

К вопросу о дифференциальной диагностике желтухи

Введение

Желтуха может быть самым ранним, а иногда и единственным признаком многих внутренних болезней: гепатита, цирроза печени, панкреатита, опухоли поджелудочной железы, гемолитической анемии и др. При остром гепатите и закупорке желчных протоков вначале обнаруживается желтое окрашивание склер. Несколько позднее отмечается желтое окрашивание слизистых оболочек, а затем и кожи проксимальных отделов конечностей.

Выявление желтухи трудностей не представляет. Значительно сложнее выяснение причин желтухи, так как она наблюдается при многих инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Основная трудность в том, что многие внутренние заболевания не имеют постоянных симптомов: одна и та же болезнь, например гепатит, может проявляться то желтухой, то диспепсией. Если к этому добавить, что желтуха может встречаться при многих болезнях, то становится очевидной необходимость специальной тренировки врача видеть за отдельными симптомами вызывающие их причины.

Определение

Желтухой называется синдром, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина. В клинике этот синдром диагностируется по окрашиванию кожи и слизистой оболочки в оттенки желтого цвета. Интенсивность желтухи зависит от кровоснабжения органа или ткани. Вначале обнаруживается желтое окрашивание склер, позднее – кожи. Накапливаясь в коже и слизистой, билирубин в сочетании с другими пигментами прокрашивает их в светло-желтый цвет с красноватым оттенком.

В дальнейшем происходит окисление билирубина в биливердин, и желтуха приобретает зеленоватый оттенок. При длительном существовании желтухи кожные покровы приобретают черновато-бронзовую окраску. Таким образом, осмотр больного позволяет судить о длительности желтухи, что имеет большое дифференциально-диагностическое значение.

Физиология билирубинового обмена

Эритроциты разрушаются в селезенке или ретикуло-эндотелиальной системе. При этом гемоглобин расщепляется на глобин, железосодержащий гемосидерин и гематоидин, не содержащий железа. Глобин распадается на аминокислоты и снова идет на построение белков организма. Железо подвергается окислению и снова используется организмом в виде ферритина. Гематоидин (порфириновое кольцо) превращается через

стадию биливердина в билирубин. Свободный билирубин захватывается плазмой крови. Он не растворим в воде и соединяется с белками плазмы. В этом состоянии он задерживается в печени, где под влиянием фермента глюкуронилтрансферазы (ГУТФ) переходит в билирубин – глюкуроновую кислоту. В отличие от свободного билирубина, эта кислота растворима в воде.

Таким образом, в печени образуется прямой билирубин, который растворим в воде и в дальнейшем выделяется с желчью в кишечник. В кишечнике часть прямого билирубина превращается в уробилиноген, который, реабсорбируясь, частично возвращается в печень, а частично выделяется с мочой в виде уробилина (около 4 мг/сут.). Другая часть прямого билирубина, попавшего в кишечник, под действием кишечной флоры превращается в стеркобилин, который выделяется с калом (60–80 мг/сут.) [4, 7].

Повышение в крови уровня непрямого билирубина может быть следствием повышенного гемолиза, сниженной способности гепатоцитов захватывать билирубин из плазмы крови и транспортировать его внутрь клетки (недостаточность билинтранслоказы), переносить к микросомам (дефицит Y- и Z-протеинов-лигандов фермента глутатион-S-трансферазы), а также конъюгировать билирубин (дефицит ГУТФ, обеспечивающий перенос глюкуроновой кислоты к билирубину; при синдромах Жильбера и Криглера–Найара – наследственная недостаточность ГУТФ). Повышение в крови уровня прямого билирубина, как правило, обусловлено нарушением оттока желчи по внепеченочным желчным протокам (подпеченочная или механическая желтуха) или холангиолам (внутрипеченочный холестаз).

Классификация желтух

Выделяют три основных вида:

- гемолитическая желтуха (надпеченочная);
- паренхиматозная желтуха;
- обтурационная (механическая) желтуха.

Гемолитическая желтуха

Рассмотрим механизмы развития гемолитической желтухи. Для этого необходимо кратко вспомнить определение гемолиза и его механизмы. Гемолизом называется усиленное разрушение эритроцитов. В норме эритроциты циркулируют в крови в течение 120 дней. При гемолитических состояниях продолжительность жизни эритроцитов значительно укорачивается, иногда до нескольких часов. Гемолиз бывает внутрисосудистым, когда эритроциты лизируются в крови, и внесосудистым – эритроциты подвергаются деструкции и перевариваются системой макрофагов.

Внутрисосудистый гемолиз встречается относительно редко. Он может возникнуть: вследствие механического разрушения эритроцитов при травмировании в малых кровеносных сосудах (маршевая гемоглобинурия), турбулентном кровяном потоке (дисфункция протезированных клапанов сердца); при прохождении через депозиты фибрина в артериолах (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, ДВС-синдром); в результате несовместимости эритроцитов по системе ABO, резус или какой-либо другой системе (острая посттрансфузионная реакция); под влиянием комплемента (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия); вследствие прямого токсического воздействия (яд змеи кобры, инфекции); при тепловом ударе.

Внесосудистый гемолиз осуществляется преимущественно в селезенке и печени. Селезенка способна захватывать и разрушать малоизмененные эритроциты. Печень различает лишь эритроциты с большими нарушениями, однако поскольку ток крови к печени примерно в 7 раз больше, чем к селезенке, печень может играть существенную роль в гемолизе.

Удаление эритроцитов из крови макрофагами происходит в основном двумя путями. *Первый механизм* связан с распозна-

ванием макрофагами эритроцитов, покрытых *gG*-АТ и СЗ, к которым на поверхности макрофагов имеются специфические рецепторы – иммуногемолитические анемии. Фагоцитоз эритроцитов сопровождается усиленной клеточной пролиферацией в селезенке (и в меньшей степени – в печени) с гиперплазией органа, увеличением тока крови в нем, повышением его функциональной активности.

Второй механизм обусловлен изменениями физических свойств эритроцитов, снижением их пластичности – способности изменять свою форму при прохождении через узкую фильтрационную сеть селезенки. Нарушение пластичности отмечается при мембранных дефектах эритроцитов (наследственный микросфероцитоз), изменении липидного состава мембран (при циррозе печени), аномалиях гемоглобина, ведущих к повышению вязкости внутриклеточной среды эритроцита (серповидноклеточная анемия), наличии включений в цитоплазме эритроцитов (β -, α -талассемия), преципитированного гемоглобина в виде телец Гейнца (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Накопление эритроцитов в селезеночной пульпе, независимо от его механизма, вызывает дальнейшую редукцию эритроцитарной поверхности – процесс «кондиционирования», что еще больше ухудшает условия продвижения клеток через синусы селезенки, приводит к необратимой задержке и деструкции эритроцитов путем их фрагментации и фагоцитоза макрофагами.

В начальной диагностике гемолиза наиболее важным признаком является увеличение числа ретикулоцитов. Ретикулоцитоз отражает активацию костномозговой продукции эритроцитов в ответ на их разрушение на периферии. Кроме того, ускоренный выброс из костного мозга незрелых эритроцитов, содержащих РНК, обуславливает феномен полихроматофилии эритроцитов в фиксированных окрашенных азур-эозином мазках крови.

При гемолизе уровень непрямого билирубина в сыворотке крови повышен, что зависит от активности гемолиза и способности гепатоцитов к образованию прямого билирубина и его экскреции. Уровень прямого билирубина (связанного) в сыворотке крови нормальный, и билирубинурия отсутствует, так как через неповрежденный почечный фильтр проходит только прямой билирубин. В моче и кале содержится увеличенное количество уробилина и стеркобилина.

Таким образом, повышенный гемолиз независимо от этиологии всегда приводит к характерной клинической триаде: 1) анемия, 2) желтуха с лимонным оттенком, 3) спленомегалия [1, 3].

Паренхиматозная желтуха

При паренхиматозной желтухе повышается уровень прямого билирубина. В норме прямой билирубин выделяется в желчный капилляр и далее по билиарному дереву поступает в двенадцатиперстную кишку. Этот путь транспорта может нарушаться на внутриклеточном участке. Таким образом, при паренхиматозной желтухе страдает сама печеночная клетка. Этот вид желтухи возникает, например, при вирусных гепатитах.

Вирус *hepatitis A* обладает прямым повреждающим действием на клетки печени. Имунная реакция в ответ на попадание вируса обычно адекватна, что и обуславливает редкость тяжелых форм заболевания и отсутствие перехода в хронический гепатит. Вирус *hepatitis B* не обладает прямым цитопатогенным действием, но инкорпорирование вирусов или их частиц в мембраны печеночных клеток вызывает развитие клеточной цитотоксической реакции, направленной против клеточной оболочки, что может приводить к некрозу печеночных клеток.

Полный зрелый вирус *hepatitis B* имеет три антигенные системы. В наружной оболочке вируса содержится поверхностный антиген (HbsAg), во внутренней оболочке – два антигена: HbeAg локализуется в цитоплазме гепатоцита, но не проникает в ядро, HbcAg (от лат. *cor* – сердцевина, ядро) проникает в ядро гепатоцита. Последний никогда не обнаруживается в крови, где можно выявить лишь антитела к нему.

Антиген HbsAg способен образовывать иммунные комплексы, которые могут циркулировать в крови (ЦИКи). Именно наличие циркулирующих иммунных комплексов при хроническом гепатите обуславливает наличие целого ряда системных проявлений. Кроме вирусных гепатитов, печеночные клетки поражаются и при гепатитах другой этиологии (острые и хронические токсические, лекарственные гепатиты, алкогольные гепатиты).

Обтурационная (механическая) желтуха

При этом виде желтухи также увеличивается уровень прямого билирубина, что обусловлено нарушением оттока желчи по внепеченочным желчным протокам. Таким образом, обтурационная желтуха является следствием закупорки желчных протоков. Это патологическое состояние, которое не имеет однородных этиологических факторов. В патогенезе ключевым моментом является нарушение оттока желчи. Желчь не втекает в желудочно-кишечный тракт, следовательно, не происходит нормального всасывания и переваривания. Обтурация происходит за счет камня, опухоли, рубцовой стриктуры протоков.

При опухоли наблюдается ахолия, холемия. При закупорке камнем присоединяется инфекция (холангит), что отягощает течение обтурационной желтухи. Наблюдается синдром Шарко, или, другое название, триада Шарко: желтуха, сопровождающаяся увеличением печени, боли, лихорадка. Это острое состояние, связанное с закупоркой. Застой желчи, закупорка и инфекция являются ведущими моментами. В тяжелых случаях может развиваться сепсис, при котором появится пентада Рейнольда: триада Шарко + гипотония и спутанное сознание.

Таким образом, речь идет о билиарном септическом шоке. Чаще всего камни вентильные. В крови наблюдается лейкоцитоз, ускорение СОЭ, сдвиг формулы влево, анемия. В моче – желчные пигменты. Кал не окрашен, но при вентильном камне кал то окрашен, то нет. В биохимическом анализе крови щелочная фосфатаза не увеличена. Паренхиматозных поражений нет. Отмечается наличие гнойной инфекции и синдрома холестаза.

При закупорке опухолью клиника скудная, отмечается симптом Курвуазье – увеличенный безболезненный желчный пузырь. Этот симптом связан с закупоркой дистальных отделов желчных путей, встречается при раке головки поджелудочной железы. Однако если опухоль высокой локализации, то симптом Курвуазье отсутствует. Высокая локализация: рак желчного пузыря, пузырного протока. При высокой локализации опухоли наблюдается синдром блокады доли печени: длительное время обтурационная желтуха, билирубинемия не более 170 (норма 17–20). Происходит закупорка одного из печеночных протоков (правого или левого). Если рак головки поджелудочной железы, то билирубинемия достигает 300–400–500 Ед. В клиническом анализе крови при опухоли может быть незначительное увеличение СОЭ. Повышен прямой билирубин. Щелочная фосфатаза не изменена.

Холедохолитиаз как основная причина механической желтухи возникает при прохождении желчного камня из пузыря в общий проток или при задержке камня, не замеченного при холангиографии или исследовании общего протока. Камни в общем желчном протоке могут быть одиночными и множественными; при холецистэктомии их выявляют в 10–20% случаев. После удаления желчного пузыря возможно образование камня в общем протоке, особенно при наличии стаза, вызванного обструкцией протока.

Камни в холедохе находят приблизительно в 10–25% случаев холецистолитиаза. В некоторых хирургических отчетах о заболевании холедохолитиазом указывается 40%. Такие данные, по всей вероятности, обусловлены относительно более частым поступлением осложненных случаев в хирургические отделения. Большинство конкрементов попадает в холедох из желчного пузыря.

Камни в холедохе обычно увеличиваются благодаря наслоениям солей, в первую очередь билирубината кальция.

Иногда камни обнаруживаются только в холедохе, хотя первично образуются в желчном пузыре. Об этом свидетельствуют характер камней и дилатированный пузырный проток, который может быть толщиной с палец.

При холедохолитиазе обычно холедох бывает расширенным, хотя присутствие камней не исключается и в желчном протоке нормальной ширины. Изредка наблюдается аутохтонное образование конкрементов в холедохе, как правило, при инфекции и препятствии оттока желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие присутствия камня в концевом отрезке холедоха, вентильного камня над сосочком Фатера или при стенозе сосочка. Аутохтонные конкременты могут быть единичными или множественными. Они бесструктурны, имеют коричневатый оттенок, состоят из билирубината кальция и в большинстве случаев находятся в концевом отрезке желчеприемного протока.

Еще чаще встречается скопление замазкообразных масс и мелких зерен, состоящих из билирубината кальция. Они могут заполнять не только желчеприемный проток, но нередко и печеночные протоки. В таком случае общий желчный проток и внутривеночные желчные протоки бывают дилатированными. Холедох может достигать в ширину более 3 см, а его стенки бывают утолщенными вследствие хронического воспалительного процесса. При тяжелом воспалении желчеприемного протока он может содержать желчный осадок, состоящий из органических элементов слущенного эпителия, фибрина и бактерий, которые, слипаясь, могут служить ядром для образования нового камня. Отложение осадка наблюдается в особенности при застое загущенной желчи, в которой легко осаждаются литогенные вещества.

Желчный осадок и аморфная замазкообразная масса могут маскировать камни, попавшие в желчеприемный проток из желчного пузыря. При литиазе изменения в слизистой оболочке желчеприемного протока могут быть незначительными. Клинические проявления болезни зависят от расположения камня в холедохе. Камень в супрадуоденальном отрезке холедоха бывает немим, так как при таком расположении отсутствуют признаки закупорки и застоя, а камень может оставаться в желчи во взвешенном состоянии, в особенности если холедох расширен.

Так, например, рентгенологическая картина дилатированного холедоха, наполненного многочисленными камнями, может показаться парадоксальной в связи с незначительностью клинических проявлений. И наоборот, ущемление камней в концевом отрезке холедоха в большинстве случаев имеет ярко выраженную клиническую картину, так как это является причиной неполной закупорки желчного протока и стаза со всеми последствиями. По данным, опубликованным в литературе, приблизительно треть случаев холедохолитиаза остается без клинических проявлений.

Программа дифференциальной диагностики желтухи

У пациента констатируется наличие желтухи [2, 8]. Дальнейшие действия производятся согласно представленной ниже программе (общая схема программы приведена на рис. 1).

Алгоритм предварительной оценки

1. Сбор анамнеза с акцентом на основные этиологические факторы желтухи (табл. 1). При их выявлении дальнейшая тактика ведения определяется с учетом рекомендаций, представленных на схеме (рис. 1).

2. Проведение физикального осмотра (табл. 1), включая статус питания.

3. Оценка наличия следующих «симптомов тревоги»:

- гипертермия необоснованная,
- спленомегалия,
- гепатомегалия,
- асцит и периферические отеки,
- потемнение мочи и ахоличный кал,

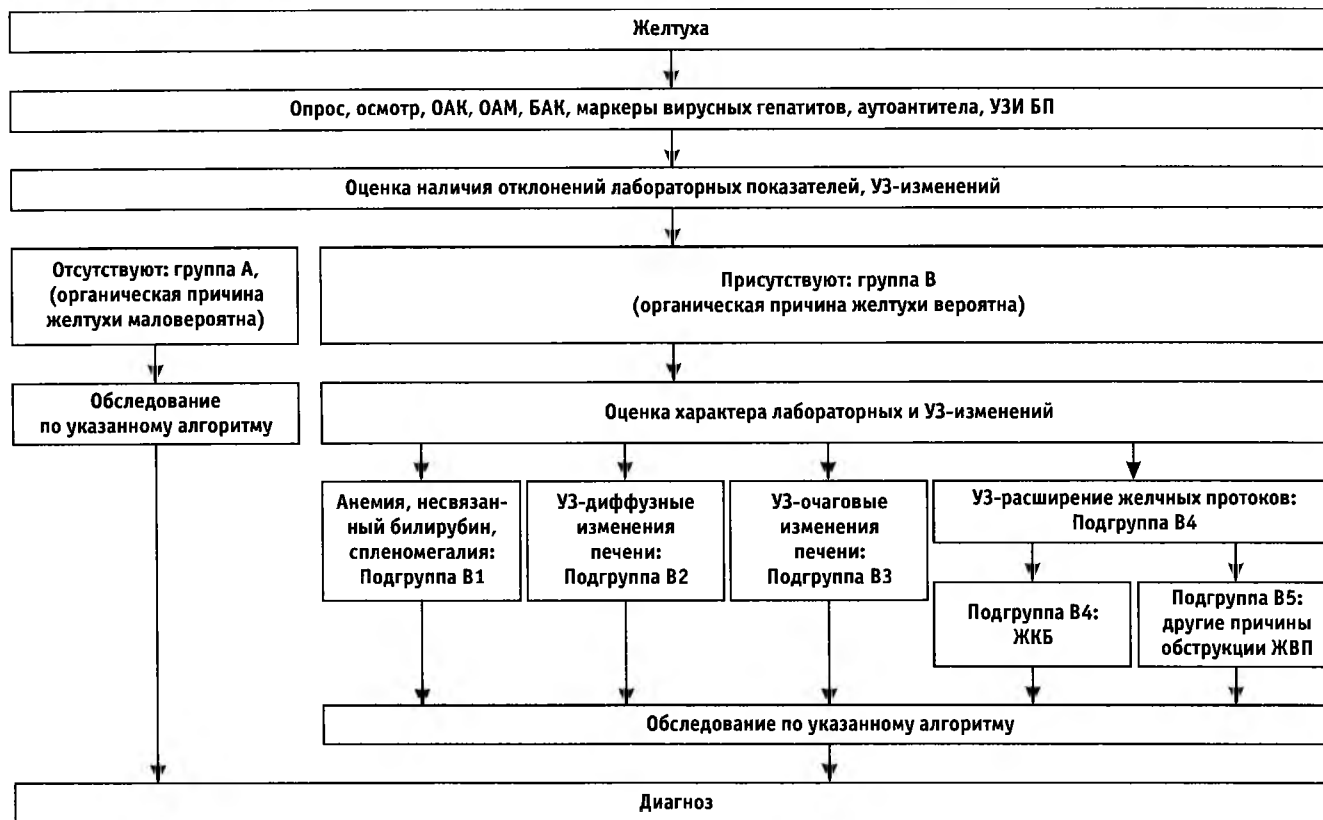


Рис. 1. Общая схема действий после констатации наличия желтухи

Таблица 1

Клинические признаки желтухи и их диагностическое значение

| Признак | Механическая желтуха | Паренхиматозная желтуха | Гемолитическая желтуха |
|-----------------------------|---|--|---|
| Причины | Желчнокаменная болезнь, опухоли и стриктуры в области ворот печени, опухоль поджелудочной железы или Фатерова сосочка и др. | Гепатит, цирроз печени, синдром Жильбера и др. | Внутрисосудистый и внутриклеточный гемолиз, инфаркты органов (чаще – легких), большие гематомы |
| Анамнез | Приступы болей в правом подреберье, нередко сопровождающиеся желтухой, операции на желчных путях, резкое падение веса | Контакт с токсическими веществами; злоупотребление алкоголем, прием медикаментов, контакт с токсическими веществами, большими инфекционными заболеваниями (мононуклеоз), переливания крови, операции | Появление желтухи в детском возрасте, подобные заболевания у родственников, усиление желтухи после пребывания на холоде |
| Цвет кожи | Зелено-желтый с бронзовым или серым оттенком | Красно-желтый с оранжевым оттенком | Лимонно-желтый |
| Кожный зуд | Резко выражен, устойчивый | Выражен, неустойчивый | Отсутствует |
| Цвет кала | Обесцвеченный, серо-белый, глинистый | На высоте заболевания обесцвеченный | Интенсивно окрашен |
| Цвет мочи | Темный | Темный | Обычный |
| Аппетит | Нарушен при длительной желтухе | Снижен или отсутствует | Не нарушен |
| Диспепсические явления | Да, при длительной желтухе | Да | Отсутствуют |
| Боли в животе | Могут быть | Отсутствуют или несильные | Отсутствуют |
| Слабость, вялость, адинамия | При длительной желтухе | Да | Нет |
| Желчный пузырь | Увеличен при низкой закупорке | Не увеличен | Не увеличен |
| Печень | Увеличена при длительной желтухе | Увеличена | Умеренно увеличена |
| Селезенка | Не увеличена | Иногда увеличена | Часто увеличена |

- «сосудистые звездочки», геморрагии на коже и слизистых оболочках,
- прогрессирующее значимое снижение массы тела (более 5% от первоначальной массы тела за 1 мес., более 7,5% – за 3 мес., более 10% – за 6 мес.), несмотря на адекватное потребление калорий, по данным анамнеза,
- антропометрические признаки недостаточности питания средней/тяжелой степени.

4. Проведение общего и биохимического анализов крови с последующей оценкой следующих изменений лабораторных показателей:

- снижение: эритроцитов, гемоглобина, среднего объема эритроцита, тромбоцитов, общего белка, альбумина, мочевины, холестерина, протромбинового индекса;
- повышение: ретикулоцитов, АЛТ, АСТ, билирубина и его фракций, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, триа-

цилглицеридов, С-реактивного белка, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), ферритина, трансферрина, церуллоплазмينا;

- иммунологическое исследование: классы сублимфоцитов, ЦИК, уровни иммуноглобулинов, фагоцитарная активность; HBsAg, anti-HCV.

5. Проведение УЗИ органов брюшной полости (ОБП), включающее осмотр печени, селезенки, их сосудов и желчевыводящих путей (ЖВП); оценка следующих признаков: расширение холедоха и внутрипеченочных ЖВП, воротной и селезеночной вен; увеличение размеров печени, селезенки и головки поджелудочной железы (ПЖ); расширение вирсунгова протока; очаговые и диффузные образования в печени, ПЖ.

6. Проведение фиброгастроудоденоскопии (ФГДС) с оценкой следующих признаков: расширение вен пищевода; признаки портальной гипертензионной гастропатии; состояние большого дуоденального соска; поступление желчи в 12-перстную кишку.

7. Оценка вероятности органической причины желтухи по результатам проведенного обследования:

- при отсутствии всех указанных «симптомов тревоги» (пункт 3), отклонений других лабораторных показателей (пункт 4) и УЗИ- и ФГДС-изменений (пункт 5 и 6) пациента относят к **группе А** (органическая причина желтухи маловероятна);
- во всех остальных случаях пациента относят к **группе В** (органическая причина желтухи вероятна).

8. Дальнейшие действия выполняют в соответствии с алгоритмом для каждой группы.

Алгоритм для группы А

1. Определение серологических маркеров вирусных гепатитов В и С: положительный результат – переход к пункту 1 алгоритма для группы В2; отрицательные результаты – пункт 2 настоящего алгоритма.

2. Проведение тестов на наличие гемолиза (анемия, ретикулоцитоз, гипербилирубинемия за счет свободного билирубина, спленомегалия, раздражение эритроидного ростка в стернальном пунктате – присутствие всех признаков не обязательно): положительный результат – установление диагноза гемолитической анемии; отрицательный результат – пункт 3.

3. Оценка соответствия критериям функциональной гипербилирубинемии или дисфункции сфинктера Одди: в случае соответствия – установление диагноза функциональной гипербилирубинемии; при неполном соответствии – установление симптоматического/синдромального диагноза, проведение симптоматической терапии, оценка эффективности лечения. При отсутствии эффекта и/или появлении новых данных – повторная оценка соответствия критериям функциональной гипербилирубинемии (табл. 2), при необходимости – повторное обследование.

Алгоритм для группы В

1. Отнесение пациента по результатам проведенного клинико-биохимического обследования и УЗИ к одной из следующих подгрупп:

- **подгруппа В1:** анемия, свободный билирубин, спленомегалия – снижение гемоглобина, эритроцитов, среднего объема эритроцита, повышение билирубина несвязанного, ретикулоцитоз, спленомегалия;
- **подгруппа В2:** УЗ-диффузные изменения печени – присутствуют УЗ-изменения печени диффузного характера;
- **подгруппа В3:** УЗ-очаговые изменения печени;
- **подгруппа В4:** ЖКБ;
- **подгруппа В5:** другие причины обструкции ЖВП.

2. Проведение обследования в соответствии с алгоритмом для каждой подгруппы.

Алгоритм для подгруппы В1

1. Определение маркеров гемолиза: отрицательные результаты – пункт 2 настоящего алгоритма; положительный результат – установление соответствующего диагноза.

2. Проведение стернальной пункции с цитологическим анализом пунктата костного мозга. При наличии цитологических изменений – установление соответствующего диагноза, при отсутствии изменений – пункт 3 настоящего алгоритма.

3. Определение маркеров вирусных гепатитов В и С: положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункты 4 и 8 настоящего алгоритма.

4. Определение аутоиммунных антител к органеллам клеток печени: антиядерных и антимитохондриальных (ANA, AMA) –

Таблица 2

Функциональные гипербилирубинемии

| Параметры | Синдром Жильбера | Синдром Криглера-Найяра | Синдром Дубина-Джонсона | Синдром Ротора |
|----------------------------------|---|---|--|-----------------------|
| Общий билирубин | Повышен | Повышен | Повышен | Повышен |
| Непрямой билирубин (несвязанный) | Умеренно повышен | Значительно повышен | Норма | Норма |
| Прямой билирубин (связанный) | Норма | Норма | Умеренно повышен | Умеренно повышен |
| Билирубин в моче | – | – | + | + |
| Биопсия печени | Без патологии | Без патологии | Коричнево-черный цвет печени ввиду скопления в гепатоцитах липохромного пигмента | Без патологии |
| Холецистография | Без патологии | Без патологии | Отрицательная | Без патологии |
| Тип наследования | Аутосомно-доминантный | Аутосомно-доминантный (I тип); аутосомно-рецессивный (II тип) | Аутосомно-рецессивный | Аутосомно-рецессивный |
| Причина | Отсутствие (или снижение активности) глюкуронилтрансферазы, переводящей свободный билирубин в связанный | | Нарушение транспорта прямого билирубина из гепатоцитов в желчь | |
| Контингент | Чаще молодые мужчины | Дети в раннем возрасте | Чаще молодые мужчины | |
| Прогноз | Благоприятный | При I типе – смерть в раннем детском возрасте; при II типе прогноз относительно благоприятный | Благоприятный | |

и к мышечным элементам (ЛКМ): положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункты 5 и 8 настоящего алгоритма;

5. Определение маркеров нарушения обмена железа и поражения печени: повышение сывороточного железа более 37 мкмоль/л, ферритина – более 200 мкмоль/л, процента насыщения трансферрина железом – более 50%, гипертрансфераземия, гипергаммаглобулинемия, повышение тимоловой пробы; положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункты 6 и 8 настоящего алгоритма;

6. Определение маркеров нарушения обмена меди и печени: снижение церуллоплазмينا, содержание меди в сыворотке крови, суточная экскреция меди с мочой; положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункты 7 и 8 настоящего алгоритма;

7. Определение α_1 -антитрипсина в сыворотке крови; положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункт 8 настоящего алгоритма;

8. Проведение фиброгастродуоденоскопии (ФГС): признаки портальной гипертензивной гастропатии и варикозного расширения вен пищевода – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункт 9 настоящего алгоритма;

9. Оценка соответствия критериям функциональной гипербилирубинемии: в случае соответствия – установление диагноза функциональной гипербилирубинемии. При неполном соответствии и отсутствии альтернативного объяснения имеющихся «симптомов тревоги» – установление симптоматического/синдромального диагноза, проведение симптоматической терапии, оценка эффективности лечения. При отсутствии эффекта и/или появлении новых данных и/или объективных критериев ухудшения состояния – повторная оценка гипербилирубинемии, при необходимости – повторное обследование.

Маркеры гемолиза

Гемолитические анемии, независимо от классификационной группы и нозологической принадлежности, имеют общие характерные клинико-лабораторные проявления синдрома гемолиза.

1. Желтуха, не сопровождающаяся кожным зудом. Цвет кожи лимонно-желтый с одновременным наличием бледности.

2. Нормохромная анемия (цветовой показатель 0,85–1,05). Исключение составляют талассемии и эритропоэтическая протопорфирия. При этих заболеваниях развивается гипохромная анемия.

3. Выраженный ретикулоцитоз периферической крови.

4. Наличие в анализе периферической крови ядросодержащих эритроидных клеток (нормоцитов).

5. Раздражение эритроидного ростка в стерильном пункте (увеличение числа эритрокариоцитов в костном мозге выше 25%).

6. Повышение содержания в крови неконъюгированного (непрямого) билирубина.

7. Темный цвет мочи, обусловленный появлением уробилина (билирубина в моче нет). При пароксизмальной ночной гемоглобинурии (болезнь Маркиафавы–Миккели), протекающей с внутрисосудистым гемолизом, и при пароксизмальной холодовой гемоглобинурии (вариант аутоиммунной гемолитической анемии) появляется черный цвет мочи, что обусловлено наличием в ней гемоглобина и/или гемосидерина.

8. Темный цвет (плейохромия) кала за счет увеличенного содержания стеркобилина.

9. Повышение содержания в крови свободного гемоглобина (при формах гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом).

10. Увеличение селезенки (при формах гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом).

11. Укорочение длительности жизни эритроцитов. Определяется с помощью пробы с радиоактивным хромом.

12. Увеличение содержания железа в сыворотке крови.

13. Низкий уровень гаптоглобина в крови [5, 6].

Алгоритм для подгруппы В2 – диффузные изменения в печени

1. Определение маркеров вирусных гепатитов В и С: положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункт 2 настоящего алгоритма.

2. Определение признаков нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, индекс массы тела более 25 кг/м²): положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункт 3 настоящего алгоритма.

3. Определение аутоиммунных антител к органеллам клеток печени (ANA, AMA) и мышечным элементам (ЛКМ); УЗ – полигландулярный синдром: положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункт 4 настоящего алгоритма;

4. Определение маркеров нарушения обмена железа и поражения печени: повышение сывороточного железа – более

Таблица 3

Дифференциальная диагностика желтухи по лабораторным признакам

| Лабораторный показатель | Механическая желтуха | Паренхиматозная желтуха | Гемолитическая желтуха |
|-------------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| Моча: цвет | Обычный | Темная | Темная |
| Уробилин | Отсутствует | Увеличен | Увеличен |
| Билирубин | Отсутствует | Увеличен | Отсутствует |
| Кал: цвет | Ахоличный | Слегка обесцвечен | Очень темный |
| Стеркобилин | Отсутствует | Снижен | Увеличен |
| Билирубин крови | Содержание повышено, реакция прямая | Содержание повышено, реакция преимущественно непрямая | Содержание повышено, реакция непрямая |
| Холестерин крови | Повышен | Нормален или повышен | Без изменений |
| Белки крови | Без изменений | Норма или снижение альбуминов, увеличение глобулинов | Без изменений |
| Осадочные реакции (тимоловая проба) | В начальном периоде без изменений, позже увеличены | Положительные | Без изменений |
| ПТИ | Снижен | Снижен | В норме |
| Гамма-глутамилтранспептидаза | Увеличена | Умеренно увеличена | Нормальная |
| Щелочная фосфатаза | Увеличена | Без изменения, увеличена при внутрисосудистом гемолизе | Без изменения |
| Аминотрансферазы | Увеличены при длительной желтухе | Увеличены | Без изменения |

37 мкмоль/л, ферритина – более 200 мкмоль/л, процента насыщения трансферрина железом – более 50%, гипертрансфераземия, гипергамма-глобулинемия, повышение тимоловой пробы; положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункт 5 настоящего алгоритма;

5. Определение маркеров нарушения обмена меди и печени: церуллоплазмин, содержание меди в сыворотке крови, суточная экскреция меди с мочой; положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункт 6 настоящего алгоритма;

6. Определение α_1 -антитрипсина в сыворотке крови; положительный результат – установление соответствующего диагноза; отрицательный результат – пункт 7 настоящего алгоритма;

7. Оценка соответствия критериям функциональной гипербилирубинемии: в случае соответствия – установление диагноза функциональной гипербилирубинемии. При неполном соответствии и отсутствии альтернативного объяснения имеющихся «симптомов тревоги» – установление симптоматического/синдромального диагноза, проведение симптоматической терапии, оценка эффективности лечения. При отсутствии эффекта и/или появлении новых данных и/или объективных критериев ухудшения состояния – повторная оценка гипербилирубинемии, при необходимости – повторное обследование.

Алгоритм для подгруппы В3: очаговые образования печени

1а. При наличии УЗ/КТ-признаков опухоли печени – определение α -фетопротеина в сыворотке крови и пункт 2 данного алгоритма.

1б. При наличии УЗ-признаков метастатического поражения печени – пункт 3 данного алгоритма.

2. Выполнение пункционной биопсии печени. При наличии гистологических изменений – установление соответствующего диагноза.

3. Выполнение онкологического поиска источника метастазов в печени. При наличии изменений – установление соответствующего диагноза.

4. При наличии УЗ/КТ-признаков стеатоза – липидограмма и пункт 2 данного алгоритма.

Алгоритм для подгруппы В5: другие причины обструкции ЖВП

1. Выполнение магниторезонансной томографии. При наличии причины обструкции – установление соответствующего диагноза или выполнение пункта 3.

2. Выполнение эндоскопической сонографии. При наличии причины обструкции – установление соответствующего диагноза или пункт 3 настоящего алгоритма.

3. Выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. При наличии причины обструкции – установление соответствующего диагноза.

Литература

1. Алексеева, О.П. Цирроз печени и его осложнения: Уч. пос. / О.П. Алексеева, М.А. Курьшева. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2004. 96 с.
2. Алятин, Ю.С. Алкогольное поражение печени: дифференциальная диагностика с вирусными гепатитами / Ю.С. Алятин, М.Х. Турьянов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. № 1. С. 58–63.
3. Болезни печени: руководство / Под ред. С.Д. Подымовой; 4-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. С. 726–738.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руков. для врачей / Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: М-Вести, 2002. 416 с.
5. Виноградов, А.В. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / А.В. Виноградов. М.: Медицина, 1980. С. 286–290.
6. Диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний печени у детей: Пос. для практ. врачей / А.А. Ключарева [и др.]. Мн.: БелМАПО, 2001. 80 с.
7. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. / В.С. Камышников. Мн.: Беларусь, 2000. Т. 2. 463 с.

8. Майер, К.П. Гепатит и последствия гепатита / К.П. Майер. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. 432 с.
9. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. проф. Ю.В. Лобзина. СПб.: Фолиант, 2002. 936 с.
10. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практ. руков. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; перев. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 864 с.
11. Тейлор, Р.Б. Трудный диагноз. В 2 т. / Р.Б. Тейлор; перев. с англ., 2-е изд. М.: Медицина, 1992. Т. 1. С. 563–576.

Дата поступления: 26.02.2013 г.

Научная публикация

Шепелькевич А.П.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Дифференцированная оценка количественных и качественных параметров костной прочности периферического скелета у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Резюме

В статье представлены результаты собственных исследований по оценке состояния количественных и качественных параметров костной прочности периферического скелета у пациентов с СД 2 типа на основании данных ДРА костей кисти обеих рук и ультразвуковой денситометрии пяточной кости обеих стоп в сравнении с группами контроля. У женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте до 50 лет с СД 2 типа отмечено достоверное снижение STF обеих стоп, в то же время не выявлено изменений МПК костей кисти обеих рук. У мужчин с СД 2 типа старше 50 лет не выявлено достоверных различий показателей МПК костей кисти обеих рук, в то же время отмечено снижение ВUA правой стопы. У постменопаузальных женщин с СД 2 типа выявлено снижение МПК в области кисти обеих рук и снижение показателей КУЗ пяточных костей обеих стоп.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, минеральная плотность кости, кости кисти, пяточная кость, двойная рентгеновая абсорбциометрия, количественная ультразвуковая сонометрия.

Shepelkevich A.P.

Differentiated evaluation of quantitative and qualitative parameters of bone strength of the peripheral skeleton in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract

This paper presents the results of assessment of the quantity and quality of the bone strength of the peripheral skeleton in patients with type 2 diabetes (by DXA bone both hands and ultrasound densitometry of calcaneus). In women of reproductive age and in men under 50 years with type 2 diabetes mellitus significant decreased of STF both feet was revealed at the same time revealed no changes in BMD of the hand bones. In type 2 diabetes mellitus men over 50 years did not revealed differences of hand bones BMD in comparison with controls, while BUA right foot was decreased. In postmenopausal women with type 2 diabetes hand bones BMD and calcaneus ultrasound parameters were decreased in comparison with controls.

Key words: type 2 diabetes mellitus, bone mineral density, hand, calcaneus, dual X-ray absorptiometry, bone ultrasound.

До настоящего времени количество исследований, посвященных изучению состояния МПК периферического скелета у паци-

Таблица 5
Терапевтические цели при лечении сахарного диабета 2 типа
[1, 11]

| Низкий риск ангиопатий | | Риск макроангиопатий | Риск микроангиопатий | Неадекватный уровень |
|---|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Самоконтроль глюкозы крови, ммоль/л (мг%) | натощак | < 5,5 (< 100) | > 5,5 (> 100) | > 6,0 (> 110) |
| | через 2 часа после еды | < 7,5 (< 135) | > 7,5 (> 135) | > 9,0 (> 160) |
| HbA _{1c} % | | < 6,5 | > 6,5 | > 7,5 |

При оценке результатов лечения у пациентов с сопутствующими заболеваниями, лиц младшего возраста, пожилых людей, беременных женщин и больных с необычной картиной течения сахарного диабета необходимо применять другие критерии стабилизации углеводного обмена. При неадекватном уровне углеводного обмена у пациента необходимы дополнительные меры, которые зависят от клинической картины заболевания пациента. Такие меры могут включать:

- расширенное обучение пациентов самоконтролю уровня глюкозы;
- организацию групп взаимоподдержки пациентов;
- регулярное обследование у эндокринолога;
- изменения в медикаментозной терапии;
- более частое исследование концентрации глюкозы и HbA_{1c}.

Выводы

В Гродненской области наиболее распространенным методом определения HbA_{1c} у пациентов является иммунотурбидиметрический. Предпочтительный референсный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения HbA_{1c} принятый NGSP, не применяется.

В клинико-диагностических лабораториях учреждений здравоохранения Гродненской области определение уровня HbA_{1c} осуществляется на высоком методическом уровне с достаточной производительностью. При этом результаты исследований HbA_{1c} сопоставимы.

Реагенты для определения гликозилированного гемоглобина производства ООО «Анализ Плюс» (Беларусь), используемые в ряде случаев, не имеют сертификата NGSP.

Исследование HbA_{1c} позволяет оценить уровень гликемии у больного сахарным диабетом за предыдущие 60–90 суток.

Результаты выполненного анализа убеждают в возможности проводить мониторинг течения заболевания и контролировать адекватность проводимого лечения в клинико-диагностических лабораториях Гродненской области.

Литература

1. Дедов, И.И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова. М., 2002. 84 с.
2. Питерс-Хармел, Э. Сахарный диабет. Диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур. М.: Практика, 2008. 496 с.
3. Попова, Ю.С. Сахарный диабет. Самые эффективные методы лечения / Ю.С. Попова. Крылов, 2008.
4. ADA. Preconception Care of Women with Diabetes (Position Statement) // Diabetes Care. 1999. (SI) P. 62–63.
5. ADA. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus (Position Statement) // Diabetes Care. 1999. (SI) P. 32–41.
6. ADA. Tests of Glycemia in Diabetes (Position Statement) // Diabetes Care. 1999. (SI) P. 77–79.
7. Auxter, S. Another Study Shows Laboratory Tests are Underutilized / S. Auxter // Clin Lab. News 1998. Vol. 24(9). P. 24–25.
8. Standardization of Glycohemoglobin Determinations in the Clinical Laboratory: Three Years Experience / G. Bador [et al.] // Clin. Chem. 1992. Vol. 38. P. 2414–2418.
9. DCCT Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 977–86.
10. European Diabetes Policy Group. Guidelines for a desktop guide to Type 1 (insulindependent) Diabetes Mellitus. International Diabetes Federation European Region, 1998.

11. European Diabetes Policy Group. Guidelines for a desktop guide to Type 2 Diabetes Mellitus. International Diabetes Federation European Region, 1998–1999.
12. Goldstein, D.E. Bringing Order to Chaos: Standardizing the Hemoglobin A1c Assay / D.E. Goldstein, R.R. Little // Contemp. Int. Med. 1997. Vol. 9(5). P. 27–32.
13. Hemoglobin A1c: An Indicator of the Metabolic Control of Diabetic Patients / B.A. Gonen [et al.] // The Lancet. 1977. Oct 8. Vol. 2(804). P. 734–737.
14. Correlation of Glucose Regulation and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus / R.J. Koenig [et al.] // Engl. J. Med. 1976. Vol. 295(8). P. 417–420.
15. Hemoglobin A1c as an Indicator of the Degree of Glucose Intolerance in Diabetes / R.J. Koenig [et al.] // Diabetes. 1976. Vol. 25(3). P. 230–232.
16. Interlaboratory Standardization of Glycated Hemoglobin Determinations / R.R. Little [et al.] // Clin. Chem. 1986. Vol. 32. P. 358–360.
17. Interlaboratory Comparison of Glycated Hemoglobin Results: College of American Pathologists (CAP) Survey Data / R.R. Little [et al.] // Clin. Chem. 1991. Vol. 37. P. 1725–1729.
18. Interlaboratory Standardization of Measurements of Glycohemoglobin / R.R. Little [et al.] // Clin. Chem. 1992. Vol. 38. P. 2472–2478.

Дата поступления: 11.02.2013 г.

Информация

Бова А.А., Трегубов С.Е., Рудой А.С.
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Перикардиты

Актуальность

Перикардиты являются проявлением или осложнением многих заболеваний, включая инфекционные болезни, пневмонию, ишемическую болезнь сердца и некоронарогенные болезни миокарда, системные заболевания соединительной ткани, опухоли, травмы и аллергические процессы. Развитие инструментальных методов существенно повысили возможности диагностики перикардитов. Особенно большую роль в верификации изменений со стороны перикарда начала играть эхокардиография. Однако возможности инструментального обследования не должны вытеснить классические методы диагностики перикардитов, так как неправильная трактовка инструментальных данных не только затрудняет установление этиологического диагноза, но и порождает значительное количество ошибок, отрицательно сказывающихся на течении болезни и выборе лечебной тактики [3].

Определение. Распространенность

Перикардит (П) – это фиброзное, серозное или геморрагическое воспаление висцерального и париетального листков перикарда.

Точная распространенность перикардита неизвестна, поскольку острое или хроническое воспаление листков перикарда может быть изолированным процессом. Однако значительно чаще перикардит развивается в рамках других заболеваний. Клиницисты выявляют перикардит в 0,1% случаев, вместе с тем при аутопсии признаки воспаления серозных оболочек сердца отмечают в 2–7% случаев. Заболеваемость не зависит от пола и возраста.

Этиология

Ведущую группу этиологических факторов составляют инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы, паразиты). Наиболее частой (до 50%) причиной инфекционных перикардитов являются вирусы: Коксаки, ЕСНО, эпидемического паротита, ветряной оспы, краснухи, иммунодефицита человека, Эпштейна–Барра, цитомегаловирусы и др.

Среди микробов наиболее распространенный возбудитель *S. Aureus* (22–31%). Встречаемость перикардитов стрептококковой этиологии (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) в последние годы



Рис. 1. Основные звенья патогенеза перикардитов (схема)

значительно уменьшилась [2]. Одновременно возросла этиологическая значимость анаэробной инфекции. Среди неинфекционных причин перикардитов важное место занимают системные воспалительные ревматические заболевания, при которых частота вовлечения перикарда в процесс может достигать 50–80%.

Патогенез

Выделяются следующие механизмы патогенеза:

- непосредственное механическое, химическое или физическое повреждающее воздействие на перикард;
- гематогенное или лимфогенное распространение инфекции или метастаз опухоли;
- распространение на перикард патологического процесса (например, прорастание опухоли средостения или легкого, вовлечение в асептическое воспаление участка перикарда, прилежащего к зоне ИМ);
- аллергические механизмы (повреждение перикарда антителами или иммунными комплексами).

Все эти факторы обуславливают развитие иммунного и неиммунного воспаления листков перикарда с осаждением на них нитей фибрина или нарушением нормального оттока перикардальной жидкости (рис. 1).

Классификация перикардитов

Клиническая классификация

1. Острый перикардит (продолжительность менее 6 нед.):

- сухой или фибринозный,
- экссудативный (выпотной) – серозно-фибринозный, геморрагический, гнойный, гнилостный, холестериновый,
- с тампонадой сердца,
- без тампонады сердца,

2. Подострый и хронический перикардит (продолжительность более 6 нед.):

- экссудативный (выпотной),
- адгезивный (слипчивый),
- бессимптомный,
- с функциональными нарушениями сердечной деятельности,
- с отложениями извести – панцирное сердце,
- констриктивный (сдавливающий) перикардит,
- с экстраперикардиальными сращениями.

3. Рецидивирующий – интермиттирующее (непрерывное) течение заболевания, несмотря на проводимое лечение.

Классификация перикардитов в зависимости от этиологии

1. Инфекционный перикардит:

- вирусный (вирусы Коксаки, ЕСНО, Эпштейна–Барра, эпидемического паротита, ветряной оспы, краснухи, иммунодефицита человека, цитомегаловирус, парвовирус В19 и др.),
- бактериальный (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus*, *Borrelia*, *Chlamidia*, *Mycobacterium tuberculosis* и др.),
- грибковый (*Candida*, *Histoplasma* и др.),
- паразитарный (*Entameba histolytica*, *Echinococcus*, *Toxoplasma* и др.).

2. Перикардит при системных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, склеродермия, дерматомиозит, узелковый периартериит, синдром Рейтера).

3. Перикардит, развивающийся при аутоиммунных процессах 2 типа:

- острая ревматическая лихорадка,
- посткардиотомный синдром,
- постинфарктный синдром,
- аутореактивный (хронический) перикардит.

4. Перикардит и перикардиальный выпот, возникающие при заболеваниях сердца или смежных органов:

- острый инфаркт миокарда,
- миокардит,
- аневризма аорты,
- инфаркт легкого,
- пневмония,
- заболевания пищевода,
- гидроперикард при застойной сердечной недостаточности,
- паранеопластический перикардит.

5. Перикардит, возникающий при метаболических нарушениях:

- почечная недостаточность (уремия),
- микседема,
- болезнь Аддисона,
- диабетический кетоацидоз,
- холестериновый перикардит,
- беременность.

6. Травматический перикардит:

- при прямом повреждении перикарда (проникающая травма грудной клетки, перфорация пищевода, инородные тела в полости перикарда),
- при непрямом повреждении перикарда (непроникающая травма грудной клетки, облучение органов средостения).

7. Опухолевые заболевания перикарда:

- первичные опухоли,
- вторичные (метастатические) опухоли при раке легкого, молочной железы, желудка и кишечника; при лейкемии и лимфоме, меланоме, саркоме, других опухолях.

8. Идиопатический перикардит.

Клиника

Клинические проявления перикардита независимо от этиологии определяются наличием или отсутствием жидкости в полости перикарда и скоростью поступления и оттока выпота – транссудата или воспалительного экссудата [1, 4].

Сухой перикардит не является начальной формой перикардита. Его развитие свидетельствует о переходе воспалительного процесса из катарального в «крупозный» с поступлением в экссудат фибриногена и выпадением фибрина при сохраняющемся эффективном отсасывании жидких фракций через лимфатические сосуды. Может развиваться как в начале, так и в конце течения острого перикардита, после рассасывания большей части экссудата. Характерные симптомы сухого перикардита: **боль в груди и шум трения перикарда**.

Боль в грудной клетке – однообразна, нарастает постепенно, по интенсивности варьирует от невыраженной до очень сильной, не купируется нитроглицерином. Локализуется за грудиной или в области сердца, иррадирует в область трапецевидной мышцы (рис. 2), редко – в область эпигастрия. Интенсивность боли меняется при перемене положения тела: ослабевает в положении сидя, при наклоне туловища вперед, усиливается в положении лежа на спине, при вдохе, глотании.

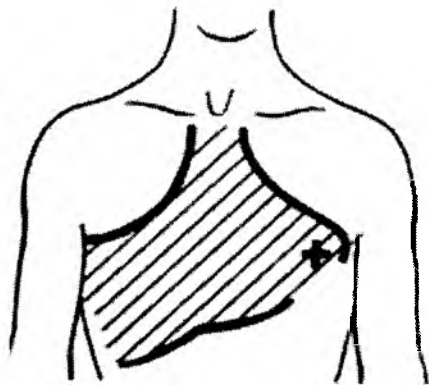


Рис. 2. Иррадиация боли при перикардите

Шум трения перикарда. Аускультацию больного проводят при наклоне туловища кпереди либо при запрокидывании головы. Возникает на вдохе и/или выдохе, усиливается при надавливании стетоскопом. В начале заболевания шум нежный, трудно отличимый от короткого систолического шума. При увеличении фибриновых наложений на листках перикарда шум становится грубым, слышен над всей зоной абсолютной тупости сердца. Может быть двух- или трехфазным, так как возникает даже при систоле предсердий и в фазу быстрой диастолы. Шум ограничен зоной абсолютной тупости сердца или локализуется в какой-то ее части. Отличительный признак перикардиального шума – плохая проводимость: он «умирает там, где родился».

Общие симптомы воспалительного заболевания: лихорадка, слабость, утомляемость и др. Выраженность этих симптомов различна и зависит от этиологии перикардитов [6, 7].

Экссудативный перикардит – тотальное вовлечение в воспалительный процесс сердечной сорочки. Выпот может накапливаться после стадии сухого перикардита или, минуя ее, при бурно начинающихся (аллергические) и первично-хронических «холодных» (туберкулезные, опухолевые) перикардитах. Выра-

женность симптомов зависит от скорости накопления жидкости в полости перикарда.

Основные признаки экссудативного перикардита:

- одышка при физической нагрузке, затем и в покое (уменьшается в положении сидя с наклоном туловища вперед);
- сухой кашель (давление экссудата на трахею, диафрагмальный нерв);
- набухание яремных вен (лучше видно в положении лежа);
- расширение области относительной и абсолютной тупости сердца;
- притупление перкуторного звука под левым углом лопатки за счет сдавливания легочной ткани перикардиальной жидкостью – симптом Эварта;
- смещение верхушечного толчка медиальнее левой границы тупости сердца.

Сдавливающий (констриктивный) перикардит. Для констриктивного перикардита характерны утолщение листков перикарда, сдавление сердца и нарушение диастолического наполнения желудочков. На листках перикарда происходит отложение кальция, образуется панцирь вокруг сердца («панцирное сердце»).

Клинические симптомы: (1) **высокое венозное давление**, (2) **асцит**, (3) **малое «тихое» сердце (триада Бека)** – обусловлены препятствием венозного притока к сердцу и снижением минутного объема сердца. При высокой венозной гипертензии клинические симптомы включают приступы стенокардиической боли, появляющиеся в результате нарушения коронарного кровообращения при сдавлении коронарных артерий рубцовыми тканями, одышку, сердцебиение, перебои в работе сердца, увеличение живота, боли в правом подреберье, снижение массы тела, слабость.

При физикальном исследовании – выраженный цианоз лица, отек головы, шеи, набухание шейных вен (воротник Стокса, рис. 3) с ранним диастолическим спадением в вертикальном положении больного; асцит, увеличение печени, признаки печеночной недостаточности. Пульс «малый», частый, нарушения ритма в виде мерцательной аритмии. В отличие от больных с левожелудочковой недостаточностью, занимающих положение ортопноэ, у пациентов с констриктивным перикардитом в положении лежа на низкой подушке одышка уменьшается или исчезает.



Рис. 3. Воротник Стокса

Неспецифические кокковые перикардиты. Отличительной чертой гнойных перикардитов является острое фульминантное течение. Практически у всех больных отмечается гектическая лихорадка. Даже при своевременно начатом и адекватном лечении летальность при этой форме перикардита достигает 40%. Наличие бактериального перикардита является абсолютным показанием для проведения чрескожного перикардиоцентеза с последующей окраской мазков перикардиальной жидкости

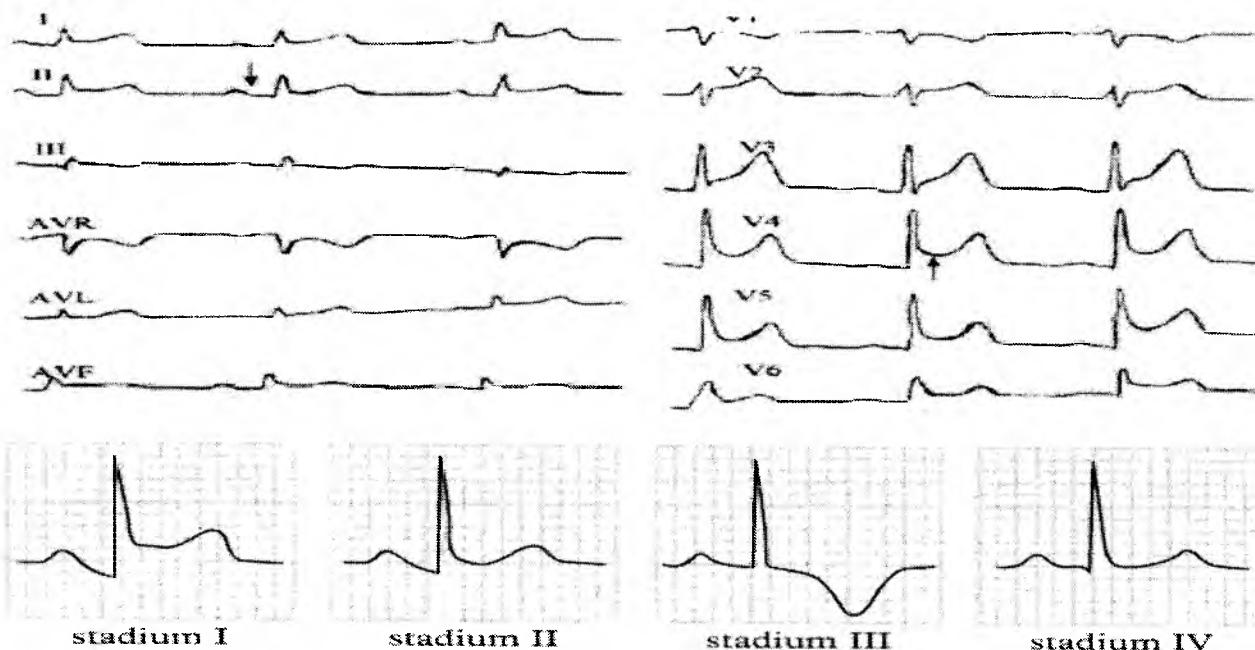


Рис. 4. Динамика ЭКГ при перикардите

по Граму, Цилю–Нильсену, а также культуральных исследований для уточнения этиологии процесса.

Туберкулезный перикардит. Возникает у лиц с гиперэргическим туберкулезным процессом или у перенесших туберкулез в прошлом. Наблюдаются субфебрильная температура, потливость ночью, сухой кашель. Течение болезни длительное и торпидное, внутривнутриперикардиальный выпот может быть большим без развития тампонады. Иногда выпот стабильно сохраняется годами, почти не сопровождаясь повышением температуры и воспалительными изменениями со стороны крови («холодное» течение).

Вирусные перикардиты. Осложнение вирусной инфекции. Вирусную этиологию перикардита предполагают, когда заболевание начинается с фарингита, ринита, герпеса, очаговой или интерстициальной пневмонии, герпангины, плеврита, серозного менингита.

Ревматическая этиология перикардита. Предполагается на основании сопутствующего миокардита, полиартрита и других клинических проявлений ревматизма, удлинения интервала PQ на ЭКГ, повышения гиалуронидазной активности сыворотки, увеличения содержания гамма-глобулинов и иммуноглобулинов, высокого титра антистрептолизина [1].

Аллергические перикардиты. Характеризуются острым началом, болью в области сердца и склонностью к рецидивам, возникают через некоторый срок после воздействия разрешающего фактора (введение сыворотки или аллергизирующего лекарства). Протекают в форме миоперикардита с образованием серофибринозного выпота, кожными высыпаниями и другими проявлениями лекарственной болезни или аллергического состояния.

Синдром Дресслера. Постинфарктный синдром возникает на 3-й неделе острого инфаркта миокарда, когда обнаруживается наиболее высокий титр циркулирующих антител к антигенам миокарда. При повторном инфаркте – часто с первых дней острого коронарного синдрома.

Уремический перикардит. Бывает сухим, серофибринозным или геморрагическим, протекает малосимптомно, не сопровождается болью в области сердца. Выявляют по шуму трения перикарда, который считался «похоронным звоном брайтиков».

Перикардит на почве опухоли. Обычно бывает геморрагическим. В экссудате при раковом перикардите лимфоциты не-

редко составляют до 90% лейкоцитов, обнаруживаются конгломераты опухолевых клеток. Высокой информативностью обладает цитологическое исследование.

Инструментальная и лабораторная диагностика

Электрокардиография (ЭКГ). Перикард не обладает электрической активностью. Характерные для перикардита изменения связаны с изменениями электрического потенциала вовлеченных в воспалительный процесс субперикардиальных слоев миокарда [8, 9].

В отсутствие значительного выпота **характерна четырехфазная картина изменений на ЭКГ** (рис. 4). В *первую фазу* определяется вогнутый (конкордантный) подъем сегмента ST в передних и задних отведениях, иногда охватывающий все стандартные отведения, отклонение сегмента PR в сторону, противоположную полярности зубца R. *Вторая фаза ранняя:* точка J сегмента ST возвращается к изолинии, сегменты PR смещены; *поздняя:* зубцы T прогрессивно уплощаются и инвертируются. В *третью фазу* происходит генерализованная инверсия зубца T. В *четвертой фазе* ЭКГ возвращается к исходной, до развития перикардита.

У больных со значительным объемом перикардиального выпота отмечается снижение амплитуды комплексов QRS, а также феномен электрической альтерации (изменение вольтажа ЭКГ, связанное с фазами дыхания).

Эхокардиография (ЭхоКГ) – основной метод диагностики экссудативного перикардита. Жидкость между листками перикарда вызывает их разъединение и образование эхонегативного пространства вокруг желудочков сердца. Расхождение листков перикарда в диастолу менее 10 мм – объем выпота маленький, ≥ 10 мм – умеренный, ≥ 20 мм – большой, ≥ 20 мм + симптомы сдавления сердца – очень большой. При большом объеме выпота возникает симптом «плавающего» сердца – сердце свободно перемещается в полости перикарда (рис. 5). Выявление выпота в полости перикарда или утолщения листков перикарда также возможно с помощью компьютерной или магниторезонансной томографии.

ЭхоКГ диагностика констриктивного перикардита. Определяется утолщение листков перикарда, их кальцификация. При доплеровском исследовании – ограничение наполнения желудочков сердца, изменение кровотока через атриовентрикуляр-

ные отверстия. В диагностике констриктивного перикардита применяют также катетеризацию сердца, ангиографическое исследование с контрастированием полостей и коронарных артерий.



Рис. 5. Экссудативный перикардит с большим выпотом (симптом «плавающего сердца»)

Рентгенологическое исследование. Признаком накопления экссудата в сердечной сорочке является увеличение размеров, изменение силуэта «сердечной» тени. Треугольная форма тени возникает при длительно существующих хронических перикардиальных выпотах в связи с потерей эластичности наружным листком перикарда. Шаровидная форма тени свидетельствует о более свежем и увеличивающемся в объеме выпоте (рис. 6). При рентгенологическом исследовании выявляют кальцификацию перикарда, признаки выпота в плевральной полости, фибриновые отложения между сердцем и прилежащими органами.

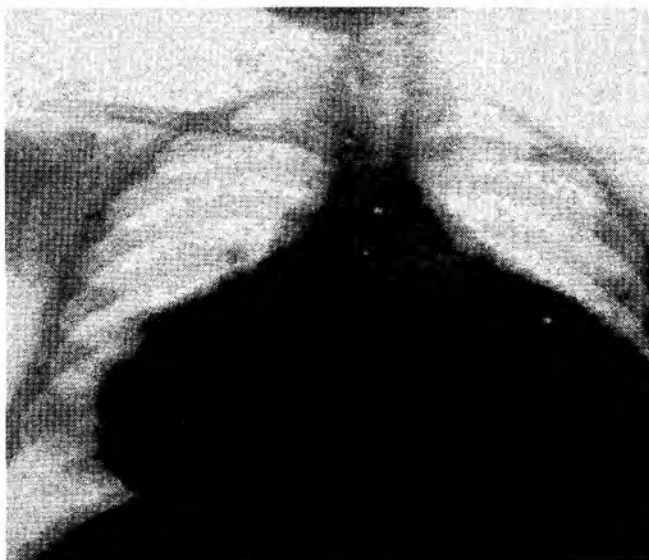


Рис. 6. Экссудативный перикардит

Лабораторная диагностика: лейкоцитоз и ускоренная СОЭ разной степени выраженности, повышенный уровень С-реактивного белка, α_2 - и γ -глобулинов. Часто перикардит в той или иной степени сопровождается миокардитом, что проявляется повышенным уровнем сердечных тропонинов, МВ фракции КФК, уровня миоглобина в крови. Положительный тропониновый тест коррелирует с амплитудой подъема сегмента ST. Проводятся также дополнительные исследования для уточнения этиологии (туберкулез, ревматические болезни и др.).

Примеры формулировки диагноза

1. Острый идиопатический серозно-фибринозный перикардит. Н.И.
2. Острый экссудативный перикардит туберкулезной этиологии. Н.И.
3. Хронический идиопатический перикардит с умеренным выпотом (сепарация 16 мм, 15.08.2012).
4. Острый вирусный миокардит, перикардит, фибрилляция предсердий.
5. Хроническая болезнь почек, IV ст.: хронический мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит. Фибринозный перикардит.
6. ИБС: инфаркт миокарда с зубцом Q, передней стенки (03.02.2013).
7. Синдром Дреслера: двусторонний плеврит, перикардит.

Осложнения

Тампонада сердца – состояние, характеризующееся прогрессирующим уменьшением диастолического наполнения в результате быстрого поступления жидкости в полость перикарда и резким повышением внутриперикардиального давления, приводящим к падению ударного объема сердца. Малое наполнение левого желудочка сопровождается появлением парадоксального пульса – ослабление либо выпадение пульса на вдохе. Клиника: повышение центрального венозного давления, системная гипотензия, цианоз, одышка, тахипноз при отсутствии застоя в малом круге кровообращения. Пациенты отмечают слабость, чувство страха смерти, нарушения сознания.

При осмотре и обследовании пациента обращает внимание вынужденная поза (Брейтмана) – положение сидя с наклоном туловища вперед, набухшие шейные и периферические вены, увеличение и болезненность левой доли печени.

ЭКГ – снижение вольтажа комплекса QRS и зубцов T, депрессия сегмента PR, неспецифические изменения сегмента ST–T, блокада ножек пучка Гиса. Рентгенологические признаки тампонады не специфичны: увеличение тени сердца, отсутствие признаков застоя в легких.

ЭхоКГ – симптом «плавающего» сердца, диастолический коллапс передней стенки преимущественно правого желудочка, правого предсердия, редко левого предсердия, расширение нижней полой вены.

При доплеровском исследовании – признаки увеличения кровотока через правое атриовентрикулярное отверстие и уменьшения – через левое атриовентрикулярное отверстие.

Тампонада сердца является состоянием, угрожающим жизни, в связи с этим проводится ее неотложное лечение – перикардиоцентез. Он выполняется во всех случаях тампонады и снижения АД более чем на 30 мм рт. ст. от обычного для пациента уровня. При незначительной эффективности перикардиоцентеза прибегают к частичной или полной перикардэктомии.

При резком снижении АД и периферических признаков коллапса применяют инотропные препараты: добутамин внутривенно в виде инфузии 5–20 мкг/мин. Применение мочегонных препаратов может привести к резкому падению сердечного выброса и ускорить смерть больного [5].

Показания и техника выполнения пункции перикарда

В случаях большого объема выпота (расхождение листков перикарда в диастолу ≥ 20 мм) и низкой эффективности противовоспалительной терапии, а также ввиду трудности определения причины перикардита прибегают к перикардиоцентезу.

Показания:

- тампонада сердца (жизненные показания, пункцию проводят срочно);
- гнойный характер процесса;
- затягивающееся рассасывание экссудата (лечебно-диагностическая);

- выпотной перикардит, природа которого нуждается в уточнении или верификации (диагностическая).

Техника выполнения представлена на рис. 7. Пути введения иглы (троакара или катетера со стилетом):

1) в углу между хрящом VII ребра и мечевидным отростком слева от него (по Ларрею) или книзу от мечевидного отростка (по Марфану);

2) на 2–3 см кнутри от левой границы абсолютной тупости в пятом или шестом межреберьях (по Куршману).

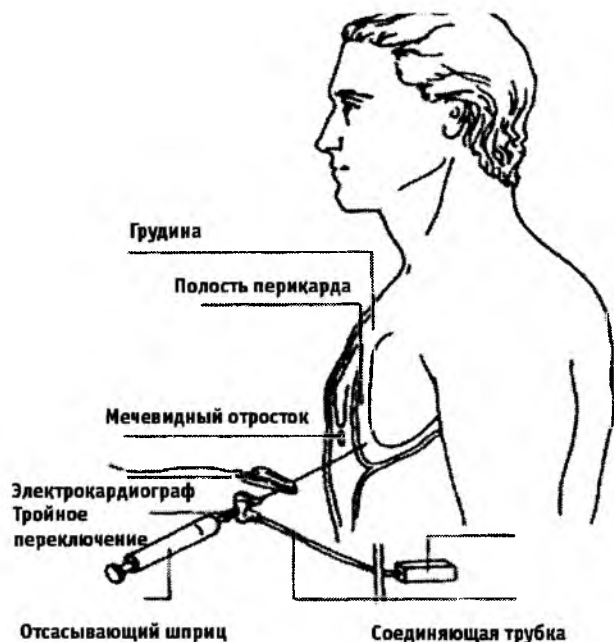


Рис. 7. Пункция перикарда

Лечение

Общие принципы лечения:

- лечение основного заболевания;
- НПВП (ибупрофен, диклофенак);
- ГК (преднизолон, метилпреднизолон);
- антиинфекционная терапия (интерферон, иммуноглобулин, антибиотики, противотуберкулезные, противогрибковые средства);
- симптоматическая терапия;
- перикардиоцентез, дренирование перикарда;
- оперативное лечение (чрескожная баллонная перикардиотомия, перикардэктомия).

При впервые выявленном перикардите показана госпитализация и постельный режим для подтверждения диагноза и исключения гнойного перикардита, инфаркта миокарда, тампонады сердца.

Фармакотерапия

1. НПВП: диклофенак 25–50 мг 2–3 раза/сут.; ибупрофен 400 мг 4 раза/сут.; индометацин 25–50 мг 4 раза/сут. Курс лечения – 3–4 недели [7].

2. НПВП, селективные ЦОГ-2: лорноксикам внутрь 8 мг 2 раза/сут. (в первые сутки – 16 мг 2 раза/сут.); лорноксикам в/м 8 мг 2 раза/сут.; мелоксикам внутрь 7,5 мг 2 раза/сут.; целекоксиб внутрь 100–200 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 3–4 недели.

Лечение НПВП проводится до исчезновения выпота в перикарде.

3. Преднизолон 60–80 мг/сут. в два приема (утром и днем после еды), 5–7 дней, затем дозу уменьшают на 2,5 мг каждые 2–3 дня; системное применение глюкокортикостероидов про-

водится у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, а также в случае аутоиммунного перикардита.

При тяжелом течении и частых рецидивах – преднизолон 1–1,5 мг/кг + азатиоприн 75–100 мг/сут., или циклофосфамид 200 мг/сут. в течение 3 мес.

4. Фуросемид 40–120 мг внутрь утром натощак, верошпирон 25–200 мг/сут.

Опиодные анальгетики при выраженном болевом синдроме: трамадол по 50 мг 2 раза/сут. внутрь или 50–100 мг в/м; морфин в/м или в/в 2–15 мг.

Профилактика рецидивов: плаквенил 200 мг 1 раз/сут. со 2–3-й недели лечения не менее 1 года.

Перикардит, вызванный *Str. pneumoniae*: бензилпенициллин (натриевая соль) в/в по 2–3 млн ЕД 6 раз/сут., не менее 10–14 суток; амоксициллин/клавулат в/в по 1,2–2,4 г 3–4 раза/сут. в течение 10–14 дней;

Перикардит, вызванный *Staphylococcus aureus*: ванкомицин в/в по 1,0 г 2 раза/сут. в течение 14–21 дня.

У большинства пациентов с **вирусным перикардитом** на фоне противовоспалительной терапии отмечается быстрая положительная динамика, и специфическое лечение, как правило, не требуется.

У больных с **хроническим или рецидивирующим перикардальным выпотом и подтвержденной вирусной этиологией** применяются следующие схемы специфического лечения:

- цитомегаловирусный перикардит – гипериммуноглобулин 4 мл/кг 1 раз/сут. исходно, на 4-й и 8-й дни лечения, затем 2 мл/кг на 12-й и 16-й дни;
- перикардит, вызванный вирусом Коксаки В, – интерферон 2,5 млн МЕ/м² подкожно 3 раза/нед.;
- аденовирусный и В19-парвовирусный перикардит – иммуноглобулин 10 г внутривенно в течение 6–8 ч в 1-й и 3-й дни.

Для лечения больных **туберкулезным перикардитом** используются разные комбинации препаратов, которые следует назначать только при подтвержденном диагнозе. На первом этапе в течение 8 нед. применяется 4-компонентная схема: изониазид 300 мг/сут. внутрь + рифампицин 600 мг/сут. внутрь + пиперазинид 15–30 мг/кг/сут. в 1 прием + этамбутол 15–25 мг/кг/сут. внутрь или стрептомицин 20–40 мг/кг (максимум 1 г) внутримышечно 1 раз/сут.

Больным с верифицированным **грибковым перикардитом** проводят специфическое лечение (флуконазол, кетоконазол, амфотерицин В).

Исходы, прогноз

Основные исходы перикардитов:

- сухожильные бляшки,
- интраперикардальные спайки,
- сращение перикардальных листов,
- экстраперикардальные спайки,
- панцирное сердце.

Прогноз заболевания зависит от причины перикардита. При доброкачественном остром перикардите и в большинстве случаев перикардита вирусного и аллергического происхождения прогноз для жизни благоприятный. При перикардитах другой природы прогноз определяется этиологией и течением основного заболевания, а также своевременностью и адекватностью проводимого лечения. При констриктивном перикардите прогноз определяется степенью гемодинамических нарушений. Своевременное хирургическое лечение значительно улучшает прогноз: выздоровление и улучшение состояния после операции отмечается более чем у 3/4 больных.

Литература

1. Белов, Б.С. Перикардиты: ревматологические аспекты, современные подходы к диагностике и лечению / Б.С. Белов // *Consilium Medicum*. 2008. № 11.

2. Белов, Б.С. Современный взгляд на перикардиты: этиология, классификация, лечение / Б.С. Белов // *Consilium Medicum*. 2010. № 9.
3. Бова, А.А. Перикардиты в терапевтической клинике / А.А. Бова, Е.Л. Трисветова // *Мед панорама*. 2006. № 5. С. 25–29.
4. Гиляревский, С.Р. Диагностика и лечение заболеваний перикарда. *Практ. пос.* / С.Р. Гиляревский. М., 2004.
5. Гуревич, М.А. Острые перикардиты / М.А. Гуревич // *Consilium Medicum*. 2006. № 3.
6. Кардиология (клинич. реком.) / Гл. ред.: Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. М., 2009.
7. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М., 2006.
8. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases* // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 1–28.
9. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the management of Patients With Acute Myocardial Infarction) // [Electronic resource] Mode of access: www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf.

Дата поступления: 26.02.2013 г.

Научная публикация

Рудой А.С., Бова А.А., Урываев А.М., Горустович А.Г.
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Клинический случай диагностики MASS-фенотипа

Резюме

енотипическая диагностика наследственных нарушений соединительной ткани осложнена многообразием изученных мутаций множества генов, а также стоимостью процедур. При этом разработаны подходы для фенотипической диагностики данных состояний, чувствительность и специфичность которых приближается к генотипической. В статье приведен клинический случай, где на основе фенотипической диагностики у пациента установлен марфаноподобный фенотип, что послужило поводом для назначения дополнительных обследований для диагностики таких угрожающих состояний, как расширение корня аорты и атрофический гастрит.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, расширение корня аорты, атрофический гастрит, MASS-фенотип, синдром Марфана, марфаноподобный фенотип, TGF- β , антагонисты рецепторов к ангиотензину, доксициклин.

Rudoy A.S., Bova A.A., Uryvaev A.M., Gorustovich A.G.
Case finding MASS-phenotype as variants Marfan-like syndrome

Abstract

Genotypic diagnosis of hereditary connective tissue disorders is complicated by the variety of mutations of many genes, as well as the cost of procedures. Thus developed approaches for phenotypic diagnosis, the sensitivity and specificity of which is close to the genotypic. The paper presents a clinical case, where on the basis of phenotypic diagnosis of the patient was set Marfan-like phenotype, which led to the appointment of additional tests for the diagnosis of such threatening conditions such as enlargement of the aortic root and atrophic gastritis.

Key words: inherited disorders of connective tissue, expansion of the aortic root, atrophic gastritis, MASS phenotype, Marfan syndrome, Marfan-like syndrome, TGF- β , angiotensin receptor antagonists, doxycycline.

Синдром Марфана (СМ) – наиболее распространенное ауто-сомно-доминантное (АД) заболевание из группы наследственных нарушений соединительной ткани (НСТ) с классическим менделевским наследованием (ОМIM 154700) [4], характеризующийся вариабельной пенетрантностью (СМ около 25–30%) [1] и экспрессивностью. Наиболее угрожающим состоянием для данной группы пациентов является расслаивающаяся аневризма аорты, TGF- β зависимый патогенез которой нами освещался впервые в более ранних обзорах на основании англоязычных литературных источников [7]. Согласно современным данным,

сердечно-сосудистый риск расслоения (диссекции) и разрыва аорты при СМ и близких ему состояниях (*overlap* или *Marfan-like* синдромов) составляет 1–2% от всех смертельных исходов в промышленно развитых странах, являясь причиной смерти в 50 тыс. случаев в год [15].

В Республике Беларусь отмечается положительная динамика операций по коррекции аневризм грудного отдела аорты. В 2011 проведено 110 вмешательств, в 2012 г. – 131, что примерно в два раза меньше на душу населения, чем в Европе. Одной из причин этого может быть низкая осведомленность практикующих врачей с проблемой эластолиза аорты при СМ и близких ему состояниях, а также отсутствие диспансерного наблюдения за данной группой пациентов.

С целью организации междисциплинарной дискуссии по исследованиям СМ и связанных с ним *Marfan-like* синдромов с 2007 года при Национальном институте сердца, легких и крови создана рабочая группа и работает Национальный фонд Марфана США [15]. Указанные мероприятия активизировали работу исследователей в двух направлениях: 1) разработка алгоритмов ранней доклинической диагностики СМ и *Marfan-like* синдромов, 2) поиск лекарственных средств, которые можно противопоставить развитию такого грозного состояния, как диссекция аорты [10].

В последнем случае, в подавляющем большинстве проводимых в настоящий момент исследований наиболее перспективными считаются антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) [10]. Интерес к АРА вызван не только снижением артериального давления – желаемым эффектом у пациентов с аневризмой аорты, но и, в большей степени, имеющимся антагонизмом TGF- β – одного из центральных звеньев патогенеза синдрома Марфана [11]. Предполагается, что анти-TGF- β терапевтическая стратегия способна предотвратить опасные для жизни проявления этих нарушений соединительной ткани. Клиническое исследование по изучению АРА уже завершено (в конце 2012 года), и к настоящему моменту ожидается публикация его результатов, которая должна добавить АРА в ряд рекомендуемых препаратов при данной патологии.

Необычным направлением коррекции является доксициклин – препарат, который может уменьшать активацию TGF- β , восстанавливая вазомоторную функцию, нормализуя жесткость аорты и предотвращая ослабление сосуда. Механизм действия доксициклина сходен с нейтрализующими антителами против матричных металлопротеиназ 2 и 9 (ММП-2, ММП-9) и объясняется увеличением экспрессии ингибиторов ММП по отношению к протеиназам. В опытах на мышинной модели СМ долгосрочное лечение доксициклином, неспецифическим ингибитором ММП, оказалось более эффективным, чем атенололом в предотвращении развития аневризмы аорты [8].

В отношении первого – профилактического – направления и, пожалуй, не менее важного, чем терапевтическая стратегия уже имеющегося заболевания, также достигнуты значительные результаты.

С учетом того что генотипическая диагностика СМ и *overlap* синдромов осложнена многообразием изученных мутаций множества генов (только к 2002 году уже было открыто более 337 уникальных мутаций в гене фибриллина 1 (FBN1), объясняющих плейотропность клинических проявлений болезни [16]), а также стоимости процедур, приоритетным направлением является разработка клинических критериев. К примеру, в настоящее время разработаны подходы для фенотипической диагностики данных состояний, чувствительность и специфичность которых приближается к генотипической диагностике.

Современные методы исследования мутаций по FBN1 показали специфичность пересмотренных международных клинических Гентских критериев СМ около 95–97% [13, 12]. В рамках данной пересмотренной нозологии тестирование FBN1 уже не является обязательным, что делает в ряде случаев выставле-

ние диагноза на основе фенотипической диагностики имеющегося ННСТ уже достаточным, в т. ч. для назначения дополнительного обследования и лечения.

В настоящее время проблема диагностики, лечения и профилактики наследственных нарушений (дисплазий) структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) является одной из самых сложных в медицинской науке и имеет междисциплинарный характер. В Российской Федерации разработаны рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» под руководством проф. Э.В. Земцовского, второй пересмотр которых готовится к опубликованию в апреле 2013 года.

К сожалению, в Республике Беларусь согласованные алгоритмы диагностики диспластических синдромов и фенотипов отсутствуют до настоящего времени! Указанное обстоятельство приводит к тому, что характерные внешние проявления системного вовлечения соединительной ткани остаются незамеченными, равно как и не оцененным остается риск возможных осложнений.

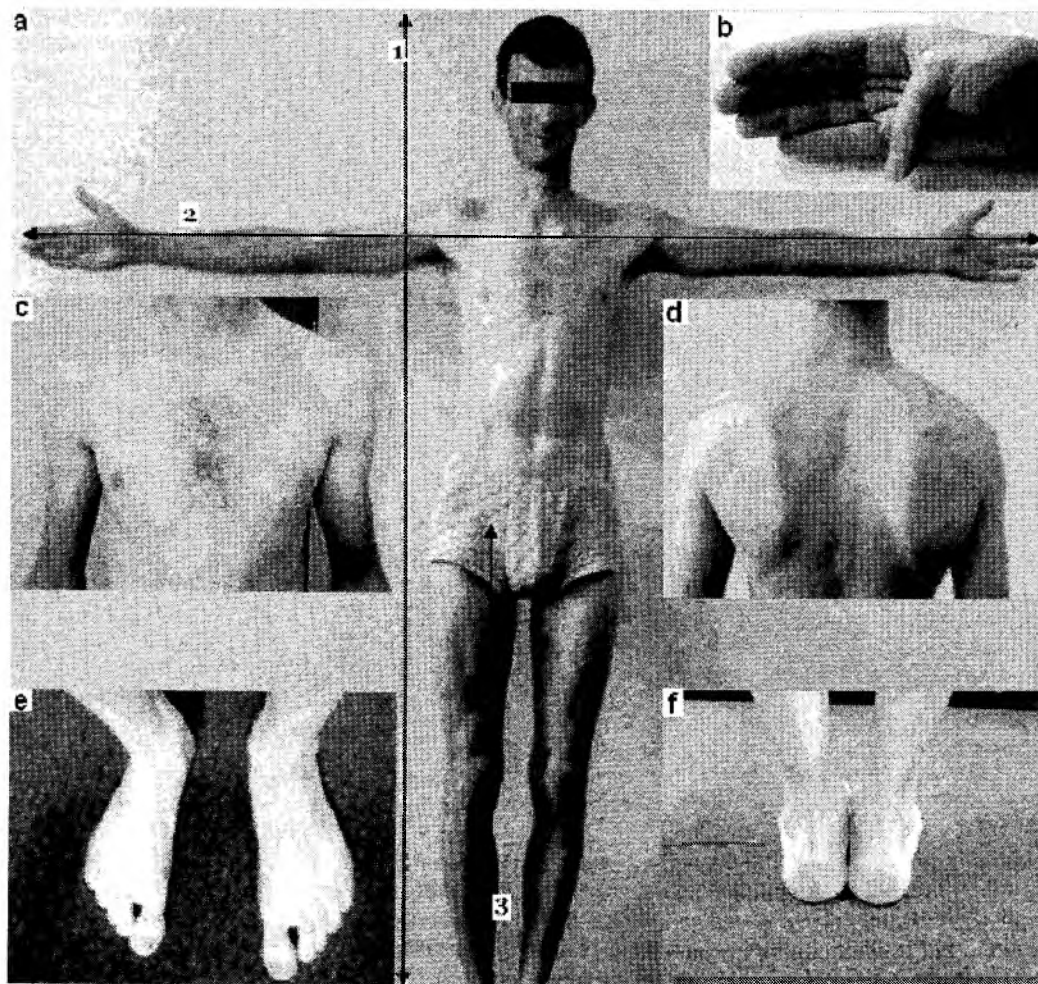
Представляется **клинический случай**. На кафедре военной терапии военно-медицинского факультета в УО «Белорусский государственный медицинский университет» обратился гражданин Республики Беларусь Н. призывного возраста с жалобами на дискомфорт в прекардиальной области, боли ко-

лющего характера, несвязанные с физическим и эмоциональным напряжением, периодическое беспокоящее чувство полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, и быструю насыщаемость (сытость).

Anamnesis morbi: вышеуказанные жалобы беспокоят последние полгода. Ранее на призывных комиссиях активных жалоб не предъявлял, стационарно не обследовался и не лечился (со слов Н., медицинские препараты вообще не принимает с 16 лет). Акцентирует внимание на отсутствии положительной динамики в наборе веса.

Anamnesis vitae: семейный анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания – простудные. Аллергоанамнез не отягощен. Родственники фенотипических особенностей не имеют.

Status praesens: общее состояние удовлетворительное, астеническое диспропорциональное телосложение – недостаточная масса тела (ИМТ = 17,8 кг/м²), долихостеномелия (рис. 1а), арахнодактилия (положительные симптомы Стейнберга (рис. 1б) и Уокера (симптом «запястья»)), лицевые дизморфии (долихоцефалия, гипоплазия скуловых костей, приросшая мочка уха) (рис. 1а), асимметрия шейно-плечевого контура, которая объясняется искривлением верхнего отдела позвоночника, деформацией VI–VII шейных позвонков и изменением рельефа мышц шеи и затылка; длинная шея (невозможность подбородком при-



Примечание: 1 – рост (Р), см; 2 – размах рук (РР), см; 3 – нижний сегмент (НС), см (определяется как расстояние от края лобкового симфиза в положении «стоя» до пола, а верхний сегмент – как Р–НС).

а – внешний вид: долихостеномелия (отношение верхний сегмент/нижний сегмент $\leq 0,86$ и размах рук/рост $> 1,05$), деформация костей черепа (гипоплазия скуловых костей, долихоцефалия, узкое «лицо»); **б** – арахнодактилия (симптом большого пальца); **с** – асимметричная грудная клетка; **д** – асимметричная лопатка; «высокий» сколиоз (в шейном отделе позвоночника); **е** – продольное плоскостопие; **ф** – медиальная ротация медиальной лодыжки

Рис. 1. Фенотип пациента Н. с признаками СВСТ

коснуться края грудины) и сколиоз в шейном отделе позвоночника («высокий» сколиоз) – при этом достаточно хорошо заметны расположение одного уха ниже другого (классический признак шейного сколиоза), асимметричная грудная клетка (рис. 1с), сколиоз в грудном отделе позвоночника (рис. 1d), асимметричная лопатка (рис. 1d'), продольное плоскостопие (рис. 1e), медиальная ротация медиальной лодыжки (рис. 1f).

Общее количество баллов системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ), согласно пересмотренным Гентским критериям (табл. 1), составило 9 баллов [5].

Таблица 1

Оценка признаков СВСТ (в баллах), согласно пересмотренным Гентским критериям диагностики синдрома Марфана

| Признак (количество баллов СВСТ) |
|---|
| 1. Симптом запястья и большого пальца (3) |
| 2. Симптом запястья или большого пальца (1) |
| 3. Килевидная деформация грудной клетки (2) |
| 4. Воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки (1) |
| 5. Вальгусная деформация стопы (2) |
| 6. Плоскостопие (1) |
| 7. Пневмоторакс (2) |
| 8. Эктазия твердой мозговой оболочки (2) |
| 9. Протрузия тазобедренного сустава (2) |
| 10. Пропалс митрального клапана (любой вид) (1) |
| 11. Уменьшенное отношение верхнего сегмента к нижнему и увеличенное отношение размаха рук к росту и нетяжелая степень сколиоза (1) |
| 12. Лицевые признаки (3 и более): долихоцефалия, экзофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия (1) |
| 13. Сколиоз или тораколюмбальный кифоз (1) |
| 14. Недоразгибание локтевого сустава (1) |
| 15. Кожные стрии (1) |
| 16. Миопия > 3 диоптрий (1) |

Примечание. Максимальное общее количество – 20 баллов; количество баллов > 7 свидетельствует о системном вовлечении соединительной ткани.

Обследование по системам: дыхание везикулярное, частота дыхания – 16/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, в 1-й и 5-й аускультативной точке выслушивается мезосистолический щелчок и поздний кратковременный систолический шум, проводящийся в левую подмышечную область; ЧСС – 78/мин, АД = 124/80 мм рт. ст. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, симметричный на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Миопия слабой степени.

Признаки вовлечения костно-мышечной системы: *арахнодактилия* диагностируется на основании «симптома большого пальца» – положителен, когда вся дистальная фаланга приведенного большого пальца выходит за ультнарную границу ладони независимо от того, достигается этот выход с помощью исследователя или без нее, – и «симптома запястья» – положителен, когда при охвате запястья кистью второй руки кончик большого пальца перекрывает весь ноготь пятого пальца; «высокий сколиоз» – хорошо заметна асимметрия шейно-плечевого контура, которая объясняется искривлением верхнего отдела позвоночника (классическим признаком шейного сколиоза является расположение одного уха ниже другого) и изменением рельефа мышц шеи и затылка, имеет место деформация костей лица; *асимметричная лопатка* представляет собой аномалию развития костей пояса верхних конечностей в виде косо восходящего в сравнении с горизонтальным в норме отхождения ости лопатки (*spina scapulae*) в ее средней трети (имеется внешняя асимметрия спины вследствие разной высоты стояния костных ориенти-

ров и соответствующей диспропорциональности в развитии мышц, выполняющих над- и подостные ямки лопатки (*fossa supraspinata et infraspinata scapulae*)).

С учетом вышеизложенного пациент нуждался в проведении дополнительных исследований для уточнения диагноза СМ и марфаноподобных состояний, т. н. *overlap* синдромов (марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип, MASS-фенотип, синдром Луиса–Дитца, синдром эктопии хрусталика и др.). Кроме того, это послужило поводом для назначения дополнительных методов исследования для исключения расширения корня аорты, атрофического гастрита как наиболее угрожающих состояний.

Аускультативные феномены со стороны сердца позволили предположить наличие у пациента пролапса митрального клапана (ПМК) с нарушением внутрисердечной гемодинамики – как вариант плейотропного проявления при ННСТ. Необходимо помнить, что отсутствие полного набора «Гентских критериев» СМ не снижает опасности развития осложнений, связанных с расслоением и разрывом аорты, хотя такие осложнения встречаются у пациентов с неполным набором критериев в более позднем возрасте [9]. Следовательно, все пациенты с марфаноидным габитусом имеют одинаковый риск развития вышеперечисленных осложнений.

Результаты дополнительных методов исследования: ЭКГ от 15.08.2012 г. – ритм синусовый, вертикальное положение ЗОС; ЧСС – 78 уд./мин. ЭхоКГ от 16.08.2012 АО: 30 мм; АОК: 22 мм; ЛП: 31 мм; МЖП: 1,0/1,4 см; ЗСЛЖ: 1,0/1,4 см; ЛЖ: 4,5/2,9 см; КДО: 92 мл; КСО: 32 мл; УО: 60 мл; ФВ: 65%; ПЖ: 22 мм. Индекс массы миокарда: 99,7 г/м².

Исследование в режиме Доплера (под контролем цветного картирования): среднее давление в ЛА: 7 мм рт. ст. МК: E = 0,9 м/сек, A = 0,56 м/сек. Время изволюм. сокращения 0,027 сек.; время изгнания ET = 0,213 сек.; время изволюм. расслабления ЛЖ 0,02 сек. Индекс ЭхоКГ: 0,22.

Особенности кровотока: скорость потока на АОК – 1,31 м/с с градиентом давления 6,9 мм рт. ст. Приклапанная регургитация на МК постоянного характера двумя потоками со скоростью 0,88 м/сек и градиентом регургитации 3,1 мм рт. ст. Регургитация на ТКК I–II степени со скоростью 2,2 м/сек и град. регургитации 19,5 мм рт. ст. Минимальная приклапанная регургитация на клапане ЛА со скоростью 0,69 м/сек и град. регургитации 1,9 мм рт. ст. Скорость потока на уровне клапана ЛА – 1,17 м/сек с градиентом давления 5,5 мм рт. ст. Диаметр ствола ЛА – 16,4 мм.

Другие особенности эхокардиограммы: пролабирование передней створки МК из апикальной четырехкамерной позиции 4,1–4,2 мм. После физнагрузки (20 приседаний) степень пролабирования увеличилась до 5,4 мм, глубина струи – до 15,9 мм. Аномально расположенная хорда в полости ЛЖ (поперечная срединная). Из апикальной четырехкамерной позиции: ЛП – 33,7 × 44 мм, ПП – 31,7 × 38,9 мм, ПЖ – 30,2 × 73,3 мм, ЛЖ – 46,8 × 86,7 мм. НПВ выдох – 15,8 мм, полностью спадается на вдохе. АО на уровне синусов Вальсальвы – 32,8 мм, в восходящем отделе – 24,8 мм, дуга АО – 23,6 мм, нисходящая часть АО – 23,1 мм, скорость потока – 1,54 м/сек с градиентом давления 9,5 мм рт. ст.

Заключение: АО без особенностей. Уплотнение передней створки МК, ПМК I степени с регургитацией I степени. Полости сердца не расширены, левое предсердие овальной (вытянутой по длиннику) форме. АРХ в полости ЛЖ. Регургитация на ТКК I–II степени функционального характера. Сократительная функция миокарда ЛЖ не нарушена. Зона перикарда без особенностей (рис. 2).

Согласно данным литературы [3] и научно-исследовательских работ [6], у пациентов с марфаноподобным состоянием чаще, чем в популяции, развивается фиброз подэпителиального пласта с развитием ранней атрофии слизистой оболочки желудка.

С целью ранней диагностики хронического атрофического гастрита пациенту выполнялась фиброгастроудоденоскопия (ФГДС) от 16.08.2012 г.: пищевод свободно проходим, в нижней трети слизистая с участками гиперемии. Кардия не смыкается, *слизистая желудка пролабирует в пищевод*. В желудке незначительное количество прозрачной жидкости, складки среднего калибра, слизистая розовая, эластичная, с участками гиперемии в антральном отделе. Привратник проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки правильной формы, слизистая бледно-розовая, эластичная, с очагами гиперемии. Постбульбарный отдел без особенностей, фатеров сосок не изменен.



Рис. 2. ЭХО-КС картина измененной геометрии предсердия (из апикальной четырехкамерной позиции)

Заключение: Гастроудоденит. Недостаточность кардии. Дистальный эзофагит. Не исключается ГПОД. Выполнена биопсия из постбульбарного отдела (1) и луковицы 12-перстной кишки (2), антрального отдела (3), тела (4) и дна желудка (5), кардиального отдела пищевода (6).

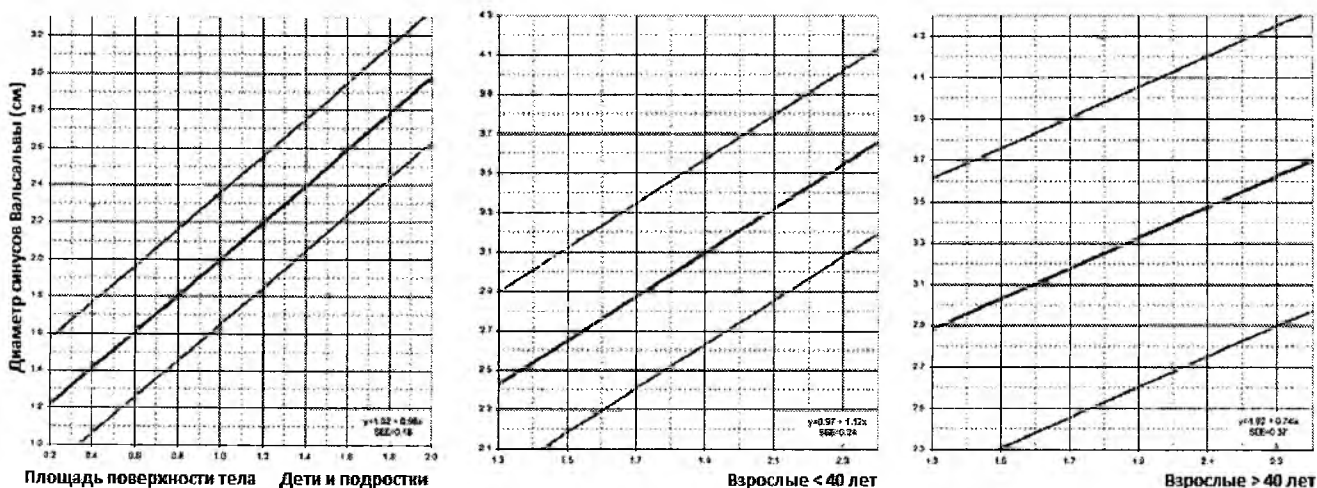
Морфологическое исследование биопсийного материала: 1–2) фрагменты слизистой 12-перстной кишки с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией стромы примесью единичных сегментоядерных лейкоцитов; 3) гастрит хронический, антральный, умеренный, малоактивный +, атрофия + и без кишечной метаплазии 0. Н.р. +; 4–5) хронический, слабовыраженный, малоактивный + фундальный гастрит и гастрит дна желудка, без атрофии 0 и без кишечной метаплазии 0. Н.р. +; 6) хронический слабо выраженный, малоактивный + гастрит кардиального отдела желудка, без атрофии 0 и без кишечной метаплазии 0. Н.р. +.

Решающим показателем для диагностики СМ является дилатация аорты/диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, превышающий установленный. Следует обратить внимание на то, что у пациентов с СМ дилатация аорты выставляется при более меньших значениях, чем в популяции, и может быть рассчитана по номограмме (рис. 3), рассчитанной М.Ж. Роман (1989), или по Z-критерию.

В данной клинической ситуации – при отсутствии четкого семейного анамнеза и неизвестном статусе FBN1 (синдром эктопии хрусталика исключен после осмотра окулистом) – диагностика СМ могла бы проходить по двум различным сценариям. Согласно последним Гентским критериям 2010 года, несомненный диагноз СМ позволено устанавливать как вариант:

- 1) невзирая на наличие или отсутствие системных признаков, при наличии уже только дилатации корня аорты (Z-показатель > 2 при условии стандартизации по возрасту и массе тела) или ее расслоения [13] и эктопии хрусталика,
- 2) при неизвестном (либо отрицательном) статусе FBN1 – при наличии только дилатации ($Z > 2$) или расслоения корня аорты, но при отсутствии эктопии хрусталика и с подтверждением – наличием достаточных системных данных, полученных в результате исследований (> 7 баллов).

Учитывая, что пациент не попадал ни под один из перечисленных вариантов (у пациента установлено пограничное расширение Ао на уровне синусов Вальсальвы), вопрос дифференциальной диагностики сводился к таким состояниям, как MASS-фенотип и синдром ПМК. Ниже представлен перечень состояний, которые следует диагностировать при отсутствии критериев, достаточных для диагностики СМ (табл. 2). Как видно из табл. 2,



Примечание. Согласно пересмотренным Гентским критериям диагностики СМ [2, 14], увеличение диаметра аорты устанавливается при значении Z-критерия ≥ 2 (старше 20 лет) и $Z \geq 3$ (моложе 20 лет). Расчет Z-критерия производится по формуле: $Z = D / \text{ППТ}$, где D – диаметр аорты, см; ППТ – площадь поверхности тела, м². Площадь поверхности тела определяется по формуле Du Bois and Du Bois (1916): $\text{ППТ} = 0,007184 \times H$ (рост, см) $^2 \times M$ (масса тела, кг) 0,725 . В нашем клиническом случае у пациента $\text{ППТ} = 0,007184 \times 185^2 \times 61^0,725 = 1,81 \text{ м}^2$, Z критерий = $3,28 / 1,81 = 1,81$. Еще один показатель, необходимый для анализа, – должный диаметр корня аорты, ДДКа (см). Для нашего пациента он составил: $\text{ДДКа} = 1,92 + 0,74 \times \text{ППТ} = 1,92 + 0,74 \times 1,81 = 3,25 \text{ см}$ (у пациента 3,28 см). Измерение диаметра проводят из поперечного ЭхоКГ-сечения в парастернальной позиции по длинной оси.

Рис. 3. Номограммы для оценки размеров корня аорты на уровне синусов Вальсальвы с учетом допустимых колебаний в зависимости от величины поверхности тела

границы между ними весьма условны, поскольку оба диагноза предполагают отсутствие значимого расширения аорты при наличии ПМК.

Таблица 2

Алгоритм диагностики состояний, близких СМ

| Синдром | Особые условия | Алгоритм |
|--|--|--|
| Вероятный синдром Марфана | До 20 лет, спорадическая или семейная мутация FBN1 | Z-критерий < 3,0 |
| Неспецифическое нарушение соединительной ткани | До 20 лет в отсутствие мутации FBN1 | СВСТ < 7 и/или Z-критерий < 3,0 |
| MASS-фенотип | Старше 20 лет | СВСТ ≥ 5 и/или показатель корня аорты Z < 2,0 |
| Синдром ПМК | Старше 20 лет | Сочетание ПМКс признаками СВСТ (количество баллов < 5) |

Высокая степень вовлеченности соединительной ткани (> 9 баллов), Z-критерий < 2, наличие ПМК, преимущественно вовлечение костных признаков ДСТ и отсутствие признаков вовлечения кожи (что исключало наличие синдрома гипермобильности суставов), миопия – все это позволило нам выставить диагноз MASS-фенотип. Это крайне редкое заболевание, акронимы которого предполагают наличие миопии, ПМК, пограничного (Z < 2) увеличения корня аорты, костных и кожных проявлений.

При наличии недостаточного уровня системного вовлечения и/или пограничного состояния показателей корня аорты (Z < 3), как в нашем случае (без доказанной мутации FBN1), авторы Гентских критериев впервые предлагают использовать термин «неспецифическое нарушение соединительных тканей» вплоть до того момента, когда последующий эхокардиографический анализ позволит выявить дилатацию корня аорты (Z > 3).

Таким образом, установлен **ОСНОВНОЙ** диагноз: Наследственное нарушение соединительной ткани – MASS-фенотип с признаками системного вовлечения соединительной ткани (> 9 баллов). Проплап митрального клапана (неклассический) I степени (4,1 мм) с нарушением внутрисердечной гемодинамики (регургитацией I степени). Изменение геометрии и формы левого предсердия с его дилатацией (33,7 × 44 мм). Аномально расположенная хорда в левом желудочке (поперечная срединная), Н0.

Осложнение: пограничное расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы, митральная регургитация I степени. **Сопутствующий:** Нейроциркуляторная астенция, с умеренно выраженными вегетососудистыми проявлениями. Хронический умеренно-выраженный хеликобактерный пангастрит с малой активностью, слабой атрофией антрального отдела, фаза нестойкой ремиссии. Постпрандиальный дистресс синдром. ГЭРБ, катаральный эзофагит. ГПОД.

Рекомендации больному: динамическое наблюдение кардиолога, гастроэнтеролога; общеукрепляющие процедуры, диета; прием препаратов для стимуляции коллагенообразования, влияния на обмен гликозаминогликанов, стабилизации минерального обмена; коррекции уровня свободных аминокислот в крови и биоэнергетического состояния организма. Реабилитационную медикаментозную терапию выполняют 1–3 раза/год, продолжительность курса – 1,5–2 мес. Перерыв между курсами не менее 2–2,5 мес. В схеме используется один из препаратов каждого направления (в обязательном порядке из стимуляторов коллагенообразования), при повторных курсах препараты меняются.

Примерная схема метаболической терапии: аскорбиновая кислота (в коктейле с молоком, йогуртом – до 4 г/сут.); препараты глюкозаминсульфата – по 1,5 г 1 раз/сут. за едой в течение 1,5 месяца; препараты хондроитинсульфата по 1,5–2,0 г за

едой в теч. 2 мес., янтарная кислота (в капсуле 100 мг) – по 1–2 капс. 2 раза/сут., курс – 3 нед.; карнитина хлорид, 20%-й раствор – по 1 ч. л. 3 раза/сут. после еды; курс – 1 месяц; витаминно-минеральные комплексы курсами в 1 мес.; БАДы, содержащие L-лизин, 2 раза/сут.; курс – 1 мес.; токоферола ацетат 400–800 МЕ/сут.; курс – 3 нед.; широко используются препараты магния.

Отдельным этапом рекомендованы проведение эрадикации инфекции *H. pylori* и фармакотерапия, основанная на применении антисекреторных средств, антацидов и прокинетики. В обязательном порядке назначены контрольные прохождения ЭХО-КГ исследования с мониторингом АО на уровне синусов Вальсальвы и ФГДС с забором биопсионного материала для оценки в динамике дисрегенераторно-дистрофических изменений СОЖ.

Вывод: данный клинический случай подтверждает слабую осведомленность врачей различных специальностей с клиническими проявлениями, критериями диагностики и возможными осложнениями СМ и *Marfan-like* состояний. Пациент Н. проходил медицинские осмотры при приписке к призывному участку, при поступлении и в период обучения в высшем учебном заведении. При этом никто из врачей-специалистов не обратил должного внимания на фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани и не направил пациента на дополнительные исследования для уточнения диагноза. Хотя знание диспластических фенотипов и признаков системных нарушений соединительной ткани является достаточным для правильных тактических действий в отношении данных пациентов.

Литература

1. Генетика человека // Методы изучения генетики человека. Генетический метод. [Электронный ресурс] Точка доступа: <http://www.renosconnection.com/genetics/1/page19.html>. Дата доступа: 30.08.2012.
2. Гентские критерии диагностики синдрома Марфана / Редкол.: Э.В. Земцовский [и др.]; Лаборатория соединительнотканых дисплазий ФЦ СКИЗ им. В.А. Алмазова. СПб., 2011. 27 с.
3. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руков. для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. СПб.: ЭЛБИ, 2009. 714 с.
4. Национальный Центр по вопросам биотехнологической информации // [Электронный ресурс] Точка доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Дата доступа: 30.08.2012.
5. Пересмотренные Гентские критерии диагностики синдрома Марфана / Редкол.: Э.В. Земцовский [и др.]; Лаборатория соединительнотканых дисплазий ФЦ СКИЗ им. В.А. Алмазова. СПб., 2011. 27 с.
6. Рудой, А.С. Заболевание верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения): автореф. дисс. ... док. мед. наук / А.С. Рудой. СПб., 2010. 49 с.
7. Рудой, А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани / А.С. Рудой // Артер. гипертенз. 2009. Т. 15, № 2. С. 23–26.
8. Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 / A. Chung [et al.] // Circ. Res. 2008. Vol. 102. P. e73–85.
9. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands / L. Faivre [et al.] // J. Med. Genet. 2008. Vol. 45. P. 384–390.
10. Losartan in Marfan Syndrome – Beyond Blood Pressure Lowering / J.P. Habashi [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 1759–1764.
11. Lavoie P. et al. // J. Hypertens. 2005. Vol. 23. P. 1895. [PubMed: 16148614].
12. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome / B. Loeys [et al.] // Hum. Mutat. 2004. Vol. 24. P. 140–146.
13. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome / B. Loeys [et al.] // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. P. 2447–2454.
14. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B. L. Loeys [et al.] // J. Med. Genetics. 2010. Vol. 47, № 77. P. 476–485.
15. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders / G. Pearson [et al.] // Circulation. 2008. Vol. 118. P. 785–791.
16. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies / P. Robinson [et al.] // Hum. Mut. 2002. Vol. 20. P. 153–161.

Дата поступления: 04.03.2013 г.



Рис. 5. Алгоритм диагностики МВ у взрослых пациентов с бронхоэктазами

заболевания мочевыводящих путей, ребенку проводились потовый тест и генетическое исследование; установлен диагноз муковисцидоз. До 2009 г. пациентка практически не болела, росла и развивалась нормально, посещала детский сад и школу, никакого лечения по поводу МВ не принимала. В 2009 и 2012 гг. перенесла правостороннюю пневмонию.

Сопутствующие заболевания: эрозивный дуоденит. В 2012 г. в связи с атипичным течением заболевания повторно выполнены потовый тест и генетическое исследование. Уровень хлоридов в секрете потовых желез составил 80 ммоль/л (положительный тест), по данным генетического исследования: гетерозиготный компаунд по мутации протяженной делеции (редкая неидентифицированная мутация) и мутации $\Delta F508$.

Общее состояние пациентки при поступлении удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, нормального питания. ИМТ = 20,0 кг/м². Кожные покровы нормальной окраски, деформаций пальцевых фаланг, ногтевых пластин, искривлений позвоночника нет. Грудная клетка обычной формы. При аускультации везикулярное дыхание, единичные сухие хрипы в средних и нижних отделах легких. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги. В общем анализе крови отмечается повышение СОЭ до 46 мм/ч, биохимический анализ крови в норме. ЭКГ без патологии. Данные исследования функции внешнего дыхания: ЖЕЛ – 95%, ОФВ₁ – 95%, МОС₂₅ – 91%, МОС₅₀ – 100%, МОС₇₅ – 99%.

При бактериологическом исследовании мокроты выделен *Staph. aureus* (10⁵). На рентгенограммах органов грудной клетки, выполненных в динамике, определяется появление, а затем постепенное рассасывание воспалительной инфильтрации в обоих легких. Правый корень фиброзно уплотнен. Справа участок фиброзно-ячеистой трансформации легочного рисунка. По данным компьютерной томографии определяются бронхоэктазы средней доли правого легкого, фиброзные изменения S4, S5 правого легкого.

При бронхологическом обследовании – двусторонний диффузный гнойно-катаральный эндобронхит II степени. По данным УЗИ органов брюшной полости – гепатоспленомегалия.

В результате проведенной антибактериальной терапии инфильтрация в легких исчезла. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана под наблюдение участкового терапевта с диагнозом: Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония. Муковисцидоз, смешанная форма. ДН 0.

Таким образом, у пациентки при наличии гетерозиготного носительства редкой мутации и распространенной мутации

$\Delta F508$ гена муковисцидоза заболевание в детском возрасте протекало практически бессимптомно. В возрасте 17,5 года основные клинические изменения выявились лишь при углубленном обследовании.

Заключение

Проведенное исследование показывает, что в связи со схожестью клинической симптоматики хронических воспалительных заболеваний легких, сопровождающихся наличием бронхоэктазов, диагностика МВ у взрослых остается сложной проблемой. Врачам-терапевтам и пульмонологам необходимо помнить о возможности легких и стертых форм МВ у молодых людей. При наличии бронхоэктазов следует иметь в виду необходимость проведения дифференциальной диагностики с МВ.

Внедрение в практику разработанного алгоритма диагностики МВ у взрослых будет способствовать повышению уровня дифференциальной диагностики хронических воспалительных заболеваний легких.

Литература

- Капранов, Н.И. Актуальные проблемы диагностики и лечения муковисцидоза / Н.И. Капранов // Матер. 6-го Нац. конгресса по муковисцидозу. СПб., 2003. С. 1–13.
- Капранов, Н.И. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская // Пульмонология. 1997. № 4. С. 7–17.
- Павлов, Г.В. Муковисцидоз от детского возраста до взрослого / Г.В. Павлов, В.И. Шилко. Екатеринбург, 1992. 156 с.

Метельский С.М., Бова А.А.

432-й Главный военный клинический медицинский центр; Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Информативность вопросника САТ в оценке функционального состояния больных ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), занимавшая 6-е место по числу смертей в 1990 г., к 2020 году выйдет на 3-е, а к 2030 – на 4-е место среди причин

смерти [1]. ХОБЛ является едва ли не единственной болезнью, при которой смертность вплоть до настоящего времени продолжает увеличиваться.

В апреле 2010 года в Москве на Национальном конгрессе по заболеваниям органов дыхания представлена адаптированная русскоязычная версия нового вопросника для больных ХОБЛ, получившая название «CAT-тест» (COPD Assessment Test). Данный тест создавался под руководством P.W. Jones, профессора пульмонологии Университета святого Георгия (Лондон, Великобритания).

По результатам проведенных исследований, CAT-тест уже рекомендовал себя надежным инструментом оценки качества жизни у больных ХОБЛ для использования в рутинной практике. Этот тест позволяет улучшить взаимодействие врача с пациентом и оптимизировать терапию ХОБЛ. Тест отличается простотой заполнения и возможностью использования в разных странах мира на разных языках [5]. Подтверждением и следствием сказанного является включение CAT-теста в новую редакцию международного руководства «Глобальная инициатива по ХОБЛ», опубликованную в конце 2011 года (GOLD 2011) [1].

Вопросник CAT состоит из восьми рубрик. Они охватывают такие аспекты, как кашель, отделение мокроты, затруднение дыхания, одышка, ограничение активности, уверенность, сон и энергичность. В результате тест дает полную картину того, какое влияние ХОБЛ оказывает на конкретного пациента. Благодаря этому врач сможет вести с ним предметный разговор о заболевании и назначать оптимальное лечение.

Цель исследования: определение возможностей CAT-теста в оценке степени тяжести, прогноза и выбора лечебной тактики у больных ХОБЛ различной степени тяжести.

Материал и методы исследования

В пульмонологическом отделении (с палатами для лечения аллергологических больных) 432 ГКМЦ в период 2010–2012 годы, проведено комплексное обследование 54 мужчин, больных ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ подтвержден стандартными клиническими и инструментальными методами. Во всех случаях отношение постбронходилатационного ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ) оказалось меньше 0,7. В табл. 1 представлено распределение больных по степеням тяжести ограничения скорости воздушно-го потока.

Таблица 1

Распределение обследованных пациентов с ХОБЛ по степени нарушения ФВД

| Степень нарушения ФВД | ОФВ ₁ , % от должного | Число больных, n | ОФВ ₁ , % должн. |
|--|----------------------------------|------------------|-----------------------------|
| GOLD 1 (легкая бронхообструкция) | ≥ 80% | 4 | 84,8 ± 4,5 |
| GOLD 2 (умеренная бронхообструкция) | 50% ≤ ОФВ ₁ < 80% | 22 | 61,0 ± 1,8 |
| GOLD 3 (тяжелая бронхообструкция) | 30% ≤ ОФВ ₁ < 50% | 19 | 41,3 ± 1,2 |
| GOLD 4 (крайне тяжелая бронхообструкция) | < 30% | 9 | 23,8 ± 1,5 |

Всем больным проведен стандартный тест с 6-минутной ходьбой [4], оценена степень одышки по модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) [3] и тестирование по вопроснику CAT. Исследование ФВД проводилось по стандартной методике [2] на спирографе отечественного производства «МАС-1» («УНИТЕХПРОМ», Белгос-университет) с установленными программами «ХОБЛ-монитор», «CAT-тест».

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 2 представлено сопоставление анамнестических, клинических данных обследованных пациентов и результатов тестирования с применением mMRC и CAT-теста.

Таблица 2

Результаты тестирования больных ХОБЛ

| Степень бронхообструкции | Возраст больных, лет | Анамнез болезни, годы | Тест с 6-мин. ходьбой, % от должного | mMRC | CAT |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|-------------|------------|
| GOLD 1 | 65,0 ± 4,0 | 13,8 ± 6,4 | 95,8 ± 8,4 | 1,5 ± 0,5 | 15,5 ± 2,7 |
| GOLD 2 | 69,0 ± 2,6 | 13,4 ± 3,5 | 79,1 ± 4,5** | 2,0 ± 0,2** | 20,6 ± 1,5 |
| GOLD 3 | 75,0 ± 2,1 | 14,1 ± 2,9 | 75,9 ± 6,6 | 2,4 ± 0,2 | 20,4 ± 2,0 |
| GOLD 4 | 73,7 ± 1,8* | 17,9 ± 3,8 | 56,0 ± 9,7* | 2,9 ± 0,3* | 22,7 ± 2,2 |

* p₁₋₄ < 0,05; ** p₂₋₄ < 0,05.

Представленные в табл. 2 результаты свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования ХОБЛ, сопровождающегося увеличением степени бронхиальной обструкции, показатели теста с 6-минутной ходьбой снижаются, а значения mMRC и CAT неуклонно растут, отражая нарушение качества жизни и функционального состояния больных ХОБЛ при более выраженной степени нарушения ФВД.

При анализе результатов тестирования по вопроснику CAT статистически достоверных различий в группах не выявлено (p > 0,05). Однако корреляционный анализ, проведенный между значениями mMRC и CAT, показал, что между ними существует прямая корреляционная связь, близкая к сильной (r = 0,67) (рис. 1).

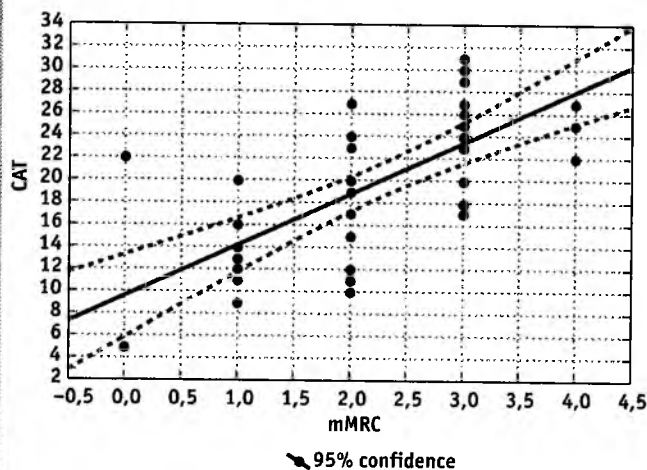


Рис. 1. Корреляционный анализ

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о высокой информационной ценности тестирования больных ХОБЛ по вопроснику CAT в оценке качества жизни и функционального состояния больных ХОБЛ.

Широкое внедрение теста CAT в протокол исследования ФВД на спирографах отечественного производства «МАС» («УНИТЕХПРОМ») существенно расширяет получаемую информацию о состоянии больного ХОБЛ и способствует ведению данных больных в соответствии с современными международными стандартами.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 года) / Перев. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Росс. респират. общ., 2012. 80 с.

2. Давыдыенко, С.В. Исследование функции внешнего дыхания / С.В. Давыдыенко, А.А. Бова. Минск, 2003. 63 с.
3. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Bestall [et al.] // Thorax. 1999. Vol. 54. P. 581–586.
4. ATS Statement Guidelines for the six-minute walk-test / J.W. Chu [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166. P. 111–117.
5. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P.W. Jones [et al.] // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 34. P. 648–654.

Панкратова Ю.Ю., Ландюк М.М., Горбачевич Д.С.,
Иванова Ж.С., Крючкова А.М., Дударева Н.И.
Белорусский государственный медицинский университет;
10-я городская клиническая больница, г. Минск

Использование опросников в оценке клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких

Во всем мире проблеме хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) уделяется огромное внимание. Это связано со значительной распространенностью заболевания, отсутствием эффективных методов лечения и высокой смертностью.

Для оценки степени тяжести заболевания, риска развития осложнений и летального исхода рабочей группой GOLD в 2011 году предложена новая классификация ХОБЛ [1]. Предлагается учитывать скоростные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) – $ОФВ_1(\%)$, $ОФВ_1(\%)/ФЖЕЛ$; частоту обострений заболевания, клинические проявления. Для оценки симптомов ХОБЛ рекомендуется использовать опросники MRC или CAT.

Цель исследования: определить возможность использования опросников MRC, CAT, а также ВАШ в оценке клинических проявлений ХОБЛ у пациентов, обратившихся в 10-ю городскую клиническую больницу (г. Минск).

Задачи исследования: 1) оценить взаимозаменяемость опросников MRC и CAT; 2) оценить способность пациентов правильно отвечать на вопросы анкет; 3) оценить возможность использования визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки одышки и кашля как альтернативы опросникам MRC и CAT.

Материалы и методы

В исследование включены 19 пациентов с ХОБЛ (16 мужчин и 3 женщины). Установлены следующие значимые факторы риска заболевания: вдыхание производственной пыли и курение – 10 чел., курение и инфекция – 5 чел., инфекция – 4 чел. У всех пациентов на момент обследования исключался туберкулез органов дыхания. Средний возраст составил $63,2 \pm 9,3$ года.

Обследуемые отвечали на вопросы анкет MRC и CAT, оценивали выраженность кашля и одышки при помощи ВАШ. Анкетирование осуществлялось при выписке из отделений аллергологии, пульмонологии и при плановом обращении пациентов в КДО 10-й ГКБ. Для оценки тяжести обструкции выполнялся бронходилатационный тест с беротеком. По результатам теста 15 пациентов отнесены к группе GOLD III, а четверо вошли в группу GOLD IV.

Статистический анализ проводился с использованием SPSS Statistics 17.0. Вычислялись средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (s), средняя ошибка квадратичного отклонения (m). Проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r). Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

Корреляционный анализ выявил прямую положительную связь между итоговыми баллами MRC и CAT ($r = 0,531$; $p < 0,05$). Закономерно наиболее сильная корреляционная связь выявлена между значениями MRC и баллами CAT, отражающими одышку. Лишь в одном случае отмечено несоответствие полученных результатов (MRC = 1; CAT = 20).

Всем пациентам объяснялись особенности анкет. Справились с опросниками самостоятельно – 31,6%, допускали смысловые ошибки – 21,0%, уточняли и адекватно ответили – 5,3%, отказались отвечать самостоятельно (потребовали чтения вопросов вслух) – 42,1% обследуемых. Чем старше пациент, тем больше времени требовалось для анкетирования и чаще – помощь медработника.

Все опрашиваемые ошибочно отметили более одного значения в опроснике MRC (что в целом не повлияло на результаты опроса). При этом все пациенты справились с опросником CAT.

Оценка выраженности кашля и одышки при помощи ВАШ осуществлялась у 14 пациентов. Выявлена корреляционная связь между суммарным количеством баллов шкалы MRS и ВАШ (одышка) ($r = 0,598$; $p < 0,05$). Также выявлена взаимосвязь между значением ВАШ (одышка) и баллами, полученными при ответе на вопросы 4, 6, 8 (соответствующими одышке) опросника CAT ($r_1 = 0,562$, $r_2 = 0,556$, $r_3 = 0,631$ соответственно; $p < 0,05$).

Количество госпитализаций за год как показатель тяжести заболевания закономерно коррелировало со значениями ВАШ (одышка) ($r = 0,573$; $p < 0,05$). Это подтверждает превалирующее значение одышки над кашлем и продукцией мокроты как критерия тяжести ХОБЛ, критерия обострения заболевания и необходимости для пациента обратиться за медицинской помощью.

Выводы

1. Опросники MRC и CAT являются взаимозаменяемыми.
2. Лишь третья часть пациентов самостоятельно справилась с заполнением опросников.
3. У пациентов старшей возрастной группы оценка одышки по ВАШ может быть использована как альтернатива опроснику MRC.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 года. Справочное медицинское издание. 80 с.

Порахонько Н.А., Лаптева И.М.
РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск

Роль сосудистого компонента в ремоделировании дыхательных путей при тяжелой астме и хронической обструктивной болезни легких

Дыхательные пути (ДП) покрывает псевдослойный реснитчатый эпителий. Эпителиальный слой покоится на базальной мембране, состоящей из двух слоев: базальной пластинки (*lamina propria*) и ретикулярной пластинки (*lamina reticularis*) из коллагеновых фибрилл, которые связаны с глад-