) дано следующее определение: «Сахарный диабет I типа (СД I) – это полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности».

В МКБ-10 соответствует рубрике E10 — Инсулинзависимый сахарный диабет.

Эпидемиология. Заболеваемость СД I типа составляет примерно 0,2—0,3 % (160,3 на 100 000 населения) в год. Распространенность — 16 на 100 тысяч населения. К 2005 году в РФ зарегистрировано 230 тысяч больных СД I типа. По данным регистра больных СД, в РФ на конец 2018 г. состояло на диспансерном учете 256 тысяч больных СД I типа (из них взрослых – 219 тыс.)

Возраст дебюта СД I типа — обычно до 30 лет (в 20—25 % случаев позднее).

Этиология. К факторам риска СД I типа относятся:

- генетическая предрасположенность;
- инфицирование вирусами краснухи, герпеса, эпидемического паротита, Коксаки, ЦМВ;
- иммунологическая некомпетентность;
- молодой возраст.

Главными факторами, провоцирующими возникновение диабета I типа, при наличии генетической предрасположенности являются вирусные инфекции. Эпидемиологические исследования показывают, что во многих случаях прослеживается сезонность (осень и зима) подъема кривой заболеваемости диабетом вслед за вирусными заболеваниями.

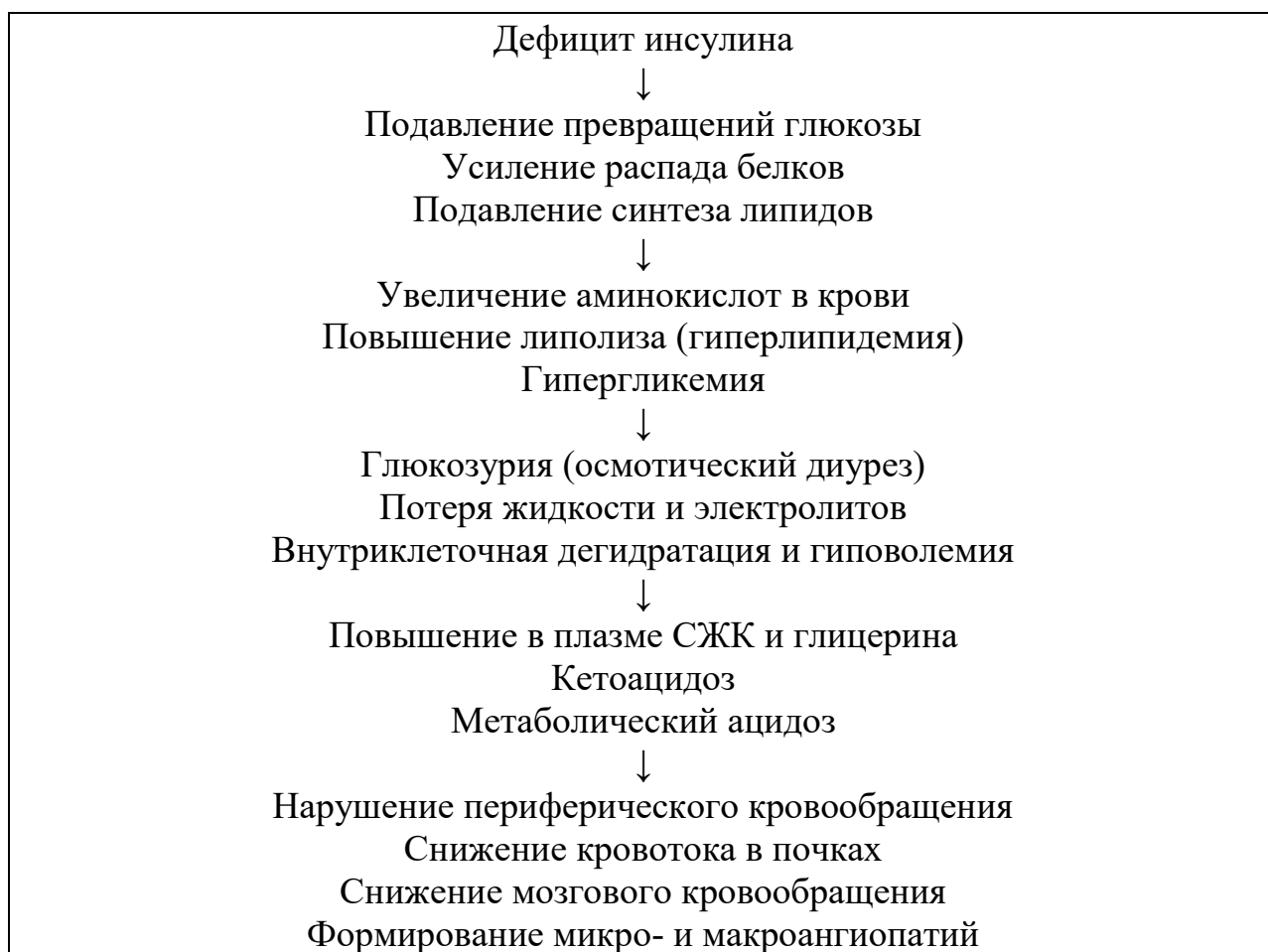
К неинфекционным триггерам относятся: диетические составляющие (глутен, соя; коровье молоко (вскармливание), глюкоза; ненасыщенные жиры, антиоксиданты), тяжелые металлы, нитриты/нитраты; вещества, токсичные для β -клеток; психосоциальные факторы (стресс), ультрафиолетовая радиация, температура/ сезонность.

Патогенез.

Сахарный диабет I типа представляет собой деструкцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности. Основные патогенетические звенья сахарного диабета I типа представлены на схеме 1.

Схема 1

Патогенез сахарного диабета I типа



СД I типа развивается при наличии генетической предрасположенности, для реализации которой необходимы факторы внешней среды, выступающие в роли триггера аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы. Триггерами могут являться как инфекционные, так и неинфекционные факторы

У большинства лиц изменение в секреции инсулина и толерантности к глюкозе происходит в течение от одного до трех месяцев после обнаружения островковых антител. После того как критическая масса (точно неизвестно, какая именно) β -клеток разрушена, происходит манифестация заболевания с необходимостью в введении экзогенного инсулина.

Манифестация происходит после «скрытой фазы», которая длится от нескольких месяцев до многих лет, которую у лиц с генетической предрасположенностью и несколькими видами антител можно рассматривать как бессимптомный СД I типа.

Основными механизмами действия триггерных факторов являются: активация поликлональных лимфоцитов (например, инфекционными агентами); молекулярная мимикрия – идентичность участков белковых последовательностей инфекционного или химического агента и аутоантигенов; повышенная иммуногенность, индуцирующая иммунный ответ.

Эти механизмы в конечном счете запускают развитие аутоиммунных процессов, а также приводят к продукции различных аутоантител, наиболее значимыми из которых являются аутоантитела к инсулину (IAA), глютаматдекарбоксилазе (GADA), островковым клеткам (ICA), тирозинфосфатаза-подобному белку (IA-2A), транспортеру цинка (Zn-T8A).

Классификация.

Выделяют два основных подтипа СД I типа — иммуноопосредованный (аутоиммунный) и идиопатический. Иммуноопосредованный вариант заболевания характеризуется наличием в крови больного специфических аутоантител в отношении инсулинпродуцирующих клеток. При этом подтипе СД обычно обнаруживают ассоциации со специфическими аллелями -DR и -DQ локусов HLA класса II.

Патогенез идиопатического СД I типа, без маркеров аутоиммунного процесса, до конца неясен. Первоначально, в 1999 г. к идиопатическому СД I типа относили СД со склонностью к кетозу. Нельзя исключить, что в некоторых случаях моногенные формы СД ошибочно классифицировали, как СД I типа. Эксперты ВОЗ пришли к выводу, что термин «идиопатический СД I типа» используется нечасто и не является клинически полезным, в связи с чем данный подтип исключен из классификации 2019 года.

Клиника.

Симптомы заболевания развиваются, как правило, остро, чаще у лиц молодого возраста. В дебюте заболевания обращают внимание на симптомы выраженного дефицита жидкости (дегидратации), прогрессивное снижение массы тела с нарастающей физической слабостью, склонность к развитию метаболического ацидоза.

Пациенты предъявляют жалобы на сухость во рту, жажду, полиурию, никтурию, полифагию со снижением массы тела, утомляемость и общую слабость.

Нередко заболевание дебютирует диабетической (кетоацидотической) комой или тяжелым кетоацидозом (до 20 % больных СД I типа в дебюте заболевания имеют кетоацидоз).

Полиурия является вторичной, вследствие осмотического диуреза, поддерживаемого постоянной гипергликемией. Повышенная потеря жидкости почками приводит к дефициту многих электролитов, и в первую очередь калия и натрия. Снижение массы тела при повышенном аппетите обусловлено избыточной экскрецией энергетического материала, каким является глюкоза.

Таким образом, к основным клиническим проявлениям сахарного диабета I типа относятся:

- полидипсия (жажда);
- полиурия;
- полифагия со снижением массы тела.

С течением времени у пациентов развиваются осложнения (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая

стопа, диабетическая нейропатия) и усугубляется течение сопутствующих ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваний.

Диагностика.

Диагноз СД I типа ставят при обязательном определении содержания глюкозы в плазме крови (гликемия), а также на основании типичной клинической симптоматики. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии по уровню глюкозы в цельной капиллярной крови и венозной плазме представлены в таблице 9.

Таблица 9

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999—2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак*	< 5,6	< 6,1
или Через 2 часа после ПГТТ**	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
или Через 2 часа после ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
или Случайное определение***	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак	< 6,1	< 7,0
или Через 2 часа после ПГТТ	≥ 7,8 < 11,1	≥ 7,8 < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	≥ 5,6 < 6,1	≥ 6,1 < 7,0
или Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
Норма у беременных		
Натощак		< 5,1
или Через 1 час после ПГТТ		< 10,0
или Через 2 часа после ПГТТ		< 8,5
Гестационный сахарный диабет		
Натощак		≥ 5,1 < 7,0
или Через 1 час после ПГТТ		≥ 10,0
или Через 2 часа после ПГТТ		≥ 8,5 < 11,1

*Натощак – означает уровень глюкозы в крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 ч и не более 14 ч.

** Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) или тест толерантности к глюкозе (ТТГ)

***Случайное – означает уровень глюкозы в крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

Перевод глюкозы крови из ммоль/л в мг/дл: ммоль/л $\times$ 18,02 = мг/дл.

ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8—14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30—50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250—300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы на кг массы тела, но не более 75 г. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови.

ПГТТ не проводится на фоне острого заболевания, на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы и др.).

Исследование гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — в норме до 6,0 %. В 2011 году ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c $\geq$ 6,5 %.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, уровень HbA1c 6,0–6,4% (42–47 ммоль/моль) сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови.

В дебюте сахарного диабета I типа, до начала инсулинотерапии, характерны гипергликемия (обычно более 12—15 ммоль/л), кетонурия, компенсированный или некомпенсированный метаболический ацидоз (pH 7,36 и ниже, уровень бикарбоната ниже 20,5 мЭкв/л), нормальные значения калия сыворотки крови (3,8—5,4 ммоль/л).

Дополнительные методы обследования.

Для подтверждения диагноза можно использовать определение секреции инсулина (С-пептид) и/или антител к инсулинпродуцирующим клеткам.

Определение С-пептида. Характерна низкая концентрация С-пептида при выявлении СД I типа (менее 0,2—0,3 нмоль/л; часто менее 0,1 нмоль/л). Концентрация С-пептида зависит от уровня глюкозы в крови (гипергликемия повышает уровень С-пептида, а гипогликемия его снижает).

Исследование антител к глутамат декарбоксилазе и островковым клеткам поджелудочной железы (тест положителен у 70—80 % больных к моменту постановки диагноза).

Определение содержания антител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы в крови (GADA, ICA, IAA, IA-2A, Zn-T8A) рекомендуется лицам с подозрением на СД I типа для дифференциальной диагностики с другими типами СД. Дифференциальная диагностика СД I типа проводится с СД 2, моногенными и другими формами СД. Аутоантитела к антигенам β -клеток (ICA, GADA, IAA, IA-2A, Zn-T8A) – иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита. Исследование проводится для дифференциальной диагностики СД I типа и латентного аутоиммунного диабета взрослых с другими типами СД, а также при необходимости у родственников 1 степени родства с целью оценки риска развития СД I типа. Присутствие двух и более специфичных аутоантител характерно для развития СД I типа.

Исследование мочи. Определение глюкозы в моче — полученный результат зависит от индивидуального «почечного порога» и представляет собой средний уровень сахара в крови за время после последнего мочеиспускания, а не отражает истинные колебания сахара в крови.

Определение содержания ацетона (кетоновых тел) в моче. Ацетон (кетоновые тела) в моче чаще определяется, если показатели уровня глюкозы в крови достаточно долго превышали 13,0 ммоль/л или уровень глюкозы в моче составлял 2 % и выше, а также при внезапном ухудшении самочувствия, при появлении признаков диабетического кетоацидоза (тошноты, рвоты, запаха ацетона изо рта и др.) и при возникновении других заболеваний. Обнаружение ацетона (кетоновых тел) в моче указывает на опасность развития диабетической комы.

Определение (обнаружение) кетоновых тел в крови или моче рекомендуется лицам с диагностированным СД I типа для определения степени метаболических нарушений. При обнаружении кетоновых тел в моче ≥ 5 ммоль/л у лиц с СД I типа показана госпитализация в стационар.

Обследование и динамическое наблюдение за больными СД I типа без осложнений включает:

1. Самоконтроль гликемии (с использованием домашнего глюкометра перед основными приемами пищи и на ночь, периодический контроль гликемии через 2 часа после еды 3—4 раза в сутки) — всегда ежедневно, 1—2 раза в неделю ночью в 2—3 часа в дебюте заболевания и при декомпенсации ежедневно.

2. Гликозилированный гемоглобин — 1 раз в 3 месяца. Гликозилированный гемоглобин — лучший показатель степени компенсации углеводного обмена за последние 6 недель.

3. Биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, триглицериды, билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, калий, натрий, кальций) — 1 раз в год.

4. Общий анализ крови и общий анализ мочи — 1 раз в год.

5. Определение микроальбуминурии — 1 раз в год после 5 лет от начала заболевания в постпубертатном периоде, ежегодно с возраста 10—

12 лет при начале заболевания в раннем детском возрасте, сразу при постановке диагноза при начале диабета в пубертатном периоде.

5. Контроль АД проводится при каждом посещении врача. При артериальной гипертензии ежедневно.

6. ЭКГ — 1 раз в год.

7. Осмотр офтальмолога (прямая офтальмоскопия с широким зрачком) — 1 раз в год после 5 лет от начала заболевания, при наличии показаний чаще.

8. Осмотр ног — при каждом посещении врача.

9. Консультация невролога по показаниям.

Все женщины репродуктивного периода должны быть информированы о важности планирования беременности. Наступление беременности целесообразно на фоне идеальной компенсации гликемии. Декомпенсация углеводного обмена в первом триместре увеличивает риск развития аномалий плода. Для контрацепции у компенсированных пациенток используются трехфазные оральные контрацептивы, вагинальные гормональные контрацептивы, внутриматочные спирали.

Диагностика осложнений — см. в разделе «Сахарный диабет II типа».

Дифференциальная диагностика. В первую очередь дифференциальный диагноз проводится между сахарным диабетом I и II типа (см. раздел «Сахарный диабет II типа»).

Основные характеристики I и II типов СД представлены в таблице 10.

Таблица 10

Характеристика I и II типов сахарного диабета

Показатели	I тип	II тип
Возраст	детский, юношеский	средний, старший
Семейные формы болезни	нечасто	часто
Сезонные обострения	осень, зима	нет
Фенотип	худые	ожирение
Гаплотипы(HLA)	B8, B15, Dw3, Dw4, DRw3, DRw4	нет связи
Возникновение	быстрое	медленное
Симптомы	тяжелые	слабые
Изменения в моче	глюкоза, ацетон	глюкоза
Кетоацидоз	склонны	резистентны
Сывороточный инсулин	низкий	повышен
Антитела к бета-клеткам	имеются	отсутствуют
Лечение	инсулин	диета
Конкордантность монозиготных близнецов, %	50 %	100 %

Схожие клинические проявления могут наблюдаться при моногенных формах СД (ранее MODY — Maturity Onset Diabetes of Young, диабет взрослого типа у молодых) и при медленно развивающемся иммуноопосредованном СД у взрослых, как правило, у пациентов старше

35—40 лет (ранее LADA — Latent Autoimmune Diabetes of Adult, латентный аутоиммунный диабет взрослых).

В дифференциальной диагностике необходимо учитывать другие эндокринные заболевания (феохромоцитома, полигландулярный аутоиммунный синдром, «стероидный» диабет), протекающие с гипергликемией; заболевания поджелудочной железы (панкреатит); генетические нарушения с инсулинорезистентностью (например, чернеющий акантоз кожи); нарушение толерантности к глюкозе, вызванное химическими веществами и лекарственными препаратами (например, острое отравление салицилатами).

Следует отметить, что повышение уровня глюкозы не является диагностически достоверным признаком сахарного диабета при:

- острых заболеваниях, травмах и хирургических вмешательствах;
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гипергликемии (глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов, тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов);
- у больных с циррозом печени.

Требования к формулировке диагноза сахарного диабета:

- Сахарный диабет I типа (II типа) или Сахарный диабет вследствие (указать причину) или Гестационный сахарный диабет
- Диабетические микроангиопатии:
 - ретинопатия (указать стадию на правом глазу, на левом глазу);
 - состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились) от... года
 - нефропатия (указать стадию хронической болезни почек и альбуминурии)
- Диабетическая нейропатия (указать форму)
- Синдром диабетической стопы (указать форму)
- Диабетическая нейроостеоартропатия (указать стадию)
- Диабетические макроангиопатии:
 - ИБС (указать форму)
 - Цереброваскулярные заболевания (указать какие)
 - Заболевания артерий нижних конечностей (указать критическую ишемию)
- Сопутствующие заболевания, в том числе:
 - Ожирение (указать степень)
 - Артериальная гипертензия (указать степень, риск сердечно-сосудистых осложнений)
 - Дислипидемия
 - Хроническая сердечная недостаточность (указать функциональный класс)
 - Неалкогольная жировая болезнь печени (указать форму)

После формулировки диагноза необходимо указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля. В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсация,

субкомпенсация и декомпенсации в формулировке диагноза у взрослых пациентов не целесообразна.

Понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе.

Лечение.

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (см. табл. 11 и 12).

Таблица 11

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

Категории пациентов	Возраст			Функционально зависимые		
Клинические характеристики/риски	молодой	средний	пожилой - функционально независимые	Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических ССЗ и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5 %	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %	< 8,5 %	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические ССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %			
При низкой ОПЖ - ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						

Таблица 12

Соответствие целевого уровня глюкозы плазмы целевому уровню HbA1c

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак (перед едой), ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0
< 8,5	< 8,5	< 12,0

Рекомендуется проведение самоконтроля гликемии не менее 4 раз в сутки с помощью глюкометров: перед едой, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью всем пациентам с СД I типа со своевременной коррекцией доз инсулина в целях достижения целевого уровня

гликемического контроля и профилактики или замедления прогрессирования осложнений СД.

К целям терапии СД также относятся:

- поддержание уровня гликозилированного гемоглобина (до 6,5—7,0 %), а у детей не более 7,6 %;
- нормализация общего состояния: контроль роста, массы тела, полового созревания, контроль функций щитовидной железы;
- контроль АД - целевые показатели АД: у пациентов в возрасте 18-65 лет систолическое АД в пределах ≥ 120 и < 130 , диастолическое АД ≥ 70 и < 80 мм рт.ст; у пациентов старше 65 лет - систолическое АД в пределах ≥ 130 и < 140 , диастолическое АД ≥ 70 и < 80 мм рт.ст;
- контроль уровня липидов крови – целевые уровни холестерина ЛНП: $< 1,4$ ммоль/л (у пациентов очень высокого риска - больные с атеросклеротическими ССЗ или с поражением других органов мишеней [протеинурия, ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², гипертрофия левого желудочка или ретинопатия] или с 3 и более большими факторами риска [возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение] или раннее начало СД I типа длительностью >20 лет), $< 1,8$ ммоль/л (у пациентов высокого риска - больные СД длительностью ≥ 10 лет без поражения органовмишеней + любой другой дополнительный фактор риска), $< 2,5$ ммоль/л (у пациентов среднего риска - больные молодого возраста [СД I типа < 35 лет или СД II типа < 50 лет] с СД длительностью < 10 лет и без других факторов риска).

Показания к госпитализации:

- дебют СД I типа (для назначения и подбора инсулинотерапии, обучения больного правилам самоконтроля гликемии, режима питания, труда и т. д.);
- диабетический кетоацидоз (кетонурия, гипергликемия);
- прекома или кома (кетоацидотическая, гипогликемическая);
- прогрессирование сосудистых осложнений;
- неотложные (ургентные) состояния: инфекции, интоксикации, необходимость оперативного вмешательства, гастроэнтериты, обезвоживание.

Необходимость госпитализации диктуется возможным быстрым развитием метаболического ацидоза, гипергликемией и нарушениями всасывания инсулина.

Диета. Принципы питания при СД I типа состоят в соблюдении нормокалорийной диеты и подсчета употребляемых углеводов. Белки составляют 15 %, жиры 25—30 %, углеводы — до 55 % суточного калоража.

Количество жиров с преобладанием полиненасыщенных жирных кислот должно быть не менее 10 % от общей калорийности рациона. Следует ограничить употребление в пищу жирного молока, твердых растительных жиров и мясных продуктов, богатых жирами, а потребление ненасыщенных жиров и рыбных продуктов — увеличить.

Необходимо ограничение легкоусвояемых углеводов (не более 1/3 с исключением сахарозы и глюкозы). Предпочтение отдается сложным углеводам, богатым клетчаткой и другими пищевыми волокнами. Рекомендуются употребление в пищу продуктов, богатых растительной клетчаткой (хлеб из муки грубого помола, овощи, горох, фрукты).

Предпочтительны для употребления в пищу медленно усвояемые углеводы: корнеплоды, картофель и крупы. Хлебные изделия должны быть на основе муки низкого помола, желательно из цельного (неочищенного) зерна.

Необходимо избегать употребления сахарозы. Допускаются лишь небольшие количества (около 10 г) в составе общей калорийности рациона. Фрукты и ягоды можно употреблять в умеренных количествах. От употребления сладких напитков необходимо отказаться.

В пищевом рационе следует ограничить поваренную соль.

Для стандартизации диеты введено понятие «хлебной единицы». Одна «хлебная единица» соответствует 10—12 г углеводов, для ее усвоения необходимы 1—2 ЕД инсулина. Любой продукт, содержащий углеводы, можно выразить в «хлебных единицах» (ХЕ). Ориентировочная потребность в сутки составляет для пациентов в зависимости от массы тела и выполняемой физической нагрузки представлена в таблице 13.

Таблица 13

Суточная энергетическая потребность (ХЕ) у больных СД для больных СД I типа и СД II типа, получающих инсулин

Категория пациентов	Количество ХЕ в сутки
Пациенты с дефицитом массы тела	25—30
Пациенты с близкой к нормальной массой тела	
Тяжелый физический труд	25—30
Среднетяжелый физический труд	20—22
Работа «сидячего» типа	16—18
Малоподвижный образ жизни	12—15
Пациенты с избыточной массой тела или ожирением	
Тяжелый физический труд	20—25
Среднетяжелый физический труд	15—17
Работа «сидячего» типа	11—16
Малоподвижный образ жизни	не менее 10

Пациенту следует вести дневник с подсчетом количества «хлебных единиц» и указанием гликемии и дозы инсулина.

Физическая активность. Следует помнить, что физическая нагрузка усиливает гипогликемизирующее действие инсулина. Поэтому необходимо корректировать дозу вводимого инсулина с учетом планируемой индивидуальной физической нагрузки. При этом следует учитывать, что:

- риск гипогликемии повышается во время физической нагрузки и в течение 12—40 часов после длительной и/или тяжелой физической нагрузки;

– при легких и умеренных физических нагрузках продолжительностью не более 1 часа необходим дополнительный прием углеводов до и после нагрузки (15 г легкоусвояемых углеводов на каждые 40 мин нагрузок);

– при умеренных физических нагрузках продолжительностью более 1 часа и интенсивном спорте необходимо снижение на 20—50 % дозы инсулина, действующего во время и в последующие 6—12 часов.

Концентрацию глюкозы в крови необходимо определять до, во время и после физической нагрузки.

К немедикаментозным рекомендациям относится отказ от курения. Показано, что риск развития микроальбуминурии у курящих пациентов в 2 раза выше.

Лекарственная терапия.

Инсулинотерапия. В основе лечения СД I типа лежит пожизненная инсулинотерапия. Цель инсулинотерапии — полноценное обеспечение процессов жизнедеятельности. Инсулинотерапия рассчитывается с учетом длительности СД I типа и его осложнений, количества употребляемых углеводов в каждый прием пищи, предполагаемых физических нагрузок.

Потребность в инсулине больного с СД I типа представлена в таблице 14.

Таблица 14

Суточная потребность в инсулине ЕД/кг массы

Клиническая ситуация	Суточная потребность в инсулине ЕД/кг массы
Дебют сахарного диабета	0,5—0,6
Длительный сахарный диабет	0,7—0,8
Декомпенсация сахарного диабета	1,0—1,5
Пубертатный период	1,0—2,0

Потребность в инсулине снижается при развитии ХПН, физических нагрузках. При стрессе, инфекции, оперативном вмешательстве потребность в инсулине повышается.

Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии или непрерывного мониторингования глюкозы в течение суток и количества углеводов в пище, до достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля. Ограничений в дозе инсулина не существует.

Препараты инсулина.

1. **Препараты сверхбыстрого действия** – аналоги инсулина человека - инсулин аспарт(+никотинамид+аргинин) с началом действия через 1-10 минут, пиком действия через 45-90 минут. В РФ зарегистрирован под торговым наименованием – Фиасп.

2. **Препараты ультракороткого действия** — аналоги инсулина человека, характеризующиеся более быстрым началом (через 5-15 минут) и пиком (60—120 минут) действия, длительность до 4—5 часов. Следует

вводить непосредственно перед приемом пищи. В РФ зарегистрированы инсулин лизпро (Хумалог, Хумалог Микс 25, Хумалог Микс 50, РинЛиз, РинЛиз Микс 25, Инсулин Лизпро), инсулин аспарт (НовоРапид Пенфилл, НовоРапид ФлексПен, РинФаст), инсулин глулизин (Апидра, Апидра СолоСтар).

3. **Препараты инсулина короткого действия** — растворимые препараты инсулина, действие начинается через 20—30 минут после введения, пик через 2—4 часа, длительность до 5-6 часов.

Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) короткого действия в РФ зарегистрирован под торговыми наименованиями Актрапид НМ, Актрапид НМ Пенфилл, Хумулин Регуляр, Ринсулин Р, Биосулин Р, Возулим Р, Генсулин Р, Инсуман Рапид ГТ, Инсуран Р. Миноинсулин ЧР, Росинсулин Р, Хумодар Р 100, Хумодар Р 100 Рек.

4. **Препараты инсулина средней продолжительности действия.** Действие начинается через 2 часа, пик действия через 6—10 часов, общая продолжительность действия составляет до 12—16 часов. Продолжительное действие препаратов этой группы достигается наличием специального пролонгатора (адьюванта) — протамина (изофан, протафан) или цинка (суспензия инсулин-цинк).

Инсулин — изофан (человеческий генно-инженерный) — средней продолжительности действия. В РФ зарегистрированы Биосулин Н, Возулим-Н, Генсулин Н, Инсуман Базал ГТ, Инсуран НПХ, Протамин-Инсулин ЧС, Протафан НМ, Протафан НМ Пенфилл, Ринсулин НПХ, Росинсулин С, Хумодар Б 100 Рек.

5. **Препараты инсулина длительного действия.** Действие начинается через 1-2 часа, пик действия не выражен, общая продолжительность действия составляет до 24—36 часов.

Инсулин гларгин — генно-инженерный аналог человеческого инсулина с беспиковым базальным действием, которое сохраняется на протяжении суток. В РФ препараты, содержащие инсулин гларгин, зарегистрированы под торговыми названиями Лантус СолоСтар, Туджео СолоСтар, Базаглар, РинГлар, Инсулин гларгин.

Инсулин детемир — аналог человеческого инсулина пролонгированного действия со стабильным профилем действия. В РФ зарегистрированы Левемир ФлексПен, Левемир Пенфилл.

6. **Препараты инсулина сверхдлительного действия.** Действие начинается через 30-90 минут, пик действия не выражен, общая продолжительность действия составляет более 42 часов. **Инсулин деглудек** в РФ зарегистрирован под торговым названием Тресиба ФлексТач.

Комбинация аналогов инсулинов короткой и средней продолжительности действия: инсулин аспарт двухфазный (инсулин аспарт растворимый + инсулин аспарт протамин кристаллический) — торговые наименования- НовоМикс 30 Пенфилл, НовоМикс 30 ФлексПен, Новомикс 50 ФлексПен, Новомикс 70 ФлексПен, **инсулин лизпро** (Хумалог Микс 25, Хумалог Микс 50, РинЛиз Микс 25).

Режимы назначения инсулина. В большинстве случаев рекомендуется интенсифицированная (синоним – базис-болюсная) инсулинотерапия в режиме многократных инъекций или постоянной подкожной инфузии (помпа) с разделением инсулина на:

- **фоновый или базальный** (используются препараты средней продолжительности, длительного и сверхдлительного действия, при помповой инсулинотерапии – препараты ультракороткого действия (ИУКД)). В среднем составляет 50% от суточной дозы инсулина;

- **пищевой или прандиальный** (используются препараты короткого действия (ИКД) и ИУКД). Следует вычислить углеводный коэффициент – количество единиц инсулина на 1 ХЕ. В среднем составляет 50% от суточной дозы инсулина;

- **коррекционный** – для снижения повышенного уровня гликемии (используются препараты ИКД и ИУКД). Следует вычислить фактор чувствительности к инсулину – на сколько ммоль/л снижает повышенный уровень глюкозы крови 1 ЕД инсулина.

Устройства для введения инсулина:

1. Инсулиновые шприцы.
2. Инсулиновые шприц-ручки (готовые к употреблению — предзаполненные инсулином, или со сменными инсулиновыми картриджами).
3. Инсулиновые помпы (носимые дозаторы инсулина) — устройства для постоянной подкожной инфузии инсулина, в том числе с постоянным мониторингом глюкозы.

Все дети и подростки с СД I типа, а также беременные женщины, больные с ослабленным зрением и перенесшие ампутацию нижних конечностей должны быть обеспечены инъекторами инсулина (шприц-ручками).

Применение помповой инсулинотерапии может быть рассмотрено у детей, подростков, беременных женщин, пациентов с неоднократными тяжелыми гипогликемиями, вариабельностью гликемии, феноменом «утренней зари»

Особенности введения инсулина

1. В месте инъекции необходимо сформировать кожную складку, чтобы игла вошла под кожу, а не в мышечную ткань. Кожная складка должна быть широкой, игла должна входить в кожу под углом 45—60°.

2. При выборе места инъекции следует избегать уплотненных участков кожи. Места инъекций нельзя менять бессистемно. Не следует производить инъекции под кожу плеча.

3. ИКД при близком к нормальному уровню гликемии вводится за 20–30 минут до приема пищи. Аналог ИУКД при близком к нормальному уровню гликемии вводится непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить сразу после приема пищи. При повышенном уровне гликемии перед приемом пищи рекомендуется увеличивать интервал времени от инъекции ИКД (ИУКД) до приема пищи.

4. Рекомендуемыми местами п/к инъекций и инфузии являются:

а) *живот* в пределах следующих границ: примерно 1 см выше лонного сочленения, примерно 1 см ниже нижнего ребра, примерно 1 см в сторону от пупка и латерально до средне-боковой линии. Смещаться латерально по поверхности передней брюшной стенки не рекомендуется у худых пациентов, так как толщина подкожно-жировой клетчатки уменьшается, что повышает риск в/м введения. Также не следует делать инъекции/инфузию в область пупка и средней линии живота, где подкожно-жировая клетчатка тонкая.

б) *передне-наружная часть верхней трети бедер.*

в) *верхне-наружная часть ягодиц и наружная часть поясничной области.*

г) *средняя наружная треть плеч.* Обычно область плеча не рекомендуется для самостоятельных инъекций из-за высокого риска в/м введения препарата (невозможно сформировать складку кожи).

5. Инсулин должен вводиться в здоровую подкожно-жировую клетчатку, следует избегать внутрикожных и внутримышечных (в/м) инъекций.

6. Всегда следует соблюдать правильное чередование мест инъекций, чтобы не допустить развития липогипертрофии, приводящей к нарушению всасывания инсулина и вариабельности гликемии. Важно вводить каждую последующую инъекцию на расстоянии минимум 1 см от предыдущей инъекции и использовать все возможные места для инъекций.

7. Пациенту необходимо объяснить, что тепло и физическая нагрузка увеличивают скорость всасывания инсулина, а холод уменьшает ее.

8. Оптимальным методом инъекций является однократное использование игл для шприц-ручек и шприцев.

Осложнения инсулинотерапии:

- гипогликемия;
- местные и системные аллергические реакции (крайне редко при введении инсулина человека);
- опухолевидные образования, состоящие из фиброзной и жировой ткани, в месте инъекций инсулина, вероятно, вследствие местного липогенного эффекта инсулина на жировые клетки. При прекращении инъекций в участки липогипертрофии - образования могут уменьшаться в размерах;
- постинъекционные инсулиновые липодистрофии — атрофическая форма, в настоящее время встречается редко;
- феномен Сомоджи: индуцированная инсулином гипогликемия вызывает высвобождение контринсулярных гормонов (адреналина, кортизола, соматотропного гормона и глюкагона), что может приводить к ответной гипергликемии.

В настоящее время разрабатываются пероральные и ингаляционные препараты инсулина. Так, в середине 2014 года FDA одобрила препарат

Afrezza - ингаляционный инсулин быстрого действия, который вводят в начале каждого приема пищи. Препарат представляет собой порошок для вдыхания, предназначенный для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов с сахарным диабетом. Afrezza не является заменой для инсулина длительного действия. Препарат должен использоваться в сочетании с длительно действующим инсулином у пациентов с СД I типа, и не рекомендуется для лечения диабетического кетоацидоза, или у пациентов, которые курят.

Afrezza не должна использоваться у пациентов с хроническими заболеваниями легких, такими как бронхиальная астма или ХОБЛ. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с этим препаратом в клинических испытаниях были гипогликемия, кашель, боль в горле или раздражение.

В настоящее время хирургических методов лечения СД I типа не существует.

Вопросы лечения у больных СД I типа дислипидемий, артериальной гипертензии, нефропатии, нейропатии, ретинопатии и других осложнений сахарного диабета рассмотрены ниже, в разделе «Сахарный диабет II типа».

Экспертиза временной нетрудоспособности. Сроки временной нетрудоспособности составляют 20—30 дней при впервые выявленном СД I типа, далее в зависимости от тяжести осложнений до 40—60 дней, при необходимости с дальнейшим направлением пациента на МСЭ.

Прогноз. Продолжительность жизни при СД I типа меньше, чем в общей популяции. Около половины больных погибают от ХПН (как правило, через 35—40 лет с момента развития болезни), через 20—25 лет у пациентов развиваются не только микро-, но и макрососудистые осложнения, приводящие к смерти от ИБС, инсульта или ишемического поражения ног, гангрены или смерти после ампутаций.

Клинический прогноз: увеличение продолжительности и повышение качества жизни связаны с тщательным наблюдением за содержанием глюкозы в крови и адекватной инсулинотерапией.

Профилактика. Специфическая профилактика СД I типа не разработана. Скрининг не проводится. Одной из причин является отсутствие доказанной эффективности профилактики заболевания.

Обучение больного СД I типа служит неотъемлемой частью лечебного процесса. Все пациенты с СД I типа должны быть обучены по программе «Школа больного сахарным диабетом I типа».

При дальнейшем ведении СД I типа необходимо иметь в виду, что при СД I типа существует пожизненная потребность в инсулинотерапии и что необходимо отслеживать ситуации, которые могут привести к декомпенсации. К основным причинам декомпенсации СД I типа относятся: недостаточный контроль гликемии, недостаточная информированность и опыт больных; нарушения режима питания, физических нагрузок и инсулинотерапии; психологические факторы: отсутствие мотивации, конфликтные ситуации, редкая коррекция доз инсулина; сопутствующие

эндокринные нарушения (например, гипотиреоз или тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность); декомпенсация сочетанных хронических заболеваний, интеркуррентные инфекции, хирургические вмешательства.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ II ТИПА

Определение.

Сахарный диабет II типа — синдром гипергликемии — хроническое заболевание, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью либо преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. СД II типа составляет 80 % всех случаев СД.

В МКБ-10 соответствует рубрике E11 — Инсулинонезависимый сахарный диабет. С 1999 г. ВОЗ утвердила новую классификацию нарушений гликемии, термин «инсулинонезависимый сахарный диабет» заменен на «сахарный диабет II типа». СД II типа — наиболее частая форма СД (90—98 % всех случаев).

Эпидемиология. СД II типа может развиваться в любом возрасте, преимущественно после 35—40 лет. Распространенность СД II типа чрезвычайно велика и составляет 5—7 %.

По данным Международной Диабетической Федерации, численность пациентов с СД в возрасте 20—79 лет в мире на 1 января 2018 г. превысила 425 млн. В Российской Федерации (РФ), по данным регистра больных СД, на 1 января 2019 г. состояло на диспансерном учете 4,58 млн человек (3,1% населения), из них 92% (4,2 млн) — СД II типа.

Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической практике диагностируется лишь 54% СД II типа и у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн человек (около 6% населения).

Этиология. К факторам риска развития СД II типа относятся:

- отягощенная наследственность по СД II типа (наличие в семейном анамнезе СД II типа, в том числе вследствие дефекта генов глицерол-3-фосфат дегидрогеназы-2, глюкокиназы, рецепторов глюкагона и инсулина и др.);
- гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе;
- абдоминальное ожирение;
- артериальная гипертензия;
- гестационный СД в анамнезе;
- рождение ребенка весом более 4,5 кг;

- повышенная концентрация в крови триглицеридов, дислипидемия и снижение концентрации холестерина ЛПВП;
- возраст старше 65 лет;
- риск развития СД II типа в 2—3 раза выше у женщин с синдромом поликистозных яичников.

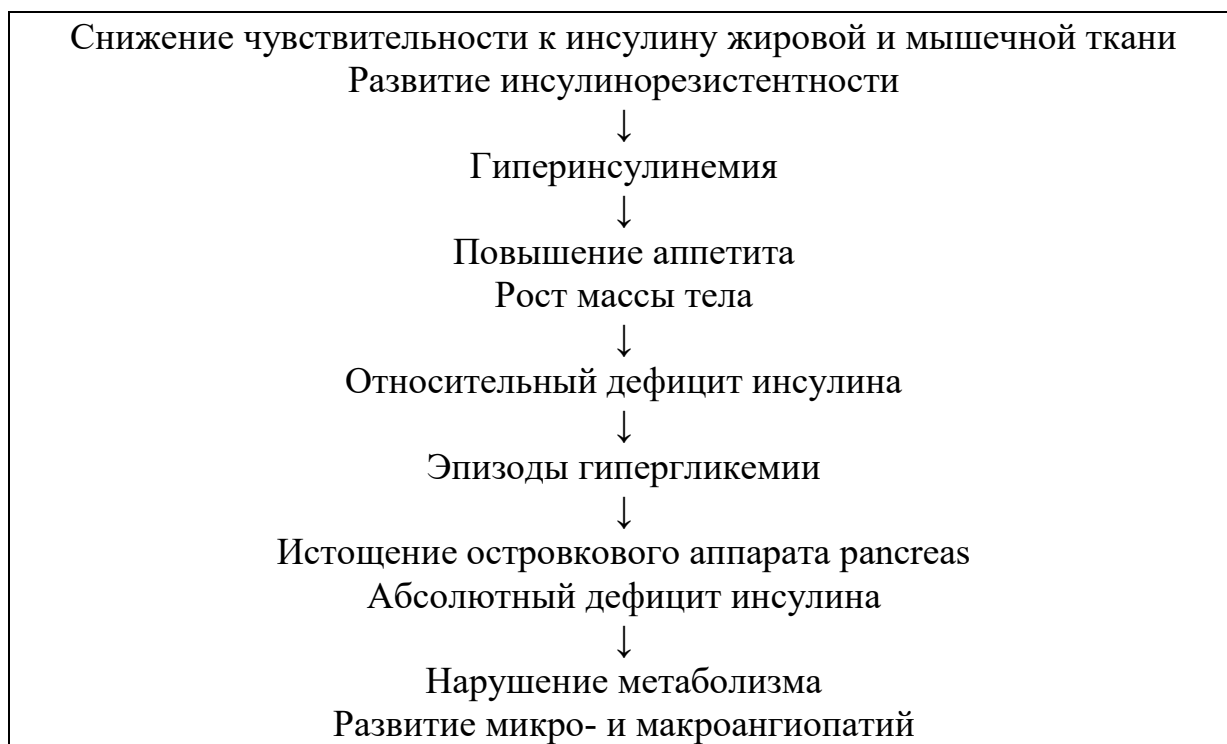
СД II типа чаще развивается у женщин. Ожирение различной степени выраженности отмечается у 80—90 % пациентов. Риск возникновения СД II типа в 2—3,5 раза выше среди людей, имеющих одного родителя, страдающего диабетом, и в 2,5—6 раз выше среди тех, у кого оба родителя страдают СД.

Патогенез СД II типа. СД II типа является заболеванием со сложным многофакторным патогенезом.

Основные патогенетические звенья сахарного диабета II типа представлены на схеме 2.

Схема 2

Патогенез сахарного диабета II типа



Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, однако количество новых дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД II типа, постоянно увеличивается:

- нарушение секреции инсулина;
- инсулинорезистентность (наибольшее значение имеет инсулинорезистентность мышц, печени, жировой ткани);
- сниженный инкретиновый эффект (инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие

стимуляцию секреции инсулина, наибольшее значение имеют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид);

нарушение секреции глюкагона – гормона, синтезируемого в α -клетках поджелудочной железы и противостоящего своими эффектами действию инсулина;

повышенная реабсорбция глюкозы в почках (вследствие повышенной активности натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (НГЛТ-2), локализованных преимущественно в проксимальных отделах почечных канальцев).

В последние годы также обсуждается роль в патогенезе иммунной дисрегуляции/хронического воспаления, изменений микробиоты кишечника и других факторов.

Клиника. Заболевание развивается медленно, нередко бессимптомно и впервые диагностируется во время профилактических осмотров или при обращении к узким специалистам по поводу фурункулеза, пиодермии, эпидермофитии, грибковых заболеваний, зуда в области промежности и половых органов, снижения остроты зрения, изменений тканей пародонта, эректильной дисфункции, болей в нижних конечностях. До момента диагностики заболевание может существовать 4—7 лет и более.

В дебюте заболевания обращают внимание на отсутствие симптомов гипергликемии (у подавляющего числа больных) и склонности к кетоацидозу, проявления атеросклероза, нейропатий и микроангиопатий (ретинопатия, микроальбуминурия). При высоком уровне гликемии отмечаются и классические проявления гипергликемии (полиурия, сухость кожи и слизистых оболочек, жажда).

Заболеванию часто предшествует метаболический синдром (синдром инсулинорезистентности): ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и дислипидемия (высокая концентрация триглицеридов и низкая концентрация холестерина ЛВП), а также часто гиперурикемия.

Семейный анамнез у пациентов часто отягощен по таким заболеваниям, как СД, артериальная гипертензия и ИБС. У 80—90 % пациентов наблюдается избыточная масса тела (ожирение). Отложение подкожного жирового слоя наиболее выражено в области верхней половины туловища (лицо, шея, плечевой пояс, грудная клетка, живот).

С течением времени у пациентов развиваются осложнения (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая стопа, диабетическая нейропатия) и усугубляется течение ИБС, ХСН, цереброваскулярных заболеваний. Однако осложнения могут присутствовать и к моменту выявления СД II типа, так у 10—37 % больных имеется ретинопатия и у 10 % — нефропатия.

Диабетическая нейропатия относится к характерным клиническим проявлениям СД и может встречаться у 12—70 % пациентов. Частота значительно увеличивается через 5 и более лет существования СД независимо от его типа. Диабетическая нейропатия включает несколько

клинических синдромов: радикулопатию, мононейропатию, полинейропатию, амиотрофию, вегетативную (автономную) нейропатию и энцефалопатию.

Мононейропатия является следствием поражения отдельных периферических нервов, в том числе и черепномозговых. Характерны спонтанные боли, парезы, нарушения чувствительности, снижение и выпадение сухожильных рефлексов в зоне пораженного нерва. Патологический процесс может повреждать нервные стволы III, V, VI—VIII пар черепномозговых нервов. Поражение тройничного нерва (V пара) проявляется приступами интенсивных болей в одной половине лица. Патология лицевого нерва (VII пара) характеризуется односторонним парезом мышц лица. Мононейропатия выявляется как на фоне длительно существующего сахарного диабета, так и нарушенной толерантности к глюкозе.

Диабетическая остеоартропатия, нейроартропатия или стопа Шарко – безболевая, прогрессирующая деструкция одного или нескольких суставов стопы на фоне диабетической нейропатии.

Синдром диабетической стопы является сложным комплексом анатомо-функциональных изменений, который встречается в различной форме у 30—80 % больных сахарным диабетом. Ампутации нижних конечностей у данной группы пациентов производятся в 15 раз чаще, чем у остального населения. В патогенезе развития синдрома диабетической стопы ведущее место занимают три основных фактора: нейропатия, поражение артерий нижних конечностей, инфекция.

Исходя из преобладания нейропатических изменений или нарушений периферического кровотока различают две основные клинические формы синдрома диабетической стопы: *нейропатическую* и *ишемическую*. Наряду с двумя основными формами поражения нижних конечностей при сахарном диабете также выделяют третью: *смешанную (нейро-ишемическую)*.

Наиболее простым и эффективным методом выявления поражений стопы является осмотр и пальпация стоп и голеней, при этом обращают внимание на цвет конечностей, деформации, отеки, состояние кожи и ногтей, гиперкератозы, язвенные поражения, пульсацию артерий. Неврологическое обследование включает исследование вибрационной, тактильной, температурной чувствительности, определение рефлекса ахиллова сухожилия. Для оценки состояния артериального кровотока производится измерение лодыжечно-плечевого индекса с использованием доплеровского аппарата. Измеряется систолическое давление в артериях ног и плечевой артерии. Ангиография артерий нижних конечностей является наиболее информативным методом исследования, позволяющим оценить уровень стеноза или тромбоза, а также его протяженность.

Диабетическая нефропатия в настоящее время является ведущей причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД. Частота развития диабетической нефропатии достигает 50 % у больных СД I типа и 30 % у больных СД II типа. Развиваясь медленно и постепенно,

диабетическое поражение почек часто остается незамеченным, поскольку клинически на протяжении длительного времени ничем себя не проявляет. И лишь на выраженной (нередко терминальной) стадии патологии почек у пациента появляются жалобы, связанные с интоксикацией организма азотистыми шлаками, однако на этой стадии радикально помочь больному не всегда представляется возможным.

Наиболее ранним критерием развития диабетической нефропатии (до появления протеинурии) является **микроальбуминурия** (экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые нормальные значения, но не достигающая степени протеинурии). Появление у пациента постоянной микроальбуминурии свидетельствует о скором развитии (в течение ближайших 5—7 лет) выраженной стадии диабетической нефропатии.

Другим ранним маркером диабетической нефропатии является нарушенная внутривисочечная гемодинамика (гиперфилътрация, гиперперфузия почек, внутривисочечковая гипертензия). Гиперфилътрация характеризуется повышением скорости клубочковой филътрации (СКФ) более 140 мл/мин $\times$ 1,73 м. Для определения СКФ используют пробу Реберга—Тареева, основанную на исследовании клиренса эндогенного креатинина за сутки. Гиперперфузия почек характеризуется повышением почечного кровотока. Внутривисочечковая гипертензия (повышение давления крови в капиллярах почечных клубочков) считается основной причиной развития диабетической нефропатии. Однако измерить внутривисочечковую гипертензию в клинических условиях не представляется возможным.

Лабораторными критериями, характеризующими развитие выраженной стадии диабетической нефропатии, являются протеинурия (часто при отсутствии изменений в осадке мочи), снижение СКФ, нарастание азотемии (креатинина и мочевины сыворотки крови), повышение артериального давления. У 30 % больных СД может отмечаться нефротический синдром.

Диабетическая ретинопатия является одной из основных причин слепоты среди населения развитых стран мира. Слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции (ВОЗ, 1987 г.). Инвалидность по зрению отмечается более чем у 10 % больных СД. Патологические изменения на глазном дне в большинстве случаев возникают через 5—10 лет от начала заболевания.

В настоящее время используется классификация диабетической ретинопатии (Е. Kohner, М. Porta), которая выделяет следующие основные формы (стадии) диабетической ретинопатии: непродуктивная ретинопатия, препродуктивная ретинопатия, продуктивная ретинопатия.

СД ассоциирован с быстрым развитием катаракты, компенсация СД позволяет замедлить процесс помутнения хрусталика.

Диабетическая макроангиопатия. Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений сахарного диабета, и во многом определяет

прогноз заболевания. Диагностика макрососудистых осложнений СД проводится по общим принципам для этих заболеваний.

Гастроэнтерологические осложнения СД. Гастроэнтерологические нарушения у больных СД в той или иной степени имеются практически у всех пациентов. В основе их развития лежат нарушения всех видов обмена (не только углеводного, но и белкового и жирового), гормональный дисбаланс (в том числе и изменение профиля желудочно-кишечных гормонов) и осложнения заболевания (диабетическая нейропатия, диабетическая макро- и микроангиопатия). Наличие изменений со стороны органов пищеварения усугубляет течение основного заболевания, часто может являться причиной декомпенсации сахарного диабета и оказывает свое дополнительное влияние на снижение качества жизни.

Сахарный диабет II типа (или нарушение толерантности к глюкозе) ассоциируется с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в 75 % случаев: у 60 % больных верифицируется жировой гепатоз (стеатоз), у 15 % — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Главная особенность НАЖБП и НАСГ — это малосимптомность. Средний возраст больных на момент диагностики НАСГ составляет 50 лет. Симптомы НАЖБП неспецифичны и отражают сам факт поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести. У большинства пациентов симптомы, характерные для заболеваний печени, могут отсутствовать. Астения — наиболее частый симптом, выявляемый у пациентов с НАСГ.

Весьма характерной составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса дисфункции желчевыводящих путей — до 30 % больных НАСГ предъявляют жалобы на боли, дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи. Гепатомегалия выявляется более чем у половины (50—75 %) больных. Увеличение селезенки имеет место примерно в 25 % случаев. Желтуха, асцит, «печеночные знаки» выявляются редко.

К ультразвуковым признакам диффузного жирового поражения печени относятся: 1) диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень); 2) усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками; 3) нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка; 4) дистальное затухание (ослабление) сигнала. В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, соответствующие неизменной паренхиме печени.

С 70-х годов прошлого века весь комплекс нарушений со стороны желудка при СД объединялся термином «диабетическая гастропатия». Исследования моторно-эвакуаторной функции СД методами сцинтиграфии, электрогастрографии, антродуоденальной манометрии позволили выделить основную проблему пациентов с СД, которая обозначается как «gastroparesis diabeticorum» или диабетический гастропарез.

В развитии диабетического гастропареза основную роль играет диабетическая нейропатия и прежде всего нарушение вагусной иннервации, что приводит к снижению двигательной функции антрального отдела

желудка, дискоординации работы пилорического жома и двенадцатиперстной кишки. Свой вклад в формирование диабетического гастропареза вносят и другие факторы: гипергликемия, гормональный (мотилин, грелин) и электролитный дисбаланс, «желудочная аритмия» в результате уменьшения количества клеток-пейсмейкеров.

Замедление желудочного транзита выявляется у 30—50 % пациентов с СД. Примерно у 25—30 % пациентов с СД выявляется клиническая симптоматика, как следствие нарушения сократительной способности и замедленного продвижения пищи в нижележащие отделы. К наиболее типичным проявлениям диабетического гастропареза относятся раннее насыщение, вздутие живота (преимущественно в эпигастральной области), постпрандиальное переполнение или боль в верхней части живота, тошнота и рвота. Симптомы усугубляются при употреблении плотной пищи (особенно жирной), стрессе и декомпенсации СД.

Задержка опорожнения желудка не только ухудшает качество жизни пациентов с СД, но и способствует снижению контроля гликемии, поскольку нарушает всасывание глюкозы и пероральных сахароснижающих препаратов. В тяжелых случаях диабетический гастропарез протекает с выраженной клинической симптоматикой. Описаны случаи развития полной атонии желудка с ежедневной рвотой, серьезными электролитными расстройствами и резким похуданием.

Диагностика СД II типа основана прежде всего на определении содержания глюкозы в плазме крови (см. раздел «Сахарный диабет I типа»).

Диагноз СД II типа устанавливается только по уровню глюкозы крови или HbA1c, превышающему границы диабетического диапазона. Проведения дифференциальной диагностики СД II типа обычно не требуется, однако в редких случаях необходимо проведение дообследования для исключения других типов СД.

При лабораторных исследованиях при СД II типа выявляется гликемия (обычно не более 10—12 ммоль/л), отсутствует тенденция к метаболическому ацидозу, отмечается повышение уровней триглицеридов и холестерина ЛНП и снижение уровня холестерина ЛВП.

Скрининг осложнений СД и уточнение сопутствующей патологии сразу при установлении диагноза рекомендуется всем пациентам СД II типа с целью своевременного назначения необходимого лечения.

К обязательным методам обследования относятся:

- определение уровня гликемии (ежедневно при самоконтроле);
- исследование гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 1 раз в 3 месяца.

При отсутствии изменений:

- биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, триглицериды, билирубин, АСАТ, АЛАТ, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, скорость клубочковой фильтрации, ионы калия, натрия, кальция) 1 раз в год;
- общий анализ крови 1 раз в год;

- общий анализ мочи 1 раз в год;
- исследование микроальбуминурии 2 раза в год;
- контроль АД при каждом посещении врача и ежедневно при наличии АГ;
- ЭКГ 1 раз в год;
- осмотр ног и исследование пальпации сосудов стоп при каждом посещении врача;
- осмотр глазного дна (прямая офтальмоскопия с широким зрачком) 1 раз в год.

При отсутствии осложнений рекомендуют ежегодное обследование кардиолога, невролога, окулиста, при необходимости — сосудистого хирурга. При выявлении признаков хронических осложнений СД частота обследований решается индивидуально.

Инструментальные методы исследования проводятся по назначению специалистов для выявления осложнений заболевания. К ним относятся: холтеровское мониторирование (ЭКГ), велоэргометрическая проба, ЭхоКГ, суточное мониторирование АД (по назначению кардиолога), ЭхоЭГ, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга, КТ или МРТ головного мозга, электронейромиография (по назначению невролога), реовазография и доплерография сосудов нижних конечностей (по назначению сосудистого хирурга).

Дифференциальный диагноз — см. раздел «Сахарный диабет I типа».

Развитию сахарного диабета II типа часто предшествует метаболический синдром.

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ.

Основной признак МС — центральное (абдоминальное) ожирение, при котором объем талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии МС:

- гипергликемия натощак — глюкоза в плазме крови более 6,1 ммоль/л;
- нарушенная толерантность к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 часа после ТТГ в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л;
- АГ — АД более 140/90 мм рт. ст.;
- повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- снижение концентрации ХС ЛВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение содержания ХС ЛНП более 3,0 ммоль/л.

Наличие у пациента центрального (абдоминального) ожирения и двух дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС.

Требования к формулировке диагноза сахарного диабета указаны в разделе «Сахарный диабет I типа».

Лечение СД II типа складывается из 4 составляющих: диетотерапии, физических нагрузок, назначения сахароснижающих лекарственных препаратов, инсулинотерапии.

Стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного при постановке диагноза СД II типа.

Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c осуществляется каждые 3 мес. Оценивать темп снижения HbA1c. Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т. е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 месяцев.

Важно поддержание нормальных значений АД (до 130/80 мм рт. ст.), липидного спектра (общий холестерин до 4,5 ммоль/л, холестерин ЛНП до 2,6 ммоль/л, холестерин ЛВП более 1,2 ммоль/л для женщин и более 1,0 ммоль/л для мужчин, триглицериды до 1,7 ммоль/л). Желательные значения индекса массы тела менее 25 кг/м²; показатели индекса массы тела 25—27 кг/м² считаются приемлемыми.

Основные показания к госпитализации при сахарном диабете II типа:

- выраженная декомпенсация углеводного обмена, требующая коррекции лечения и возможного перевода на инсулинотерапию;
- прогрессирование сосудистых осложнений.

См. также показания к госпитализации при сахарном диабете I типа.

К основным причинам, приводящим к декомпенсации СД II типа, относятся:

- недостаточный контроль гликемии, недостаточные информированность и опыт больных;
- нарушения режима питания и дозирования физических нагрузок;
- несоблюдение режима приема лекарственных препаратов, частые изменения программы лечения;
- сопутствующие эндокринные нарушения (например, гипотиреоз);
- декомпенсация сочетанных хронических заболеваний;
- инфекции;
- сенильные нарушения.

Немедикаментозная терапия. Благоприятный эффект на все метаболические нарушения при СД II типа оказывает успешное обучение правильному образу жизни. Главная задача врача — убедить пациента в необходимости изменения образа жизни. Снижение массы тела — не всегда единственная цель. Увеличение физической нагрузки, изменения в режиме и диете также благоприятно влияют на течение заболевания, даже в том случае, если добиться снижения массы тела не удалось.

Диетотерапия. Основные принципы питания при СД II типа: соблюдение нормокалорийной (при ожирении — гипокалорийной) диеты с ограничением насыщенных жиров, холестерина и сокращением приема легкоусвояемых углеводов (не более 1/3 от всех углеводов).

Диета № 9 является базовой терапией для пациентов с СД II типа. Главная цель диеты — снижение массы тела у пациентов с ожирением. Соблюдение диеты часто приводит к нормализации метаболических нарушений. При избыточной массе тела — низкокалорийная диета (менее 1 800 ккал). Ограничивают легкоусвояемые углеводы (сладости, мед, сладкие напитки).

По количеству калорий (%) рекомендуется следующий состав пищи:

- 50—60 % — сложные углеводы (макароны, крупы, картофель, овощи, фрукты);
- менее 10 % — насыщенные жиры (молоко, сыр, животный жир);
- менее 10 % — полиненасыщенные жиры (маргарин, растительное масло);
- менее 15 % — белки (рыба, мясо, птица, яйца, кефир, молоко);

Другие рекомендации: алкоголь не больше 20 г/сутки (с учетом калорийности); умеренное потребление сахарозаменителей; при сопутствующей артериальной гипертензии необходимо ограничить потребление поваренной соли до 3 г/сутки.

Физическая активность усиливает гипогликемизирующее действие инсулина, способствует повышению содержания антиатерогенных ЛПНП и уменьшению массы тела.

Рекомендуется индивидуальный подбор с учетом возраста больного, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний. При концентрации глюкозы в крови пациента более 13—15 ммоль/л физические нагрузки не рекомендованы.

Одним из основных условий является регулярность физических нагрузок (например, ходьба ежедневно 30 мин, плавание по 1 ч 3 раза в неделю).

Вместе с тем следует помнить, что интенсивные физические нагрузки могут вызвать острое или отсроченное гипогликемическое состояние, поэтому режим нагрузок следует корректировать при самоконтроле гликемии и при необходимости следует корректировать дозы сахароснижающих средств перед нагрузкой.

Медикаментозная терапия.

При отсутствии эффекта от диетотерапии и физических нагрузок назначают сахароснижающие лекарственные средства.

В настоящее время для терапии больных СД II типа имеется широкий арсенал лекарственных препаратов, способных воздействовать практически на все звенья патогенеза данного заболевания, а в сочетании с диетой, физическими нагрузками, обучением и самоконтролем — обеспечить достижение компенсации углеводного обмена.

Механизмы действия сахароснижающих препаратов (ССП) различны, но в целом направлены на устранение трех основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии (табл. 15). Это нарушение секреции инсулина поджелудочной железой (ПЖ), периферическая инсулинорезистентность, избыточная продукция глюкозы

печенью. Еще одним механизмом действия является замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике, снижающее постпрандиальную гликемию.

При выборе того или иного препарата важно представлять себе, какой механизм доминирует в развитии СД II типа у данного конкретного больного. У лиц с избыточной массой тела преобладает инсулинорезистентность, а у лиц с нормальной или пониженной массой тела — снижение секреции инсулина. Оба механизма редко существуют в изолированном виде и, как правило, сопутствуют друг другу.

1. Производные сульфанилмочевины относятся к группе секретогогов, т. к. их действие основано на способности стимулировать секрецию инсулина бета-клетками ПЖ, особенно в присутствии глюкозы.

Глибенкламид — сульфаниламидный препарат II генерации, торговые наименования: манинил 1,75 мг и 3,5 мг (микронизированные формы); манинил 5 мг; глибенкламид 5 мг. Помимо стимулирования синтеза инсулина, глибенкламид повышает чувствительность тканей к инсулину за счет повышения числа инсулиновых рецепторов и их сродства к гормону даже в условиях гиперинсулинемии.

Гликвидон (глюренорм 30 мг) — препарат из группы сульфанилмочевины, назначение которого возможно лицам с умеренно выраженными заболеваниями почек.

Гликлазид (глидиаб, диабефарм, диабинакс) и с модифицированным высвобождением (диабетон МВ, глидиаб МВ, диабеталонг), помимо сахароснижающего действия, оказывает положительное влияние на микроциркуляцию, систему гемостаза, некоторые гематологические показатели и реологические свойства крови.

Глипизид (глибенез 5 мг) в настоящее время представлен двумя основными формами: традиционной и пролонгированной (глибенез ретард). После приема препарата пролонгированного эффективная концентрация в плазме поддерживается в течение 24 часов, что позволяет сократить число приемов препарата до 1 раза в сутки.

Глимепирид в РФ зарегистрирован под торговыми наименованиями амарил (табл. 1, 2, 3, 4 мг), глемаз (4 мг). Продолжительность действия глимепирида — 24 ч. Однократное употребление препарата (утром перед завтраком), обеспечивающее его необходимую концентрацию в течение суток, снижает вероятность пропуска приема лекарства.

2. Бигуаниды

Метформин является единственным бигуанидом, рекомендованным для фармакотерапии больных СД II типа. В РФ метформин зарегистрирован под торговыми наименованиями: сиофор (500, 850 и 1 000 мг), глиформин (250, 500, 850 и 1 000 мг), метофогамма (500, 850 и 1 000 мг), формин плива (850 и 1 000 мг), глюкофаж (500, 850 и 1 000 мг). Метформин пролонгированного действия: глюкофаж лонг (500 мг) и метадиен (500 мг). Метформин не стимулирует секрецию инсулина бета-клетками ПЖ, уменьшение концентрации глюкозы в крови происходит за счет угнетения глюконеогенеза в печени.

Основным побочным эффектом метформина является возможность развития лактоацидоза.

3. Тиазолидиндионы или инсулиновые сенситайзеры снижают инсулинорезистентность периферических тканей. В настоящее время в России из группы инсулиновых сенситайзеров зарегистрированы препараты пиоглитазон (диаб-норм 15 и 30 мг; актос 15, 30 и 45 мг) и росиглитазон (авандия табл. 1, 2, 4 и 8 мг и роглит 2, 4 и 8 мг).

Возможность применения тиазолидиндионов в лечении требует в настоящее время дополнительных исследований, в первую очередь, в связи с неблагоприятными побочными эффектами росиглитазона на сердечно-сосудистую систему. Прием другого препарата этой группы — пиоглитазона — повышает риск развития рака мочевого пузыря и интерстициальной пневмонии.

4. Ингибиторы альфа-глюкозидаз — акарбоза (глюкобай табл. 50 и 100 мг) представляют собой псевдотетрасахариды, конкурентно ингибируют кишечные ферменты (альфа-глюкозидазы), участвующие в расщеплении ди-, олиго- и полисахаридов. Вследствие этого замедляется усвояемость углеводов из пищи и поступление глюкозы в кровь. Препарат не оказывает стимулирующего влияния на поджелудочную железу, поэтому при монотерапии акарбозой исключен риск развития гипогликемий, особенно в ночное время.

5. Глиниды или меглитиниды (прандиальные регуляторы гликемии) — стимулируют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. В настоящее время в России зарегистрированы репаглинид (новонорм табл. 0,5; 1 и 2 мг) и натеглинид (старликс 60, 120 и 180 мг).

6. Ингибиторы ДПП-4 — стимуляторы островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирующие фермент дипептидилпептидазу-4. В настоящее время в РФ зарегистрированы препараты: вилдаглиптин (галвус, вилдаглиптин медисорб), ситаглиптин (янувия, яситара, кселевия), саксаглиптин (онглиза), линаглиптин (тражента), алоглиптин (випидия), гозоглиптин (сатерекс), гемиглиптин (земигло), эвоглиптин (эводин).

7. Агонисты рецепторов ГПП-1 (аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида-1): эксенатид (баета, баета лонг), ликсисенатид (ликсумия), лираглутид (виктоза), дулаглутид (трилисити), семаглутид (оземпик). Рецептор ГПП-1 служит мишенью для нативного ГПП-1 — эндогенного гормона инкретина, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. Препараты вводятся подкожно.

Ингибиторы ДПП-4 и Агонисты рецепторов ГПП-1 относятся к новому классу гипогликемических средств - инкретиномиметикам. Инкретины - гормоны, которые секретируются некоторыми типами клеток тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина.

8. Ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) – канаглифлозин (инвокана), эмпаглифлозин (джардинс), ипраглифлозин (суглат), эртуглифлозин (стиглатра), дапаглифлозин (форсига). Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет независимого от инсулина снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, т. е. стимуляции ее выведения с мочой.

Комбинированные препараты. Современный алгоритм лечения СД II типа предполагает, что в том случае, если на фоне монотерапии в течение 3 месяцев не удастся достичь компенсации углеводного обмена, то это является основанием для назначения комбинированного лечения.

К комбинированным препаратам относятся: *глизомет* — содержит метформин (400 мг) и глибенкламид (2,5 мг); *глюкованс* — содержит глибенкламид (2,5 мг или 5 мг) и метформин (500 мг); *гальвус мет* — содержит вилдаглиптин (50 мг) и метформин (850 мг), *янумет, янумет лонг, комбоглиз пролонг* — содержат ситаглиптин и метформин, *кутерн* (саксаглиптин + дапаглифлозин), *глиksamби* (линаглиптин+эмпаглифлозин)

Нерациональные комбинации: СМ + СМ (различные препараты), СМ + глинид, агонист ГПП-1 + ингибитор ДПП-4, тиазолидиндионы + инсулин, глинид + агонист ГПП-1 (или ингибитор ДПП-4), инсулин короткого/ультракороткого действия + агонист ГПП-1 (или ингибитор ДПП-4, или глинид, или СМ).

Таблица 15

Механизм действия сахароснижающих препаратов, применяемых для лечения СД II типа

Группы препаратов	Механизм действия
Производные СМ	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (Меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)	Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы альфа-глюкозидаз	Замедление/уменьшение всасывания глюкозы в кишечнике
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона Снижение продукции глюкозы печенью Умеренное замедление опорожнения желудка Нейтральное действие а массу тела
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции

	глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью Замедление опорожнения желудка Уменьшение потребления пищи Снижение веса
Ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (глифлозины)	Снижение реабсорбции глюкозы в почках Снижение массы тела Инсулиннезависимый механизм действия
Инсулины	Все механизмы эндогенного инсулина

Лечебная тактика при СД II типа определяется в зависимости от исходного уровня HbA1c. При уровне HbA1c 6,5—7,5 % — монотерапия (метформин, агонист ГПП-1 или ингибитор ДПП-4), альтернативные варианты (СМ, глинид, пиоглитазон или акарбоза). При уровне HbA1c 7,6—9,0 % — комбинация 2 препаратов, в резерве комбинация с инсулином. При уровне HbA1c более 9,0 % — инсулин + другие препараты.

В таблице 16 представлены характеристика доз и кратности приема основных ССП.

Таблица 16

Характеристика доз и кратности приема ССП

Препарат	Суточная доза (мг)	Прием в сутки
Глибенкламид	2,5—20	1—2 раза
Гликлазид с модифицированным высвобождением	30—120	1 раз
Глюренорм	30—120	1—3 раза
Репаглинид	0,5—1,0	3—4 раза
Натеглинид	120—480	3—4 раза
Метформин	500—3 000	1—3 раза
Пиоглитазон	15—45	1 раз
Глюкобай	150—300	3 раза
Глюкобай	150—300	3 раза
Вилдаглиптин	50—100	1—2 раза
Лираглутид	0,6—1,8	1 раз п/к инъекции
Эксенатид	10—20	2 раза п/к инъекции

Инсулинотерапия. Длительность течения СД II типа прямо пропорциональна снижению секреторных свойств бета-клеток, поэтому значительной части больных после 7—10-летнего стажа заболевания требуется добавление инсулина. Возможны как монотерапия инсулином, так и комбинированное использование инсулина с различными таблетированными сахароснижающими препаратами (табл. 17).

Показания к инсулинотерапии при СД II типа:

— у лиц с впервые выявленным СД II — при уровне HbA1c превышающем индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5 %

и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации для улучшения гликемического контроля;

- у лиц с анамнезом СД II — при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов;

- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;

- при кетоацидозе;

- при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Таблица 17

Возможные варианты инсулинотерапии у пациентов с СД II типа

Варианты инсулинотерапии	Препараты
Вариант 1 — Комбинированная терапия	Инсулин + ССП
Вариант 2 — Монотерапия	Инсулин с отменой ССП

Применяются те же инсулины различной продолжительности действия, что и для лечения сахарного диабета I типа.

Лечение и профилактика осложнений сахарного диабета.

1. **Ацетилсалициловая кислота.** Применяют для лечения больных СД II типа как в качестве первичной, так и вторичной профилактики макрососудистых осложнений. Суточная доза — 100—300 мг.

2. **Антигипертензивные препараты.** Целевым значением компенсации СД II типа является поддержание АД ниже 130/80 мм рт. ст., что способствует снижению смертности от сердечно-сосудистых осложнений. При отсутствии эффекта от нелекарственной терапии (поддержание нормальной массы тела, сокращение потребления соли, физическая нагрузка) назначают медикаментозное лечение. К препаратам выбора относятся ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина-II (сартаны), обладающие нефропротективным эффектом. При их непереносимости или наличии противопоказаний возможно назначение блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем или блокатор кальциевых каналов L/N типа цилнидипин) или кардиоселективных бета-адреноблокаторов. При сопутствующей ИБС целесообразно комбинировать ингибиторы АПФ (или сартаны) и бета-адреноблокаторы.

Предпочтение отдается препаратам с метаболической нейтральностью, например, индапамиду (Индап®), который в отличие от гидрохлортиазида (гипотиазид) не влияет на уровень холестерина, глюкозы, мочевой кислоты и калия в сыворотке крови.

На российском фармацевтическом рынке появилась новая форма выпуска препарата индапамида - Индап® - делимая на 4 равные части (со специальной риской) таблетка индапамида 2,5 мг, что позволяет назначать индапамид в 4 разных дозах: 0,625 мг, 1,25 мг, 1,875 мг, 2,5 мг. Появление делимой таблетки Индап® способствует профилактике дозозависимых нежелательных реакций, за счет возможности постепенного титрования дозы, позволяет индивидуализировать подбор минимально эффективной дозы индапамида, что наиболее актуально для пациентов старших возрастных групп, с наличием ИБС и гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

3. Гиполипидемические препараты. При СД II типа часто выявляются различные варианты дислипидемий. Важнейшим является поддержание целевого уровня холестерина ЛНП ниже 1,4 ммоль/л для пациентов очень высокого риска, ниже 1,8 ммоль/л для пациентов высокого риска и ниже 2,5 ммоль/л у пациентов среднего риска. Для достижения этого показателя применяют гипохолестериновую диету (меньше 200 мг холестерина в сутки) с ограничением насыщенных жиров (менее 1/3 всех пищевых жиров).

При неэффективности диетотерапии препаратами выбора являются **статины** (аторвастатин, розувастатин). Терапия статинами целесообразна не только в качестве вторичной, но и первичной профилактики развития макроангиопатий. При изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются производные фиброевой кислоты (фибраты). Целевые значения триглицеридов при СД II типа ниже 1,7 ммоль/л.

Однако, при приеме статинов и фибратов возможно повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, ГГТП, реже желтуха и гепатит. Прием статинов (розувастатин, аторвастатин, симвастатин) следует прекратить, если уровень АЛАТ и/или АСАТ при 2 последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние пределы нормальных значений.

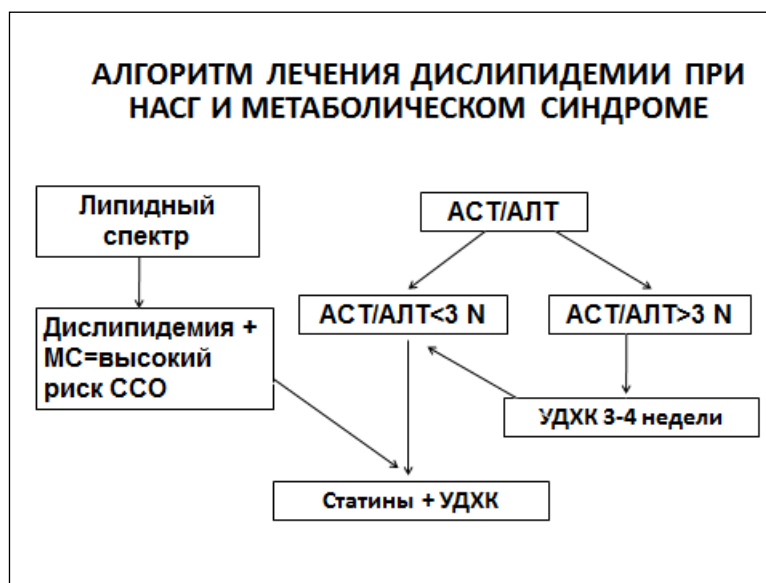
При измененных показателях функциональных проб печени препаратом выбора может быть урсодезоксихолевая кислота (УДХК), обладающая гипохолестеринемическим эффектом. Кроме этого, урсодезоксихолевая кислота обладает еще целым рядом эффектов (гепатопротективный, цитопротективный, антихолестатический, литолитический, антифибротический, иммуномодулирующий, антиоксидантный, антинеопластический, регуляция апоптоза), которые могут оказывать благоприятное воздействие на метаболические процессы при СД. При комбинации со статинами назначение УДХК (урсосан) потенцирует их гипохолестеринемический эффект, позволяет снизить дозу статина и оказывает гепатопротективное действие.

Пациентам СД с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм), которые относятся к высокой категории риска развития атеросклероза, и/или имеющим высокие уровни общего ХС и ХС ЛПНП, назначается комбинированная терапия: статин + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 месяцев, до нормализации уровня трансаминаз (схема 3).

При гипертрансаминаземия выше 3 норм показана монотерапия препаратами УДХК, с последующим контролем активности печеночных ферментов и добавлением статинов после их снижения.

Схема 3

Алгоритм лечения дислипидемии при НАСГ и метаболическом синдроме



Курсовое лечение УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в течение 1,5—2 месяцев приводит к уменьшению астеновегетативного, болевого и диспепсического синдромов у больных сахарным диабетом при поражении гепаобилиарной системы. После курсового лечения УДХК (урсосан) отмечалась тенденция к нормализации показателей белкового, пигментного, ферментативного и липидного обменов печени.

4. Витамины и микроэлементы. Витамины группы В широко используются при лечении диабетической нейропатии. Считается целесообразным назначение пациентам «антиоксидантных комплексов», например, комбинированного препарата *селцинк плюс* (в состав которого входят селен — 50 мкг, цинк — 8 мг, витамин Е — 35 МЕ, витамин С — 180 мг, бета-каротин — 7,2 мг). К достоинствам препарата *селцинк плюс* следует отнести наличие в его составе цинка, который помогает поджелудочной железе вырабатывать инсулин и защищает участки связывания на клеточных мембранах, ответственных за поступление гормона в клетки. Кроме этого, у больных сахарным диабетом цинк помогает снижению повышенного уровня холестерина.

Лечение диабетической нейропатии. В лечении болевых форм периферической нейропатии применяют трициклические антидепрессанты, карбамазепин.

Физиотерапия: в комплексном лечении диабетической нейропатии используются физиотерапевтические методики — индуктотермия, магнитотерапия, массаж. Целями лечения при автономных нейропатиях являются устранение симптомов ортостатической гипотензии, гастропареза, энтеропатии, эректильной дисфункции и нейрогенного мочевого пузыря.

Лечение диабетической нефропатии начинают со стадии микроальбуминурии, препаратами выбора являются ингибиторы АПФ. Нормализация АД в комбинации с использованием ингибиторов АПФ приводит к снижению прогрессирования нефропатии. При появлении протеинурии ужесточаются требования к целевым показателям АД (до 120/75 мм рт. ст.).

Лечение диабетической ретинопатии. Для уменьшения прогрессирования пролиферативной диабетической ретинопатии используют **лазерную фотокоагуляцию**. Лазерная фотокоагуляция является наиболее эффективной в лечении диабетической ретинопатии и предупреждении слепоты. Своевременно и квалифицированно проведенное лечение позволяет сохранить зрение на поздних стадиях диабетической ретинопатии у 60 % больных в течение 10—12 лет. Используют три основных метода проведения лазерной фотокоагуляции: фокальная, барьерная и панретиальная.

Одним из наиболее радикальных и эффективных методов лечения гемофтальма при диабетической ретинопатии является **закрытая витрэктомия**.

Лечение диабетической стопы. При нейропатической форме рекомендуется разгрузка пораженного участка, местная обработка раны, удаление участков гиперкератоза, правильный подбор и ношение специальной обуви. При наличии инфекционного поражения мягких тканей стопы необходимо назначение антибиотикотерапии. При неэффективности консервативной терапии ишемической формы ставится вопрос о возможности проведения реконструктивной хирургической операции.

Лечение клинических проявлений **диабетической макроангиопатии** проводится по общим принципам лечения этих заболеваний.

Лечение диабетического гастропареза. Итоприда гидрохлорид (итомед, ганатон) выгодно отличается от других прокинетиков (метоклопрамид и домперидон) по эффективности, благодаря наличию двойного механизма действия, и лекарственной безопасности, вследствие отсутствия лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов, прежде всего характерного для домперидона удлинения интервала Q-T.

Лекарственные препараты для лечения ожирения. На сегодняшний день в РФ зарегистрированы специфический ингибитор липаз поджелудочной железы — орлистат (ксеникал, ксеналтен, листава, орсотен, орлистат канон, орлистат акрихин) и анорексигенное средство, вызывающее чувство насыщения, сибутрамин (редуксин, голдлайн, слимия).

В конце 2009 года European Medicines Agency, основываясь на 13-летней практике применения сибутрамина на территории Евросоюза, запретила его дальнейшее использование. В октябре 2010 года под давлением

FDA компания «Abbott» — производитель популярного анорексигенного средства для похудения меридиа (Sibutramine, Ectiva, Meridia, Raductil, Reductil, Sibutral) — объявила о изъятии этого лекарства с рынков США и Канады. Такая реакция FDA объясняется, прежде всего, результатами шестилетних масштабных исследований «SCOUT», однозначно показавших, что прием препарата меридиа (сIBUTРАМИН) значительно увеличивает смертность пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний.

У препарата лираглутид (саксенда) зарегистрировано показание, что препарат может применяться в качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке для длительного применения с целью коррекции массы тела у взрослых пациентов с ИМТ: ≥ 30 кг/м² (ожирение) или ≥ 27 кг/м² до < 30 кг/м² (избыточная масса тела) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как предиабет, сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, дислипидемия или синдром обструктивного апноэ во сне.

Препарат, препятствующий всасыванию глюкозы, желчных кислот и холестерина в кишечнике — гуарем (хьюаровая смола в виде гелеобразующего волокна) в настоящее время в РФ не зарегистрирован.

Экспертиза временной нетрудоспособности. Сроки временной нетрудоспособности — 15 дней, при сопутствующих заболеваниях и осложнениях (в зависимости от последних) — до 40—60 дней, при необходимости с дальнейшим направлением на МСЭ.

Прогноз определяется развитием сосудистых осложнений. Частота сердечно-сосудистых осложнений среди больных СД (9,5—55 %) значительно превышает таковую в общей популяции (1,6—4,1 %). Риск развития ИБС у больных сахарным диабетом с сопутствующей артериальной гипертензией в течение 10 лет жизни увеличивается в 14 раз. У больных сахарным диабетом увеличена частота случаев поражений нижних конечностей с развитием гангрены и последующей ампутацией.

Поддержание нормального уровня глюкозы позволяет отсрочить или предотвратить развитие осложнений.

Профилактика. Доказано, что изменения характера питания и снижение массы тела могут рассматриваться в качестве средства профилактики развития СД II типа. Так, снижение массы тела на 7 % в сочетании с активизацией физической активности снижает переход стадии нарушения толерантности к глюкозе в СД II типа на 58 %, этот эффект был прямо пропорционален возрасту и индексу массы тела. Следовательно, лицам с НТГ или лицам старшей возрастной группы (50 и более лет), а также лицам с ожирением целесообразно увеличить суточную физическую активность (по 30 и более минут как минимум 5 раз в неделю), а также оптимизировать диету с целью снижения массы тела.

В литературе приводятся сведения о профилактическом действии определенных групп лекарственных препаратов — метформина, акарбозы, орлистата.

Скрининг на наличие СД II типа направлен на раннее выявление заболевания, профилактику и лечение сосудистых осложнений СД.

Необходимо соблюдать осторожность при приеме лекарственных препаратов, обладающих диабетогенным действием (например, «атипичные» нейролептики — оланзапин и кветиапин). Необходимо провести обучение больного по программе «Школа больного сахарным диабетом II типа». Распространенным способом самоконтроля, без использования каких-либо приборов, является определение глюкозы в крови с помощью тест-полосок.

Эффективным средством самоконтроля является использование глюкометров — индивидуальных приборов для самоконтроля. Глюкометры являются портативными, точными и простыми в применении приборами.

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КОМА

Определение.

Кома — состояние глубокого угнетения функций ЦНС, характеризующееся полной потерей сознания, утратой реакции на внешние раздражители и расстройством регуляции жизненно важных функций организма. Кома диабетическая (кетоацидотическая) — неотложное состояние, характеризующееся гипергликемией, метаболическим ацидозом, дегидратацией и электролитными нарушениями. Диабетическая кома — крайнее проявление диабетического кетоацидоза, свидетельство глубокой декомпенсации основного заболевания.

Диабетическая кетоацидотическая кома — острая декомпенсация СД, требующая экстренной госпитализации, характеризующаяся гипергликемией (уровень глюкозы плазмы > 13 ммоль/л у взрослых и > 11 ммоль/л у детей), гиперкетонемией (> 5 ммоль/л), кетонурией ($\geq ++$), метаболическим ацидозом ($\text{pH} < 7,3$, уровень бикарбоната < 15 ммоль/л) и различной степенью нарушения сознания или без нее.

Эпидемиология. Диабетический кетоацидоз занимает первое место по распространенности среди острых осложнений сахарного диабета. Частота развития диабетического кетоацидоза в России составляет от 5 до 20 случаев на 1 000 больных в год, что превышает соответствующие показатели в Европе.

Этиология. Абсолютный (как правило) или относительный (редко) дефицит инсулина. У больных сахарным диабетом со значительным стажем заболевания причиной декомпенсации, как правило, являются:

- пропуск или отмена инсулина больными, ошибки в технике инъекций, неисправность средств для введения инсулина;
- недостаточный самоконтроль гликемии, невыполнение больными правил самостоятельного повышения дозы инсулина;
- манифестация СД, особенно I типа;

- врачебные ошибки: несвоевременное назначение или неадекватная коррекция дозы инсулина;
- хроническая терапия стероидами, атипичными нейролептиками, некоторыми таргетными противоопухолевыми препаратами и др.;
- беременность.
- голодание;
- интеркуррентные заболевания, особенно сопровождающиеся выраженной интоксикацией и обезвоживанием;
- операции и травмы;

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2015 году выпустила предупреждение, что некоторые препараты для лечения сахарного диабета II типа могут вызывать кетоацидоз. Предупреждение распространяется на сахароснижающие средства класса ингибиторов SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин).

Классификация. Кома классифицируется по стадиям, определяемым тяжестью развития процесса.

- I стадия — кетоацидотическая прекома;
- II стадия — начинающаяся кетоацидотическая кома;
- III стадия — развернутая картина кетоацидотической комы.

Диагностика. В ряде случаев кетоацидоз выступает манифестацией сахарного диабета I типа. Если пациент находится в сознании, то необходимо выяснить, страдает ли пациент сахарным диабетом, какие возможные провоцирующие факторы у него есть, а также какие имелись предвестники наблюдаемого состояния:

- нарастание слабости, полиурии, полидипсии;
- появление анорексии, тошноты, рвоты.

При осмотре обращают внимание на следующие признаки:

- признаки дегидратации: жажда, сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи, артериальная гипотензия, особенно ортостатическая;

- степень нарушения сознания (можно охарактеризовать по шкале Глазго; глубокой коме соответствует количество баллов менее 11);

- дыхание Куссмауля: глубокое частое шумное дыхание как компенсация метаболического ацидоза;

- запах «моченых яблок» в выдыхаемом воздухе за счет выделения избытка ацетона через легкие;

- «абдоминальный синдром» в виде болей в животе (иногда с напряжением брюшной стенки), обусловленный дегидратацией, электролитными нарушениями, раздражением брюшины кетонами;

- признаки сопутствующих заболеваний: пневмонии, инфекции мочевых путей, инфаркта миокарда, инсульта.

Выраженность клинической картины диабетической (кетоацидотической) комы зависит от ее стадии.

I стадия: сознание не нарушено, полидипсия и полиурия, умеренная дегидратация (сухость кожных покровов и слизистых оболочек) без нарушения гемодинамики, общая слабость и похудание, ухудшение аппетита, сонливость.

II стадия: сопор, дыхание типа Куссмауля с запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, выраженная дегидратация с нарушением гемодинамики (артериальная гипотензия и тахикардия), абдоминальный синдром (псевдоперитонит) с возможным напряжением мышц передней брюшной стенки, многократная рвота, иногда в виде «кофейной гущи» за счет диapedеза эритроцитов через слизистую оболочку желудка, часто с образованием эрозий.

III стадия: сознание отсутствует, гипо- или арефлексия, резко выраженная дегидратация с коллапсом.

Патология, на фоне которой происходит декомпенсация сахарного диабета, может осложнять диагностику. В данной ситуации кетоацидоз иногда оказывается долгое время нераспознанным.

Лабораторная диагностика. Характерны следующие лабораторные показатели:

- лейкоцитоз в общем анализе крови (даже при отсутствии инфекции);
- уровень глюкозы в крови > 14 ммоль/л;
- наличие кетоновых тел (ацетона), глюкозы в моче;
- изменение кислотно-щелочного состояния — рН менее 7,3;
- кетонемия 10—12 ммоль/л;
- электролитные нарушения: уровень натрия снижен, уровень калия нормальный или даже повышен, но быстро снижается с началом терапии инсулином;
- снижение $p_a\text{CO}_2$ артериальной крови;
- повышение осмолярности сыворотки крови (более 300 мосм/кг);
- повышение мочевины и креатинина вследствие дегидратации и снижения почечного кровотока.

Лабораторный мониторинг включает:

- Экспресс-анализ гликемии – ежечасно до снижения уровня глюкозы плазмы (ГП) до 13 ммоль/л, затем, при условии стабильности, 1 раз в 3 часа.
- Анализ мочи или плазмы на кетоновые тела – 2 раза в сутки в первые 2 суток, затем 1 раз в сутки.
- Общий анализ крови и мочи: исходно, затем 1 раз в 2 суток.
- Na^+ , K^+ плазмы: минимум 2 раза в сутки, при необходимости каждые 2 часа до разрешения ДКА.
- Расчет эффективной осмолярности.
- Биохимический анализ крови: мочевина, креатинин, хлориды, бикарбонат, желательно лактат – исходно, затем 1 раз в 3 суток, при необходимости – чаще.

- Газоанализ и рН (можно венозной крови): 1–2 раза в сутки до нормализации кислотно-щелочного состояния (КЩС).

Дифференциальная диагностика проводится с другими видами комы и с разновидностями комы, которые возможны при сахарном диабете, а также с некоторыми похожими состояниями.

Гиперосмолярная кома (некетацидотическая) — кома с гипергликемией, гипернатриемией, гиперхлоремией и азотемией, обусловленная резким повышением осмолярности крови и характеризующаяся резкой дегидратацией организма, которая проявляется сухостью слизистых оболочек и снижением тургора кожных покровов, а также уменьшением ОЦК.

В рамках «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019) рассматривается как **гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС)** – острая декомпенсация СД, с резко выраженной гипергликемией (как правило, уровень глюкозы плазмы > 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией, при отсутствии кетоза и ацидоза.

Гиперосмолярная кома возникает преимущественно у пожилых лиц, страдающих сахарным диабетом II типа. Гиперосмолярная кома может быть первым проявлением сахарного диабета II типа или развиваться у больных СД II типа с большим стажем при нарушении питьевого режима, приеме диуретиков, длительной диарее.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на проявления декомпенсации углеводного обмена (полиурия, полидипсия, слабость), которые могут за несколько недель и месяцев предшествовать развитию гиперосмолярного синдрома. На протяжении нескольких дней в результате недостаточного поступления жидкости в организм наблюдают нарастание признаков гиперосмолярного синдрома.

Симптомы дегидратации проявляются с гораздо большей интенсивностью, чем при диабетическом кетоацидозе, развивается гиповолемический шок:

- сухость кожи и видимых слизистых оболочек;
- снижение тургора мягких тканей;
- жажда;
- олигурия;
- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- резкая слабость;
- адинамия.

Неврологические расстройства:

- нарушение сознания от дезориентации, делирия до полной потери сознания (на стадии комы);
- повышение судорожной готовности разной степени, от мышечного «подергивания» до фокальных и генерализованных судорог;

- мышечная ригидность, вызванная раздражением мозговых оболочек;
- афазия;
- нистагм;
- патологические знаки (симптом Бабинского);
- парезы в стадии выраженной гиперосмолярности, что может привести к диагностическим ошибкам; данное состояние ошибочно может быть расценено как острое нарушение мозгового кровообращения.

Дыхание нормальное, если нет дыхательной недостаточности, обусловленной пневмонией.

Лабораторная диагностика. Для гиперосмолярной комы характерно:

- повышение уровня гемоглобина и гематокрита в результате сгущения крови;
- повышение концентрации свертывающих факторов крови;
- концентрация глюкозы плазмы крови более 30 ммоль/л;
- осмолярность более 350 мосм/л;
- кислотно-щелочное состояние не изменено (при условии отсутствия лактацидоза);
- отсутствуют отличительные черты кетоацидотической комы — кетонемия и кетонурия (очень редко отмечают легкую кетонемию и кетонурию);
- концентрация натрия обычно повышена, концентрация калия в норме или повышена при анурии.

Неотложная помощь при гиперосмолярной коме включает устранение дегидратации, инсулинотерапию, коррекцию гипокалиемии. Экстренность ситуации требует немедленного начала регидратационной терапии и введения инсулина, как только установлен диагноз, если возможно, то уже на догоспитальном этапе.

Лактатацидотическая кома является редким видом комы при сахарном диабете, который иногда развивается у пожилых больных с сахарным диабетом II типа.

В рамках «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019) рассматривается как **лактатацидоз** — метаболический ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10 ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови > 4 ммоль/л (по некоторым определениям > 2 ммоль/л).

К провоцирующим факторам относятся: терапия бигуанидами и заболевания, протекающие с гипоксией.

Начало острое, характерны:

- резко выраженная общая слабость;
- тошнота;
- боли в мышцах;
- дыхание типа Куссмауля без запаха ацетона изо рта;
- уменьшение диуреза вплоть до анурии;

- нарушения гемодинамики;
- лактатемия более 8 ммоль/л.

Голодный кетоз обычно возникает при наличии заболевания, сопровождающегося снижением аппетита и отказом от еды, может сочетаться с тошнотой и рвотой. Уровень глюкозы в крови может быть слегка повышенным, в норме или сниженным. Голодный кетоз обычно не приводит к ацидозу.

Алкогольный кетоз. Наблюдается у алкоголиков. У лиц с соответствующим анамнезом при нормальном или пониженном уровне глюкозы в крови в сочетании с кетонемией и метаболическим ацидозом алкогольный кетоацидоз наиболее вероятен.

См. также раздел «Гипогликемическая кома».

Лечение. Цели лечения: регидратация, восполнение дефицита инсулина, коррекция кислотно-щелочного состояния и электролитных нарушений, лечение основного заболевания, спровоцировавшего развитие комы.

Все больные подлежат госпитализации в отделение эндокринологии или терапевтический стационар; по показаниям — в реанимационное отделение или блок интенсивной терапии.

Неотложная помощь. Экстренность ситуации требует немедленного начала регидратационной терапии и введения инсулина, как только установлен диагноз, если возможно, то уже на догоспитальном этапе.

1. Инсулинотерапия - режим малых доз (лучшее управление гликемией и меньший риск гипогликемии и гипокалиемии, чем в режиме больших доз).

В соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019) внутривенная (в/в) инсулинотерапия проводится препаратами инсулина короткого действия (ИКД) или ультракороткого действия (ИУКД).

Начальная доза ИКД (ИУКД): 0,1 - 0,15 ЕД/кг реальной массы тела в/в болюсно. Необходимую дозу набирают в инсулиновый шприц, добирают 0,9 % раствором NaCl до 1 мл и вводят очень медленно (2–3 мин). Если болюсная доза инсулина не вводится, то начальная скорость непрерывной инфузии должна составлять 0,1 - 0,15 ЕД/кг/ч.

В последующие часы: ИКД (ИУКД) по 0,1 ЕД/кг/ч в одном из вариантов:

- Вариант 1 (через инфузомат): непрерывная инфузия 0,1 ЕД/кг/ч. Приготовление инфузионной смеси: 50 ЕД ИКД (ИУКД) + 2 мл 20 % раствора альбумина или 1 мл крови пациента (для предотвращения сорбции инсулина в системе, которая составляет 10–50 % дозы); объем доводят до 50 мл 0,9 % раствором NaCl.

- Вариант 2 (в отсутствие инфузомата): раствор с концентрацией ИКД (ИУКД) 1 ЕД/мл или 1 ЕД/10 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно (+ 4 мл 20 % раствора альбумина/100 мл раствора для предотвращения сорбции инсулина). Недостатки: коррекция доз ИКД (ИУКД) по числу капель или мл

смеси требует постоянного присутствия персонала и тщательного подсчета; трудно титровать малые дозы.

- **Вариант 3** (более удобен в отсутствие инфузомата): ИКД (ИУКД) в/в болюсно (медленно) 1 раз/час шприцем в инъекционный порт инфузионной системы. Длительность фармакодинамического эффекта ИКД (ИУКД) при этом – до 60 мин. Преимущества: нет сорбции инсулина (добавлять альбумин или кровь в раствор не нужно), точный учет и коррекция введенной дозы, меньшая занятость персонала, чем в варианте 2.

Внутримышечная (в/м) инсулинотерапия проводится при невозможности в/в доступа: нагрузочная доза ИКД (ИУКД) – 0,2 ЕД/кг, затем в/м по 5–10 ЕД/ч. Недостатки: при нарушении микроциркуляции (коллапс, кома) ИКД (ИУКД) хуже всасывается; малая длина иглы инсулинового шприца затрудняет в/м инъекцию; 24 в/м инъекции в сутки дискомфортны для больного. Если через 2 часа после начала в/м терапии гликемия не снижается, переходят на в/в введение.

При легкой форме диабетической кетоацидотической комы, при отсутствии нарушений гемодинамики и сознания и при возможности оставлении больного в обычном (не реанимационном) отделении в некоторых случаях допустимо п/к введение инсулина по принципу базально-болюсной терапии, с введением инсулина продленного действия 1 или 2 раза в сутки и ИКД (ИУКД) не реже 1 раза в 4 часа.

Скорость снижения глюкозы плазмы – оптимально 3 ммоль/л/ч и не более 4 ммоль/л/ч (опасность обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством и отека мозга); в первые сутки следует не снижать уровень глюкозы плазмы менее 13–15 ммоль/л.

2. Для устранения дегидратации:

- в течение первых 30 мин внутривенно вводят 1 000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида;

- далее вводят 1 000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 1 часа;

- продолжают инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 500 мл/ч [приблизительно 7 мл/(кг·ч)] в течение 4 часов (или до устранения дегидратации);

- в дальнейшем проводят инфузию со скоростью 250 мл/ч [приблизительно 3,5 мл/(кг·ч)], контролируя содержание глюкозы в крови;

- в условиях стационара возможно введение гипотонического (0,45 %) раствора натрия хлорида.

3. Коррекция гипокалиемии. С момента начала действия инсулина появляется тенденция к развитию гипокалиемии. Большинство пациентов с диабетическим кетоацидозом имеют дефицит калия даже при его нормальном, а также и повышенном уровне в крови.

Исследование уровня калия проводят:

- до начала терапии;

- через 1 час после ее начала;

- далее как минимум каждые 2 часа до нормализации калиемии.

При концентрации калия в сыворотке крови $< 5,5$ ммоль/л проводят инфузию препаратов калия (например, калия хлорида со скоростью 20 ммоль/ч). При отсутствии возможности воспользоваться лабораторной диагностикой экстренное (при условии отсутствия анурии) введение калия (30 % раствор калия хлорида) начинают со скоростью 1,5 г/ч.

4. **Натрия гидрокарбонат.** О применении гидрокарбоната натрия следует говорить только на этапе осуществления интенсивной терапии в стационаре при рН менее 6,9.

Парентеральное введение жидкости прекращают, если:

- метаболический ацидоз купирован;
- пациент клинически стабилен;
- пациент может самостоятельно пить, нет тошноты и рвоты.

В процессе лечения больной нуждается в тщательном наблюдении:

- за состоянием жизненно важных функций;
- уровнем глюкозы в крови;
- за состоянием психики;
- диурезом.

Возможные осложнения: отек мозга, отек легких, венозный тромбоз, гипокалиемия, поздняя гипогликемия, респираторный дистресс-синдром, эрозивный гастрит.

5. **Частая сопутствующая терапия.** Антибиотики широкого спектра действия (высокая вероятность инфекций как причины ДКА). Введение низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе при отсутствии противопоказаний (высокая вероятность тромбозов на фоне дегидратации).

Прогноз. Смертность при кетоацидотической коме составляет 7—19 % и в значительной мере зависит от качества оказания экстренной квалифицированной и специализированной медицинской помощи.

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Определение

Гипогликемия — синдром, характеризующийся признаками активации симпатической нервной системы или дисфункцией ЦНС, которые обусловлены низким уровнем глюкозы в плазме. Уровень глюкозы плазмы ниже 3 ммоль/л считается пониженным, т. е. является признаком гипогликемии, даже при отсутствии ее симптомов.

Гипогликемия является основным лимитирующим фактором в достижении целевых значений гликемии у пациентов с СД.

Провоцирующие факторы.

Основная причина гипогликемии: избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа).

К провоцирующим факторам относятся:

- передозировка инсулина: ошибка пациента, ошибка функции инсулиновой шприц-ручки, инсулиновой помпы, глюкометра, намеренная передозировка; ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы);
- изменение фармакокинетики инсулина: высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций;
- повышение чувствительности к инсулину: длительная физическая нагрузка, ранний послеродовой период, надпочечниковая или гипопитарная недостаточность;
- пропуск приема или недостаточное количество ХЕ, алкоголь, ограничение питания для снижения массы тела (без соответствующего уменьшения дозы инсулина); замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота, синдром мальабсорбции;
- беременность (первый триместр) и кормление грудью.

Классификация.

В настоящее время принята следующая классификация гипогликемий (American Diabetes Association, 2019).

Уровень 1: значения глюкозы плазмы от 3,0 до <3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии в независимости от наличия/отсутствия симптомов.

Уровень 2: значения глюкозы плазмы <3,0 ммоль/л (с симптомами или без) – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.

Уровень 3: тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которые требуют помощи другого лица для купирования.

Клиническая картина гипогликемии.

Вегетативные симптомы: сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, мидриаз, тошнота, сильный голод, беспокойство, тревога, агрессивность. Нейрогликопенические симптомы: слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; возможны судороги и другие неврологические симптомы.

Клинически выделяют три степени тяжести гипогликемии: легкую, средней тяжести, тяжелую.

Легкая гипогликемия проявляется следующими признаками (симптомами): потливостью, резким повышением аппетита («волчий голод»), сердцебиением, онемением губ и кончика языка, ослаблением концентрации внимания. Может появиться мышечная слабость — ощущение слабости в

ногах («ватные ноги»), и неустойчивое настроение (беспричинная агрессивность или подавленное настроение). При этом не обязательно должны присутствовать все симптомы гипогликемии, а обычно у каждого больного проявляется по преимуществу то или иное их сочетание.

При гипогликемии **средней тяжести** к симптомам гипогликемии легкой степени добавляются следующие: дрожание тела, нарушение зрения (например, в виде мушек перед глазами). В большей степени затрудняется мышление, действия становятся неосмысленными, иногда «странными», теряется ориентация.

Тяжелая гипогликемия проявляется потерей сознания, что иногда сопровождается также приступами судорог. Нормализация сахара крови ведет и к восстановлению сознания. Тяжелая гипогликемия редко развивается без каких-либо предвестников; ей обычно предшествуют симптомы легкой гипогликемии, например, в виде потливости, сердцебиения или головной боли, которые больным могут расцениваться как недомогание или простуда.

См. ниже «Гипогликемическая кома».

Гипогликемии легкой или средней степени тяжести не нарушают функцию мозга. Тяжелая гипогликемия может привести к таким остаточным явлениям как нарушение памяти или даже параличам, особенно, когда она возникает часто.

Лечение. Мероприятия по устранению гипогликемии следует начинать при появлении самых первых ее симптомов и в случае сомнения лучше сразу же проверить уровень сахара крови.

Лучшим методом лечения гипогликемии, является ее профилактика. Пациенту необходимо всегда иметь при себе обычный сахар, таблетки с глюкозой, другие средства (сок, карамель) в достаточном количестве (например, 6—8 кусков сахара).

Легкую форму гипогликемии устраняет прием 1—2 ХЕ (12—24 г углеводов) в виде сахара (2-4 куса по 5 г, лучше растворить), мед или варенье (1-1,5 столовых ложки), глюкозы (4-5 больших таблеток по 3-4 г), фруктовый сок или лимонад на сахаре (100-200 мл), хлеба или сладких фруктов.

Если гипогликемия вызвана пролонгированным инсулином, особенно в ночное время, то дополнительно съесть 1—2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (хлеб, каша и т.д.).

Когда гипогликемия вызвана слишком большим перерывом между инъекцией инсулина и приемом пищи, то предпочтительно немедленно приступить к еде, в первую очередь к гарниру, например, макаронным изделиям, рису или другим, содержащим углеводы гарнирам.

При **гипогликемии средней тяжести** рекомендуется принять 1—2 ХЕ быстро всасывающихся («быстрых») углеводов, например, виноградный сахар, сироп, колу, сахаросодержащий лимонад, и дополнительно 1—2 ХЕ хлеба, чтобы предотвратить развитие новой отсроченной гипогликемии.

Купирование *тяжелых гипогликемий* — см. «Гипогликемическая кома».

ВВ! К **принципиально непригодным средствам** для купирования гипогликемии относятся: диетические напитки (т. е. не содержащие сахара), диетические сладкие блюда (в которых также исключен сахар); пища, богатая белком и жиром (поэтому нецелесообразно также применять шоколад).

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА

Кома гипогликемическая — неотложное состояние, представляющее собой ответную реакцию организма на быстрое понижение утилизации глюкозы мозговой тканью.

Этиология. Развивается у больных СД при введении избыточной дозы инсулина или сульфаниламидных сахароснижающих препаратов (особенно в сочетании с салицилатами, этионамидом, алкоголем) на фоне недостаточного поступления углеводов с пищей. Возникновению гипогликемической комы у больных СД способствуют интенсивная мышечная нагрузка, наличие сердечной и печеночной недостаточности.

Наиболее частые ситуации, приводящие к развитию гипогликемической комы:

- слишком большая доза введенного инсулина;
- повышенная физическая активность, перед которой не была адекватно снижена доза инсулина;
- недостаточное количество принятых углеводов, особенно перед интенсивной физической нагрузкой;
- очень большой интервал между инъекцией инсулина и приемом пищи;
- потребление алкоголя, которое вызывает гипогликемию во вторую половину ночи или на следующее утро;
- некупирование легкой гипогликемии (например, пациент не имеет при себе углеводы);
- передозировка ССП.

Классификация. Упрощенно комы подразделяют на деструктивную (анатомическую), как при ЧМТ или инсульте, и метаболическую (глобальное нарушение метаболизма мозга).

Оценку нарушения сознания проводят с применением шкалы оценки глубины комы Глазго (Glasgow Coma Scale — табл. 18). Шкала Глазго предусматривает подсчет баллов, отражающих выраженность реакции больного на раздражители. Определяют способность к открыванию глаз, характер двигательной и вербальной реакций на простые стимулы (голосовое обращение и боль).

Шкала оценки глубины комы Глазго

Признак	Оценка в баллах
Открывание глаз	
Произвольное	4
На обращение	3
На болевое раздражение	2
Отсутствует	1
Вербальный ответ	
Ориентированность полная	5
Спутанность речи	4
Речь неразборчива	3
Нечленораздельные звуки	2
Отсутствует	1
Двигательная реакция	
Выполнение команд	6
Локализация раздражения	5
Отдергивание	
Патологическая сгибательная реакция (декортикация)	3
Патологическая разгибательная реакция (децеребрация)	2
Отсутствует	1

Коме предшествуют менее глубокие формы угнетения сознания: спутанность сознания, сопор и ступор. Интерпретация результатов:

- общее количество баллов — от 3 до 15;
- максимальное количество баллов — 15;
- легкое угнетение сознания — 13—14 баллов;
- серьезные нарушения сознания — 11—13 баллов;
- глубокая кома — менее 11 баллов.

Диагностика. У больного сахарным диабетом, получающего инсулин или другие средства, снижающие уровень глюкозы крови, в первую очередь подозревают гипогликемическую кому. Гипогликемическая кома может развиваться внезапно (остро), но чаще ей предшествуют чувство голода, вегетативные расстройства (потливость, бледность, тремор конечностей, тахикардия), неврологические нарушения (двигательное возбуждение, дезориентация и др.).

В начале комы возникают двигательное возбуждение, клинические и тонические судороги, оглушенность, переходящая затем в сопор. Артериальное давление нормальное или имеет тенденцию к повышению, тахикардия.

При осмотре сознание отсутствует, кожа влажная, профузный пот, температура тела нормальная, зрачки широкие, повышен тонус глазных яблок, язык влажный, запаха ацетона изо рта нет, дыхание нормальное, живот мягкий, сухожильные рефлексy повышены, могут быть патологическими.

Лабораторная диагностика. По возможности следует быстро определить уровень глюкозы в капиллярной крови с помощью тест-полосок или глюкометра.

Характерны следующие лабораторные показатели:

- уровень глюкозы в крови снижен 2,5—3,0 ммоль/л;
- отсутствие кетоновых тел (ацетона) и глюкозы в моче;
- общий анализ крови без особенностей.

Дифференциальную диагностику проводят с другими видами комы и с разновидностями комы, которые возможны при сахарном диабете, а также с некоторыми похожими состояниями.

Этиология ком и их патогенез крайне разнообразны. К наиболее частым причинам ком относятся следующие:

- шок (гиповолемический, кардиогенный, анафилактический);
- ишемический или геморрагический инсульт;
- отравления алкоголем, суррогатами алкоголя, наркотиками, ЛС и т. п.;
- ЧМТ (ушиб мозга, внутричерепные гематомы);
- опухоли головного мозга;
- эпилептический припадок или состояние после него;
- инфекционные заболевания ЦНС (менингит, энцефалит, абсцесс головного мозга);
- острая гипертоническая энцефалопатия;
- аритмии: резко выраженная тахикардия, брадикардия (приступ Морганьи-Адамса-Стокса);
- глубокие нарушения электролитного баланса;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- выраженный гипотиреоз (микседематозная кома);
- инфекционные заболевания (интоксикация, гипертермия);
- глубокая гипотермия.

Лечение

Из тяжелой гипогликемии пациент, ввиду потери сознания, не может выйти самостоятельно — ему должны оказать помощь окружающие. Прежде всего, необходима профилактика асфиксии — для этого пациента нужно положить на бок, в устойчивом положении. Нельзя вливать жидкость больному, пока он находится без сознания и не может самостоятельно глотать (это может вызвать попадание жидкости в дыхательные пути).

Неотложная помощь. Гипогликемия требует быстрого внутривенного введения 40—100 мл 40 % раствора глюкозы (декстрозы) с последующим капельным вливанием 5-10% раствора декстрозы. Если сознание не восстанавливается после в/в введения 100 мл 40 % раствора глюкозы (декстрозы) показана госпитализация пациента.

Болюсное введение (в/в струйно) глюкозы (декстрозы) в данном случае является дифференциально-диагностическим тестом: быстрое восстановление сознания указывает на правильность выбранной тактики.

Показано введение 1 мг глюкагона (*глюкаген 1 мг гипокит*) внутримышечно или 1—2 мл адреналина подкожно.

При невозможности внутривенного введения глюкозы (психомоторное возбуждение пациента, трудности с венозным доступом) внутримышечное введение глюкагона является методом выбора. Этот метод идеально подходит и для домашних условий, когда обученные родственники могут вывести больного из комы еще до приезда «Скорой помощи». Однако глюкагон неэффективен при алкогольной гипогликемии (алкоголь блокирует печеночную продукцию глюкозы) и при массивной передозировке инсулина.

NB! Попытка ввести содержащие углеводы продукты (сахар и т. п.) в ротовую полость пациенту без сознания может привести к аспирации и асфиксии. Вводить углеводы через рот можно только при адекватном сознании. В этом отношении безопаснее жидкие углеводы (раствор сахара или глюкозы) — если, несмотря на купирование гипогликемии, состояние пациента ухудшится, и нарушится процесс глотания, то опасной аспирации не произойдет. Попадание в дыхательные пути твердой пищи (например, сахара) — опасно для жизни пациента.

Основные усилия должны быть направлены на профилактику гипогликемических состояний, которые в большинстве случаев являются результатом неадекватной терапии сахарного диабета.

Прогноз. Гипогликемическая кома может осложниться нарушением мозгового кровообращения, инсультом, гемиплегией. В затянувшихся случаях возможен летальный исход.

БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИОД ВИРУСНОЙ ПАНДЕМИИ COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира.

Заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, болезни щитовидной железы, надпочечниковая недостаточность и ряд других), в развитии которых важную роль играют нарушения иммунного ответа, относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека. Важнейшим вызовом сегодняшнего дня стала новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Клинические особенности ее течения, вероятные осложнения, внедряемые и апробируемые схемы лечения, побочные и нежелательные эффекты различных лекарственных препаратов, длительность реабилитации пациентов — все это исключительно важно для пациентов с эндокринной патологией, в т. ч. аутоиммунного генеза. Существует и очевидная возможность провоцирующего действия COVID-19 на развитие и прогрессирование эндокринопатий.

Мы приводим первые обобщения и гипотезы о возможных механизмах влияния коронавирусной инфекции на эндокринную систему.

Сахарный диабет. СД является одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, связанных с тяжестью всех трех известных патогенных коронавирусных инфекций человека, включая вирус SARS-CoV-2 (COVID-19). Международная группа экспертов в области диабета и эндокринологии отмечает, что в зависимости от глобального региона, 20-50% пациентов с COVID-19 имели СД II типа.

Приведем фрагмент, посвященный сахарному диабету из Национального Консенсуса 2020 «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

В настоящее время нет доказательств у пациентов с СД I типа о повышенном риске развития COVID-19.

СД 2 типа является значимым фактором риска развития тяжелой пневмонии, ОРДС взрослых и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности, повышением риска осложнений и смерти. Риск неблагоприятного исхода возрастает при увеличении индекса массы тела $>40 \text{ кг/м}^2$.

К общим рекомендациям для всех пациентов с СД II типа относятся рекомендации по режиму: как можно больше оставаться дома, включая работу на дому, если это возможно. Если пациенты должны покинуть дом, им рекомендуется следовать действующим местным, национальным и глобальным рекомендациям по общественному здравоохранению в отношении показаний для физического дистанцирования и изоляции, чтобы избежать инфицирования COVID-19.

В качестве специфической профилактики рекомендовано применение препаратов альфа-интерферона. У пациентов с СД нарушен не только углеводный обмен, но и другие виды метаболизма, что приводит к развитию осложнений и коморбидных состояний и заболеваний. Лечение у больных СД I и II типа дислипидемий, АГ, нефропатии, нейропатии, ретинопатии проводится по принципам, предусмотренным соответствующими рекомендациями. Витамины группы В широко используются при лечении диабетической нейропатии. Считается целесообразным назначение пациентам с СД «антиоксидантных комплексов», содержащих микроэлементы (например, селен, цинк и др.) и витамины А, Е, С.

Важное место в период пандемии для пациентов с СД I и II типа занимает осуществление регулярного мониторинга глюкозы плазмы. В период пандемии пациенту с СД желательно сформировать определенный запас лекарственных препаратов (инсулина для пациентов с СД I типа), расходных материалов для глюкометра, иметь в наличии набор для лечения гипогликемии (плюс глюкагон для внутримышечного введения), вести дневник учета уровня глюкозы крови, приема лекарственных препаратов, температуры, массы тела.

При легком течении COVID-19 пациент с СД изолируется и продолжает лечение амбулаторно. Рекомендуется учащение контроля гликемии каждые 4-6 ч, с расширением питьевого режима до 2-3 л/сут.

с учетом сопутствующих заболеваний. Необходимо продолжить текущую сахароснижающую терапию.

При повышении гликемии целесообразно рассмотреть вопрос о госпитализации, усилить терапию СД. При гликемии выше 13-15 ммоль/л надо оценить уровень кетонов в моче и добавить инсулин-изофан человеческий генно-инженерный инсулин или аналог инсулина длительного действия.

Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 у пациентов с СД I и II типа являются показаниями к госпитализации.

При среднетяжелом течении COVID-19 и появлении респираторных симптомов у пациентов с СД II типа необходимо отменить прием метформина, агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, препаратов сульфонилмочевины.

Лактоацидоз, связанный с метформином (чаще развивающийся при высокой температуре), или гипергликемический диабетический кетоацидоз (чаще развивающийся у лиц с обезвоживанием, обусловленном диареей и рвотой), связанный с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, являются редкими случаями, но отмена этих препаратов позволяет уменьшить риск острой метаболической декомпенсации. Контроль гликемии следует проводить каждые 3-4 ч, контроль кетонов в моче 1-2 раза/сут., проводится и оценка содержания лактата.

При гликемии выше 15,0 ммоль/л в соответствии с российскими рекомендациями показано назначение инсулина короткого типа действия или базис-болюсной инсулинотерапии. В британских рекомендациях отмечается, что начало инсулинотерапии у пациентов с СД II типа может быть необходимым и при более низком уровне глюкозы 12,0 ммоль/л.

У пациентов с СД I типа следует проводить контроль глюкозы плазмы (7-8 раз/сут.) и кетоновых тел в моче. Если кетоновые тела в моче отсутствуют, необходимо увеличить дозу инсулина ультракороткого/короткого действия во время плановых инъекций перед едой на 5-10% от обычной суммарной суточной дозы всех инсулинов, а также делать это в виде внеплановых инъекций. Не рекомендуется делать инъекции чаще, чем 1 раз в 2-3 ч (для инсулина ультракороткого действия) или 3-4 ч (для инсулина короткого действия), следует сначала оценить действие предыдущей дозы.

Лечение диабетического кетоацидоза проводится в соответствии с утвержденными рекомендациями.

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется прогрессированием дыхательной и полиорганной недостаточности. Целевая гликемия определяется тяжестью состояния пациента и течением заболевания.

Необходимо отменить все сахароснижающие препараты кроме инсулина и назначить непрерывное внутривенное введение инсулина короткого действия с помощью инфузомата. Контроль гликемии следует проводить каждый час при гликемии выше 13,0 ммоль/л или каждые 3 ч при гликемии ниже 13,0 ммоль/л для коррекции скорости введения инсулина,

контроль содержания кетонов в моче и лактата в крови проводится 2 раза/сут.

В российских рекомендациях выделены особенности лечения COVID-19 у пациентов с СД:

1. Пациенты с СД находятся в группе высокого риска присоединения бактериальной инфекции. При среднетяжелом и тяжелом течении рекомендуется в упреждающем режиме назначение антибактериальной терапии в сочетании с этиотропной терапией COVID-19.

2. При назначении комбинированной терапии ингибиторами протеаз вируса иммунодефицита человека и ГКС следует ожидать повышения гликемии. Необходимо проводить контроль каждые 3 ч, увеличить скорость подачи инсулина по данным контроля гликемии (доза инсулина может быть увеличена в 2-3 раза в сравнении с исходной).

3. Для пациентов с СД характерно более быстрое развитие ОРДС. Обосновано ранее упреждающее назначение моноклональных антител для терапии “цитокинового шторма”. Необходимо проводить мониторинг клинических маркеров интерлейкинового воспаления для своевременного назначения терапии.

4. Имеются высокие риски развития гиперкоагуляционного синдрома. Назначение антикоагулянтов является обязательным при использовании соответствующих схем лечения.

Имеется четкая связь между СД, прежде всего СД II типа, и ССЗ, которые у пациентов с СД II типа встречаются в 2-5 раз чаще, чем у лиц без диабета. Часто ССЗ, и именно сердечно-сосудистые исходы, являются главной причиной смертности этих пациентов как у мужчин, так и у женщин. При наличии у пациента с СД АГ рекомендуется продолжать текущую антигипертензивную терапию, включая иАПФ и БРА.

Рекомендуется контролировать липидный профиль у всех пациентов с COVID-19, прием статинов не следует прекращать из-за долгосрочных преимуществ.

Таким образом, СД II типа следует рассматривать как фактор риска быстрого прогрессирования и плохого прогноза COVID-19. Более интенсивное внимание следует уделять пациентам с СД, в случае быстрого ухудшения контроля гликемии и общего состояния.

По окончании пандемии COVID-19 не исключено развитие нарушений углеводного обмена у лиц без СД, перенесших COVID-19, поскольку при продолжительном наблюдении у 60% пациентов, выздоровевших после тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного предшествующим коронавирусом SARS-CoV, отмечены нарушения метаболизма глюкозы.

В заключении Группа экспертов приводит резюме:

1. СД II типа связан с повышенным риском заболеваемости, быстрого прогрессирования и неблагоприятного прогноза при COVID-19.

2. В период пандемии пациентам с СД необходим регулярный мониторинг глюкозы плазмы. Рекомендуется продолжать текущую сахароснижающую терапию и терапию коморбидных заболеваний и состояний, в первую очередь лечение АГ и дислипидемии.
3. При легком течении COVID-19 пациент лечится амбулаторно и продолжает текущую сахароснижающую терапию.
4. Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 у пациентов с СД являются показаниями к госпитализации.
5. При среднетяжелом течении COVID-19 и наличии респираторных симптомов необходимо у пациентов СД II типа отменить прием метформина, агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, препаратов сульфонилмочевины с целью снижения риска метаболической декомпенсации.
6. При гликемии выше 15,0 ммоль/л показано назначение инсулина короткого типа действия или базис-болюсной инсулинотерапии.
7. При тяжелом течении COVID-19 необходимо отменить все сахароснижающие препараты кроме инсулина.
8. У лиц без СД, перенесших COVID-19, возможно развитие нарушений метаболизма глюкозы.

При выписке из стационара в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 9 (26.10.2020) рекомендуется:

- предусмотреть обеспечение пациентов препаратами инсулина на время самоизоляции;
- возможно возобновление приема метформина, агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа через 2 недели в случае полной реконвалесценции пациента.
- продолжение антикоагулянтов до полного выздоровления.

Список литературы:

Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 9 (26.10.2020) Министерства здравоохранения Российской Федерации. https://www.minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19

Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии Covid-19: особенности течения и лечения. Сахарный диабет. 2020;23(2):132-139 doi: 10.14341/DM12418

Эндокринопатии и COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение. Подготовлено ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 21.04.2020. http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID19/dop-materials/22.04.2020/EHndokrinopatii_i_COVID19_21.04.2020.pdf

Болезни щитовидной железы. В данное время отсутствуют какие-либо доказательства, свидетельствующие о том, что пациенты, имеющие аутоиммунные заболевания щитовидной железы, более подвержены вирусным инфекциям, в т. ч. и SARS-CoV-2, и имеют более тяжелое течение COVID-19.

Отмечено, что тиреостатики не увеличивают риск развития вирусной инфекции, в т. ч. и COVID-19; так же, как и отсутствуют данные о тяжелом течении коронавирусной инфекции на фоне тиреостатической терапии.

Нет убедительных данных в отношении увеличения частоты заболевания COVID-19 среди пациентов с неконтролируемой функцией щитовидной железы. Однако предполагается, что пациенты с тиреотоксикозом могут быть подвержены более высокому риску осложнений инфекционных заболеваний. В данном случае для снижения таких рисков необходим регулярный прием тиреостатиков. Есть единичные наблюдения увеличения потребности в тироксине после выздоровления от нетяжелой формы COVID-19.

По мнению Британской Ассоциации Тиреоидологов, пациентам, получающим заместительную терапию тиреоидными гормонами или тиреостатическую терапию, рекомендуется продолжать принимать препараты в обычном режиме. Однако отмечено, что при развитии агранулоцитоза как побочного эффекта тиреостатической терапии, его симптомы часто пересекаются с симптомами COVID-19, что зачастую затрудняет дифференциальную диагностику. В данном случае пациентам рекомендуется немедленно прекратить прием препарата и сдать развернутый общеклинический анализ крови в ближайшее время.

Отсутствуют доказательства в отношении повышения риска развития вирусной инфекции, включая COVID-19, у пациентов после терапии радиоактивным йодом или операции на щитовидной железе.

Большинство объемных новообразований являются доброкачественными, и даже при обнаружении злокачественного новообразования щитовидной железы проблема проведения отсроченного хирургического лечения через несколько месяцев не представляет особого риска для жизни. Тонкоигольные аспирационные биопсии щитовидной железы и операции у пациентов с подозрением на COVID-19 могут быть безопасно отложены до клинического выздоровления.

Надпочечниковая недостаточность. В настоящее время нет объективных достоверных данных об исходах инфекции COVID-19 у больных с недостаточностью надпочечников. Пациенты с первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью, а также длительно получавшие глюкокортикостероиды, находятся в группе риска инфекций дыхательных путей и должны продолжать терапию глюкокортикостероидами в период пандемии. Даже в случае подозрения на COVID-19 и появления подозрительных симптомов больному с недостаточностью надпочечников необходимо немедленно модифицировать заместительную терапию, по крайней мере удвоить обычные дозы заместительных глюкокортикоидов, чтобы избежать адреналового криза. Кроме того, пациентам рекомендуют иметь дома достаточный запас кортикостероидных таблеток и инъекций, чтобы без дополнительных рисков поддерживать режим социальной самоизоляции, применяемый в большинстве стран для предупреждения распространения пандемии COVID-19.

Изучение механизмов влияния COVID-19 на эндокринную систему в настоящее время находится в дебютной стадии. Накопление опыта, его анализ, проведение научных исследований — все это в самой ближайшей перспективе. Результаты таких исследований будут исключительно важны с учетом широкой распространенности и высокой заболеваемости, инвалидизирующих осложнений целого ряда заболеваний органов эндокринной системы.

Список литературы:

Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сенюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020;16(1):21-27. <https://doi.org/10.14341/ket12461>

Луцкич М.Л., Романовский А.А., Данилова Л.И. Заболевания щитовидной и паращитовидной желез в условиях пандемии Covid-19. Рецент. 2020; 2-3: 377-384.

Vrachimis A, Iacovou I, Giannoula E, Giovanella L. Endocrinology in the time of COVID-19: management of thyroid nodules and cancer. Eur J Endocrinol. 2020 Jul;183(1):G41-G48. doi: 10.1530/EJE-20-0269

Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. Endocrine. 2020;68:2–5. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5>.

Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2020 Jul;183(1):G25-G32. doi: 10.1530/EJE-20-0361.

Almeida MQ, Mendonca BB. Adrenal Insufficiency and Glucocorticoid Use During the COVID-19 Pandemic. Clinics (Sao Paulo). 2020 Jun 12;75:e2022. doi: 10.6061/clinics/2020/e2022.

Контрольные вопросы по разделу «Болезни щитовидной железы и надпочечников».

1. Классификация заболеваний щитовидной железы.
2. Синдром тиреотоксикоза. Определение понятия. Этиология. Патогенез. Клинические проявления.
3. Диффузный токсический зоб. Определение понятия. Этиология. Патогенез. Клинические проявления
4. Синдром гипотиреоза. Определение понятия. Этиология. Патогенез. Клинические проявления
5. Диффузный эутиреоидный зоб. Определение понятия. Этиология. Патогенез. Клинические проявления
6. Лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний щитовидной железы.
7. Дифференциальный диагноз.
8. Принципы лечения заболеваний щитовидной железы.
9. Неотложные состояния при заболеваниях щитовидной железы. Неотложная помощь.
10. Профилактика заболеваний щитовидной железы.
11. Надпочечниковая недостаточность. Определение понятия. Классификация. Этиология. Патогенез.
12. Клинические проявления надпочечниковой недостаточности.
13. Диагностика надпочечниковой недостаточности.

14. Лечение надпочечниковой недостаточности.
15. Острый адреналовый криз. Клиника, диагностика, лечение.

Контрольные вопросы по разделу «Сахарный диабет»

1. Определение понятия сахарный диабет. Классификация сахарного диабета.
2. Факторы риска развития сахарного диабета.
3. Патогенез сахарного диабета I и II типа.
4. Клинические и параклинические проявления сахарного диабета I и II типа .
5. Диагностика сахарного диабета.
6. Неврологические, сосудистые и висцеральные осложнения при сахарном диабете. Диагностика, профилактика и прогноз.
7. Диабетические комы – кетоацидотическая, гипогликемическая. Их профилактика, клинические проявления, ранняя диагностика, дифференциальный диагноз, неотложная помощь.
8. Принципы диетотерапии, расчета каллоража в зависимости от физической нагрузки, профилактики диабетической стопы.
9. Медикаментозное лечение диабета 1 и 2 типов.
10. Инсулиноterapia, расчет дозы. Тактика ведения и контроля на амбулаторном этапе.
11. Пероральные сахароснижающие препараты. Тактика ведения и контроля на амбулаторном этапе.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Болезни крови в амбулаторной практике. 2-е издание, исправленное и дополненное. Под ред. проф. И. Л. Давыдкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 184 с.
3. Гематология. Национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с.
4. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 832 с.
- Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020;23(S1). DOI: 10.14341/DM23S1
- Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа. Сахарный диабет. 2020;23(S2). DOI: 10.14341/DM23S2
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019. DOI: 10.14341/DM221S1

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

Учебники и учебные пособия:

1. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Учебное пособие. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2015. 119 с.
2. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных синдромов и симптомов при заболеваниях почек и мочевых путей. Москва: «Практическая медицина». 2019. 272 с.
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб: СпецЛит. 2016. 319 с.

4. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Внутренние болезни. Учебник. Т 2. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2015. 239 с.
5. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016. 168 с.
6. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Коморбидность в клинике внутренних болезней: изменения органа зрения, кожи и слизистых оболочек при соматических заболеваниях. Учебное пособие. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2018. 150 с.
7. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. 253 с.
8. Трухан Д. И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени: учебное пособие. СПб: СпецЛит, 2019. 239 с

Статьи:

1. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Железодефицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. Гинекология. 2013;5 :95-99.
2. Трухан Д.И. Железодефицитная анемия: актуальные вопросы диагностики и профилактики на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Фарматека. 2018;13: 84–90.
3. Трухан Д.И., Юренев Г.Л., Чусова Н.А. Железодефицитная анемия: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. Терапия. 2019; 1 [27]:172–181
4. Трухан Д.И., Белкина Л.В., Чусова Н.А. Железодефицитная анемия в практике врача поликлиники: актуальные аспекты диагностики и лечения. Справочник поликлинического врача. 2020; 1: 17–23.
5. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Никоненко В.А., Самойлов Д.В. Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога и хирурга: актуальные аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2020 (22); 8: 75–81.
6. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012;1: 3-9.
7. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. Поликлиника. 2013;1: 63-8.
8. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. Consilium Medicum. Гастроэнтерология 2014; 2: 10-5.
9. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Медицинский совет. 2015;17: 78-84
10. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. Медицинский совет. 2016;4:116-122
11. Трухан Д.И., Билевич О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности урсодезоксихолевой кислоты. Медицинский совет. 2019; 6: 86-94.
12. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Викторова И.А. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени. Справочник врача общей практики. 2013; 3:58-68.
13. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. Consilium Medicum. 2016; 8: 68-74
14. Трухан Д.И. Лимфаденопатия неясного генеза. Справочник поликлинического врача. 2018; 3: 16–24
15. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. Справочник врача общей практики. 2013;8: 51-59.

16. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2019; 02: 10-18
17. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 29–39.
18. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органа зрения при соматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2015;8: 132-6
19. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Боль в левом подреберье: вопросы дифференциальной диагностики. Справочник поликлинического врача. 2014;1: 48-52
20. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. Справочник поликлинического врача. 2014;11: 40-43
21. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? Consilium Medicum. 2015; 5: 73-79
22. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет. 2015;17: 12-16
23. Трухан Д.И. Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом: фокус на розувастатин. Справочник поликлинического врача. 2015; 11-12: 4-8
24. Трухан Д.И., Викторова И.А., Багишева Н.В. Изменения кожи при соматических заболеваниях. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 8-5: 736-740
25. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016; 4(11):15-24
26. Трухан Д.И., Чусова Н.А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишечника в реальной клинической практике. Терапия. 2020; 8: 174–185.
27. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетические и лечебные рекомендации врача общей практики. Терапевт. 2013; 8:4-15.
28. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики. Практическая медицина. 2014;1: 41-45
29. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Коншу Н.В. Оценка состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом II типа Dental Forum. 2014;3: 45-50
30. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Сыров А.В., Тарасов А.В., Тарзиманова А.И., Ткачёва О.Н., Трухан Д.И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;4: 135-172. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630

Учебное издание

**Трухан Дмитрий Иванович,
Филимонов Сергей Николаевич,
Багишева Наталья Викторовна**

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ОСНОВНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
И ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебное пособие

Подписано в печать 10.02.2021 г. Формат бумаги 60х84 1/16. Печать офсетная.
Усл.-печ. л. 11. Тираж 500. Заказ 266.

Общество с ограниченной ответственностью «Полиграфист».
654005, г. Новокузнецк, ул. Орджоникидзе, 11